
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

№ 3 (92)
(липень - вересень)

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. Савицкий, 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. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Рєгеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковский (Київ)

Адреса редакції

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

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 21.09.2021 р.. Підписано до друку 24.09.2021 р Формат 70×108/164
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 616.98:582.281.21-06:616.98:578.834COVID-19

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593302>

*A. I. Savchuk^{1,2}, B. Yu. Ilyina-Stohnienko¹, B. P. Gaidey¹, M. B. Pilypyuk³,
T. V. Bandash³, L. K. Boshkova³, O. V. Pronina³*

ВИПАДОК МУКОРМИКОЗУ ПРИДАТКОВИХ ПАЗУХ НОСА У ПАЦІЄНТКИ З ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19

¹Одеський національний медичний університет;

²Одеська міська клінічна інфекційна лікарня;

³Одеська міська клінічна лікарня № 11

Савчук А. І. ORCID 0000-0002-9759- 2916

Гайдей В. Р. ORCID 0000-0003-0730- 2936

Пронина О. В. ORCID 0000-0002-5911-2608

Бошкова Л. К. ORCID 0000-0001-6688 -8215

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

Пилипюк М. В. ORCID 0000-0002-1264-8635

Бандаш Т. В. ORCID 0000-0003-221-6250

Summary. Savchuk A. I., Ilyina-Stohnienko V. Y., Gaidey V. R., Pilypyuk M. V., Bandash T. V., Boshkova L. K., Pronina O. V. **A CASE OF MUCORMYCOSIS OF THE PARANASAL SINUSES IN A PATIENT WITH COVID-19 INFECTION.** - *Odessa National Medical University; Odessa City Clinical Infectious Diseases Hospital; Odessa City Clinical Hospital № 11; e-mail:* A clinical case of COVID-19 infection complicated by the development of mucormycosis of the paranasal sinuses in a patient with concomitant chronic pathology (hypertension, diabetes, obesity, coronary heart disease) was described. The use of tocilizumab in therapy and a long course of dexamethasone led to a decrease in immunity against the background of metabolic disorders that existed in the patient before the disease. These factors contributed to the accession of generalized bacterial-fungal infection with lesions of the paranasal sinuses and subsequent generalization with sepsis. Prolonged therapy with broad-spectrum antibiotics and antifungal drugs, surgery to rehabilitate the primary focus were ineffective.

Key words: COVID-19 infection, mucormycosis.

Реферат. Савчук А. И., Ильина-Стогнієнко В. Ю., Гайдей В. Р., Пилипюк М. В., Бандаш Т. В., Бошкова Л. К., Пронина О. В. **СЛУЧАЙ МУКОРМИКОЗА ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА У ПАЦИЕНТКИ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.** Приведено описание клинического случая инфекции COVID-19, осложнившейся развитием мукормикоза придаточных пазух носа у пациентки на фоне сопутствующей хронической патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца). Использование в терапии тоцилизумаба и длительный курс дексаметазона привели к снижению иммунитета на фоне нарушения обмена веществ, который существовал у пациентки до болезни. Эти факторы способствовали присоединению генерализованной бактериально-грибковой инфекции с поражением придаточных пазух и последующей генерализацией с выходом в сепсис.

Длительная терапия антибиотиками широкого спектра действия и противогрибковыми препаратами, оперативное вмешательство с целью санации первичного очага были неэффективными.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, мукомикоз.

Реферат. Савчук А. І., Ільїна-Стогнієнко В. Ю., Гайдей В. Р., Пилипюк М. В., Бандаш Т. В., Бошкова Л. К., Проніна О. В. **ВИПАДОК МУКОРМІКОЗУ ПРИДАТКОВИХ ПАЗУХ НОСА У ПАЦІЄНТКИ З ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19.**

Наведений опис клінічного випадку інфекції COVID-19, що ускладнилася розвитком мукомікозу придаткових пазух носа у пацієнтки на тлі супутньої хронічної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця). Використання в терапії тоцілізумабу і тривалий курс дексаметазону привели до зниження імунітету на тлі порушення обміну речовин, яке існувало у пацієнтки до хвороби. Ці фактори сприяли приєднанню генералізованої бактеріально-грибкової інфекції з ураженням придаткових пазух і подальшою генералізацією з вихідом в сепсис. Тривала терапія антибіотиками широкого спектра дії і протигрибковими препаратами, оперативне втручання з метою санації первинного вогнища були неефективними.

Ключові слова: інфекція COVID-19, мукомікоз.

Мукомікоз - мікоз, що викликається нижчими грибами мукоміцетами. Збудники мукомікозу широко поширені в навколишньому середовищі: в ґрунті, харчових продуктах і відходах, схильних до гниття. До захворювання на мукомікоз привертають увагу імуносупресивні стани внаслідок тривалого застосування глюкокортикоїдів і імунодепресантів [3]; у онкогематологічних хворих він посідає 3-є місце серед інвазивних мікозів після кандидозу і аспергилеми [2, 8]. Найчастіше вражаються додаткові пазухи носа, легені, шкіра і слизова. Можливо також розвиток дисемінованого процесу [8]. Летальність при генералізованому процесі може досягати 70-95% [2, 8].

Одним з патогенетичних механізмів ураження легень при COVID-19 є активація імунної системи з масованим викидом інтерлейкіну-6, так званий «цитокіновий шторм». Для купірування цього стану в практиці широко використовують глюкокортикоїди (дексаметазон, преднізолон, метилпреднізолон) і терапію моноклональними антитілами, що призводить до глибокої і тривалої імуносупресії. В зв'язку з цим підвищується ризик розвитку сепсису і грибкових уражень внутрішніх органів.

У літературних джерелах описуються численні випадки мукомікозу у хворих з COVID-19 в Індії [5], викликаних штамом вірусу з подвійною мутацією S-білка. Захворювання відрізняється високою контагіозністю і більш агресивним перебігом зі швидким розвитком дихальної недостатності, в порівнянні з інфекцією, викликану "Уханьским" штамом. Особливою вагою відрізняється перебіг захворювання у хворих на цукровий діабет. У літературі описані поодинокі випадки мукомікозу у пацієнтів з інфекцією COVID-19 [4-7].

Наводимо опис клінічного випадку інфекції COVID-19, що ускладнилася розвитком мукомікозу.

Хвора Ш., 1949 року народження, 07.04.2021 року госпіталізована у 10 відділення Одеської міської клінічної інфекційної лікарні.

Пацієнтка Ш., 1949 року народження (історія хвороби № 1972), надійшла в 10-е відділення Одеської міської клінічної інфекційної лікарні 07.04. 2021 року зі скаргами на загальну слабкість, кашель, лихоманку, відчуття браку повітря.

Захворіла 03.04.2021 року, коли підвищилася температура до 38°C, з'явилася слабкість, біль в суглобах і м'язах. Спостерігалася сімейним лікарем, приймала жарознижуючі. 07.04.2021 року з'явилася задишка при фізичному навантаженні, в зв'язку з чим була проведена комп'ютерна томографія органів грудної клітини, узятий назофарінгеальний мазок для дослідження на COVID-19 методом ПЛР. На отриманих томограмах у всіх відділах обох легень визначалися вогнища ущільнення по типу "листового скла". Обсяг ураження становив 70%. У назофарінгеальному мазку виявлена

РНК коронавірусу SARS-Cov-2 (збудника COVID-19).

З анамнезу відомо, що хвора страждає на ІХС, гіпертонічну хворобу II ступеня, має ожиріння III ступеня.

Стан на момент надходження розцінювався як важкий за рахунок дихальної недостатності. Відзначалася задишка при фізичному навантаженні до 22-24 в 1 хвилину, температура 37,8°C, сатурація 96% без кисневої підтримки. Шкірні покриви і видимі слизові рожеві, без ціанозу. Аускультативно в легенях вислухувалось жорстке дихання, різко ослаблене нижче кута лопатки з обох сторін. На тлі ослабленого дихання визначалася крепітація.

Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, пульс слабкого наповнення, АТ 120/80 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний, симптомів подразнення очеревини немає.

Обстежена: загальний аналіз крові, в якому відзначався помірний паличкоядерних зрушення вліво і прискорена ШОЕ. Гострофазові показники запалення підвищені, глюкоза 7,5 ммоль/л; сечовина 9.2 ммоль/л; креатинін 99 ммоль/л; помірно виражений цитолітичний синдром (АЛТ - 1,5 ммоль/л).

На ЕКГ (08.04., 13.04., 23.04., 27.04., 03.05.) – синусовий ритм, дифузні зміни міокарда, уповільнення процесів реполяризації міокарда. Кардіосклероз. Гіпертрофія лівого шлуночка. Порушення внутрішньосерцевої провідності. В динаміці відзначалися високі показники глюкози крові до 14,2 ммоль/л, хоча, зі слів пацієнтки, до захворювання вона не страждала на цукровий діабет.

Діагноз: ГРЗ COVID-19, викликане вірусом SARS-Cov-2 (ПЛР +), важкий перебіг. Двостороння полісегментарна пневмонія, ДН.

Згідно з Протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом МОЗ України № 762 від 02.04.2020 року, проводилася антибактеріальна, дезінтоксикаційна, антикоагулянтна, протизапальна терапія дексаметазоном з розрахунку 0,5 мг / кг / сут.

Незважаючи на проведення лікування, стан пацієнтки початок прогресивно погіршуватися: наростала дихальна недостатність, почала прогресивно знижуватися сатурація і 13.04.2021 хвора була переведена на кисневу подушку, введено 200 мг тоцілізумабу. Стан хворої стабілізувався, перебувала на кисневому потоці 10 Л/хв. Однак 16.04.2021 пацієнтка почала скаржитися на головний біль і зниження гостроти слуху. 18.04.2021 з'явилася асиметрія обличчя: згладження носо-губної складки зліва і опущення кута рота зліва. 19.04.2021 і 21.04.2021 хвора була оглянута невропатологом, який поставив діагноз: Дисциркуляторна енцефалопатія II з ліквородинамічними порушеннями.

Надалі відзначалося підвищення сатурації, і з 23.04. 2021 хвора була переведена на самостійне дихання. З 24.04.2021 з'явився птоз лівого повіку, потім приєднався екзофтальм. Повторно оглянута невропатологом, діагностований вторинний неврит лицьового нерва. Також пацієнтка повторно оглядалася офтальмологом і отоларингологом. Проводилася судинна терапія препаратами Л-лізину есцинат, цераксон, актовегін з незначною позитивною динамікою. Також призначались наступні препарати:

- per os: брілінта (90 мг*2 р.), медформін (850 мг*2 р), ацекор кардіо 100 мг, парацетамол (0,5*3 р), нольпаза 40 мг, амброксол сироп (1*2 р);
- в/в: актемра 200 мг (13.04), L- лізін 5,0, ксілат 100,0, реосорбілакт 100,0, аскорбінова кислота 5% 5,0, інфулган 100,0, левофлоксацин (100,0*2 р), дексаметазон (4 мг/2 р), лінезолід (300,0*2 р), нейроцитін 100,0, осетрон 2,0, актовегін 6,0, нейроксон 100,0;
- в/м: вітаксон 2,0, ревмоксікам (1,5*1 р), цефтум (1,0*2 р);
- в/ш: фраксіпарін (0,3*2 р), клексан (0,4*2 р).

Киснева терапія.

На КТ придаткових пазух носа відзначалися явища пансинусита. Пацієнтка була виписана зі стаціонару на 40-й день (12.05.21 р.) з позитивною динамікою на санаторно-курортне лікування.

Діагноз: гостра респіраторна хвороба COVID-19, викликана вірусом SARS-CoV-2 (ПЛР РНК + позитивний), тяжкий перебіг. Двобічна полісегментарна пневмонія. Гострий не Q передньо поширений інфаркт міокарда від 20-23.04. ІХС, ДКС, ГХ 2 ст, II ст. Ризик 3. СН II Б. Вперше виявлений цукровий діабет II типу. Ожиріння II ступеня.

13.05-22.05.21 р. – санаторно-курортне лікування в санаторії «Сартус», м. Одеса.

22-05. – 27.05. 21 р. – госпіталізована в неврологічне відділення Одеської міської клінічної лікарні № 1 зі скаргами на слабкість у правих кінцівках.

Неврологічний статус при надходженні у відділення: свідомість загальмована, астенозована. Очні щілини D>S (ліва щілина повністю закрита, зіниці D=S, фото реакції зправа уповільнені, зліва – відсутні, екзофтальм зліва). Офтальмодинаміка зліва повністю відсутня. Злегка згладжена права носо-губна складка. Язик по середній лінії, ковтання, фонація не порушені. Тригемінальні точки при пальпації безболісні. Сухожилльні і періостальні рефлексів на верхніх кінцівках знижені. D<S, на нижніх кінцівках середньої жвавості, D<S. Сила м'язів знижена у правих кінцівках: у руці до 1 балу, у нозі – до 1,5-2 балів. Тонус м'язів знижений у правих кінцівках. Патологічні стопні ознаки позитивні зправа (Бабінського, Оппенгейма). Менінгеальні знаки відсутні. Шкала NIHSS – 14-15 балів.

Лабораторно-інструментальні дослідження:

- ЕКГ (22.05., 27.05.): синусова тахікардія, ЧСС 100 та 76/хв., ЕВС – серединно. Помірні зміни міокарда.

- R-графія ОГК (17.05.): легеневі поля емфізематозні. Підсилення, ущільнення легеневого малюнку зправа у нижньому полі. Правий корінь розширений, мало структурний. Зліва уповільнена шварта, синуси вільні. Діафрагма звичайно розташована, серце – гіпертрофія лівого шлуночка.

- МРТ головного мозку та орбіт (22.05.): МР-ознаки дисциркуляторної енцефалопатії, множинних зливних вогнищ гострих ішемічних інфарктів у басейнах СМА та ЗМА лівої гемісфери мозку, пансинусита (вірогідно гнійного) з розповсюдженням запального процесу у ліву орбіту. Двобічний середній отит.

- КТ придаткових пазух носа (26.05.): КТ-картина пансинусита, з деструкцією стінок лівої гайморової пазухи, загальної пазухи та розповсюдженням процесу у підскроневу, крилопіднебінну ямки зліва з можливим формуванням абсцесу в ліву орбіту з формуванням субперіостального абсцесу. Викривлення носової перегородки. Двобічний отомастоїдит.

- консультація ЛОР-лікаря: пансинусит з деструкцією стінок лівої гайморової, загальної пазухи. Ретробульбарний абсцес.

- консультація терапевта: ІХС, дифузний кардіосклероз. СН І.

- консультація ендокринолога: цукровий діабет II тип, середньої тяжкості.

Лікування: рінгер, цефтріаксон, лефлосин, цефепім, лінкоміцин, реосорбілакт, медіатори, феррумлек, ксиліт, нейроцитін, анальгін, ентерол, клопідогрель, ксарелто, нольпаза, метапролол, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза.

В результаті проведеного лікування стан пацієнтки залишався тяжким, стабільним. Переведена 27.05.21 р. для продовження лікування в умовах ЛОР-відділення міської клінічної лікарні № 11.

Діагноз: Гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним (септикоемболічним?) типом в басейні лівої середньої мозкової артерії на фоні церебрального атеросклерозу. Правобічний геміпарез. Шкала NIHSS – 10-11 балів. Пансинусит з деструкцією спинки лівої гайморової, загальної пазухи. Ретробульбарний абсцес. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН II Б. Вперше виявлений цукровий діабет II типу, середньої тяжкості. Ожиріння II ст.

27.05.21 р. надійшла до відділення отоларингології-хірургії «Голова-Шия» міської клінічної лікарні № 11 м. Одеси з діагнозом: гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним (септикоемболічним?) типом в басейні лівої середньомозкової артерії на фоні церебрального атеросклерозу. Правобічний геміпарез. Шкала NIHSS – 10-12 балів. Пансинусит з деструкцією спинки лівої гайморової, загальної пазухи. Ретробульбарний абсцес? ІХС. ДКС, ГХ 2 ст. II ст. Ризик 3. СН II Б. Вперше виявлений цукровий діабет II типу, середньої тяжкості. Була переведена з МКЛ № 1 для оперативного лікування у зв'язку з деструктивно-запальними явищами у придаткових пазухах.

27.05.21 р. в ургентному порядку прооперована: двобічна гаймороектомія за Вінклер-Янсеном. Лівобічна трипанопункція. Під час операції були виявлені обширні некрози слизової оболонки та кісток гайморових пазух в області медіальних стінок та

гранчастого лабіринту, передньої стінки основної пазухи зліва, які були вкриті налітом чорно-сірого кольору, що можна вважати результатом тромбозу дрібних судин, характерним для мукорозу. Операція виконувалась практично без кровотечі.

Під час операції встановлено клінічний діагноз: Мукороз. Мукормікоз, риноцеребральна форма (підтверджено гістологічно № 16132-48 від 31.05.21). Інтраопераційно був узятий бактеріальний посів з чутливістю до антибіотиків та бактеріофагів, який показав високий ступінь наявності *Enterobacter aerogenes* – 10^6 КОЕ-4 с.р. та чутливості до карбепенемів, лінкозамідів та антисептиків, таких як мерамістін та хлоргексидин.

В післяопераційному періоді була переведена у ВРІТ у зв'язку з важким загальним станом, де була додатково обстежена з проведенням симптоматичного лікування. 28.05.21 у зв'язку з неефективним самостійним диханням та для санації трахеобронхіального дерева була виконана нижня трахеотомія та введено назогастральний зонд для штучного годування.

Консультована суміжними спеціалістами: хірургом, офтальмологом, невропатологом (стан після ГПМК за ішемічним типом (22.05.21) в БАСМА у виді грубого геміпареза справа по центральному типу. Тромбоз кавернозного синуса. Дисциркуляторна енцефалопатія III ст., декомпенсація).

Отримувала наступне лікування: щоденно проводилося промивання післяопераційних порожнин антисептиками – розчином хлоргексидину 0,05%, мірамістину та зрошення розчином флуконазолу. Неодноразово (№ 5) виконували переливання еритроцитарної маси та альбуміну. В/в введено амфотеріцин-В (№ 7), меропенем (№ 3), далацин (№ 9), метоклопрамід (№ 25), анальгін (№ 28), цитікон (№ 4), норадреналін (№ 6), флуконазол (№ 7), трентал (№ 4), тріас (№ 3), кальцію глюконат (№ 2). Підшкірно – еноксапарин 0,4 (№ 8).

На фоні лікування стан хворої погіршувався, з'явилися ознаки поліорганної недостатності.

15.06.21 о 22.00 у хворої настала зупинка серця. Розпочаті реанімаційні заходи, які не дали результатів. В 22.30 констатована біологічна смерть.

Обговорення

Таким чином, у пацієнтки на тлі супутньої хронічної патології (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця) розвинувся важкий перебіг інфекції COVID-19.

Використання в терапії тоцілізумабу і тривалий курс дексаметазону привели до зниження імунітету на тлі порушення обміну речовин, яке існувало у пацієнтки до хвороби. Ці фактори сприяли приєднанню генералізованої бактеріально-грибкової інфекції з ураженням придаткових пазух і подальшою генералізацією з вихідом в сепсис.

Тривала терапія антибіотиками широкого спектра дії і протигрибковими препаратами, оперативне втручання з метою санації первинного вогнища були неефективними.

Література/References:

1. Мукормикоз у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге / Клименко Н. Н., Хостамиди С. Н., Бойченко Э. Г. и др. Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 3. С. 75-81. [Mucormycosis in children with hematological and oncological diseases in St. Petersburg / Klimenko NN, Khostamidi SN, Boychenko EG et al. Journal of Infectology. 2016. Vol. 8, No. 3. S. 75-81.]

2. Неблагоприятный исход мукормикоза у пациента с неходжкинской лимфомой / Михайлова Е. А., Кулева С. А., Иванова С. В. и др. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. № 6 (3). С. 72-76 [Unfavorable outcome of mucormycosis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma / Mikhailova E. A., Kuleva S. A., Ivanova S. V. et al. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019. No. 6 (3). S. 72-76.]

3. Baker R. D. Mucormycosis - a new disease? J. Am. Med. Assoc. 1957. № 163. P. 805–808. Improved outcome of mucormycosis in patients with haematological diseases? / Gleissner B., Schilling A., Cenagostopolous I. et al. Leuk. Lymph. 2014. Vol. 45. P. 1351-1360.

4. Kubin C. J., McConville T. H., Dietz D. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with COVID-19 and factors associated with healthcare-associated infections. *Open Forum Infect. Dis.* 2021. Vol. 8, № 6. P. 1-10.

5. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India / A. K. Singh, R. Singh, S. R. Joshi, A. Misra. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021. May 21. doi: 10.1016/j.dsx.2021.05.019.

6. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19 / A. Muacevic J. R. Adler, S. Mehta, A. Pandey. *Cureus.* 2020. Vol. 12, № 9. e10726.

7. Saldanha M., Reddy R., Vincent M. J. Paranasal Mucormycosis in COVID-19 Patient. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2021. № 22. P. 1-4.

8. Yanin H. S., Glastal A. Y., Bakri I. Pulmonary mucormycosis over 130 years. A case report and literature review. *Turk. Thorac. J.* 2017. Vol. 18. P. 1-5.

Робота надійшла в редакцію 19.07.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-0.22.363.3-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593305>

Ю. П. Харченко, А. В. Зарецька, О. О. Буйко, В. Ю. Ільїна-Стогнієнко

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет

Summary. Kharchenko Yu. P., Zaretskaya A. V., Buyko E. A., Iluina- Stohnienko V. Yu. **FEATURES OF CLINICAL-PARACLINICAL COURSE OF COVID-19 IN CHILDREN.** Despite increasing amount of children infected with COVID-19 there are insufficient data on the prevalence, clinical and paraclinical manifestation of the disease in different age groups. The aim of the study was to determine the features of clinical and paraclinical manifestation of COVID-19 in different age children. The study involved 60 children aged 3 months to 18 years with confirmed COVID-19, who from April to September 2020, were treated at the Odessa City Clinical Infectious Diseases Hospital. Collected data show that in young children COVID-19 begins acutely (90.0%) with manifestations of intoxication (75.0%), fever (65.0%), leukocytosis, increased ESR and C-reactive protein (55. 0%). In children 4-6 years - acute onset (85.71%), subfebrile fever (57.14%), pharyngitis (85.71%), ($p < 0.05$), lymphopenia (28.56%) and no lesions of the bronchi and lungs (71.43%). 7-12 years - intoxication (88.89%), ($p < 0.05$), headache (16.67%), fever (83.33%) to high numbers, pharyngitis (55.56 %), dry cough (77.78%), accelerated ESR (38.9%), ($p < 0.05$), and pneumonia (38.9%). In children older than 13 years - subfebrile fever (46.67%), pharyngitis (66.67%), dry cough (73.33%), olfactory loss (20.0%) and decreased prothrombin (13.33%). Thus, intension and duration of the clinical and paraclinical manifestation COVID-19 depends on the child's age.

Key words: COVID-19, children, clinical manifestation

Реферат. Харченко Ю. П., Зарецкая А. В., Буйко О. О., Ильина-Стогнієнко В. Ю. **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ.** Не смотря на увеличение количества детей инфицированных COVID-19 недостаточно данных относительно особенностей распространения, клинических и

парадоксальних проявів захворювання у дітей різних вікових груп. Метою дослідження було визначити особливості клініко-парадоксальних проявів COVID-19 у дітей різного віку. В дослідженні прийняли участь 60 дітей віком від 3-х місяців до 18 років з підтвердженою COVID-19, які з квітня по вересень 2020 г. лікувались в одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Отримані дані свідчать, що у дітей раннього віку COVID-19 починається гостро (90,0%) з проявами інтоксикації (75,0%), лихоманкою (65,0%), із лейкоцитозом, підвищенням ШОЕ та С-реактивного білку (55,0%). У дітей 4-6 років - гострий початок (85,71%), субфебрильна лихоманка (57,14%), фарингіт (85,71%), (p<0,05), лімфопенія (28,56%) та відсутністю ураження бронхів та легень (71,43%). 7-12 років - інтоксикація (88,89%), (p<0,05), головний біль (16,67%), лихоманка (83,33%) до високих цифр, фарингіт (55,56%), сухий кашель (77,78%), прискорення СОЕ (38,9%), (p<0,05), та пневмонія (38,9%). У дітей старше 13-ти років - субфебрильна лихоманка (46,67%), фарингіт (66,67%), сухий кашель (73,33%), втрата нюху (20,0%) та зниження протромбіну (13,33%). Таким чином виразність і тривалість клініко-парадоксальних проявів COVID-19 залежить від віку дитини.

Ключові слова: COVID-19, діти, клінічні прояви

Резюме. Не зважаючи на збільшення кількості дітей інфікованих COVID-19 недостатньо даних стосовно особливостей розповсюдження, клінічних та парадоксальних проявів захворювання у дітей в різних вікових групах. Метою дослідження було визначити особливості клініко-парадоксальних проявів COVID-19 у дітей різного віку. В дослідженні прийняли участь 60 дітей віком від 3-х місяців до 18 років з підтвердженою COVID-19, які з квітня по вересень 2020р. лікувались в одеській міській клінічній інфекційній лікарні. Отримані дані свідчать, що у дітей раннього віку COVID-19 починається гостро (90,0%) з проявами інтоксикації (75,0%), лихоманкою (65,0%), із лейкоцитозом, підвищенням ШОЕ та С-реактивного білку (55,0%). У дітей 4-6 років - гострий початок (85,71%), субфебрильна лихоманка (57,14%), фарингіт (85,71%), (p<0,05), лімфопенія (28,56%) та відсутністю ураження бронхів та легень (71,43%). 7-12 років - інтоксикація (88,89%), (p<0,05), головний біль (16,67%), лихоманка (83,33%) до високих цифр, фарингіт (55,56%), сухий кашель (77,78%), прискорення ШОЕ (38,9%), p<0.05, та пневмонія (38,9%). У дітей старше 13-ти років - субфебрильна лихоманка (46,67%), фарингіт (66,67%), сухий кашель (73,33%), втрата нюху (20,0%) та зниження протромбіну (13,33%). Таким чином виразність та тривалість клініко-парадоксальних проявів COVID-19 залежить від віку дитини.

Ключові слова: COVID-19, діти, клінічні прояви

З китайського міста Ухань, провінція Хубей, розпочалась нова світова епідемія. В грудні 2019 р. було виявлено нове інфекційне захворювання викликане коронавірусом (COVID-19). Нова інфекція, спричинена COVID-19, швидко поширилася по всій землі, і вже в березні 2020 р. світовою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) оголошено світову епідемію COVID-19 [1].

Перші дані свідчили про те, що інфекція COVID-19 переважно вражає дорослих, з дуже малою частотою захворюваності серед дітей [2]. Так, кількість інфікованих COVID-19 дітей складає менше 12,7% від загальної кількості хворих [3].

В січні 2020 р., в місті Шеньчжень, підтверджено перші випадки інфікування COVID-19 дітей, а до кінця місяця зареєстровано вже 74 інфікованих дітей і їх кількість швидко зростала. Так до середини лютого їх кількість досягла 300 [4]. На початок 2021 р. в світі зареєстровано приблизно 2,68 мільйонів дітей з позитивним тестом на COVID-19 [3].

Ранні публікації переважно зосереджені на дорослих. Чисельні дослідження продовжують висвітлювати симптоми, лабораторні показники, характер перебігу захворювання у дорослих, і незначна кількість з них включають в своїх дослідженнях невеликі групи дітей з COVID-19 [5,6].

Основний шлях передачі COVID-19 повітряно-краплинний. Не зважаючи на повідомлення проте, що в зразках випорожнень дітей з COVID-19 виявляли РНК вірусу, до

цього часу не доведено фекально-оральний шлях передачі збудника [4]. Водночас, дослідження Wang, W., Xu, Y. та інших, спростовують можливість вертикальної передачу вірусу від матері до дитини, зазначаючи низьку віремію у вагітних з COVID-19 (< 1%). Вони пов'язують інфікування новонароджених контактом із хворими батьками або доглядачами [7].

Дані Dong, Y. та співавторів показали, що перебіг коронавірусних інфекцій, включаючи SARS, MERS та COVID-19, в дітей зазвичай легкий та зі сприятливим прогнозом [8].

За даними китайського центру контролю захворюваності, інкубаційний період у більшості складає від 3-х до 7-ми днів, але в окремих випадках може досягати 12-14 [9].

Найбільш поширеними проявами COVID-19 інфекції у дітей відносять підвищення температури та кашель. Також, захворювання може перебігати із слабкістю, міалгією, закладеністю носа, нежиттю, чиханням, хворим горлом, головним болем, нудотою та болем в животі. В той же час, траплялись випадки COVID-19 у дітей тільки з кашлем або діареєю та без лихоманки [2]. Поряд з тим, дані Lifen Y. та ін. свідчать, що у деяких дітей наявні атипівні прояви: блювота, діарея, інших гастроінтестинальні симптоми, утруднення дихання та симптоми астми [10,11].

Таким чином, незважаючи на наявність тисяч випадків COVID-19 у дітей по всьому світу та швидку появу нових даних про COVID-19, епідеміологія, особливості розповсюдження захворювання, клінічні прояви у дітей, та багато інших питань залишаються недостатньо вивченими.

Метою роботи було вивчити особливості клінічних та параклінічних проявів COVID-19 у дітей.

Матеріали та методи. Дослідження проведено протягом квітня – вересня 2020 р. в міській інфекційній лікарні м. Одеси. Під спостереженням перебувало 60 дітей з лабораторно підтвердженим COVID-19.

Всі пацієнти пройшли загально клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження та отримували терапію відповідно національних протоколів (Наказу МОЗ України № 762 від 2.04.2020 р. та №1653 від 21.07.2020 р).

Інфікування дітей COVID-19 підтверджували за допомогою ПЛР в реальному часі («Abbott» США), визначення антитіл IgM та IgG до COVID-19 («Euroimmun» Німеччина).

Статистичний аналіз проведено за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Excel» з використанням параметричних та непараметричних методів, вказанням середніх величин і стандартної помилки середнього ($M \pm m$). Оцінку достовірності відмінності середніх непов'язаних вибірок проводили по t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження

Віковий розподіл досліджуваних показав, що дітей до 3 років було 20 ($33,33 \pm 6,08$)%, 4-6 років – 7 ($11,67 \pm 4,14$)%, 7-12 років – 18 ($30,0 \pm 5,92$)% та старше 13-ти – 15 ($25,0 \pm 5,59$)%. Водночас, частка дітей до 1-го року 8 ($13,33 \pm 4,39$)%. Серед них хлопчиків було 28 ($46,67 \pm 6,44$)%, а дівчат – 32 ($53,33 \pm 6,44$)%.

Більшість дітей ($56,67 \pm 6,34$)% інфікувались COVID-19 в колі сім'ї, ($20,0 \pm 5,16$)% - в дитячих колективах, а у 14 дітей ($23,33 \pm 5,46$)% осередок зараження встановити не вдалось.

У більшості дітей COVID-19 інфекція перебігала у вигляді катару дихальних шляхів множинної локалізації ($56,67 \pm 6,32$)% та пневмонії ($30,0 \pm 5,92$)% (Рис. 1). Серед супутніх захворювань у однієї дитини була бронхіальна астма, у двох – атопічний дерматит, та у однієї дитини – гостра цитомегаловірусна інфекція.

Ускладнень COVID-19 у дітей, які знаходились під нашим спостереженням, не спостерігалось.

Загальний стан більшості дітей ($80,0 \pm 5,16$)% розцінено як середньої тяжкості, у ($20,0 \pm 5,16$)% - як легкий, а з тяжким перебігом захворювання хворих під нашим спостереженням не було.

У ($83,33 \pm 4,81$)% дітей захворювання починалося гостро, з підвищенням температури тіла ($73,33 \pm 5,71$)%, проявами інтоксикації ($71,67 \pm 5,82$)%, катаральними явищами ($65,0 \pm 5,92$)% у вигляді фарингіту ($53,33 \pm 6,44$)%, сухого кашлю ($66,67 \pm 6,08$)%, закладеності носа ($16,67 \pm 4,81$)% та нежиті ($13,33 \pm 4,39$)% (Таблиця 1).

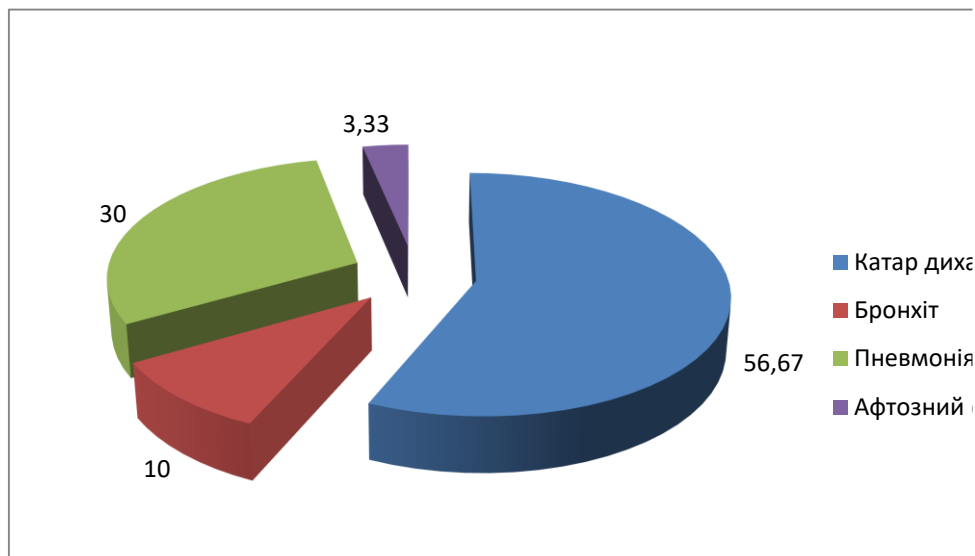


Рис. 1. Основний діагноз при COVID-19 у дітей

Таблиця 1

Характеристика клінічних проявів COVID-19 в залежності від віку дітей

Клінічний прояв	Всього дітей з COVID-19 (n=60)		до 4-х років	4-6 років	7-12 років	13-17 років
	(n=20)		(n=7)	(n=7)	(n=18)	(n=15)
	абс.	%	%	%	%	%
Гострий початок	50	83,33±4,81	90,0±6,71	85,71±13,23	77,78±9,79	80,0±10,3
Інтоксикація	43	71,67±5,82	75,0±9,68	57,14±18,7	88,89±7,41*	53,33±12,88
Головний біль	4	6,67±3,22	-	-	16,67±8,78	6,67±6,44
Втрата нюху	3	5,0±2,81	-	-	-	20,0±10,3
Лихоманка:	44	73,33±5,71	65,0±10,66	85,71±13,23	83,33±8,78	73,33±11,42
- Субфебрильна	23	38,33±6,27	30,0±10,25	57,14±18,7	38,89±11,49	46,67±12,88
- Фебрильна	17	28,33±5,82	30,0±10,25	28,56±17,07	33,33±11,11	20,0±10,3
- Висока	4	6,67±3,22	5,0±4,87	-	11,11±7,41	6,67±6,44
Тривалість лихоманки:						
- до 3-х діб	26	43,33±6,39	40,0±10,95	42,86±18,7	50,0±11,78	46,67±12,88
- до 7-ми діб	12	20,0±5,16	15,0±7,98	42,86±18,7	27,78±9,79	6,67±6,44
- до 10-ти діб	6	10,0±3,87	-	-	16,67±8,78	20,0±10,3
Фарингіт	32	53,33±6,44	30,0±10,25*	85,71±13,23	55,56±11,71	66,67±12,17
Закладеність носа	10	16,67±4,81	25,0±9,68	14,28±13,23	16,67±8,78	6,67±6,44
Ринорея	8	13,33±4,39	20,0±8,94	14,28±13,23	5,56±5,4	13,33±8,78
Кашель	40	66,67±6,08	60,0±10,95	42,86±18,7	77,78±9,79	73,33±11,42
Діарея	3	5,0±2,81	-	14,28±13,23	11,11±7,41	-
Висип	1	1,67±1,65	-	14,28±13,23	-	-
Легкий перебіг	12	20,0±5,16	25,0±9,68	14,28±13,23	11,11±7,41	26,67±11,42
Середньотяжкий перебіг	48	80,0±5,16	75,0±9,68	85,71±13,23	88,89±7,41	73,33±11,4

* відмінність статистично значима, $p < 0.05$

В той же час, інтенсивність та тривалість клінічних проявів COVID-19 була неоднаковою у дітей різного віку. Так ознаки інтоксикації у вигляді млявості, слабкості,

підвищеної стомлюваності, порушення сну, зниження апетиту, болі в м'язах і суглобах спостерігались у 16 ($88,89 \pm 7,41$)% дітей вікової групи від 7-ми до 12-ти років, у 15 ($75,0 \pm 9,68$)% дітей раннього віку та лише у 4 ($57,14 \pm 18,7$)% дітей дошкільного і у 8 ($53,33 \pm 12,88$)% підліткового віку ($p < 0.05$). Водночас, головний біль мало притаманний дітям з COVID-19, на нього скаржились тільки діти старше 7-ми років ($6,67 \pm 3,22$)%.

Лихоманкою супроводжувався перебіг захворювання у 44 ($73,33 \pm 5,71$)% дітей, з них субфебрильною у 23 ($38,33 \pm 6,27$)%, фебрильною – у 17 ($28,33 \pm 5,82$)% та високою у 4 ($6,67 \pm 3,22$)%. Перебіг захворювання без підвищення температури тіла відмічено в ($26,67 \pm 5,71$)% випадків. Тривалість лихоманки коливалась від 1-го до 10-ти днів, в середньому $3,81 \pm 2,4$ днів. Так тривалість лихоманки менше 3-х діб спостерігалось у ($43,33 \pm 6,39$)% дітей, до 7-ми діб – у ($20,0 \pm 5,16$)% та довше тижня – у ($10,0 \pm 3,87$)%.

З перших днів захворювання у дітей спостерігались катаральні прояви. Так, фарингіт зустрічався серед дітей всіх вікових груп, проте частіше серед дітей 4-6 років ($85,71 \pm 13,23$)% у порівнянні з дітьми 7-12 та 13-17 років ($55,56 \pm 11,71$)% та ($66,67 \pm 12,17$)% відповідно, та лише в кожній третій дитині до 4-х років ($30,0 \pm 10,25$)%, $p < 0.05$.

Сухий нав'язливий кашель у дітей, інфікованих COVID-19, частіше спостерігали в вікових групах 7-12 та 13-17 років (у 14 ($77,78 \pm 9,79$)% та у 11 ($73,33 \pm 11,42$)% відповідно), і тільки у ($42,86 \pm 18,7$)% хворих віком 4-6 років.

Утруднення носового дихання зустрічалось тільки у ($25,0 \pm 9,68$)% дітей раннього віку, у ($14,28 \pm 13,23$)% дошкільного, у ($16,67 \pm 8,78$)% шкільного та у ($6,67 \pm 6,44$)% підлітків. В той же час, ринорея зустрічалась лише у ($20,0 \pm 8,94$)% хворих молодше 4-х років, у ($14,28 \pm 13,23$)% – 4-6 років, у ($5,56 \pm 5,4$)% – 7-12 років та у ($13,33 \pm 8,78$)% – 13-17 років. Втрату нюху відмічали рідко, та лише у дітей підліткового віку ($20,0 \pm 10,3$)%.

Порушення травлення у вигляді діареї спостерігались тільки у 3-х ($5,0 \pm 2,81$)% дітей віком 5-12 років.

Рідка блідо-рожева макуло-папульозна висипка зустрічалась тільки в одній дитині ($1,67 \pm 1,65$)% віком 5-ти років.

При оцінці даних гемограми пацієнтів з COVID-19 всі показники залишались в межах норми у 22 ($36,67 \pm 6,22$)% дітей. Водночас, серед змін спостерігались як нейтрофільний лейкоцитоз ($10,0 \pm 3,87$)% з підвищенням ШОЕ ($21,67 \pm 5,32$)%, так і лімфоцитоз ($11,67 \pm 4,14$)%. У 8 ($13,33 \pm 4,39$)% дітей визначалась лейко- та лімфопенія. З них у ($25,0 \pm 9,68$)% дітей до 4-х років та у ($5,56 \pm 5,4$)% від 7-ми до 12-ти років зустрічався лейкоцитоз (Таблиця 2).

Таблиця 2

Характеристика лабораторних показників при COVID-19 в залежності від віку дітей

Лабораторний показник	Всього дітей з COVID-19 (n=60)		до 4-х років (n=20)	4-6 років (n=7)	7-12 років (n=18)	13-17 років (n=15)
	абс.	%	%	%	%	%
Лейкоцитоз	6	$10,0 \pm 3,87$	$25,0 \pm 9,68^*$	-	$5,56 \pm 5,4$	-
Лейкопенія	8	$13,33 \pm 4,39$	$15,0 \pm 7,98$	$14,28 \pm 13,23$	$5,56 \pm 5,4$	$20,0 \pm 10,3$
Нейтрофіліоз	6	$10,0 \pm 3,87$	$15,0 \pm 7,98$	$14,28 \pm 13,23$	$11,11 \pm 7,41$	-
Нейтропенія	2	$3,33 \pm 2,32$	-	$14,28 \pm 13,23$	$5,56 \pm 5,4$	-
Лімфоцитоз	7	$11,67 \pm 4,14$	$10,0 \pm 6,71$	$14,28 \pm 13,23$	$16,67 \pm 8,78$	$6,67 \pm 6,44$
Лімфопенія	8	$13,33 \pm 4,39$	$20,0 \pm 8,94^*$	$28,56 \pm 17,07$	-	$13,33 \pm 8,78$
Підвищення ШОЕ	13	$21,67 \pm 5,32$	$15,0 \pm 7,98$	-	$38,9 \pm 11,4^*$	$20,0 \pm 10,3$
Анемія	3	$5,0 \pm 2,81$	$10,0 \pm 6,71$	$14,28 \pm 13,23$	-	-
Тромбоцитопенія	1	$1,67 \pm 1,65$	$5,0 \pm 4,87$	-	-	-
Підвищення СРБ	17	$28,33 \pm 5,82$	$55,0 \pm 11,12$	$14,28 \pm 13,23$	$16,67 \pm 8,78$	$13,33 \pm 8,78$
Знижений протромбін	2	$3,33 \pm 2,32$	-	-	-	$13,33 \pm 8,78$

* відмінність статистично значима, $p < 0.05$

Лейкопенія спостерігалась у дітей всіх вікових груп: у дітей молодше 4-х років – у ($15,0 \pm 7,98$)%, 4-6 років – у ($14,28 \pm 13,23$)%, 7-12 років – ($5,56 \pm 5,4$)% та 13-17 років –

(20,0±10,3)%, (p<0.05).

Нейтрофілоз спостерігався тільки у 6 (10,0±3,87)% дітей з COVID-19, причому у 3-х (15,0±7,98)% молодшого віку, у 2-х (11,11±7,41)% шкільного та у однієї дитини дошкільного віку.

Лімфоцитоз виявлено лише у (10,0±6,71)% хворих до 4-х років, у (14,28±13,23)% – 4-6 років, у (16,67±8,78)% – 7-12 років та у (6,67±6,44)% – 13-17 років.

Лімфопенія визначалась тільки у дітей молодше 4-х років (20,0±8,94)%, 4-6 років – (28,56±17,07)% та 13-17 років – (13,33±8,78)%. У дітей 7-12 років лімфопенія не виявлялась.

Гіпохромна анемія спостерігалась у двох дітей молодшого віку (10,0±6,71)% та в однієї дошкільного віку (14,28±13,23)%.

Тромбоцитопенія виявлена тільки у однієї дитини 3-х років, хворою COVID-19.

Пришвидщення ШОЕ найбільш часто визначалось у дітей від 7-ми до 12-ти років у (38,9±11,4)%, а у дітей до 4-х років та від 13-ти до 17-ти у (15,0±7,98)% та (20,0±10,3)% відповідно (p<0.05). ШОЕ залишалось в межах норми у дітей від 4-х до 6-ти років.

Оцінка даних біохімічного дослідження крові виявила, що підвищення С-реактивного білка спостерігалось у 17 (28,33±5,82)% пацієнтів хворих на COVID-19. Причому, частіше СРБ був підвищений у дітей молодшого віку (55,0±11,12)% порівняно з хворими дошкільного (14,28±13,23)%, шкільного (16,67±8,78)% та підліткового віку (13,33±8,78)%.

В той же час зниження рівню протромбіну виявлено лише у 2-х дітей (13,33±8,78)% 16-ти і 17-ти років.

При оцінці даних, отриманих під час проведення комп'ютерної томографії легень виявлено, що у 34 (56,67±6,39)% дітей хворих на COVID-19 патологічних змін не було (Таблиця 3). Водночас у 13 (21,67±5,32)% дітей визначались посилення легеневого рисунку та розширення коренів легень, а у 15 (25,0±5,59)% - ділянки ущільнення паренхіми легень по типу «матового скла». З них частіше пневмонія спостерігалась у дітей шкільного віку (38,89±11,49)%, а у дітей молодшого, дошкільного та підліткового віку у (20,0±8,94)%, у (14,28±13,23)% та у (20,0±10,3)% відповідно.

Таблиця 3

Характеристика уражень легень при COVID-19 в залежності від віку дітей за даними КТ грудної клітини

	Всього дітей з COVID-19 (n=60)		до 4-х років (n=20)	4-6 років (n=7)	7-12 років (n=18)	13-17 років (n=15)
	абс.	%	%	%	%	%
Без патологічних змін	34	56,67±6,39	50,0±11,18	71,43±17,07	38,89±11,49	73,33±11,4
Посилення легеневого рисунку	13	21,67±5,32	35,0±10,67	-	22,22±9,79	13,33±8,78
Пневмонія:	15	25,0±5,59	20,0±8,94	14,28±13,23	38,89±11,49	20,0±10,3

Статистично значимих відмінностей між групами не має.

Ознаки бронхіту виявлялись у кожної третьої дитини молодше 4-х років (35,0±10,67)%, а у дітей від 7-ми до 12-ти та від 13-ти до 17-ти років (22,22±9,79)% та (13,33±8,78)% відповідно.

Висновки

Отримані дані свідчать про те, що виразність та тривалість клініко-параклінічних проявів COVID-19 залежить від віку дитини. Так, у дітей раннього віку COVID-19 починається гостро (90,0±6,71)% з проявами інтоксикації (75,0±9,68)%, підвищенням температури тіла до фебрильних (30,0±10,25)% або субфебрильних (30,0±10,25)% значень тривалістю до 3-х діб (40,0±10,95)%, із закладеністю носа (25,0±9,68)%, ринореєю

(20,0±8,94)%, сухим кашлем (60,0±10,95)%, нейтрофільним лейкоцитозом, лімфопенією, гіпохромною анемією, підвищенням ШОЕ та С-реактивного білку (55,0±11,12)% і КТ-ознаками бронхіту (35,0±10,67)%.

Перебіг COVID-19 у дітей від 4-х до 6-ти років супроводжується гострим початком (85,71±13,23)%, субфебрильною лихоманкою (57,14±18,7)% тривалістю менше тижня (85,71±13,23)%, фарингітом (85,71±13,23)%, лімфопенією (28,56±17,07)% та відсутністю ураження бронхів та легень (71,43±17,07)%.

У дітей від 7-ми до 12-ти років, COVID-19 викликає прояви інтоксикації (88,89±7,41)% з головним болем (16,67±8,78)%, лихоманку (83,33±8,78)% до високих цифр, фарингіт (55,56±11,71)%, сухий кашель (77,78±9,79)%, лімфоцитоз (16,67±8,78)% з пришвидшенням ШОЕ (38,89±11,4)% та пневмонією (38,9±11,49)%.

Найбільш легким перебігом (26,67±11,42)%, субфебрильною лихоманкою (46,67±12,88)% тривалістю до 10-ти днів (20,0±10,3)%, з фарингітом (66,67±12,17)%, сухим кашлем (73,33±11,42)%, втратою нюху (20,0±10,3)%, лейкопенією (20,0±10,3)%, пришвидшенням ШОЕ (20,0±10,3)% та зниженням протромбіну (13,33±8,78)% на тлі відсутності ураження бронхів та легень (73,33±11,4)% характеризується перебіг COVID-19 у дітей старше 13-ти років.

Література:

1. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / Ludvigsson J. F. // *Acta paediatrica*, 2020, Vol 109, № 6, P. 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
2. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children / She J., Liu L., Liu W. // *Journal of medical virology*, 2020, Vol 92, № 7, P. 747–754. <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
3. Children and COVID-19: State-Level Data Report <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
4. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children / Tezer H., Bedir Demirdağ T. // *Turkish journal of medical sciences*, 2020, Vol 50, № SI-1, P. 592–603. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-174>
5. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens / Wang W., Xu Y., Gao R. Et al. // *JAMA*, 2020, Vol 323, № 18, P. 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
6. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y.U. et al. // *N Engl J Med*, 2019;2020.
7. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Li Q., Guan X., Wu P. et al. // *The New England journal of medicine*, 2020, Vol 382, № 13, P. 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
8. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Dong Y., Mo X., Hu Y. Et al. // *Pediatrics*, 2020, Vol 145, № 6, e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
9. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Huang C., Wang Y., Li X., et al.// *Lancet (London, England)*, 2020, Vol 395, № 10223, P. 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. Suggestions for medical staff from department of pediatrics during the treatment of 2019- nCoV infection/pneumonia / Lifan Y., Zhenyuan D., Mengqi D., et al. // *J N Med (PrePrint)*, 2020, 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.02.001
11. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection in children and family prevention and control / Hu T., Fang L., Junling W. et al.// *Med J Wuhan Univ (PrePrint)*, 2020, 10.14188/j.1671-8852.2020.6020

Робота надійшла в редакцію 29.07.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. И. Гоженко¹, Б. А. Насибуллин², В. П. Бурлаченко, Е. Л. Дерибон,
А. А. Марченков, Н. С. Бадюк³, В. Л. Васюк⁴

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ А(H1N1) И SARS-COV-2

¹Украинский НИИ медицины транспорта МОЗ Украины

²Одесский международный медицинский университет

³Международный европейский университет

⁴Буковинский государственный медицинский университет

Гоженко А. И. <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

Бадюк Н. С. <https://orcid.org/0000-0002-8290-0605>

Васюк В. Л. <https://orcid.org/0000-0003-2037-2162>

Summary. Gozhenko A. I., Nasibullin B. A., Burlachenko V. P., Deribon E. L., Marchenkov A. A., Badiuk N. S., Vasiuk V. L. **PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES IN THE LUNGS WITH PNEUMONIA CAUSED BY THE A (H1N1) VIRUSES AND SARS-COV-2.** – *Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport, Odessa; e-mail: ns_badiuk@ukr.net.* The authors present the results of a study of macroscopic and microscopic changes in the lungs of patients with pneumonia. caused by SARS-CoV-2 (10 cases) and A (H1N1) (29 cases). Studies have shown that when the A (H1N1) virus is affected, the pattern of changes does not change its character with different duration of the pathological process and corresponds to bronchointestinal pneumonia. When the lungs are damaged by the SARS-CoV-2 virus, structural changes in them correspond to diffuse alveolar damage. At the same time, the phasic nature of these changes can be distinguished: up to 7 days of the pathological process, the changes are predominantly exudative, and after 10 days of the pathological process, they are fibrous.

Key words: A (H1N1) virus, SARS-CoV-2 virus, lungs, structural changes.

Реферат. Гоженко А. И., Насибуллин Б. А., Бурлаченко В. П., Дерибон Е. Л., Марченков А. А., Бадюк Н. С., Васюк В. Л. **ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ А(H1N1) И SARS-COV-2.** Авторы приводят результаты исследования макро-и микроскопических изменений в легких пациентов с пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 (10 случаев) и А (H1N1) (29 случаев). Проведенные исследования показали, что при поражении вирусом А(H1N1) картина изменений не меняет своего характера при разной длительности патологического процесса и соответствует бронхоинтестинальной пневмонии. При поражении легких вирусом SARS-CoV-2 структурные изменения в них соответствуют диффузному альвеолярному повреждению. При этом можно выделить фазность этих изменений: до 7 суток патологического процесса изменения носят преимущественно экссудативный характер, а после 10 суток патологического процесса - фиброзный характер.

Ключевые слова: вирус А(H1N1), вирус SARS-CoV-2, легкие, структурные изменения.

Реферат. Гоженко А. І., Насібуллін Б. А., Бурлаченко В. П., Дерібон О. Л., Марченков А. А., Бадюк Н. С., Васюк В. Л. **ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ПНЕВМОНІЯХ, ЯКІ ВИЗВАНІ ВІРУСАМИ А(Н1Н1) І SARS-COV-2.** Автори приводять результати дослідження макро- і мікроскопічних змін в легенях пацієнтів з пневмоніями, що визвані SARS-CoV-2 (10 випадків) і А (Н1Н1) (29 випадків). Проведені дослідження показали, що при ураженні вірусом А(Н1Н1) картина змін не змінює свій характер при різній тривалості патологічного процесу і відповідає бронхоінтестестіальній пневмонії. При ураженні легень вірусом SARS-CoV-2 структурні зміни в них відповідають дифузному альвеолярному пошкодженню. При цьому можна визначити фазність цих змін: до 7 діб патологічного процесу зміни носять переважно ексудативний характер, а після 10 діб патологічного процесу - фіброзний характер.

Ключові слова: вірус А(Н1Н1), вірус SARS-CoV-2, легені, структурні зміни.

11 Марта 2020г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции , вызванной вирусом SARS-CoV-2. За месяц до этого ВОЗ присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название COVID-19 и возбудителю официальное название – SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 – одноцепочный РНК-содержащий вирус, принадлежащий семейству coronaviridae [2] .

Наряду с развитием вирусной пневмонии клиническое течение COVID-19 характеризуется гиперкоагуляцией, постоянным снижением доли лимфоцитов и ростом доли нейтрофилов в крови.

Несомненна роль гиперергической иммунной реакции на SARS-CoV-2, что проявляется бурным развитием иммунной воспалительной реакции с тяжелым альтерацией ткани легких в виде диффузной деструкции альвеол.

Поражение легких выявлены у всех больных, погибших от COVID-19. Морфологическим субстратом поражения легких является специфическое диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла легких [3, 4].

Прошедшая в начале 2010-х годов эпидемия гриппа, возбудителем при которых выступал вирус А(Н1Н1), также характеризовались часто встречающимися диффузорными поражениями легких, что обусловлено тропностью вируса гриппа к цилиндрическим и бокаловидным клеткам слизистых верхних дыхательных путей [5, 6]. В клетке вирус гриппа формирует острую цитолитическую реакцию, вследствие которой клетка погибает. Продукты распада, обломки клеток, вирусные белки приводят к интоксикации. Повышается проницаемость сосудов, в том числе капилляров, что вместе со сдвигом свертывания крови в сторону фибринолиза приводит к развитию геморрагий, в том числе геморрагическому отеку легких. Репродукция вируса в эпителиоцитах верхних дыхательных путей приводит к формированию очага воспаления, который вместе с некрозом, дисквамацией эпителиоцитов и нарушением гемодинамики являются значимыми механизмами патогенеза гриппозных пневмоний [1, 7].

Вместе с тем в доступной литературе мы не встретили данных сравнительной оценки изменений легких при поражении вируса А(Н1Н1) и вирусом SARS-CoV-2, которые бы позволили выявить особенности патогенических механизмов легких присущим этим поражением.

Исходя из вышеизложенного, цель работы была сравнительная оценка структурных изменений в легких при гриппозной (А(Н1Н1)) и ковидной (SARS-CoV-2) пневмониях для выявления особенностей патогенеза последних.

Материалы и методы исследований

Материалом настоящего исследования послужили данные макро- и микроскопического исследования ткани легких 29 больных, погибших от пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в 2020 г. в той же больнице.

Для обеспечения сопоставления результатов в каждую из групп отбирались больные близкие по возрасту – моложе 55 лет и старше 27 лет и полу – в каждой группе ≈ 40 %

составляли женщины и $\approx 60\%$ - мужчины.

Макроскопическое исследование проводили во время аутопсии, оценивали внешний вид легких, их массу, упругость ткани при пальпаторном исследовании, характер жидкости, выделяющейся из разреза.

Для микроскопического исследования забирали не менее 6 кусочков легкого размером $1 \times 1 \times 1$ см. После фиксации в 4% растворе параформальдегида ткань заливали в парафин по общепринятой методике. Из полученных блоков изготавливали гистологические среды 7-9 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Полученные микроскопические препараты изучали под световым микроскопом.

Результаты и их обсуждение

Макроскопическое исследование легких больных, погибших от пневмонии, вызванной вирусом A(H1N1) показало, что размеры легких у всех исследованных составляли $22-22,5 \times 11-12 \times 9-9,5$ см. Вес легкого составлял 700-800 г. На ощупь консистенция легкого тестовая, поверхность серо-розового цвета с черными фрагментами. На разрезе ткань легкого слегка взбухает над разрезом, на поверхности разреза отмечаются вкрапления геморрагий. С поверхности разреза при надавливании стекает пенная, серовато-розовая, прозрачная жидкость.

При микроскопическом исследовании ткани легких обращал на себя внимание однотипный характер его изменений независимо от длительности патологического процесса. Исследование бронхиального дерева выявило три варианта состояния бронхиол и мелких бронхов: бронхиолы и мелкие бронхи с расширенной, разрыхленной средней оболочкой и участками внутренней поверхности со слущенным эпителием; резко расширенные бронхиолы с истонченной стенкой, заполненные розовой однородной массой. Перибронхиальная лимфоидная инфильтрация умеренно выражена, являя состояние сосудистого русла характеризовалось многочисленными паретически расширенных, застойно полнокровных сосудов; сосудов трансформированных в лакун с плазмостазом и сосудов обычного вида. В паренхиме легкого определяется небольшое количество неповрежденных альвеол. Однако минимальные перегородки лимфоидной инфильтрацией разной плотности, а в просвете альвеол содержится прозрачное слабозернистое содержимое. Иногда оно дополняется эритроцитами, лимфоцитами и небольшим количеством эпителиоцитов. Большая часть альвеол сливается в достаточно большие полости за счет

Из полученных блоков изготавливали гистологические среды 7-9 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Полученные микроскопические препараты изучали под световым микроскопом. Результаты и их обсуждение. Макроскопическое исследование легких больных, погибших от пневмонии, вызванной вирусом A(H1N1) показало, что размеры легких у от исследование всех исследованных составляли $22-22,5 \times 11-12 \times 9-9,5$ см. Вес легкого составлял 700-800 г. На ощупь консистенция легкого тестовая, поверхность серо-розового цвета с черными фрагментами. На разрезе ткань легкого слегка взбухает над разрезом, на поверхности разреза отмечаются вкрапления геморрагий. С поверхности разреза при надавливании стекает пенная, серовато-розовая, прозрачная жидкость. При внимание одинаковый характер его изменений независимо от длительности патологического процесса. Исследование бронхиального дерева выявило три варианта состояния бронхиол и мелких бронхов: бронхиолы и мелкие бронхи расширенной, разрыхленной средней оболочкой и участками - внутренней поверхности со слущенным эпителием; резко расширенные бронхиолы с истонченной стенкой, заполненные розовой однородной массой. Перибронхиальная лимфоидная инфильтрация умеренно выражена, являя

Состояние сосудистого русла характеризовалось наличием полнокровных многочисленных паретически расширенных, застойно сосудов; сосудов трансформированных в лакун с плазмостазом и сосудов обычного вида. В паренхиме легкого определяется небольшое количество неповрежденных альвеол. Однако минимальные перегородки лимфоидной инфильтрацией разной плотности, а в просвете альвеол содержится прозрачное слабозернистое содержимое. Иногда оно дополняется эритроцитами, лимфоцитами и небольшим количеством эпителиоцитов.

Большая часть альвеол сливается в достаточно большие полости за счет разрушения межальвеолярных перегородок, поверхность стенок таких полостей с участками, лишенными эпителиальной выстилки.

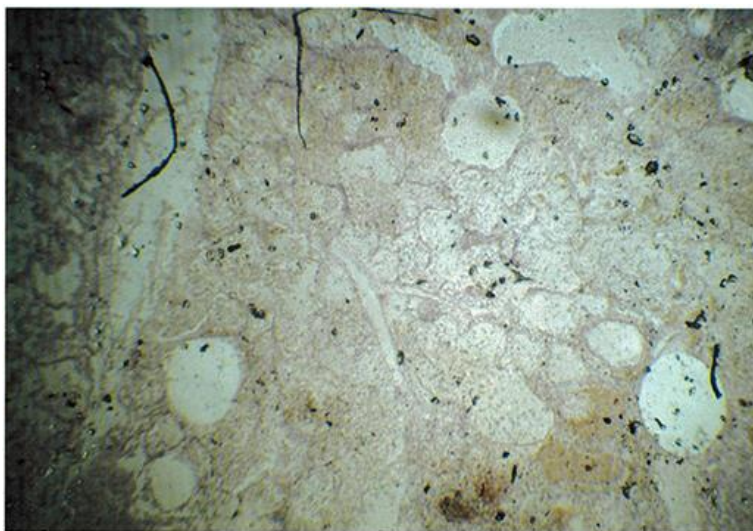


Рис. 1. Легкое больного, погибшего от SARS-CoV-2 пневмонии до 10-х суток болезни. Альвеолы заполненные прозрачным экссудатом, нейтрофилами, зернами сидерина
Окр.: гематоксилин-эозин. Ув.: х 100

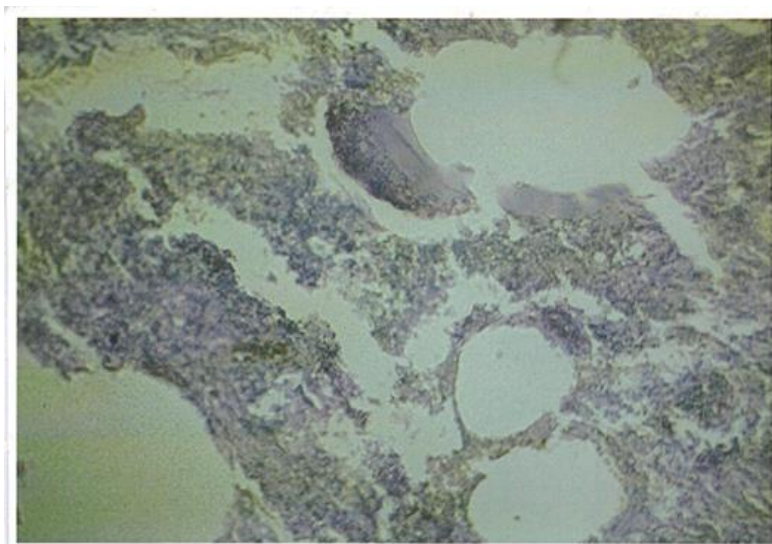


Рис. 2. Легкое больного, погибшего от SARS-CoV-2 пневмонии до 10-х суток болезни. Альвеолы с экссудатом, слущенным эпителием, макрофагами, лимфоцитами, зернами гемосидерина.
Окр.: гематоксилин-эозин. Ув.: х 100

Межальвеолярные перегородки отечно утолщены, в них помимо вышеуказанных лимфоцитов имеют место огрубевшие фиброзные волокна и включения гиалина. Встречаются поля, состоящие из остатков перегородок, хаотично расположенных фиброзных волокон, нейтрофилов, эритроцитов, лимфоцитов, гиалиновых включений. В целом микроскопическая картина соответствует описанию бронхопневмонии, сочетающейся с межуточной пневмонией с элементами аутоиммунных реакций (нейтрефилез, гиалиновые включения).

При микроскопическом исследовании легких лиц, погибших от пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, слизистая гортани крупных бронхов темно-розовая с зернистостью. В просвете небольшое количество пенистой с примесью крови жидкости. Такая картина имеет место у лиц с длительностью процесса до 7 суток и при большей длительности заболевания. Отмечаются особенности отечной жидкости. Лиц длительностью заболевания до 7 суток в отечной жидкости из бронхов присутствует стекловидный секрет; у лиц с длительностью процесса больше 10 дней такая примесь не отмечается.

Внешний вид легких у лиц с разной длительностью патологического процесса различается.

Размеры легких у лиц с длительностью патопроцесса до 7 дней $24 \times 13 \times 1,5 \times 9 + 0,5$ см, масса каждого легкого 1650-1700 г. У лиц с длительностью патопроцесса больше 10 дней размер легких: $22 \times 13 \times 1,0 \times 9,5 + 0,5$ см. Масса легкого 1200-1500 г. Ткань легкого, независимо от длительности процесса безвоздушная, мясистая при пальпации темно-красно-сероватого цвета, матовым оттенком, точечными кровоизлияниями. При сильном сдавливании с поверхности разреза стекает небольшое количество стекловидной розоватой жидкости. Стенки бронхов на разрезе не спадаются, из просвета выделяется при сильном надавливании стекловидная розоватая, скудная по объему жидкость.

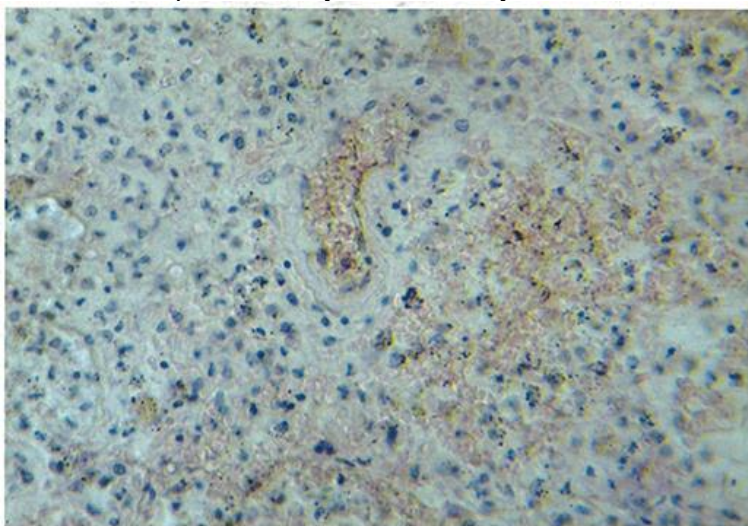


Рис. 3. Легкое больного, погибшего от SARS-CoV-2 пневмонии до 10-х суток болезни. Участок легкого, содержащий экссудат, лимфоциты, эритроциты, гемосидерин гистициты, остатки перегородок
Окр.: гематоксилин-эозин. Ув.: x 300

Микроскопические исследования легких больных, погибших пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, показали, что изменения в них меняют от свой характер в зависимости от длительности патологического процесса.

У больных с длительностью заболевания пневмонией до 10 суток часть альвеол сохранной, структуры, но просвет их заполнен прозрачной массой. Часть альвеол сохранны, но в просвете слущенный эпителий, лимфоциты с увеличенными ядрами с умеренной окраской 3В нейтрофилы, очевидно макрофаги, содержащие большое количество зерен гемосидерина. Межальвеолярные перегородки массово разрушены. Сохранившиеся перегородки и остатки разрушенных утолщены за счет фиброзных коротких волокон и инфильтрации умеренной гомогенных лимфоидными элементами, нейтрофилами, гистицитами серовато-эозинофильных капель.

Внутрилегочные сосуды трансформировались в лакуны, заполненные плазмой, вокруг них диаперезно вышедшие эритроциты. Часть сосудов паретически расширены, но стенка обычного вида. В просвете эпистазы, а вокруг лимфоидные элементы.

Мелкие бронхи с разрыхленными стенками, эпителий слущен. В просвете бронха

лимфоциты, слущенные эпителиоциты, эозинофильные массы и веретенообразные клетки (возможно фибробласты), эритроциты в небольших количествах.

В паренхиме легкого встречаются небольшие скопления лимфоидных элементов, фиброзных волокон, эозинофильных включений, гистоцитов, отдельных эритроцитов.

У лиц, погибших от SARS-CoV-2 пневмонии после 10 суток заболевания мелкие бронхи имеют рыхленную утолщенную стенку, в толще ее небольшое количество лимфоцитов. В просвете бронхов гиалиновые массы, эритроциты, лимфоидные элементы (немногочисленные), немногочисленные эритроциты, фиброзные волокна, зерна гемосидерина.

Сосудистая система легкого представлена лакунами с истонченными стенками и паретически расширенными сосудами. В лакунах плазмостаз, в паретических сосудах застойное полнокровие.

В паренхиме верхних отделов легких наблюдаются сохраненные альвеолы, содержащие бледно-розовый секрет. Эпителий, выстилающий альвеолы, слущен на значительном протяжении, сохранившиеся эпителиоциты содержат либо пикнотичные, либо увеличенные в размерах бледные ядра. Перегородки между альвеолами во всем легком, где они сохранились, уширены за счет скоплений лимфоцитов, макрофагов, гистиоцитов, также в них присутствуют бледно окрашенные фиброзные волокна. В средних и нижних сегментах легких определяются большие альвеолы, формирующиеся таким расширенными за счет разрушения перегородок. Между такими разрушенными перегородками определяются участки разных размеров, содержащие массивные скопления лимфоидных элементов, гистоцитов, остатки перегородок, ярко эозинофильные гомогенные массы, бледные фиброзные волокна. Особенностью нижних отделов легких у лиц с длительностью заболевания больше 10 суток, было то, что в полях в целом соответствующим вышеописанным определялось значительное, а иногда и преобладающее количество фиброзных бледно-серых волокон и небольшое количество фибропластов с сочными вытянутыми ядрами.

Таким образом, полученные в результате исследований данные показывают, что при SARS-Co V-2 поражением легких, микроскопические изменения близки к «шоковому легкому». Микроскопические исследования демонстрируют картину диффузного альвеолярного повреждения, которые в период до 7 суток заболевания носит преимущественно экссудативный характер, а после 10 суток процесса- фиброзный характер. При этом в мелких бронхах определяются изменения, близкие к бронхиту.

Отличие этих изменений от наблюдаемых при поражении вирусом A(H1N1) в том, что при последнем процесс носит однообразный характер при разной длительности заболеваний и соответствует интерстициальной и бронхопневмониям.

Литература

1. Дивоча В.А., Гоженко А.И. Михальчук В.М. — Биологическое обоснование антипротезной терапии гриппа. //Одесса.-ООО «Инвац». — 2011.-315 С.

2. Методические рекомендации ВОЗ от 16.04.2020 (<http://WHO>).

3. Цинзерлинг В.А. - Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19)Цинзерлинг В.А., Вакушева М.А., Васильева М.В, Исаков А.Н., Луговская Н.А. и др. //Журнал инфектологии. - 2020. -т. 12. No2. - С. 5-11. DOI: 10226 25/2072— 6732 — 2020.-12.— 2. 5-11.

4. Barton L.M. COVID-19. Autopsies, Oklahoma. USA /J.M. Barton, E.J. Stroberg S.Jhosh, S. Mukhopadhyay // Am. J. Clin. Pathol. - 2020; XX: 1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>.

5. Dave K.,Yandi M., Panchal H., Vaida M.-Revision of OSAR, docking and molecular modeling studies of Anti-influenza Virus A(NIH1) drug and targets: analysis of hemagglutinating 3D structure N I/Engle. J. Med. 2010.-p. 1708-1719.

6. Del Bianco R., Santos M.S., Ribeiro M.C., Viso A.T. Carval NoV. - Clinical aspects of influenza A(H1N1) in VjV-infected individuals in San Paulo during the pandemic of 2009 //Brazilian journal of infectious diseases // 2011.-V 15. — No 2. -p. 170-173.

7. Divoch, V.A.; Gozhenko, A.I.; Badiuk, N.S.; Mamedaliev, N.A.; Vasiuk, V.L.;

Goydyk, V.S.; Deribon, E.L. Protective action of polarized polychromatic light in case of flu and acute respiratory infections. Report I. Efficacy of polarized light in treatment of mice infected with A/PR/8/34 (H1N1) flu virus / PharmacologyOnLine. – 2020. - Vol.1. – 129-135.

References:

1. Divocha V. A., Gozhenko A. I. Mikhalchuk V. M. - Biological rationale for antiprotease therapy for influenza. // Odessa. - LLC "Invats". — 2011.-315 p. (in Russian)
2. WHO guidelines from 16.04.2020 (<http://WHO>). (in Russian)
3. Tsinslerling V.A. - Questions of the pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19) V.A. Tsinslerling, M.A.Vakusheva, M.V. Vasilyeva, A.N. Isakov, N.A. Lugovskaya et al. // Journal of Infectology. - 2020. -v. 12. No2. - P. 5-11. DOI: 10226 25/2072— 6732 — 2020.-12.— 2. 5-11. (in Russian)
4. Barton L.M. COVID-19. Autopsies, Oklahoma. USA /J.M. Barton, E.J. Stroberg S.Jhosh, S. Mukhopadhyuy // Am. J. Clin. Pathol. - 2020; XX: 1-9 <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>.
5. Dave K.,Yandi M., Panchal H., Vaida M.-Revision of OSAR, docking and molecular modeling studies of Anti-influenza Virus A(NIH1) drug and targets: analysis of hemagglutinin 3D structure N I/Engle. J. Med. 2010.-p. 1708-1719.
6. Del Bianco R., Santos M.S., Ribeiro M.C., Viso A.T. Carval NoV. - Clinical aspects of influenza A(H1N1) in VjV-infected individuals in San Paulo during the pandemic of 2009 //Brazilian journal of infectious diseases // 2011.-V 15. — No 2. -p. 170-173.
7. Divocha, V.A.; Gozhenko, A.I.; Badiuk, N.S.; Mamedaliev, N.A.; Vasiuk, V.L.; Goydyk, V.S.; Deribon, E.L. Protective action of polarized polychromatic light in case of flu and acute respiratory infections. Report I. Efficacy of polarized light in treatment of mice infected with A/PR/8/34 (H1N1) flu virus / PharmacologyOnLine. – 2020. - Vol.1. – 129-135.

Робота надійшла в редакцію 19.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.1-057: 656.61] - 084.614.212

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593310>

О. М. Ігнат'єв¹, О. І. Панюта¹, П. С. Костромін²

ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ МОРЯКІВ, ХВОРИХ НА ЗАХВОРЮВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ, НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

¹Одеський національний медичний університет,

²Медичний центр «Вівамед»

Ignatiev A.M. – ORCID: 0000-0002-7538-2854

Paniuta A.I.-ORCID: 0000-0003-4710-8441

Summary. Ignatiev O. M., Paniuta A. I., Kostromin P. S. **PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION OF SEAFARERS WITH THE DISEASE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM.** - *Odessa National Medical University, Vivamed Medical Centre; e-mail: profpap@ukr.net.* The authors consider the features and results of medical examination of sailors suffering from cardiovascular diseases. The authors studied 152 cases of in-depth examination of patients within the medical commission in 2017. The frequency of examinations, age of patients, distribution of basic and concomitant diagnoses were evaluated. Atypical cases are especially considered - reduction of severity of a diagnosis, establishment of the syndromic diagnosis and other. The patients were mostly men older than 50 years. The main reason for observation were functional or persistent disorders of blood pressure regulation. The most common comorbidities were overweight and visual impairment. Also, the authors note a large number of diagnoses that have exclusively laboratory origin and are not accompanied by clinical manifestations.

Key words: seafarer, fitness medical examination, medical observation, cardio-vascular diseases.

Реферат. Игнат'єв А. М., Панюта А. И., Костромин П. С. **ОСОБЕННОСТИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ МОРЯКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.** В работе авторы рассматривают особенности и результаты диспансеризации моряков, больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изучено 152 случая углубленного обследования пациентов в рамках медицинской комиссии в 2017 году. Оценивали кратность осмотров, возраст больных, распределение основных и сопутствующих диагнозов. Особое внимание уделяли рассмотрению нетипичных случаев, а именно: уменьшение тяжести заболевания, установление синдромального диагноза и др. Среди пациентов преобладали мужчины старше 50 лет. Главной причиной диспансерного наблюдения стали функциональные или стойкие нарушения регуляции артериального давления. Наиболее типичными сопутствующими заболеваниями были избыточный вес и нарушение зрения. Также отмечено большое количество диагнозов, имеющих исключительно лабораторное происхождение и не сопровождаются клиническими проявлениями.

Ключевые слова: моряки, медицинские осмотры, диспансеризация, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Костромін П. С. **ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ МОРЯКІВ, ХВОРИХ НА ЗАХВОРЮВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ, НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ** У роботі автори розглядають особливості і результати диспансеризації моряків, хворих на серцево-судинні захворювання. Автори вивчили 152 випадки поглибленого обстеження пацієнтів у межах медичної комісії у 2017 році. Було оцінено кратність оглядів, вік хворих, розподіл основних і супутніх діагнозів. Особливо розглянуто нетипові випадки – зменшення тяжкості захворювання, встановлення синдромального діагнозу і інше. Серед пацієнтів переважно були чоловіки старше 50 років. Головною причиною диспансерного спостереження були функціональні або стійкі порушення регуляції артеріального тиску. Найбільш типовими супутніми захворюваннями були надлишкова вага і порушення зору. Також, автори відмічають велику кількість діагнозів, що мають виключно лабораторне походження і не супроводжуються клінічними проявами.

Ключові слова: моряки, медичні огляди, диспансеризація, захворювання серцево-судинної системи

Під «диспансеризацією» у професійної патології розуміється комплекс заходів, направлений на збереження працездатності працівника, який має розлади здоров'я. На практиці «диспансеризація» означає розширення обсягів або залучення таких форм медичної допомоги, що не входять до переліку обов'язкових. На виконання чинного законодавства України [1] диспансеризація може включати:

- збільшення кратності медичних оглядів, розширення переліку лабораторно-інструментальних досліджень, консультації спеціалістами ;
- призначення амбулаторного, стаціонарного, специфічного лікування;
- призначення дієтичного харчування;
- направлення до санаторіїв-профілакторіїв;
- направлення до домів відпочинку.

Диспансерні заходи призначаються з метою покращення самопочуття працівника, збереження його працездатності, попередження розвитку таких стадій та форм захворювань, що будуть виступати протипоказанням для подальшої роботи.

Фактичними передумовами диспансеризації є неможливість залучення до шкідливих робіт лише здорових працівників і незаконність відсторонення від праці працівників, у яких розвинулись захворювання, що не являються протипоказаннями до виконання шкідливої роботи. Тобто, диспансеризація є процесом, зворотнім до професійного відбору і «феномену здорового працівника»[3]. З іншого боку, збільшення частки диспансерної групи серед працівників збільшує ризик розвитку професійних захворювань, частоту випадків травматизму на виробництві, відносну кількість днів непрацездатності, формує групу «тривало та часто хворіючих працівників» і т.с., що знижує ефективність виконання роботи.

Цей конфлікт набирає особливого значення для море-господарського комплексу з урахуванням великої кількості несприятливих чинників, що впливають на моряка, схильності до суміщення посад та неможливості швидкої заміни члена екіпажу у рейсі. Походячи з розподілу моряків за віковими групами, більшість моряків відносяться до вікової категорії 49 років або молодше [4]. Тому диспансеризація плавскладу має враховувати не лише стан робітника, але і обмеження рейсового періоду [2]. Також, диспансеризація плавскладу стикається з проблемами розбіжності між національним законодавством і вимогами судовласників, які представлені міжнародними корпораціями. Навидь призначення заходів диспансеризації не може бути у достатньому ступеню проконтрольовано. Відсутність єдиної національної системи надання медичної допомоги морякам, подрібненість окремих установ – медичних центрів, профільних лікарень, санаторіїв, лабораторій, призводить до фрагментації медичної допомоги, аж до неможливості обміну інформацією щодо здоров'я моряка між окремими ЛПЗ.

Мета. Дослідити особливості диспансеризації моряків, хворих на серцево-судинні захворювання, на сучасному етапі і оцінити її значення при проведенні перед рейсових медичних оглядів.

Матеріали і методи. При виконанні роботи досліджено медичну документацію моряків, які з 2016 року знаходились на диспансерному спостереженні медичної комісії з огляду плавскладу з приводу наявності серцево-судинних захворювань. Для оцінки вибрано період 2017 року. Вивчались особливості віку, кратності проведення оглядів, розповсюдженості окремих нозоформ, прогресування захворювань під час повторних оглядів, поліморбідності і наявності супутніх захворювань.

Результати і обговорення. У 2017 році на диспансерному спостереженні медичної комісії знаходилося 163 моряка з ознаками захворювань серцево-судинної системи. Для вивчення відібрано 152 випадки, так як у 11 випадках пацієнти за різних обставин не проходили медичних оглядів у 2017 році, або достовірно оцінити інформацію не було змоги.

Всі пацієнти були чоловіками європейської раси. Вік хворих складав від 18 до 71 року, в середньому 49.2 роки. 98 осіб (64,4%) були у віці ≤ 50 , 39 (25,6%) - в віці 31-49, 15 (10%) чоловік - в віці ≥ 30 .

Практично 2/3 хворих, які знаходились на диспансерному спостереженні, відносились до групи понад 50 років.

Походячи з розподілу моряків за віковими групами, більшість моряків відносяться до вікової категорії 49 років або молодше [4]. По мірі зростання шкідливості роботи, відсоток моряків старше 50 років сягає 5%, або, навидь, 2%. Це зумовлено розвитком захворювань, які виступають протипоказанням для роботи в умовах дії шкідливих або небезпечних факторів. Відносно велика кількість осіб у віці після 50 років спостерігається серед офіцерського складу (капітани, старші механіки). З іншого боку, серед старших офіцерів практично відсутні особи, молодші 30 років, що пов'язано з особливостями навчання і кар'єрного росту.

Перевага серед моряків, які підлягають диспансеризації з приводу серцево-судинних захворювань, осіб старше 50 років свідчить як за здебільшого офіцерський склад цієї когорти, так і за відносну безпечність роботи офіцеру.

За досліджуваний період практично половина (75 осіб) хворих проходила медичні огляди 1 раз на рік, інша половина (77 осіб) щонайменше 2 рази з інтервалом менш ніж 12 місяців.

Збільшення частоти оглядів в умовах медичних оглядів моряків має особливості, зумовлені дискретним характером праці. Від рейсу к рейсу можлива зміна вантажів, посад, вимог до здоров'я, судна і т.с. Тому повторні медичні огляди у моряків призначені, в першу чергу, для оцінки результатів поглибленого обстеження, лікування та реабілітаційних заходів. У 12 випадках після повторного медичного огляду діагноз змінювався – в 8 випадках у стан визнавався більш тяжким, ніж при попередніх оглядах, у 3 випадках тяжкість захворювання знижалась, у 1 випадку діагноз було деталізовано з синдромального «кардіосклероз» на нозоформу «ІХС».

Основні діагнози, з приводу яких проводилось диспансерне спостереження моряка, були пов'язані з підвищенням артеріального тиску, ІХС, варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, іншими патологічними станами (Таб.1).

Таблиця 1

Розподіл моряків, які підлягали диспансеризації з приводу захворювань серцево-судинної системи (основний діагноз)

Нозоформа	Вік			Абс. кількість	%
	≥ 30	31-49	≤ 50		
Вегето-судинна дистонія	12	23	17	52	34.2
Артеріальна гіпертензія І ст.	2	7	54	63	41.4
Артеріальна гіпертензія II ст.	-	1	5	6	3.9
ІХС (АСКС, стенокардія, кардіосклероз, аритмії і т.с.)	-	2	15	17	11.1
Варикозне розширення вен	1	3	7	11	7.2
Інші захворювання	-	3	-	3	1.9

Як можливо бачити з таблиці, головною причиною диспансеризації є порушення

регуляції артеріального тиску, що спостерігались у 80% хворих. Така перевага різних форм АГ є закономірною, пов'язана з особливостями праці моряка – вахтовий метод праці, порушення режиму праці і відпочинку, стресові умови (зміни часових поясів, замкнуте приміщення і т.с.), відповідальність за безпеку судноплавства, вплив загальної вібрації.

Діагноз вегето-судинної дистонії (ВСД), що була підставою для диспансеризації 1/3 хворих, викликає дискусії щодо існування, як окремої нозоформи, за відсутності такої нозоформи у МКХ-10. З іншого боку:

- Діагноз ВСД визначено діючими наказами МОЗ з проведення медичних оглядів (наказ МОЗ від 21.05.2007 р. за №246 та ін.);

- У МКХ-10 присутній діагноз вегетативної соматоформної дисфункції (F45.3), що у багатьох позиціях співпадає з діагнозом ВСД, тобто, має місце дискусія о терміні;

- МКХ-10 не є вичерпним переліком захворювань. Якщо вирішення питань організації медичної допомоги вимагає на більш детальні класифікації, перевага надається саме їм. Так, НСЗУ при впровадженні цифрового документообігу вимагає від лікарів шифру у відповідності до австралійського переліку діагнозів, не зважаючи на його відміну від затвердженого МОЗ МКХ-10.

У практиці медичних комісій з огляду плавскладу не обов'язковість проходження повторних медичних оглядів у той же комісії, залишає питання щодо форми реєстрації виявлених порушень регуляції судинного тону у разі невідповідності мінімальним критеріям встановлення діагнозу артеріальної гіпертензії. Походячи з вищезазначеного, діагноз ВСД встановлюється коли специфіка проведення медичних оглядів у частини хворих не дозволяє підтвердити або спростувати діагноз артеріальної гіпертензії у межах одного огляду.

З клінічної точки зору вплив шкідливих факторів (стрес, вібрація) море-господарського комплексу сприяє розвитку симптомів, які у вітчизняній традиції прийнято вважати патогномонічними для ВСД - головну біль, лабільність пульсу та артеріального тиску, роздратованість, порушення сну і т.с. При припиненні роботи на флоті симптоми значно полегшуються або зникають, а у разі продовження праці мають тенденцію до розвитку стійкої артеріальної гіпертензії.

Неускладнена артеріальна гіпертензія І ст. - діагноз, який не є протипоказанням до роботи на флоті. Ускладнена АГ, коморбіна патологія, наприклад, АГ і ІХС, АГ ІІ ст. є протипоказаннями для роботи на флоті. Діф. діагностика форм АГ стикається з проблемою професійного відбору. У клініці внутрішніх хвороб питання достовірного розподілу АГ можливо і, навидь, бажано щоби було відстрочено у часі від моменту первинного звернення для поглибленого обстеження, спостереження за профілями артеріального тиску, спроби корекції АГ шляхом модифікації поведінки і інших заходів. Лікарі медичної комісії не мають для цього ні часу, ні умов, ні фінансування. Конфлікт між поступовим розвитком хвороби і дискретним діагнозом не може бути вирішений під час єдиного огляду. Таке рішення про наявність у моряка форм АГ, які є протипоказанням для роботи на флоті приймається за результатами диспансерного спостереження, обстеження у спеціалізованих клініках і після консультацій профільними спеціалістами. Що зумовлює велику частку хворих на АГ серед диспансерної групи. За результатами диспансерного спостереження можливо збільшення тяжкості захворювання, наприклад, первинно встановлений моряку «ВСД за кардіальним типом» після обстеження і консультацій змінено на АГ ІІ ст.

Також можливо і полегшення первинно встановленого діагнозу, що може бути вкрай принциповим для подальшої працездатності моряка. Так, у зазначених 3 випадках зниження тяжкості захворювання за 2017 рік, хворим після проведення всебічного обстеження:

- первинно встановлений діагноз АГ ІІ ст. змінювався на діагноз АГ І ст. (2 випадки);

- первинно встановлений діагноз АГ І ст., ускладнена, змінювався на діагноз АГ І ст., неускладнена. (1 випадок).

Походячи з нашої практики, найчастішою причиною «утяжеління» діагнозу при первинному зверненні є формальні вимоги по тяжкості діагнозу для госпіталізації пацієнта до стаціонару. Тобто, діагноз хворого, який може обірвати його кар'єру на флоті, ставиться в наслідок застарілих бюрократичних процедур і потребує на значні зусилля для наступного спростування.

Ішемічна хвороба серця, яка стійко асоціюється з стенокардією і інфарктом, є протипоказанням для більшості робіт на флоті. Тому хворих на ІХС на диспансерному спостереженні суттєво менше ніж хворих на АГ. Поруч з цим, хворі на такі форми ІХС, що не мають клінічних проявів у вигляді стенокардії/інфаркту, а є випадковими знахідками за результатами лабораторно-інструментальних тестів, підлягають вирішенню питання щодо придатності у індивідуальному порядку. Враховуючи особливості медичних оглядів приблизно у половині випадків (8 з 17) лікарі медичної комісії не виставляли діагнозу ІХС, обмежуючись синдромальними «масками» - атеросклерозом коронарних судин (АСКС), кардіосклерозом з розвитком аритмії і т.с. Ця тактика не є помилковою при первинному огляді, але потребує деталізації діагнозу за час диспансерного спостереження. Так, у 2017 році одному з моряків первинний синдромальний діагноз «кардіосклерозу з блокадою ніжки пучку Гіса» при повторному огляді після додаткового обстеження було змінено на ІХС, Блокада правої ніжки пучку Гіса, СН 0.

Облітеруючи захворювання артерій є протипоказанням для роботи з фізичним перенапруженням, в умовах впливу вібрації і т.д., що виключає можливість роботи на флоті. Варікозне розширення вен (ВРВ) також є протипоказанням при розвитку виражених форм. ВРВ може провокувати розвиток тромбозу, тромбофлебиту, бути фізичною основою для розвитку хронічних форм ДВС-синдрому з загрозою розвитку ТЕЛА. Що потребує на диспансерне спостереження хворих на ВРВ з контролем за станом коагуляції і попередженням розвитку ускладнень.

До інших захворювань, з якими хворі знаходились на диспансерному спостереженні, відносились інструментально виявлені «наслідки міокардитів» і миготлива аритмія. Міокардит призводить до розвитку кардіофіброзу, що на відміну від периваскулярного атеросклеротичного, носить дифузний характер и має вищу схильність до розвитку тахіаритмій у хворих. Фактично, будь-який клінічно значущий постміокардитний кардіосклероз має проявлятися тахіформами порушення ритму. З іншого боку, на сучасному етапі розвитку функціональної і променевої діагностики, ознаки «кардіосклерозу» на ЕКГ, УЗД, при холтер-дослідженні, що неможливо за віком і клінікою віднести до ІХС, традиційно відносять до постміокардитного кардіосклерозу, не зважаючи на присутність/відсутність анамнезу ревматизму, вад клапанів серця, дилатації порожнин і т.с.

Комбіновані, фонові і супутні захворювання спостерігались у 51 хворих диспансерної групи. Здебільшого вони були представлені ожирінням, кистами нирок, порушенням зору, цукровим діабетом, коморбідними станами АГ-ІХС, АГ-ВРВ і іншими захворюваннями (Таб.2).

Таблиця 2

Супутні захворювання у моряків, які підлягали диспансеризації з приводу захворювань серцево-судинної системи

Нозоформа	Вік			Абс. кількість	%
	≥30	31-49	≤50		
Ожиріння	2	5	15	22	43
Ураження нирок (кисти)	-	-	9	9	17.6
Порушення зору	-	1	3	4	7.8
Порушення толерантності До глюкози, СД II	-	1	1	2	3.9
Коморбідні захворювання ССС	-	3	6	9	17.6
Інші захворювання	1	2	2	5	9.8

Супутніми захворюваннями були надлишкова вага тіла, порушення зору (цветоаномалії, міопія, пресбіопія), цукровий діабет і різноманітні захворювання, що зустрічались одноразово – поліп ЖП, гастродуоденіт, тугоухість, жировий гепатоз, вірусний гепатит.

Також, у низки хворих при УЗД дослідженні було виявлено кисти у нирках, що не мали жодних клінічних або лабораторних проявів. Походячи з сучасних вимог, вони були винесені у діагноз.

«Коморбідні» захворювання не були класичним АГ і ІХС, так як подібні хворі принципово не придатні для роботи на флоті. Фактично, у пацієнтів з АГ І ст. при поглибленому обстеженні виявляли лабораторні (дісліпідемія) або інструментальні (атеросклероз аорти, кардіосклероз) ознаки, які мали бути трактовані як наявність діагнозу ІХС за відсутністю клініки стенокардії/інфаркту. Тобто мала місце гіпердіагностика, пов'язана з розвитком лабораторних і інструментальних можливостей медичних комісій.

Висновки

1. Диспансеризація плавскладу залишається ефективним методом виявлення і контролю за розвитком серцево-судинних захворювань у моряків.
2. Розширення можливостей лабораторних і інструментальних досліджень медичних комісій з огляду моряків сприяє виявленню органічних змін, що не мають клінічних проявів, але повинні розцінюватись як захворювання на доклінічному етапі.
3. Диспансерну групу хворих на серцево-судинні захворювання переважно складають моряки старше 50 років.
4. Неможливість чіткого розділу функціональних та стійких порушень регуляції артеріального тиску за ступенем тяжкості за один огляд є головною причиною диспансерного спостереження більшості (80%) хворих.
5. Необхідність і обов'язковість урахування діагнозу, а не фактичного функціонального стану моряка, при визначенні придатності до роботи на флоті сприяє використанню синдромальних діагнозів, діагнозів-масок та інших заходів, що спрямовані на протидію бюрократичному ставленню до оцінки здоров'я моряка.

Література

1. Наказ МОЗ України від 21.05.2007 року за №246 «Про затвердження порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій»
2. Ігнат'єв О. М., Панюта О. І. Ярмула К. А. Стійка втрата працездатності в наслідок виробничого травматизму або професійного захворювання працівників морського господарського комплексу України // Вісник морської медицини. – 2017. - №3. - С. 24 – 27
3. Ігнат'єв О.М., Панюта О.І., Костромін П.С. Підстави для відмови у видачі медичного сертифікату при проведенні медичних оглядів моряків// Вісник морської медицини. – 2021. - №2. - с. 14 – 18
4. Манцевич Л.М. К вопросу о заболеваемости плавсостава транспортного флота дальневосточного региона //Морская медицина – 2017.-Том 3,№2 – с. 34-46.

References:

1. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 21.05.2007 under №246 "On approval of the procedure for medical examinations of certain categories of workers"
2. Ignatiev OM, Panyuta OI Yarmula KA Persistent loss of ability to work due to occupational injuries or occupational diseases of workers in the maritime economy of Ukraine // Bulletin of Marine Medicine. - 2017. - №3. - P. 24 - 27
3. Ignatiev OM, Panyuta OI, Kostromin PS Grounds for refusal to issue a medical certificate during medical examinations of seafarers // Bulletin of Maritime Medicine. - 2021. - №2. - with. 14 - 18
4. Mantsevich LM On the issue of morbidity of the fleet of the transport fleet of the Far East region // Marine Medicine - 2017.-Volume 3, №2 - p. 34-46.

Робота надійшла в редакцію 09.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

С. Г. Котюжинская, Л. В. Гончарова, Д. А. Уманский

ГРАНИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Summary. Kotiuzhynska S., Goncharova L., Umanskiy D. **FACETS OF LEARNING OF ON-LINE EDUCATION IN MEDICINE.** – *Odessa National medical University; e-mail: svetlana.kotiuzhynskaya@gmail.com.*

Introduction. The question of the use of distance learning in medical schools remains controversial. On the one hand, the advantages of distance education are the possibility of teaching a large number of students at once and, based on the competence-based approach in the training of doctors, provides for a new role for the student in the educational process: from a passive consumer of knowledge, he should become their active creator, able to think critically, plan his independent work, show initiative, formulate problems and find solutions, including in non-standard situations. On the other hand, mastering practical skills, which are the main component in the training of future health workers, is impossible in this way. **Purpose:**

Analyze of the possibilities and prospects of using distance learning in medical education.

Research results. The peculiarities of modern medical education is an increase in the percentage of students' independent work in the learning process, the widespread use of their interactive forms. In-depth study of thematic material dictates the need for the use of modern electronic technologies, allowing the student to provide full and free access to a large amount of reference data, monitoring changes in the content of the material in accordance with new scientific achievements of the world scale. The main advantages of distance learning include flexibility, modularity, parallel, long-range action, asynchrony, mass character, cost-effectiveness, sociality, internationality. The use of distance learning elements along with the traditional form of teaching contributes to the improvement of the professional level of both teachers and students. At the same time, the creative and professional development of the personality of the future doctor takes place. As a result, there is a reorientation of traditional teaching to a fundamentally new level, where the role of the student changes: he becomes an active participant in the educational process.

Conclusions: Thus, the introduction of new innovative approaches with elements of distance learning makes it possible to transfer the learning process to a qualitatively new level, make it more visual, increase the level of students' competence and encourage them to actively participate in the educational process. It should be noted that the active process of introducing distance learning technologies with the replacement of eye forms is more expedient at the stage of postgraduate education of doctors; in the structure of undergraduate education, this form can serve as an addition to practical and seminars.

Key words: on-line medical education, competence-based approach, distance technologies.

Реферат. Котюжинская С. Г., Гончарова Л. В., Уманский Д. А. **ГРАНИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ. Вступление.** Вопрос о применении дистанционной формы обучения в медицинских учебных заведениях остается дискуссионным. С одной стороны, преимуществами дистанционного образования является возможность обучения сразу большого количества студентов и, исходя из компетентностного подхода в подготовке врачей, предусматривает новую роль студента в образовательном процессе: из пассивного потребителя знаний, он должен стать их активным творцом, способным критически мыслить, планировать свою самостоятельную

работу, проявлять инициативу, формулировать проблемы и находить пути решения, в том числе в нестандартных ситуациях. С другой стороны, освоение практических навыков, которые являются главной составляющей при обучении будущих медицинских работников, таким путем невозможно. **Цель исследования.** Провести анализ возможностей и перспектив использования дистанционной формы обучения в медицинском образовании. **Основная часть.** Особенности современного медицинского образования является увеличение процента самостоятельной работы студентов в процессе обучения, широкое использование их интерактивных форм. Глубокое изучение тематического материала диктует необходимость применения современных электронных технологий, позволяющих предоставить студенту полный и свободный доступ к большому объему справочных данных, мониторинг изменений содержания материала в соответствии с новыми научными достижениями мирового масштаба. К основным преимуществам дистанционного обучения можно отнести гибкость, модульность, параллельность, дальное действие, асинхронность, массовость, рентабельность, социальность, интернациональность. Применение наряду с традиционной формой обучения элементов дистанционного обучения способствует совершенствованию профессионального уровня как преподавателей, так и студентов. При этом происходит творческий и профессиональное развитие личности будущего врача. В результате происходит переориентация традиционного обучения на принципиально новый уровень, где меняется роль ученика: он становится активным участником образовательного процесса. **Выводы.** Таким образом, внедрение новых инновационных подходов с элементами дистанционного обучения позволяют перевести процесс обучения на качественно новый уровень, сделать его более наглядным, повысить уровень компетентности студентов и побудить их к активному участию в образовательном процессе. Следует отметить, что активный процесс внедрения дистанционных технологий обучения с заменой глазных форм более целесообразен на этапе последилового образования медиков, в структуре додиплового образования данная форма может служить как дополнительная к практическим и семинарским занятиям.

Ключевые слова: дистанционное обучение, студент-медик, профессиональный уровень, современное медицинское образование.

Реферат. Котюжинська С. Г., Гончарова Л. В., Уманський Д. А. **ЩАБЕЛІ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ В МЕДИЦИНІ.** Вступ. Питання про застосування дистанційної форми навчання в медичних навчальних закладах залишається дискусійним. З одного боку, перевагами дистанційної освіти є можливість навчання відразу великої кількості студентів та виходячи з компетентнісного підходу в підготовці лікарів передбачає нову роль студента в освітньому процесі: з пасивного споживача знань він повинен стати їх активним творцем, здатним критично мислити, планувати свою самостійну роботу, виявляти ініціативу, формулювати проблеми і знаходити шляхи вирішення, в тому числі в нестандартних ситуаціях. З іншого боку, освоєння практичних навичок, які є головною складовою при навчанні майбутніх медичних працівників, таким шляхом неможливо. **Мета дослідження.** Аналіз можливостей і перспектив використання дистанційної форми навчання в медичній освіті. **Основна частина.** Особливостями сучасної медичної освіти є збільшення відсотка самостійної роботи студентів в процесі навчання, широке використання їх інтерактивних форм. Глибоке вивчення тематичного матеріалу диктує необхідність застосування сучасних електронних технологій, що дозволяють надати студентам повний і вільний доступ до великого обсягу довідкових даних, моніторингу змін змісту матеріалу відповідно до нових наукових досягнень світового масштабу. До основних переваг дистанційного навчання можна віднести гнучкість, модульність, паралельність, дальное действие, асинхронність, масовість, рентабельність, соціальність, інтернаціональність. Застосування поряд з традиційною формою навчання елементів дистанційного навчання сприяє вдосконаленню професійного рівня як викладачів, так і студентів. При цьому відбувається творчий та професійний розвиток особистості майбутнього лікаря. В результаті відбувається переорієнтація традиційного навчання на принципово новий рівень, де змінюється роль учня: він стає активним учасником освітнього процесу. **Висновки.** Таким чином, впровадження нових інноваційних підходів з елементами

дистанційного навчання дозволяють перевести процес навчання на якісно вищий рівень, зробити його більш наочним, підвищити рівень компетентності у студентів та спонукати їх до активної участі в освітньому процесі. Слід зазначити, що активний процес впровадження дистанційних технологій навчання з заміною очних форм більш доцільний на етапі післядипломної освіти медиків, в структурі додипломної освіти дана форма може служити як додаткова до практичних та семінарських занять.

Ключові слова: дистанційна форма навчання, медична освіта, компетентностний підхід, дистанційні технології.

Вступление. До недавнего времени в системе медицинского образования такое понятие, как дистанционное обучение было совершенно неприемлемо. Однако в современных реалиях времени, в период карантина, дистанционное обучение доказало свою значимость и востребованность. Тем не менее остается много открытых вопросов: «Это форма обучения или технология?», «Стимулирует ли такая форма самостоятельную работу студентов?», «Не переход ли это к заочному образованию?» и т.п. От понимания и решения этих вопросов зависят стратегия, тактика, реализация дистанционного обучения, а соответственно, и подготовка преподавателей и студентов к работе в данном формате.

При этом ни у кого не вызывает дискуссии вопрос, что качество современного медицинского образования требует более широкого использования инновационных преобразований в технологии обучения, и именно, современные информационные технологии позволят переориентировать традиционное обучение на процесс с более качественным высоким уровнем.

Цель исследования: анализ возможностей и перспектив использования дистанционной формы обучения в медицинском образовании.

Основная часть. Учебный процесс в высшей школе – это достаточно сложная система, и все новое, включаемое в нее, вносит структурные, функциональные и качественные изменения. Поэтому важно отметить, насколько это новое является целесообразным и оптимальным, перспективным для дальнейшего совершенствования учебного процесса. Закономерным и неизбежным явлением, применительно к обучающей системе, является возникновение и внедрение таких методологических тенденций как программированное, интегрированное и дистанционное обучение [1, 2]

Ранее дистанционное обучение означало заочное обучение. Сейчас это средство обучения, использующее кейс-, ТВ- и сетевые технологии обучения. В этом контексте разумно говорить о дистанционном обучении как образовательной технологии, которая может быть легко интегрирована в любую форму образования.

В настоящее время ряд исследователей и практиков дистанционного обучения считают, что дистанционное обучение – это новая форма обучения, предоставляющая комплекс образовательных услуг посредством передачи данных, информационных ресурсов, протоколов взаимодействия, аппаратно-программного и организационно методического обеспечения, ориентированного на удовлетворение образовательных потребностей пользователей [3].

На данном этапе развития дистанционных технологий задача состоит в том, чтобы организовать учебный процесс так, чтобы новые формы обучения давали по степени качества результат как минимум такой же, как и традиционные. Студенты медицинских вузов в процессе дистанционного обучения должны приобрести всесторонние технологические знания, необходимые в будущей практике. Большая часть знаний не может быть найдена в учебнике. Чтобы полностью постичь предметную область изучения, студент полагается на различные дополнительные ресурсы. Сегодняшняя дистанционная технология позволяет проектировать и создавать информационные инструменты, которые смогут облегчить эти трудности при подготовке по любой дисциплины [4].

Современные компьютерные программы позволяют обеспечить передачу знаний и доступ к разнообразной учебной информации, а новые технологии, такие как интерактивные электронные учебные пособия, мультимедийный контент, сеть Интернет, способствуют более активному привлечению учащихся к процессу обучения.

Интерактивные возможности систем доставки информации позволяют наладить и даже стимулировать обратную связь, обеспечить диалог и постоянную поддержку, которые невозможны в большинстве традиционных систем обучения [5].

Следует отметить, что у дистанционного обучения, как и любой другой формы получения знаний, множество своих преимуществ и недостатков.

При дистанционном обучении, на наш взгляд, трудно обеспечить развитие клинических умений без интегрированного обучения «лицом к лицу», «из рук в руки». Естественно, что обучение врача практическим навыкам требует традиционного очного контакта с преподавателями, но вся теоретическая подготовка и упражнения в принятии решений могут проходить в дистанционной форме. Поэтому требуется тщательное планирование для обеспечения надлежащего смешивания возможностей обучения, соответствующих временным возможностям обучающихся [6, 7].

Существенным недостатком является трудность в установлении межличностных контактов между участниками процесса обучения, таким образом страдает социальная адаптация, общение между собой, межличностных взаимодействий среди обучающихся. Немаловажным фактором, препятствующим более интенсивному внедрению дистанционных технологий в учебный процесс, является недостаточная мотивация преподавателей к работе в данном направлении [8]. Причиной этого является высокая трудоёмкость, связанная с созданием методических материалов для дистанционного обучения, но тут нужно осознавать, что в будущем затраты времени и сил должны компенсироваться сокращением времени на выполнение некоторых обычных видов учебной нагрузки преподавателя. Вдобавок, у преподавателей возникают проблемы в определении индивидуальных особенностей восприятия информации у слушателей и стилей обучения для более эффективной организации учебного процесса. В свою очередь у студентов есть соблазн и достаточно возможностей для «несамостоятельного» обучения, а у преподавателей нет возможности для качественного контроля подобных издержек дистанционных технологий. Следует учитывать и уровень мотивации обучающегося к проведению занятий в данном формате. К тому же существует множество вопросов, связанных с методиками измерения эффективности дистанционного обучения.

Но как бы то ни было, огромный «плюс» дистанционных технологий в том, что они дают возможность студенту самому получать требуемые знания, пользуясь развитыми информационными ресурсами. Гибкий график учебного процесса тоже имеет положительный аспект, так как дает возможность выполнения офлайн-заданий в удобное для студента время.

Выводы. Подводя итоги наших наблюдений в образовательном процессе в дистанционном формате, можно выразить мнение абсолютного большинства преподавательского состава о том, что дистанционное обучение, несомненно, имеет место быть, но избирательно. Почти на каждом курсе есть дисциплины из категории так называемого компонента по выбору, которые можно было бы довольно успешно, продуктивно изучать в дистанционном формате. Однако, совершенно понятно и то, что дистанционное обучение не может рассматриваться как самостоятельная форма обучения на клинических кафедрах в медицинских вузах, потому что нет возможности отработки практических навыков.

Рассматривая дистанционное медицинское образование, необходимо отметить его эффективность в сфере дополнительного образования или повышения квалификации, так как обучаемый уже получил азы профессии и многое знает из очной формы обучения.

Перспективы последующих исследований: проанализировать и выявить специфические программы, ресурсы и средства коммуникации для использования в медицинском образовании.

Литература:

1. Андреев, А.А., Солдаткин, В.И. (2013). Дистанционное обучение и дистанционные образовательные технологии. *Cloud of Science*, № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distantcionnoe-obuchenie-i-distantcionnye-brazo-vatelnye-tehnologii>.

2. Антонович, М.Ю., Любченко, М.Ю. (2019). Дистанционное образование в медицине. *Медицина и экология*, № 1 (90), 119-122. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distsionnoe-obrazovanie-v-meditsine-2>.
3. Балан, Л.А., Брайков, А.В. (2016). Опыт внедрения дистанционных образовательных технологий в учебный процесс вуза по очной форме обучения. *Научный альманах*, № 2(16), 38-43. DOI: 10.17117/na.2016.02.02.038
4. Марухно, В.М. (2021). Дистанционное образование в медицине. *Международный журнал экспериментального образования*, № 4-2, 154-156. URL: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=4005>.
5. Мельникова, И.Ю., Романцов М.Г. (2013). Особенности медицинского образования и роль преподавателя вуза в образовательном процессе на современном этапе. *Международный журнал экспериментального образования*, № 11-2, 47-52.
6. Казаков, В.Н., Климовицкий, В.Г., Владимирский, А.В. (2005). *Дистанционное обучение в медицине*. ООО «Норд», Донецк.
7. Ибрагимов, И.М. (2005). *Информационные технологии и средства дистанционного обучения*. Издательский центр «Академия», Москва
8. Гринкив, Я.О., Зализка, О.М., Сичкориз, О.Е. (2018). Опыт и перспективы дистанционного обучения провизоров-интернов в системе непрерывного образования. *Фармацевтический журнал*, № 5-6, 37-47. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.03>.

References:

1. Andreev, A.A., Soldatkin, V.I. (2013). Distance learning and distance educational technologies. *Cloud of Science*, No. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distsionnoe-obuchenie-i-distsionnye-brazo-vatelnye-tehnologii>. [In Russian]
2. Antonovich, M.Yu., Lyubchenko, M.Yu. (2019). Distance education in medicine. *Medicine and Ecology*, No. 1 (90), 119-122. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distsionnoe-obrazovanie-v-meditsine-2>. [In Russian]
3. Balan, L.A., Braikov, A.V. (2016). Experience of introducing distance learning technologies into the educational process of a university in full-time education. *Scientific Almanac*, No. 2 (16), 38-43. DOI: 10.17117 / na.2016.02.02. 038. [In Russian]
4. Marukhno, V.M. (2021). Distance education in medicine. *International Journal of Experimental Education*, No. 4-2, 154-156. URL: <http://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=4005>. [In Russian]
5. Melnikova, I.Yu., Romantsov M.G. (2013). Features of medical education and the role of a university teacher in the educational process at the present stage. *International Journal of Experimental Education*, No. 11-2, 47-52. [In Russian]
6. Kazakov, V.N., Klimovitsky, V.G., Vladzimirsky, A.V. (2005). Distance learning in medicine. LLC "Nord", Donetsk. [In Russian]
7. Ibragimov, I.M. (2005). Information technology and distance learning tools. Publishing Center "Academy", Moscow. [In Russian]
8. Grinkiv, Ya.O., Zalizka, O.M., Sichkoriz, O.E. (2018). Experience and perspectives of distance learning for internship pharmacists in the system of continuing education. *Pharmaceutical Journal*, № 5-6, 37-47. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.03>. [In Russian]

Робота надійшла в редакцію 30.08.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 613.69(477)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593324>

Е. П. Белобров

ОСОБЕННОСТИ УСЛОВИЙ ТРУДА УКРАИНСКИХ МОРЯКОВ ПАЛУБНОЙ КОМАНДЫ НА СОВРЕМЕННЫХ СУДАХ СУПЕРБАЛКЕРНОГО ФЛОТА

Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса

Summary. Belobrov E. P. **THE PECULIARITIES OF THE LABOUR CONDITIONS OF UKRAINIAN DECK CREW SEAFARERS ON MODERN SUPER-BALKERS.** – *State Enterprise “Ukrainian research Institute for Medicine of Transport” under the Ministry of Health of Ukraine, Odessa.* - e-mail: badiuk_ns@ukr.net. The article presents the results from the analysis of the working conditions of Ukrainian sailors of the deck crew on foreign ships of the bulk and super-bulk fleet. The materials of the fulfillment of voyage assignments, the survey of the ship's personnel and a closed questionnaire are analyzed.

Key words: operation of super-bulkers, transportation of dangerous bulk cargo, cleaning and washing of holds, chemistry of holds, barbed wire barriers.

Реферат. Белобров Е. П. **ОСОБЕННОСТИ УСЛОВИЙ ТРУДА УКРАИНСКИХ МОРЯКОВ ПАЛУБНОЙ КОМАНДЫ НА СОВРЕМЕННЫХ СУДАХ СУПЕРБАЛКЕРНОГО ФЛОТА.** В статье приведены результаты с анализа условий труда украинских моряков палубной команды на иностранных судах балкерного и супербалкерного флота. Проанализированы материалы выполнения рейсовых заданий, опроса плавсостава и закрытого анкетирования.

Ключевые слова: эксплуатация супербалкеров, перевозка опасных навалочных грузов, зачистка и мойка трюмов, трюмная химия, заграждения колюче-режущей проволокой.

Реферат. Белобров Є. П. **ОСОБЛИВОСТІ УМОВ ПРАЦІ УКРАЇНСЬКИХ МОРЯКІВ ПАЛУБНОЇ КОМАНДИ НА СУЧАСНИХ СУДНАХ СУПЕРБАЛКЕРНОГО ФЛОТУ.** У статті наведені результати з аналізу умов праці українських моряків палубної команди на іноземних судах балкерного і супербалкерного флоту. Проаналізовано матеріали виконання рейсових завдань, опитування плавскладу і закритого анкетування.

Ключові слова: експлуатація супербалкерів, перевезення небезпечних навалювальних вантажів, зачистка і миття трюмів, трюмна хімія, загородження колюче-ріжучого дроту

Актуальность. Развитие международной морской торговли всегда являлось стимулом не только роста объемов грузоперевозок, номенклатуры перевозимых навалочно - насыпных опасных грузов, включая грузы 4, 5, 6 и 8 классов опасности по IMSDC CODE, но и коренных изменений в судостроении и судоходстве средств, транспортирующих массовые грузы. Мировой балкерный флот за последние 20 лет претерпел колоссальные изменения в сторону универсальности – изменились размеры корпуса и конструкции

трюмов, люковых закрытий, стремительно нарастает водоизмещение и грузовместимость и объемы перевозки опасных фумигированных ядохимикатами грузов [1]. Для обеспечения эффективности, надежности и безопасности эксплуатации этих судов требуется привлечение высокопрофессиональных кадров рядового и офицерского состава, работающих не только в изменяющихся условиях обычного океанского плавания, но и в опасных районах военных, террористических и пиратских действий, что непосредственно связано с проблемой сохранения жизни и здоровья моряков [2]. Ситуация с состоянием здоровья украинских моряков, работающих на судах иностранных компаний, судовладельцев и фрахтователей, тревожна. Изменив свой статус на Украине, пользуясь услугами посреднических предприятий по найму и трудоустройству (крюинговые компании), более 100 тысяч украинских моряков работают на судах под «удобными флагами». В связи с тем, что морской торговый флот фактически отсутствует в Украине, исчезла и система санитарно-гигиенического надзора за условиями труда моряков. За последние десятилетия данных о санитарных и гигиенических параметрах условий труда и быта моряков в условиях рейса нет, а провести их изучение в рейсе и затем проанализировать полученные результаты невозможно в силу организационных и экономических причин [3]. Имеющиеся скудные литературные данные по проблеме изучения условий труда, быта и профессиональной заболеваемости украинских моряков малоинформативны на данный момент и основаны на сведениях, полученных при обследовании явно не перспективных, давно списанных судов универсального сухогрузного, газовозного, балкерного, каботажного и портового флота [4]. В настоящее время Украина располагает лишь старыми малотоннажными судами типа «река-море», судами портового, технического и специального флота (буксиры, плавкраны, плавмастерские, пожарные и спасатели), которые выполняют прибрежные рейсы или каботажные перевозки. Выполненное изучение условий труда плавсостава касалось профессий судоводителей и судомехаников, мотористов, механиков электриков, поваров, выполняющих рейсы в водах Черного и Азовского морей и не отражали состояние условий труда моряков на современных иностранных судах балкерного и супербалкерного флота [2 – 7, 16].

Цель исследований: изучить условия труда моряков палубной команды супербалкеров при воздействии на работающих ранее не изученных факторов производственной среды и при выполнении судовых работ, связанных с подготовкой трюмов при смене различных опасных навалочных грузов, а также при угрозе нападения пиратов.

Материалы и методы исследований

Изучены условия труда украинских моряков на 14 судах балкерного флота под иностранными флагами при все возрастающем применении опасных химических веществ (препараты соляной кислоты, щелочи, растворители, СМС) при подготовке трюмов балкеров и смене опасных навалочно-насыпных грузов (нефтекокс, уголь, сера, цемент, клинкер), а также роста перевозки фумигированных в рейсе фосфином зерновых и кормовых грузов.

Учитывались, а затем анализировались материалы рейсовых отчетов экипажей балкеров судоходных компаний, протоколы опросов судоводителей и моряков палубной команды, занятых перевозкой опасных и фумигированных грузов, изучены анкеты закрытого анкетирования. Респонденты оценивали условия труда по степени рисков воздействия вредных и опасных факторов производственной среды на рабочих местах главной палубы и трюмов (монтаж/демонтаж спиралей бритвенной колюче-режущей проволоки, использование едкие вещества трюмной химии, применение машин для мойки трюмов горячими растворами под сверхвысоким давлением, ядовитые пары и фумигационные газы, работа в закрытых химических костюмах и газ-масках в трюмах с максимальной температурой и влажностью). При решении поставленных задач применялись аналитические, социально-гигиенические методы исследований. Статистическая обработка полученных результатов и материалов, собранных с помощью членов экипажей судов, проводилась с использованием классических математических методов.

Результаты исследования и обсуждение. Суда балкерного флота выборочных тактико-технических характеристик (Particular Ship`s; см. Табл.1) отличались новизной постройки и однородностью водоизмещения, длиной и шириной грузовой палубы, числом и глубиной трюмов, количеством членов экипажа и палубной команды. Обследованные суда были заняты перевозками практически однородных опасных навалочно-насыпных пылящих грузов и фумигированных фосфином зерна и кормов. Часто на этих судах, при плавании в районах действия пиратов, матросы палубной команды устанавливали/ демонтировали вокруг судна спирали бритвенной проволоки.

Таблице 1

Суда супербалкерного флота, занятые перевозкой опасных навалочных и насыпных фумигированных грузов*

Параметры судна	m/v «J.S.Miuys», Сингапур	m/v «Jalmi», Панама	m/v «J.S.Dondab» Сингапур	m/v «Ionian Prosperity»	m/v «CSL Tecumseh»**
Год постройки	2012	2012	2012	2010	2015
Водоизмещение	73 000	42 264	63 000	179 000	66 000
Длина	210	182	196	290	228
Ширина	36	30	31	47	32
Осадка	13-14	10	12-13	18-2	13
К-во трюмов	5 с кранами.	5 с кранами	5 с кранами	9	5
Глубина трюма	18-20	15	16-18	22-24	20
Род груза	klinker, удобрения, сера, зерно металл, бокситы цемент	нефтекокс, сера, уголь бокситы, кокосовая стружка, цемент	Жирный уголь, удобрения, клинкер, цемент, руда зерно	уголь, ЖРК, железная руда, зерно, удобрения	гипс, песок, щебень, гравий
Скорость, уз.	13-14	12	13	8-9	11
Экипаж/ матросы	21/5**	21/5	21/5 + 4 охрана	21/6	27/5 + 7 рабочих
Монтаж/демонтаж спиралей заграждений от пиратов, число операций	3	2	3	нет	нет

Примечание: * - в числителе число членов экипажа, в знаменателе – число лиц палубной команды без боцмана

** - балкер, саморазгружающееся судно

Перевозка в рейсах навалочных грузов всегда связана не только со сложными и опасными условиями транспортировки, но и до- и после рейсовой подготовкой грузовых трюмов. Вредные и опасные свойства навалочных и насыпных грузов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Вредные и опасные свойства навалочных грузов, перевозимых на судах балкерного и супербалкерного флота

Название груза	Класс IMDG Code	Воздействие груза на трюмы в рейсе	Вредные и опасные свойства грузов при перевозке морем, зачистке и мойке трюмов
1	2	3	4
Нефтекокс	9 ВОН	Слеживается, налипа-ет коркой на перебор-ках, въедается в краску, отделяется с трудом	Пыль, усиливающаяся при грузовых работах, отбивания и соскабливания корок, Действия трюмной химии при зачистке (соляной кислоты) и замывки трюмов. Воздействие извести при покрытии трюмов перед перевозкой зерна.

1	2	3	4
Цемент	9 ВОН	При действии влаги воды быстро схватывается в камень, пыль образует монолитную твердую корку	Цементная пыль на поверхностях трюмов, шпангоутов, стрингеров и грузовой палубы. Пыль при отбивании корок цемента. Пари продуктов трюмной химии соляной кислоты при зачистке трюмов и палубы.
Сера	4 ядовито	В рейсе налипает и схватывается трудно отделяемой коркой. Опасность горения и пожара с выделением ядовитых паров и газов: SO ₂ , CO, H ₂ S, дыма.	Выделение пыли при грузовых операциях, зачистке груза, отбивания корок серы в трюмах. Опасность возгорания и горения и пожара с выделением ядовитых паров и газов: SO ₂ , CO, H ₂ S, дыма. Действия трюмной химии при зачистке (пары соляной кислоты, хлора, щелочей) и замывки трюмов
Уголь		Оседание слоя пыли, налипание на поверхности. Выделение опасных газов метана, продуктов самовозгорания	Угольная жирная пыль, осаждение на переборках и конструкция трюма. Действия трюмной химии при зачистке (щелочей синтетических моющих средств) и замывки трюмов по чрезвычайно высоким давлением
Бокситы		Загрязняющий, высоко пылящий груз, налипание затвердевание трудно отделяемой корки пыли	Требуется применение трюмной химии при обработке поверхностей перед погрузкой. Замывка с применением устройств подачи жидкостей под высоким давлением
Кокосовая стружка, Копра	4.2	Загрязняющий, высоко пылящий груз. Пыль жирная, плохо смывается и трудно зачищается щетками.	Грузят навалом в горячем виде +70°C, сильная запыленность жирной пылью. Действия трюмной химии при зачистке (щелочей синтетических моющих средств). и замывки трюмов машинами с чрезвычайно высоким давлением
Зерно	4.3, 6.1*	Перед каждой перевозкой зерна обязательная обработка трюмов хлорной известью	Требуется побелка трюмов хлорной известью перед погрузкой зерна с замывкой забортной и пресной водой с использованием устройств подачи жидкостей под высоким давлением. При перевозке зерна в среде ядовитого газа фосфина чрезвычайный риск отравления и гибели экипажа.

Примечание: * - только на время рейса при перевозке в среде взрыво-пожароопасных фумигационных препаратов и ядовитого газа фосфина

Согласно Извещению № 2027 от 15.09.1989 г. Минморфлота перечисленные перевозимые навалом опасные грузы относятся к «загрязняющим грузам», требующим проведение обязательной зачистки от их остатков и мойки, как обычными средствами, так и с применением специальных химических очищающих препаратов [13], физико-химические и токсические свойства, которых представлены в таблице 3.

Зачистка и замывка трюмов от остатков опасных навалочных грузов на судах супербалкерного флота относится к трудоёмким и опасным для здоровья моряков судовым работам. Безопасность украинских моряков, работающих под «удобными» флагами должна обеспечиваться требованиями Code of Safe Working Practices for Merchant Seamen - 2016.

Очищающие свойства замывок и удаление с переборок трюмов затвердевших остатков грузов (цемента, нефтекокса, серы, ржавчины), проведенных с применением препаратов трюмной химии, значительно увеличиваются при условии использования

Таблица 3

Опасные свойства очищающих препаратов специальной трюмной химии для очистки от затвердевших остатков перевезенных навалочных опасных грузов

№ №	Название препарата трюмной химии	Класс IMDG Code	Название остатков перевезенного груза	Механизмы очистки отложений с применением трюмной химии и «кёрчера» под давлением
1	2	3	4	5
1.	MARICHEM P.C.S. Раствор гипохлорит натрия, Na(OCL) ₂ , 12-13% активного хлора	8 едкое, коррозионное сильный окислитель, токсичное	НЕФТЕКОКС, твердые трудноот- деляемые отложе- ния на переборках, трапах и конструк- циях трюма МИНЕРАЛЬНЫЕ РУДЫ, концентрат их отложений	Проникновение раствора внутрь твердых отложе- ний с последующим раз- рушением и удалением корки. Смывают заборт- ной и пресной водой. При контакте с кислотой образует токсичный ядовитый газ. Добавка к моющим раст- ворам, быстрое очищение и удаление при замывке трюмов забортной водой.
2.	CEMENT REMOVER, Раствор соля- ной кислоты, HCL, разрушитель и очиститель от корок цемента	8 едкое, коррозионное ядовитое	ЦЕМЕНТ, быстро затвердевшие, окаменелые корки остатков груза	Пропитка раствором, раз- рушение и полная очист- ка сильно закоркованного и трудно отделяемого цемента на конструкциях трюма. При контакте с цементом выделяет хлор. Замывают забортной водой.
3.	ХЛОРНАЯ ИЗВЕСТЬ 30% раствор гипохлорита кальция	8 едкое, коррозионное, токсичное	УГОЛЬ каменный, жирный, ЗЕРНО, ГАЛИТ–поваренная соль	Быстро очищает и удаля- ет остатки груза в трюме. Побелка трюмов всегда перед перевозкой зерна, галита трюмы обрабаты- вают хлорным раствором и смывают за бортовой водой.
4.	RUSR REMOVER – раствор осно- ва ортофос- форной кислоты	агрессивная жидкость	ЦЕМЕНТ, Коррозия конструкций трюма	Раствор разрушает це- мент и ржавчину обеспечивает быструю очистку и подготовку поверхности трюмов к перевозке грузов.
5.	DR MURIATIK 20% Раствор соляной кислоты, HCL,	8 едкое, коррозионное	ЦЕМЕНТ, КЛИНКЕР, быстро затвердевшие корки остатков груза, пре- вращается в камень, монолит	Пропитка раствором, разрушение и очистка сильно закоркованного и трудно отделяемого цемента на конструкциях трюма

1	2	3	4	5
6.	Spip Coat RXSOL HOLD BLOCK, LIME COAT, WHITEWASH - водные растворы в пропорции 1:3	нейтральные, безвредные растворы – на полимерной основе	ПРОТЕКТОРЫ СЕРЫ, ГАЛИТА, УГЛЯ НЕ- ФТЕКОКСА, – защита от «грязных грузов, коррозии, прилипания въедается в краску и металл трюма, образования трудно удаляемых корок	Перед погрузкой серы обрабатывают полностью поверхность трюма и его конструкций для образо- вания защитной пленки от прилипания серы. Растворы не опасны, без запаха. После выгрузки «грязных грузов» трюм значительно легче, быстрее и лучше замывается водой.

Однако внедрение в технологию зачистки трюмов данных устройств вызывает появление других, не менее опасных факторов, осложняющих условия труда матросов, что связано с риском получения травм от подающихся под высоким давлением струй забортной или пресной воды или растворов очищающих препаратов специальной трюмной химии. Члены экипажа палубной (часто машинной) команд в период замывки трюмов применяют различные типы и рецептуры химических препаратов, содержащих растворы соляной и ортофосфорной кислот, хлорной извести (гипохлорита натрия и калия), синтетических моющих средств. Все эти растворы относятся к опасным, едким, коррозионным, агрессивным, токсичным и ядовитым веществам и способны вызвать химические ожоги кожных покровов, поражение глаз и дыхательных путей. Применение некоторых препаратов трюмной химии, например, DR MURIATIK (20% раствора соляной кислоты) при очистке конструкций трюмов от монолитных корок цемента сопровождается выделением активного хлора, что требует применение дополнительных, комбинированных средств защиты органов дыхания. Некоторые препараты хлорной извести обязательно используются для побелки трюмов перед погрузкой и перевозкой зерна, галита (каменная соль) и других грузов. Многие химические растворы, например, LIME, WHITEWASH, SLIP/COAT, практически безопасные для человека и не обладающие вредными или опасными токсическими свойствами, широко используются в качестве протекторов металлических поверхностей трюмов, шпангоутов и стрингеров перед погрузкой агрессивных грузов комовой и гранулированной серы, нефтекокса для предотвращения налипания, накопления и затвердевания остатков грузов и значительно упрощают зачистку и мойку трюмов.

Нанесение растворов трюмной химии под давлением на переборки и конструкции трюмов глубиной 15 и более метров, представляет известную трудность из-за тяжелого веса устройства подачи растворов и сжатого воздуха по шлангам на длинном телескопическом шесте типа (RBM, Канада), который не очень удобен и трудно удерживается в руках, особенно при использовании на лесах типа «Skaffold» в трюмах. Тяжесть условий труда также связана с быстрым разрушением сопел распылителей растворов химии, требующим быстрой их замены при расходе 300-400 л на один трюм балкера типа «Хендисайз» общим количеством едких веществ 1,5 -2,0 тонны на одну мойку. Работа членов экипажа по очистке от налипших и затвердевших крюкообразных отложений остатков «загрязняющих грузов» и мойке с применением трюмной химии, связана с постоянным риском падения с лесов передвижной установки «Skaffold» (3-18 метров) в трюме.

Технология обработки трюмов с использованием лесов включает следующие рабочие процессы: монтаж конструкции из разновысотных труб и помостов, подъём на рабочую высоту с одновременным протягиванием за собой шланголиний попеременной подачи забортной или пресной воды или химических растворов со шлангом сжатого воздуха моечной машинки «Кёрчер» высокого (200 атм.) давления. Во время мойки трюмов и работы со шлангами, возникает опасность действия на матроса обратной реактивной струи

под огромным давлением и риска матроса быть сброшенным с большой высоты с лесов на деку трюма.

Анализ результатов закрытого анкетирования по самооценке условий труда членов палубной команды, привлекаемых мотористов и кадетов при зачистке от остатков налипания навалочных грузов и последующей мойки трюмов растворами трюмной химии показали, что, по мнению анкетизируемых, за последние годы условия труда палубных матроса осложнились, чему способствовало появление опасного и вредного химического фактора обработки трюмов после и перед перевозкой опасных и насыпных грузов.

По данным, полученным в результате анкетирования, матросы часто не подготовлены для работы на судах супербалкерного флота по следующим причинам: в обучающих программах морских колледжей и на курсах подготовки «профессия – матрос балкерного флота», отсутствуют вопросы, касающиеся правил работы в трюмах с применением «трюмной химии» в сочетании с работой на высоте трюмных лесов при действии высоких температур и влажности, при подаче под давлением горячей воды и химических растворов НР типа «DEN-SIN», «RBM». Отсутствуют правила, нормы и инструкции на украинском или русском языках по технике безопасности, применению СИЗ и СИЗОД, оказанию домедицинской помощи при одновременном воздействии высоких температур, химических ожогах, травмах и отравлениях токсическими парами и ядовитыми газами. Не отработаны социальные вопросы улучшения условий труда, отдыха и компенсации матросам за опасные и вредные условия работы с продуктами «трюмной химии» в трюмах и на палубе.

При исследовании условий труда моряков палубной команды, мы также изучили особенности труда и отдыха при выполнении работ по обеспечению охраны и обороны судна при плавании в районах, характеризующихся риском пиратских нападений.

В настоящее время одним из наиболее действенных способов обороны экипажа является установка по периметру вокруг лееров судна ограждений из колючей проволоки [14].

Таблица 4

Особенности и объём судовых работ палубной команды при устройстве спиралей ограждения бритвенной колюче-режущей проволоки вокруг судна в пиратоопасных районах плавания

№№ слоёв	Длина заграждения по борту, м	Длина по корме, м	Общая длина «колючки», м	Кол-во рулонов, шт.	Общая масса, кг	Время на монтаж заграждения, час	Кол-во матросов и человек/час
1.	160,5	31,6	352,6	36	424,8	8,5	6/51
2.	176,8	36,9	390,5	39	460,2	10,0	6/51
M ₁ *	337,3	68,5	743,1	75,8	885,7	18,5	12/102
M ₂ **	337,3	68,5	743,1	75,5	885,4	18,8	12/102
M ₃ ***	674,6+47,2	137,0+21,3	1486,2+168,4	130+13,7	1771,1+41,6	37,9+2,6	24/204

Примечание: * - общие данные при монтаже всех слоёв ограждения спиралей проволоки

*** - общие данные при уборке всех слоёв ограждения

*** - сумма данных при монтаже и демонтаже (уборки) ограждений

В табл. 4 представлены данные об особенностях выполнения работ на палубе при установке многорядного и многослойного защитного спирального ограждения бритвенной колючей проволоки, включая ее монтаж и демонтаж. Выполнение этого вида работ характеризуется повышенной напряженностью и связано с доминирующим риском получения множественных травм и увечий конечностей.

Условия труда матросов при растягивании, установке и креплении спиралей «колючки», разборки и складировании ограждения в обратном направлении после выхода из пиратоопасной зоны плавания, отличаются специфичностью травмирования. Виды травматических повреждений пальцев, ладоней, кистей и предплечий при работе с колюче-

режущей проволокой заграждения представлены в таблице 5.

Таблица 5

Виды травматических повреждений пальцев, ладоней, кистей, предплечий и нижних конечностей при работе с бритвенной колюще-режущей проволокой заграждения
(по данным опроса, выборочно, n = 19)

Виды травм кожных покровов кистей и предплечий рук	Пальцы	Ладони	Тыл кисти	Предплечья	Итого
Царапины	-	-	-	$\frac{11^*}{10,67}$	$\frac{11}{10,67}$
Проколы с выделением крови	$\frac{19}{18,43}$	$\frac{18}{17,46}$	$\frac{8}{7,76}$	$\frac{10}{9,70}$	$\frac{55}{53,35}$
Порезы с кровотечением	$\frac{2}{1,94}$	$\frac{4}{3,88}$	$\frac{2}{1,94}$	$\frac{5}{4,85}$	$\frac{13}{12,61}$
Резано-рваные раны	$\frac{3}{2,91}$	$\frac{3}{2,91}$	$\frac{2}{1,94}$	$\frac{4}{3,88}$	$\frac{12}{11,64}$
Рваные раны	$\frac{3}{2,91}$	$\frac{3}{2,91}$	-	$\frac{6}{5,82}$	$\frac{12}{11,64}$
Всего	$\frac{27}{26,27}$	$\frac{28}{27,17}$	$\frac{12}{11,64}$	$\frac{36}{34,92}$	$\frac{103}{100,00}$

Примечание: * - числитель, число случаев, знаменатель- процентное отношение

Как показали данные опроса матросов супербалкерного флота, при работе со спиралями бритвенной колюще-режущей проволоки при устройстве заграждения, чаще всего травмируются пальцы, ладони, в меньшей степени тыльная сторона кистей рук, - 26, 27, 27.17 и 11.64 % случаев, соответственно. Наиболее уязвимыми являются слабо защищенные поверхности предплечья рук, которые травмируются в почти 35% случаев. При анализе видов травм кожных покровов имеют место мелкие повреждения кожи в виде царапин, поколов, порезов с кровотечением и рваные раны, а также проколы кожи пальцев и ладоней. Рваные и резано-рваные раны с кровотечением (12,61, 11,64 и 11,64% случаев, соответственно), характерны для предплечий. Опрошенные также отмечали подобные травмы кожи живота и нижних конечностей в области бедер.

Анализ анкетных данных подтвердил, что основная причина травматизма связана, во-первых, с несостоятельностью средств индивидуальной защиты кожи пальцев, ладоней и тыла кистей рук кожаными перчатками (порой низкого качества), во-вторых, с отсутствием защиты кожных покровов предплечий обеих рук, живота и ног, в-третьих, с частым контактом кожных покровов живота и нижних конечностей со спиралями проволочного заграждения при их подъеме и монтаже вдоль борта судна и палуб надстройки, особенно при установке второго и третьего рядов и ярусов ограждений.

Травмы кожных покровов кистей рук и предплечий являлись причиной многих обращений за медицинской помощью. Часто матросы, не прекращая работы с бритвенной, колюще-режущей проволокой оказывали само- и взаимопомощь (обработка поверхности кожи йодом, накладывание стерильной пластырной повязки). В более сложных случаях (порезы, резано-рваные и рваные раны с кровотечением) члены экипажа обращались к офицеру судна для оказания первой медицинской помощи (первичная хирургическая обработка ран, мазевая стерильная повязка). Отмечались случаи воспалительно-гнойных осложнений ран.

Данные, приведенные на схеме 1 об опасных и вредных факторах условий труда украинских моряков, работающих на палубе судов балкерного флота, находятся в полном противоречии с положениями международной Конвенции о подготовке и дипломированию моряков по несению вахты (ПДНВ-1978), которые содержат минимальные требования к охране здоровья моряков. Анализ других нормативно- технических руководящих документов, определяющих требования по охране труда в морском судоходстве (MLC-2006), Международное медицинское руководство для судов (IMGS,WHO, 2008), Руководство по медицинской помощи при перевозке опасных грузов и авариях (MFAG -

2016), не содержат требований по безопасности и сохранению здоровья моряков,

Физические	Химические	Биологические	Психо-физиологические
Моечные машины типа «Kercher», подачи под давлением забортной и пресной воды, едких и ядовитых растворов. Машины сверхвысокого давления HP «DEN-SIN». Устройства лесов для работы на высоте трюмов 5-20 м типа «Skaffold». Средства зачистки трюмов. Тяжелое телескопическое устройство подачи воды и растворов трюмной химии на переборки трюма. Экстремальные значения давления воздуха и реактивов в шланголиниях механизмов и установок в трюмах. Спиральная бритвенная колюче-режущая проволока заграждения от пиратов вокруг палубы судна. Электрический ток внутри спирали заграждения. Пыль серы, нефтекокса, цемента, угля, зерновая пыль с элементами ядохлоридов и биологических загрязнителей. Экстремальные значения температуры и влажности воздуха в трюмах. Работа в костюмах химической защиты и газ-масках в условиях газов, экстремальных температур и влажности воздуха трюмов.	Воздействие паров, аэрозолей, газов и жидкостей разных продуктов трюмной химии: кислот, щелочей, моющих синтетических средств. Фумигационный газ фосфин. Токсические: раздражающие, ядовитые, едкие, коррозионные растворы соляной кислоты, щелочей, соединений хлора, гипохлорита кальция, орто-фосфорной кислоты. Газы химических реакций реактивов трюмной химии с остатками опасных грузов (хлор, сероводород и др.).	Патогенные микроорганизмы зерновой пыли: бактерии, грибы, вирусы, аллергены и продукты их жизнедеятельности	Физические перегрузки при выполнении работ в трюмах. Нервно-психические перегрузки: на всем протяжении плавания в пирато-опасных районах Сомали и Нигерии, при работе с колюче-режущей проволокой, при работе на высоте лесов в трюмах с гидромониторами сверхвысоких давлений, тяжелых телескопич. устройств шлангов замычки переборки с деки трюмов. Эмоциональные перегрузки, связанные с тревожным нервным состоянием опасности захвата экипажа пиратами

Схема 1. Опасные и вредные производственные факторы условий труда украинских моряков работающих на палубе судов балкерного флота

работающих на судах с продуктами судовой химии и ориентированы на перевозку опасных грузов морем без учета конкретных вредных и опасных условий труда. Это требует более расширенного и тщательного исследования охраны труда украинских моряков в практике морской медицины.

Ответы моряков на вопросы закрытого анкетирования по распределению приоритетности опасностей, вредностей, тяжести и напряженности труда при работе на палубе судов супербалкерного флота дали такие результаты:

1 - постоянное нервно-психическое напряжение, вызванное опасностью атаки пиратами судна, захвата, ранения и гибели моряка либо пребывание в плену; ;

2 - получение отравления или химической травмы при действии агрессивных и едких продуктов « трюмной химии»;

3 - тяжелая и напряженная работа в закрытых химических костюмах и противогазах в трюмах на высоте лесов при высоких температурах, сверхвысоком давлении шланговых устройств, обработки переборок растворами трюмной химии, забортной и пресной водой.

4 - опасность ранений и травм бритвенной колюще-режущей проволокой, а также поражения электрическим током при монтаже и уборке спиралей ограждения защиты судна и экипажа от пиратов;

5 - отравление фумигационными газами при перевозке зерновых грузов в случае аварийной утечки из трюмов.

Таким образом, развитие международного морского судоходства, постоянно пополняющегося новыми балкерами и супербалкерами, расширение номенклатуры перевозимых опасных навалочных и насыпных фумигированных грузов, применение современных способов быстрой зачистки трюмов с использованием трюмной химии, требуют обеспечения безопасности работы моряков и улучшения условий труда и отдыха, что влечет за собой повышение безопасности судоходства в целом.

Рекомендации:

1. Исключить из практики применения средств защиты при работе с колюще-режущей проволокой перчатки, изготовленные из брезента, кожи и кожзамениителей и металлической кольчужной ткани, как не обеспечивающих высокую степень защиты от проколов и бритвенных порезов.

2. Обеспечить работающих с колюще-режущей бритвенной проволокой печатками и крагами, изготовленными из материалов надежного плетения нержавеющей стали и «кевлара».

3. Изъять из технологии способ крепления и закручивания металлической проволокой спиралей ограждения бритвенной колюще-режущей проволоки, и заменить эту операцию применением быстросействующих пластмассовых запирающих захватов.

4. Обеспечить членов экипажа средствами защиты кожных покровов груди, живота и нижних конечностей фартуками, выполненными из плетения нержавеющей стали.

Выводы:

1. Особенности условий труда украинских моряков палубной команды на судах балкерного и супербалкерного флота, на настоящий момент, практически не изучены и отличаются появлением многих дополнительных, ранее не известных опасных и вредных физических, химических, биологических и психофизиологических производственных факторов, усугубляющие тяжесть и напряженность труда.

2. Результаты проведенных исследований следует использовать в программах обучения моряков палубной команды судов супербалкерного флота.

3. Следует произвести пересмотр ассортимента и набора медикаментов и лекарственных средств судовых аптек на судах балкерного флота и в дополнение к существующим перечням IMO MFAG внести изменения в сторону увеличения дезинфицирующих кожу растворов, перевязочных средств (бинты, салфетки, вата, пластыри), противошоковых растворов, психотропных препаратов и антидепрессантов.

Литература:

1. Белобров Е. П. Медицинские и эколого-гигиенические проблемы безопасности жизнедеятельности при перегрузках в портах и перевозках на судах опасных и фумигированных грузов в эксплуатационных условиях и аварийных ситуациях // Автореф. дисс. доктор. мед. наук. С-Петербург. – 2007. – 86 с.
2. Праник С. А. Професійна патологія водників в Україні протягом XX століття // Український журнал з проблем медицини праці. – 2006. - № 2.- С.74 – 78.
3. Панов Б. В., Гоженко А. И., Лебедева Т. Л. Состояние медицины труда в транспортной отрасли Украины // Причорноморський екологічний бюлетень. – 2012. - № 1 (43), березень. – С. 169- 173.
4. Войтенко А. М., Голубятников Н. И. Критерии гигиенической оценки производственной среды на объектах водного транспорта // Український журнал з проблем медицини праці. – 2010. - № 3 (23).- С. 24 – 27.
5. Чуй Т. С., Назаренко Н. І., Ткаченко О. М., Пишнов Г. Ю., Яворський Є. Є. Фізіолого-гігієнічні дослідження умов праці плавскладу морських суден спеціального призначення // Мат-лі XIV з'їзду гігієністів України, 19-21.05.2004 р. Том II. Дніпропетровськ, «АРТ-Прес», 2004. – С. 72-75.
6. Панов Б. В. Некоторые медико-социальные аспекты труда и моряков на примере экспертного клинического случая // Актуальные проблемы транспортной медицины, № 4 (46), 2016, - С. 88-99.
7. Панов Б. В. Безопасность жизнедеятельности моряков в условиях глобализации и обоснования формирования единого информационного пространства в системе медицинского обеспечения моряков торгового флота // Дисс. доктор мед.наук.-С-Петербург. - 2021. – 215 с.
8. Sailing in HRA. Third mate`s column // Seaways. – April 2013. – P.4. Плавание в зоне высокого риска (пиратства).
9. Physical Barriers. Razor Wire. BMP4 Best Management Practices for Protection against Somalia Based Piracy. Version 4- January, 2012. Scotland. UK. - P. 27- 30.
10. Кузнецов В. Защита от морского пиратства: итоги последних лет // morvesti.ru. 09.12.2015.
11. Руководство «Наиболее эффективные методы защиты от пиратства» (НЭМ-4). Резолюция IMO MSC. 324 (89).
12. Химия для штурманов. В Одессе прошла IV конференция Orion Reederei для комсостава // Работник моря.- 2016. - № 23 (111). – С. 18-19.
13. Перевозка цемента. Балкер. Опыт, советы, рекомендации (перевозка серы, как разводить LIME) // <https://odessacrewing.kamrbb.ru>.
14. Васильев Д.В., Мусаев М.А. Пиратство та захисні заходи від нього // Матеріали науково-техніч. конф. «Транспортні технології (морського і річкового флоту): інфраструктура, судноплавство, перевезення, автоматизація» 14-15 листопада 2019 р. Одеса, 2019. – С. 7-9.
15. Third mate`s column. Sailing in the HRA (High Risk Area). Working at sea in the world`s most dangerous piracy area is a nervous one // SEAWAYS, April, 2013. P.4.
16. Belobrov E. P., Zambriborshch M. S., Yavorskaya V. V., Badiuk N. S. Prevention and pre-medical assistance to victims of cargo fumigation work / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 864-868.

References:

1. Belobrov EP Medical and ecological and hygienic problems of life safety during transshipment in ports and transportation on ships of hazardous and fumigated cargo in operational conditions and emergency situations // Avtoref. diss. doctor. honey. sciences. St. Petersburg. - 2007 .-- 86 p.
2. Pranic S.A. Professional pathology of water workers in Ukraine throughout the XX century // Ukrainian Journal of Problems of Medicine Pratsi. - 2006. - No. 2.- P.74 - 78.

3. Panov B.V., Gozhenko A.I., Lebedeva T.L. The state of occupational medicine in the transport industry of Ukraine // Black Sea Ecological Bulletin. - 2012. - No. 1 (43), birch tree. - S. 169-173.
4. Voitenko A.M., Golubyatnikov N.I. Criteria for the hygienic assessment of production at water transport facilities // Ukrainian Journal of Medicine Problems. - 2010. - No. 3 (23). - P.24 - 27.
5. Chui T. S., Nazarenko N.I., Tkachenko O.M., Pishnov G.Yu., Yavorskiy Є.С. Fiziologo-giginichniy dlidzhennya minds pratsi floating storage of sea vessels of special designation // Materials XIV z'yizdu gigionistiv Ukrainy, 19-21.05.2004 p. Volume II. Dnipropetrovsk, "ART-Press", 2004. - S. 72-75.
6. Panov B.V. Some medical and social aspects of labor and seafarers on the example of an expert clinical case // Actual problems of transport medicine, No. 4 (46), 2016, - pp. 88-99.
7. Panov B.V. Life safety of seafarers in the context of globalization and substantiation of the formation of a single information space in the system of medical support for seafarers of the merchant fleet // Diss. Doctor of Medical Sciences-St. Petersburg, -2021. - 215 p.
8. Sailing in HRA. Third mate`s column // Seaways. – April 2013. – P.4.
9. Physical Barriers. Razor Wire. BMP4 Best Management Practices for Protection against Somalia Based Piracy. Version 4 - January, 2012. Scotland. UK. - P.27- 30.
10. Kuznetsov V. Protection against sea piracy: the results of recent years // morvesti.ru. 09.12.2015.
11. Guide "The most effective methods of protection against piracy" (NEM-4). IMO Resolution MSC. 324 (89).
12. Chemistry for navigators. The IV Orion Reederei conference for command personnel took place in Odessa // Worker of the Sea. - 2016. - No. 23 (111). - S. 18-19.
13. Transportation of cement. Bulk carrier. Experience, advice, recommendations (transportation of sulfur, how to breed LIME) // <https://odessacrewing.kamrbb.ru>.
14. Vasiliev D.V., Musaev M.A. Piracy and logging in from the beginning // Materials of Science and Technology. conf. "Transport technologies (sea and river fleet): infrastructure, navigation, transportation, automation" 14-15 leaf fall 2019 p. Odessa, 2019. -- S. 7-9.
15. Third mate`s column. Sailing in the HRA (High Risk Area). Working at sea in the world`s most dangerous piracy area is a nervous one // SEAWAYS, April, 2013. P.4.
16. Belobrov E. P., Zambriborshch M. S., Yavorskaya V. V., Badiuk N. S. Prevention and pre-medical assistance to victims of cargo fumigation work / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 864-868.

Автор виражає благодарність ст. пом. капітана Волощуку С. Ю., ст. пом. капітана Колычеву П. Е., матросам Вайчик С. Г., Вайчик А. С., Рыбальченко Н. В. и кадет-мотористу Гринкиву М. Н. за участь і допомогу в зборі матеріала.

Робота надійшла в редакцію 16.09.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-007.43:617.55-089

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593332>

В. С. Дубченко

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БЕЗПОСЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ
ВЕНТРАЛЬНИХ ГРИЖ НИЖНЬОЇ ТА СЕРЕДИННОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ
МЕТОДИКАМИ «SUBLAY» І «TAPP»

Дніпровський державний медичний університет, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0280-7900>

Summary. Dubchenko Volodymyr. **COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMMEDIATE RESULTS OF TREATMENT OF VENTRAL HERNIAS OF LOWER AND MEDIAN LOCALIZATION BY THE “SUBLAY” AND “TAPP” TECHNIQUES** - *Dnipro State Medical University State, Dnipro, Ukraine; e-mail: Dubchenko12@i.ua*. **Introduction.** Significant urgency of studying the development and pathogenesis of ventral hernias, including postoperative ones, relates to the development of corresponding complications, difficulties, and risks of their surgical treatment. Increasing the number of surgical interventions, gaining some experience in the improvement and optimization of technical approaches and surgical treatment tactics, optimization of anesthesiology support methods allowed to achieve significant positive results of surgical interventions, to improve and increase the effectiveness of surgical care for patients. Purpose - to compare the duration, immediate results and complications at ventral hernia treatment using different techniques. **Materials and methods.** The work was carried out based on the surgical department of the State Institution “Specialized multi-profile hospital №1 of the Ministry of Health of Ukraine”, the department of general surgery of the State Institution “Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine”. During the period from 2013 to 2019, 405 patients were operated on, which were divided into 2 groups according to the method of surgical intervention. 254 patients operated by TAPP method, 151 patients operated by “Sublay” method. **Results and discussion.** Patients with ventral hernias had significantly less time spent in the hospital (by 32,3%, $p < 0,001$) while using the Tarra method in comparison with the “Sublay” method. The number of patients with complications was 35,7% higher when using “sublay” technique compared to the TAPP method, and peritoneum-prosthetic-aponeurosis thickness was significantly ($p < 0,001$) higher by 13,16%. The patients operated on “sublay” were characterized by more serious complications, which concerned not only the postoperative wound, but also the coagulation and anti-coagulation blood systems, thromboembolic complications, compartment syndrome of varying severity, requiring correction in the intensive care unit. Blood flow rate at using TAPP technique was significantly higher by 9,06% ($p < 0,001$) in comparison with “sublay” technique. **Conclusions.** The advantage of the “sublay” method is the possibility to use spinal anesthesia, however, a disadvantage is a great traumatic effect. Advantage of the TAPP method is speed and low traumatism, full revision of abdominal cavity organs, considerably quicker activation of the patient.

Key words: ventral hernia, sublay, TAPP.

Реферат. Дубченко В. С. **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ НИЖНЕЙ И СРЕДИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ МЕТОДИКАМИ «SUBLAY» И «TAPP»** - Днепропетровский государственный медицинский университет (ДГМУ) г. Днепр, Украина.

Введение. Значительная актуальность изучения развития и патогенеза вентральных грыж, в том числе послеоперационных, связано с развитием соответствующих осложнений, сложностями и рисками их хирургического лечения. Увеличение количества оперативных вмешательств, приобретение определенного опыта усовершенствования и оптимизация технических подходов и тактики хирургического лечения, оптимизация методов анестезиологического сопровождения позволили достичь существенных положительных результатов оперативных вмешательств, улучшения и повышения эффективности хирургической помощи пациентам. Цель-сравнение длительности, непосредственных результатов и осложнений при лечении вентральных грыж различными методиками.

Материалы и методы. Работа проведена на базе хирургического отделения Государственного учреждения «Специализированная многопрофильная больница №1 Министерства здравоохранения Украины», кафедре общей хирургии Государственного учреждения «Днепропетровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины». За период с 2013 по 2019 годы прооперировано 405 больных, которые были разделены на 2 группы по методу оперативного вмешательства. 254 пациента оперированных TAPP методом, 151 пациент оперирован методом «Sublay».

Результаты исследований и их обсуждение. Пациенты с вентральными грыжами проводили достоверно (при $p < 0,001$) меньше времени (на 32,3%) в стационаре при использовании методики TAPP по сравнению с методикой «sublay». При использовании методики «sublay» количество пациентов с осложнениями была выше на 35,7% в сравнении с методикой TAPP, а толщина брюшины-протез-апоневроза была достоверно (при $p < 0,001$) больше на 13,16%. Для больных оперированных «sublay» были характерны более серьезные осложнения, которые касались не только послеоперационной раны, а и систем свертывания и протизгортання крови, тромбозмобилические осложнения, компартмент синдром различной степени выраженности, который нуждался в коррекции в условиях отделения интенсивной терапии. Скорость кровотока при использовании методики TAPP была на 9,06% достоверно больше (при $p < 0,001$) в сравнении с методикой «sublay».

Выводы. Преимуществом методики «sublay» считаем возможность использования спинномозговой анестезии, однако, недостатком является большая травматичность. Преимуществом TAPP-метода является скорость проведения и малая травматичность, полноценная ревизия органов брюшной полости, значительно более быстрая активизация больного.

Ключевые слова: вентральная грыжа, sublay, TAPP.

Реферат. Дубченко В. С. **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ БЕЗПОСЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ВЕНТРАЛЬНИХ ГРИЖ НИЖНЬОЇ ТА СЕРЕДИННОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ МЕТОДИКАМИ «SUBLAY» І «TAPP».** **Вступ.** Значна актуальність вивчення розвитку та патогенезу вентральних гриж, в тому числі післяопераційних, пов'язано з розвитком відповідних ускладнень, складнощами і ризиками їх хірургічного лікування. Збільшення кількості оперативних втручань, набуття певного досвіду удосконалення і оптимізація технічних підходів і тактики хірургічного лікування, оптимізація методів анестезіологічного супроводу дозволили досягти суттєвих позитивних результатів оперативних втручань, покращення і підвищення ефективності хірургічної допомоги пацієнтам.

Мета - порівняння тривалості, безпосередніх результатів та ускладнень при лікуванні вентральних гриж різними методиками.

Матеріали та методи. Робота проведена на базі хірургічного відділення Державного закладу «Спеціалізована багатопрофільна лікарня №1 Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі загальної хірургії Державного закладу «Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України». За період з 2013 по 2019 роки прооперовано 405 хворих, які були розділені на 2 групи за методом оперативного втручання. 254 пацієнта оперованих TAPP методом, 151 пацієнт оперований методом «Sublay».

Результати досліджень та їх обговорення. Пацієнти з вентральними грижами проводили достовірно (при $p < 0,001$)

менше часу (на 32,3%) в стаціонарі при використанні методики TAPP в порівнянні з методикою «sublay». При використанні методики «sublay» кількість пацієнтів з ускладненнями була вищою на 35,7% в порівнянні з методикою TAPP, а товщина очеревини-протез-апоневрозу була достовірно (при $p < 0,001$) більшою на 13,16%. Для хворих оперованих «sublay» були характерні більш серйозні ускладнення, які стосувалися не тільки післяопераційної рани, а і систем згортання та протизгортання крові, тромбоемболічні ускладнення, компартмент синдром різного ступеня вираженості, який потребував корекції в умовах відділення інтенсивної терапії. Швидкість кровотоку при використанні методики TAPP була на 9,06% достовірно більше (при $p < 0,001$) в порівнянні з методикою «sublay». **Висновки.** Перевагою методики «sublay» вважаємо можливість використання спинномозкової анестезії, проте, недоліком є велика травматичність. Перевагою TAPP-методу є швидкість проведення та мала травматичність, повноцінна ревізію органів черевної порожнини, значно швидша активізацію хворого.

Ключові слова: вентральна грижа, sublay, TAPP.

Вступ. Значна актуальність вивчення розвитку та патогенезу вентральних гриж, в тому числі післяопераційних, пов'язано з розвитком відповідних ускладнень, складнощами і ризиками їх хірургічного лікування. Збільшення кількості оперативних втручань [7], набуття певного досвіду удосконалення і оптимізація технічних підходів і тактики хірургічного лікування, оптимізація методів анестезіологічного супроводу дозволили досягти суттєвих позитивних результатів оперативних втручань, покращення і підвищення ефективності хірургічної допомоги пацієнтам [1]. Одночасно із цим з року в рік спостерігається збільшення числа оперованих і повторно оперованих пацієнтів з рецидивом вентральних гриж, в тому числі і післяопераційними вентральними грижами [3]. За останні 25 років число пацієнтів з даною патологією збільшилось в 8-10 разів [5].

Кількість виконаних ургентних операцій перевищує показник проведення планових хірургічних втручань при лікуванні цієї патології [2], що певним чином пов'язано із високою частотою рецидивів основного захворювання [2; 5]. Прогресування патологічного процесу і посилення проявів недостатності різних типів тканин передньої черевної стінки знаходить відображення у збільшенні кількості повторних операцій [4]. Крім того, відзначається суттєве розширення контингенту і об'єктів операційних втручань, а також використання сучасних технологій для успішного їх проведення [8; 6]. Вищезазначене спонукає дослідників визначити оптимальний спосіб лікування вентральних гриж з урахуванням як персональних показів до оперативного втручання, так і особливостей його проведення [9; 10].

Мета дослідження - порівняння тривалості, безпосередніх результатів та ускладнень при лікуванні вентральних гриж різними методиками.

Матеріали та методи. Робота проведена на базі хірургічного відділення Державного закладу «Спеціалізована багатoproфільна лікарня №1 Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі загальної хірургії Державного закладу «Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України». За період з 2013 по 2019 роки прооперовано 405 хворих, які були розділені на 2 групи за методом оперативного втручання. 254 пацієнта оперованих TAPP методом (110 чоловіків, 144 жінок), 151 пацієнт оперований методом «Sublay» (72 чоловіків, 79 жінок). Середній ІМТ серед усіх пацієнтів становив 29, тобто супутнім фактором виступила надлишкова маса тіла. у пацієнтів оперованих за методикою «sublay» він дорівнював 31,3, а за методикою TAPP – 30,5. Діагностика вентральних гриж проводилася на підставі комплексного підходу до обстеження пацієнта. Діагноз ставився на основі скарг пацієнта, анамнезу захворювання анамнезу життя, огляду, фізикального обстеження. До інструментальних досліджень входили дослідження зони оперативного втручання за допомогою УЗД у 2D режимі на УЗ апаратах MyLabClass C Esaote та Simens Acuson Juniper, використовувалися лінійні датчики 7.5 МГц/42 мм, конвексні датчики CA541 3,5 МГц 60° 60 мм. Дослідження товщини очеревини-протез-апоневрозу проводилися на 4-5 добу після оперативного втручання. Швидкість кровотоку в артеріях в зоні оперативного втручання визначалася при

доплерівському дослідженні судини, діаметром $3,5 \pm 0,4$ мм, які знаходились в басейнах аа. Epagastrica inferior, Superior epigastric artery, Deep circumflex artery. Статистична обробка даних проводилася засобами MS Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. За кількістю ліжкоднів між використаними методиками достовірної різниці встановлено не було – 6,8 днів та 6,2 днів при використанні методик «sublay» та TAPP, відповідно (табл.1). Також, не було встановлено достовірної різниці для пацієнтів різної статі – 5,7 днів та 5,2 днів для чоловіків, 7,1 днів та 6,5 днів для жінок при використанні методик «sublay» та TAPP, відповідно.

Таблиця 1

Аналіз тривалості госпіталізації пацієнтів з вентральними грижами		
Параметр	Ліжкодні	Діб в стаціонарі
Методика «sublay»		
Чоловіки	$5,7 \pm 2,6$	$5,3 \pm 2,3^*$
Жінки	$7,1 \pm 3,6$	$5,9 \pm 2,8^{**}$
Загалом	$6,8 \pm 3,6$	$5,9 \pm 2,9^{***}$
Методика TAPP		
Чоловіки	$5,2 \pm 2,4$	$3,2 \pm 1,2^*$
Жінки	$6,5 \pm 3,2$	$4,2 \pm 2,4^{**}$
Загалом	$6,2 \pm 3,1$	$4,0 \pm 2,2^{***}$

*Дані надані як середнє $\pm$ середнє квадратичне відхилення; *, **, *** - статистично достовірна різниця при $p < 0,001$*

Проте, було встановлено статистично достовірну різницю (при $p < 0,001$) за кількістю діб, проведених в стаціонарі, як для загальної вибірки пацієнтів, так і для груп за статтю. Пацієнти з вентральними грижами, незалежно від статі, проводили в середньому на 32,3% менше часу в стаціонарі при використанні методики TAPP (4,0 доби) в порівнянні з методикою «sublay» (5,9 діб). Чоловіки проводили в стаціонарі на 39,6%, а жінки на 28,8% менше часу при лікуванні методикою TAPP в порівнянні з методикою «sublay».

Ранній післяопераційний період при використанні методу «TAPP» характеризувався ранньою активізацією хворих, приблизно через 2-3 години. Больовий синдром був виражений помірно. Відзначався біль в ранах, помірний в верхніх відділах живота з іррадіацією в надключичні ділянки. Для подолання больового синдрому вводилися НПВП у середньотерапевтичних дозах. Поновлення перистальтики відбувалося в першу добу післяопераційного періоду. Для профілактики гнійносептичних ускладнень хворим одноразово вводилися антибактеріальні препарати,

Хворі, прооперовані «sublay» методом, перші 1-3 доби раннього післяопераційного періоду, проводили у відділенні інтенсивної терапії. Больовий синдром був виражений значно більше в порівнянні з «TAPP» методом, що пов'язано зі значно більшою операційною травмою. Головним чином, больові відчуття були зосереджені в зоні післяопераційної рани та навколо неї, в місцях фіксації сітчастого протезу. Корекція больового синдрому потребувала введення НПВП в максимальних терапевтичних дозах, іноді застосування наркотичних знеболюючих препаратів. Відновлення перистальтики відбувалося в середньому на 2-4 добу післяопераційного періоду. Больовий синдром, що потребував медикаментозної корекції, зберігався до 7-10 доби. Температурна реакція організму в ранньому післяопераційному періоді характеризувалася, в ряді випадків, підвищенням температури тіла до субфібрильних значення до 3-5 діб, максимально до $37,0 - 37,5^\circ\text{C}$. Для профілактики гнійносептичних ускладнень хворим одноразово вводилися антибактеріальні препарати.

Порівняння ускладнень післяопераційних втручань показало (табл.2), що при використанні методики «sublay» загальна кількість пацієнтів з ускладненнями була вищою на 35,7% в порівнянні з методикою TAPP.

Аналіз ускладнень після оперативних втручань у пацієнтів з вентральними грижами

Параметр	Ускладнення, кількість випадків, %
Методика «sublay»	
Чоловіки	0
Жінки	21 (26,58%)
Загалом	21 (13,91%)
Методика TAPP	
Чоловіки	9 (8,18%)
Жінки	14 (9,72%)
Загалом	25 (9,84%)

Ускладнення при використанні методики «sublay» зустрічалися лише у жінок, що складало 26,58% від загальної кількості пацієнтів цієї статі. Ускладнення при використанні методики TAPP були зафіксовані у 8,18% пацієнтів-чоловіків та у 9,72% пацієнтів-жінок. Порівняння частоти випадків ускладнень у пацієнтів-жінок показало, що за використання методики «sublay» ускладнення фіксуються більш ніж вдвічі частіше. В структурі ускладнень найбільшу частку займали сероми (рис.1), як за використання методики «sublay» (61,90% від загальної суми пацієнтів з ускладненнями та 8,61% від загальної кількості пацієнтів цієї методики), так і за використання методики TAPP (76,00% від загальної кількості пацієнтів з ускладненнями та 7,48% від загальної чисельності пацієнтів цієї методики). Окремо слід відзначити розвиток тромбозу поверхневих вен гомілки у 3 пацієнтів при використанні методики «sublay», що складало 14,29% від загальної кількості пацієнтів з ускладненнями та 1,99% від загальної чисельності пацієнтів цієї методики.

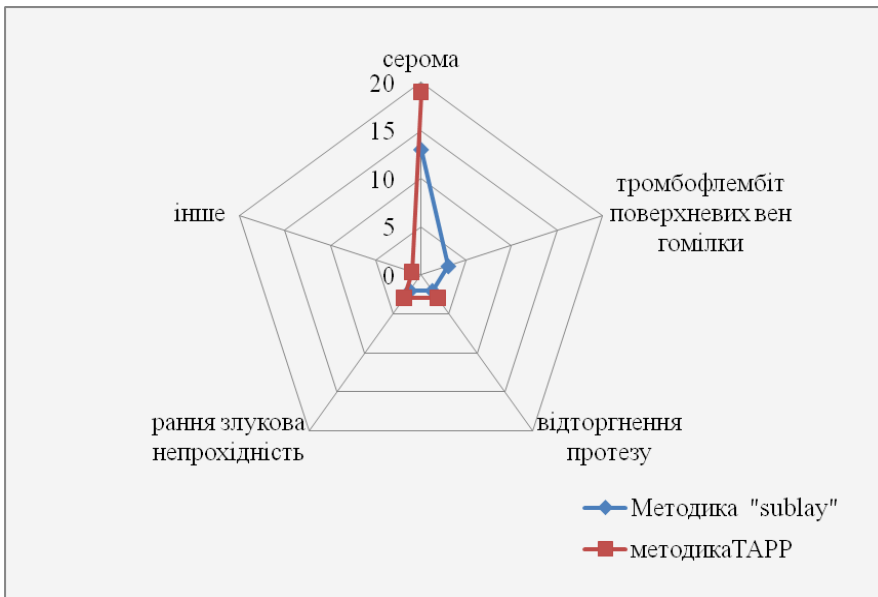


Рис.1. Аналіз структури ускладнень після оперативних втручань у пацієнтів з вентральними грижами

Для хворих, прооперованих «TAPP» методом були характерні ускладнення, такі як серома в області грижевого мішка. Рання злуква тонкокишкова непрохідність виникла у двох хворих. В обох випадках виконувались релапароскопії. При ревізії відзначалася адгезія тонкої кишки до сітчастого протезу у місцях, де очеревина не покривала протез. Цей дефект, на нашу думку, був пов'язаний, з одного боку з натягом очеревини під час

перитонізації протезу, тобто недостатньою сепарацією очеревини перед укладанням та фіксацією імплантата, з іншого боку з дефектами анестезіологічного забезпечення, а саме гикавка та кашель під час виходу з наркозу, що супроводжується різкими, неприродними скороченнями передньої черевної стінки, що в свою чергу викликає відрив очеревини від фіксуючих її елементів. Під час оперативного втручання, при релaparоскопії, виконувалося відділення тонкого кишечника від сітчастого імплантата, перитонізація протезу, в разі вторинного дефіциту очеревини, виконувалося закриття протезу прядкою великого сальника, який фіксувався герніостеплером по контуру дефекту.

Для хворих оперованих «sublay» були характерні більш серйозні ускладнення, які стосувалися не тільки післяопераційної рани, а і систем згортання та протизгортання крові, тромбоемболічні ускладнення, компартмент синдром різного ступеня вираженості, який потребував корекції в умовах відділення інтенсивної терапії. Фокусуючись на місцевих ускладненнях, зазначимо, що найбільш частим була серома післяопераційної рани. Відторгнення протезу, яке виникло у післяопераційному періоді, клінічно проявлялося появою нориць, що відкривалися в області рубця. У випадках тромбофлебиту поверхневих вен нижніх кінцівок виконувалася операція Троянова. У всіх випадках тромбоз розвивався в області колінного суглобу та стегна, подальше лікування проводилося у хірургічному відділенні впродовж 10-14 днів. ТЕЛА дрібних гілок легеневої артерії діагностована у 1 випадку, на 6 добу післяопераційного періоду, хворий лікувався у профільному кардіологічному відділенні.

Було встановлено статистично достовірну різницю (при $p < 0,001$) в товщині очеревини-протез-апоневрозу при використанні різних методик (табл.3). Товщина була більшою на 0,5 мм (на 13,16%) на 3-5 добу у всій групі пацієнтів при використанні методики «sublay» в порівнянні з методикою TAPP. Суттєвих відмінностей в залежності від статі пацієнтів встановлено не було – і у чоловіків, і у жінок при використанні методики «sublay» товщина очеревини-протез-апоневрозу була більшою на 0,5 мм в порівнянні з методикою TAPP.

Таблиця 3

Аналіз товщини очеревини-протез-апоневрозу на 4-5 добу після оперативних втручань

Параметр	Товщина очеревини-протез-апоневрозу, мм (4-5 доба)
Методика «sublay»	
Чоловіки	3,7±0,2*
Жінки	3,9± 0,2**
Загалом	3,8± 0,2***
Методика TAPP	
Чоловіки	3,2± 0,2*
Жінки	3,4± 0,4**
Загалом	3,3± 0,4***

Дані надані як середнє ±середнє квадратичне відхилення; *статистично достовірна різниця при $p < 0,001$; **статистично достовірна різниця при $p < 0,001$; ***статистично достовірна різниця при $p < 0,001$

В пацієнтів, прооперованих за методикою «TAPP» швидкість кровотоку визначалася як знижена. Вона дорівнювала $45,83 \pm 4,12$ см/с, що було достовірно більше (при $p < 0,001$) на 9,06% в порівнянні з швидкістю кровотоку в пацієнтів, прооперованих за методикою «sublay». В останньому випадку значення дорівнювали $42,02 \pm 4,83$ см/с та визначалася також, як знижені.

Серед пацієнтів чоловіків значення швидкості кровотоку на 3-5 добу після оперативних втручань були достовірно (при $p < 0,01$) більшими на 10,39% серед пацієнтів, прооперованих за методикою TAPP в порівнянні з методикою «sublay». Серед пацієнтів жінок різниця була також достовірною ($p < 0,05$). Значення швидкості кровотоку у прооперованих за методикою TAPP була більшою на 7,23% в порівнянні з методикою

«sublay».

Аналіз показників еластографії в ранньому післяопераційному періоді не показав суттєвих та достовірних відмінностей, що пов'язано з наявністю сероми навколо сітчастого імплантата.

Таблиця 4

Аналіз швидкості кровотоку в артеріях в зоні оперативного втручання на 3-5 добу після оперативних втручань

Параметр	Швидкість кровотоку (см/с)
Методика «sublay»	
Чоловіки	41,07*
СКВ	5,37
Жінки	42,29**
СКВ	4,55
Загалом	42,02***
СКВ	4,83
Методика TAPP	
Чоловіки	45,83*
СКВ	3,92
Жінки	45,83**
СКВ	4,18
Загалом	45,83***
СКВ	4,12

СКВ – середнє квадратичне відхилення; *,**,*** - статистично достовірна різниця при $p < 0,001$

Висновки. Таким чином, перевагою методики «sublay» вважаємо можливість проведення оперативного втручання під спинномозковою анестезією, можливість відновлення нормальної анатомії структур передньої черевної стінки. Проте, недоліком цієї методики є велика травматичність оперативного втручання. Фіксація протезу по контуру якірними швами до ПЖК деформує м'язовий шар, що в подальшому при прорізуванні цих швів може приводити до зміщення протезу в один із боків, де фіксація виявилася більш надійною чи прорізування якірних швів було довшим, що потенційно може призвести до зморщення протезу під впливом скорочення м'язів у процесі реабілітації хворого і потенційно можливо виникнення рецидиву. Іншим слабким місцем «sublay» вважаємо більший натяг при зшиванні внутрішнього листка.

Варто наголосити, що перевагою TAPP- методу, є мала травматичність оперативного втручання, повноцінна ревізія органів черевної порожнини, а також передньої черевної стінки, чіткіша візуалізація анатомічних структур передньої черевної стінки. Значно прискорена активізація хворого після оперативного втручання і поновлення роботи кишечника, час знаходження хворого в стаціонарних умовах скорочується, кращий естетичний результат оперативного втручання. Також має значення швидкість проведення оперативного втручання в запропонованому нами вигляді.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Література/References:

1. Froylich D, Segal M, Weinstein A, Hatib K, Shiloni E, Hazzan D. Laparoscopic versus open ventral hernia repair in obese patients: a long-term follow-up. Surgical Endoscopy. 2015;30(2):670-675.
2. Khan S, Mian A. Medical education: COVID-19 and surgery. Br J Surg. 2020 Jul;107(8):e269. doi: 10.1002/bjs.11740. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492170; PMCID: PMC7301046.

3. Kroese LF, Kleinrensink GJ, Lange JF, Gillion JF, Ain JF, Beck M, et al. External validation of the european hernia society classification for postoperative complications after incisional hernia repair: a cohort study of 2,191 patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 2018, 226.3: 223-229.

4. Mackay B, King B, O'Sullivan C. How to do a composite mesh repair for the recurrent ventral abdominal hernia. *ANZ J Surg*. 2014 Jul-Aug;84(7-8):584-5. doi: 10.1111/ans.12650. Epub 2014 May 7. PMID: 24801804.

5. Mancini GJ, Alexander AM. Tissue ingrowth: The mesh–tissue interface: What do we know so far? In: *The SAGES Manual of Hernia Repair*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 253–69.

6. Omarov N, Tashtemirova O, Imangazinov S, Tashtemirov K, Kazangapov, R., Surgical Treatment of Ventral Hernia in the Obese Patients. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11.12: 1014-1019.

7. Piatnochka VI. Unresolved issues of surgical treatment of patients with postoperative ventral hernia given comorbidity. *Bulletin of Scientific Research*. 2017;1:11-15.

8. RezK M, Saleh G, El-Gohary H, Allam A. Comparative Study between Heavy-weight Mesh and Light-weight Mesh in Ventral Hernia Repair. *Benha Journal of Applied Sciences*. 2020;5(6):1-6.

9. Schwarz J, Reinhold W, Bittner R. Endoscopic mini/less open sublay technique (EMIOS)—a new technique for ventral hernia repair. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016;402(1):173-180.

10. Shamsiev A, Davlatov S, Saydullaev Z. Optimization of treatment of patients with postoperative ventral hernia. *Science, technology and education*. 2017;40:94-99.

Робота надійшла до редакції 26.07.2021 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 618.11-006.6-085.28.036.8

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593336>

А. І. Рибін, А. О. Варабіна

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ЯК ІНДИКАТОР ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ АД'ЮВАНТНОЇ ПЛАТИНОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет, Україна

Рибін А. <https://orcid.org/0000-0002-1145-6690>

Варабіна А. <https://orcid.org/0000-0003-1807-2080>

Summary. Rybin AI, Varabina AO. **QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER AS AN INDICATOR OF FUNCTIONAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ADJUVANT PLATINUM CHEMOTHERAPY.** -Odessa National Medical University; e-mail: andriy.rybin@gmail.com. **The aim:** to assess the quality of life in platinum-resistant patients with ovarian cancer depending on the degree of pharmacoresistance and differentiated use of chemotherapy.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the University Clinic of the Odessa National Medical University during 2014 - 2020. 350 patients with adenocarcinoma of the ovaries of III-IV stage were examined, who performed cytoreductive operations. **Results and discussion.** It is shown that the initial values on the subscales of the questionnaires EORTC QLQ-C30 and FACT-G in patients classified as different clinical groups were compared. When using a differentiated approach in the treatment of patients with OC, the indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF) were significantly improved. In addition, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. In the case of differentiated use of chemotherapeutic agents with metabolic support, the total score according to the FACT-G questionnaire was 77.8 ± 0.9 points in group III, and 77.9 ± 0.8 points in group IV, which significantly exceeds the received in I and II groups - 72.2 ± 1.2 and 71.6 ± 0.9 points. The described differences were kept throughout the period of catamnestic observation. **Conclusions:** The use of a differentiated approach in the treatment of patients with RI significantly improved indicators on the scales of physical (PF), role (RF) and emotional functioning (EF). After treatment, the intensity of nausea (NV) and general weakness (FA) decreased in patients of groups III and IV. The described differences were retained for 12 months after the completion of the course of treatment. Prospects for further research are related to the study of the dynamics of life quality of patients with OC at the subsequent stages of catamnestic observation.

Key words: ovarian cancer, treatment, chemotherapy, platinumresistance, platinumrefraction, quality of life

Реферат. Рыбин А. И., Варабина А. А. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ КАК ИНДИКАЦИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ПЛАТИНОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ. Цель работы - оценить качество жизни в платинорезистентных больных с раком яичника в зависимости от степени фармакорезистентности и дифференцированного применения химиотерапии. **Материалы и методы.** Исследование проведено на базе клиники Одесского национального медицинского университета в течение 2014 - 2020 г. г. Было обследовано 350 пациенток с аденокарциномой яичников III-IV стадии, которым была выполнена циторедуктивная операция. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что исходные значения по субшкалами опросников EORTC QLQ-C30 и FACT-G у пациенток отнесенных к различным клиническим группам были сопоставимы. При применении дифференцированного подхода в лечении пациенток с РЯ значительно улучшались показатели по шкалам физического (PF), ролевого (RF) и эмоционального функционирования (EF). Кроме того, у больных III и IV групп уменьшалась интенсивность тошноты (NV) и общей слабости (FA). При дифференцированном применении химиотерапевтических средств с метаболической поддержкой суммарная оценка по опроснику FACT-G составила в III группе $77,8 \pm 0,9$ баллов, а в IV группе - $77,9 \pm 0,8$ баллов, что достоверно превышает показатели получены в I и II группа - $72,2 \pm 1,2$ и $71,6 \pm 0,9$ баллов. Описанные различия удерживались в течение всего срока катamnестического наблюдения. Висновки. Застосування дифференцированного подхода в лечении пациенток с РЯ значительно улучшались показатели по шкалам физического (PF), ролевого (RF) и эмоционального функционирования (EF). После проведенного лечения у больных III и IV групп уменьшалась интенсивность тошноты (NV) и общей слабости (FA). Описанные различия содержались в течение 12 месяцев после завершения курса лечения. Перспективы дальнейших исследований связаны с исследованием динамики качества жизни пациенток с РЯ на последующих этапах катamnестического наблюдения.

Ключевые слова: рак яичников, лечение, химиотерапия, платинорезистентность, платинорефрактерность, качество жизни.

Реферат. Рибін А. І., Варабіна А. О. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ЯК ІНДИКАТОР ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ АДЬЮВАНТНОЇ ПЛАТИНОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ. Мета роботи – оцінити якість життя у платинорезистентних хворих з раком яєчника в залежності від ступеня фармакорезистентності та диференційованого застосування хіміотерапії. **Матеріали та**

методи. Дослідження проведене на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету протягом 2014 - 2020 р. р. Було обстежено 350 пацієток з аденокарциномою яєчників III-IV стадії, яким було виконано циторедуктивні операції. **Результати та їх обговорення.** Показано, що вихідні значення за субшкалами опитувальників EORTC QLQ-C30 та FACT-G у пацієток віднесених до різних клінічних груп були порівнювані. При застосуванні диференційованого підходу у лікуванні пацієток з РЯ значно покращувалися показники по шкалах фізичного (PF), рольового (RF) та емоційного функціонування (EF). Крім того, у хворих III та IV груп зменшувалася інтенсивність нудоти (NV) та загальної слабкості (FA). При диференційованому застосуванні хіміотерапевтичних засобів з метаболічною підтримкою сумарна оцінка за опитувальником FACT-G склала у III групі $77,8 \pm 0,9$ балів, а у IV групі - $77,9 \pm 0,8$ балів, що достовірно перевищує показники отримані у I та II групах - $72,2 \pm 1,2$ та $71,6 \pm 0,9$ балів. Описані відмінності утримувалися протягом всього терміну катамнестичного спостереження. **Висновки.** Застосування диференційованого підходу у лікуванні пацієток з РЯ значно покращувалися показники по шкалах фізичного (PF), рольового (RF) та емоційного функціонування (EF). Після проведеного лікування у хворих III та IV груп зменшувалася інтенсивність нудоти (NV) та загальної слабкості (FA). Описані відмінності утримувалися протягом 12 місяців після завершення курсу лікування. Перспективи подальших досліджень пов'язані з дослідженням динаміки якості життя пацієток з РЯ на подальших етапах катамнестичного спостереження.

Ключові слова: рак яєчників, лікування, хіміотерапія, платинорезистентність, платинорефрактерність, якість життя

Вступ. Злоякісні пухлини яєчника залишаються одною з основних причин смерті в онкогінекологічній практиці. У світі більше ніж у 200000 жінок кожного року діагностують рак яєчника (РЯ) й 100000 жінок кожного року помирають від цього захворювання. Прижиттєвий ризик виникнення раку яєчника оцінюється експертами як 1/70 [1; 4; 5; 7].

Найбільш часто рак яєчника діагностують у жінок у віці 55-64 років. Захворюваність на РЯ складає від 3,1 випадків на 100000 жінок в Японії до 21 випадку на 100000 жінок у Швеції. В цілому, найвищі рівні захворюваності притаманні країнам Скандинавії, Німеччині, Бенілюксу, Великої Британії, Канади та США. Натомість, в країнах Азії РЯ зустрічається значно рідше, так само як й серед емігрантів з азіатських країн в економічно розвинутих країнах Європи та Північної Америки. Найбільш точно описує ризик виникнення РЯ модель Hippisley-Cox-Coupland, відповідно до якої дві третини випадків захворювання відбуваються протягом 2 років у 10% жінок з найвищим ризиком розвитку РЯ [1; 2; 5; 6]. При цьому у якості факторів ризику виступають безпліддя та бездітність, раннє менархе та пізня менопауза, застосування оральних контрацептивів, обтяжений спадковий анамнез щодо пухлин яєчників та молочної залози, тривала терапія гормональними препаратами, споживання лактози та професійні шкідливості пов'язані з впливом канцерогенів та мутагенів.

Загалом, проблема РЯ має неабияке медико-соціальне значення. Лише в останні роки був досягнутий певний прогрес у збільшенні п'ятирічної виживаності хворих на РЯ, переважно завдяки впровадженню ефективних схем хіміотерапії [8]. Втім, близька 40% хворих є первинно-резистентними до препаратів платини, які розглядаються у якості препаратів першої лінії. В залежності від термінів прогресування хвороби розрізняють платиночутливі пухлини (прогресують більш ніж через 6 місяців після терапії першої лінії), платинорезистентні (прогресують протягом 6 місяців після терапії першої лінії) та платинорефрактерні (прогресують під час хіміотерапії першої лінії з включенням препарату платини) [9]. При цьому функціональній оцінці впливу протипухлинної терапії у пацієток з РЯ на якість життя донедавна приділялося недостатньо уваги.

Якість життя (ЯЖ) сьогодні розглядається як один з найбільш інформативних показників, що характеризують ступінь адаптованості людини до умов проживання та загальний стан його здоров'я та дозволяють визначити необхідність у медичній та психосоціальній адаптації. Останніми роками вивчення ЯЖ, що відноситься до здоров'я

(health related quality of life, HRQL), розвивається як окрема медична наука, яка має свої методи дослідження, критерії оцінки, сферу застосування та ін. Вона базується на визначенні ЯЖ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), як індивідуального співвідношення свого положення у житті спільноти у контексті культури і системи цінностей суспільства з цілями даного індивідууму, його планами, можливостями і ступенем загальної невлаштованості [12]. Тобто сприйняття людиною своєї позиції в житті, утому числі фізичного, психічного і соціального благополуччя, незалежно від якості середовища, у якому вона живе, ступеня задоволеності конкретним рівнем життя й іншими складовими психологічного комфорту [7; 9].

Одним з найбільш популярних інструментів визначення ЯЖ в онкологічній практиці є опитувальник Європейської організації дослідження та лікування раку - EORTC QLQ-C30 - розроблений Групою оцінки якості життя Європейської організації дослідження та лікування раку (EORTC Quality of Life Study Group) [12]. Сучасна версія 3-го перегляду складається з 30 питань і включає 5 функціональних шкал (фізичне функціонування (PF), рольове функціонування (RF), когнітивне функціонування (CF), емоційне функціонування (EF) і соціальне функціонування (SF); 3 шкали симптоматики - слабкість (FA), нудота (NV) і біль (PA); а також 6 додаткових критеріїв: порушення сну (SL), анорексія (AR), констипація (CO), діарея (DI), задишка (DY), фінансові труднощі (FI). Це один популярний діагностичний інструмент - опитувальник оцінки функцій онкологічного хворого, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) -, розроблений D. Gellaetal. [7; 12]. Сучасна версія FACT-G включає 27 питань і оцінює якість життя по 4 шкалами: фізичного, соціального, емоційного функціонування і благополуччя в повсякденному житті. Обидва опитувальники (EORTC QLQ-C30 і FACT-G) є модульними, тобто включають базовий опитувальник, до якого може бути додано специфічні питання з урахуванням того чи іншого типу пухлини або програми лікування. Втім, досі нема жодного дослідження в яких би аналізували особливості ЯЖ у хворих на РЯ з різним ступенем чутливості до препаратів платини.

Мета даного дослідження: оцінити якість життя у платинорезистентних хворих з раком яєчника, в залежності від ступеня фармакорезистентності та диференційованого застосування хіміотерапії

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведене на базі Університетської клініки Одеського національного медичного університету протягом 2014 - 2020 р. р. Було обстежено 350 пацієнток з аденокарциномою яєчників III-IV стадії, яким було виконано циторедуктивні операції, та з яких було сформовано наступні клінічні групи: I група (контрольна, n=50) – хворі на РЯ, що отримували стандартну ад'ювантну хіміотерапію першої лінії (цисплатин – 75-100 мг/м² внутрішньовенно з гідратацією та формованим діурезом кожні 3 тижні); II група (n=100) - хворі з ймовірною платинорефрактерністю, які отримували терапію другої лінії (доксорубіцин – 75-100 мг/м² внутрішньовенно крапельно раз на три тижні); III група (n=100) – хворі з ймовірною платинорезистентністю, які отримували на фоні стандартної терапії першої лінії медикаментозну корекцію дезрегуляційних порушень (донатори оксиду азоту, детоксиканти, антиурикемічні засоби); IV група (n=100) – хворі з прогнозованою платиночутливістю (стандартна терапія першої лінії після попереднього профілактичного курсу: 20 мг дексаметазону за 12 та 6 годин до введення препаратів платини, 300 мг циметидину або 50 мг ранітідину та 50 мг дімедролу за 30-60 хвилин. Обстеження пацієнток проводилося відповідно до вимог клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 554 від 17.09.2007 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія"» [1]. Додатково визначали ЯЖ з використанням стандартних опитувальників EORTC QLQ-C30 та FACT-G [12]. ЯЖ досліджували через 6 та 12 місяців після завершення лікування. Визначення вірогідності розходжень між порівнюваними групами проводили за допомогою критерію χ^2 з урахуванням поправки Йетса для парних порівнянь та поправки Бонфероні для множинних порівнянь. Статистична обробка проведена з використанням програмного забезпечення STATISTICA 13.0 (Dell Stat Soft Inc., США) [4].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що за віком пацієнтки різних груп не відрізнялися, середній вік у групах склав $55,3 \pm 3,9$ років. Структура груп за стадією РЯ також не відрізнялася, переважали хворі з ІІС стадією – в середньому їх було 64,9% у загальній вибірці (рис. 1). Клінічна картина захворювання була стереотипною. Більшість пацієнток скаржилися на здуття та дискомфорт внизу живота, відчуття тиску у ділянці сечового міхура та прямої кишки, закрепи. У кожної десятої обстеженої жінки відзначалися вагінальні кровотечі. Частим явищем були диспептичні прояви, задишка, загальна слабкість, підвищена стомлюваність, втрата ваги талі та відчуття швидкого насичення при споживанні невеликої кількості їжі. У 12,6% пацієнток відзначалися набряки нижніх кінцівок, у 5,4% - ознаки асцити. Водночас у 17,4% хворих захворювання не супроводжувалося суб'єктивними проявами й було діагностовано під час ультрасонографічного скринінгу.

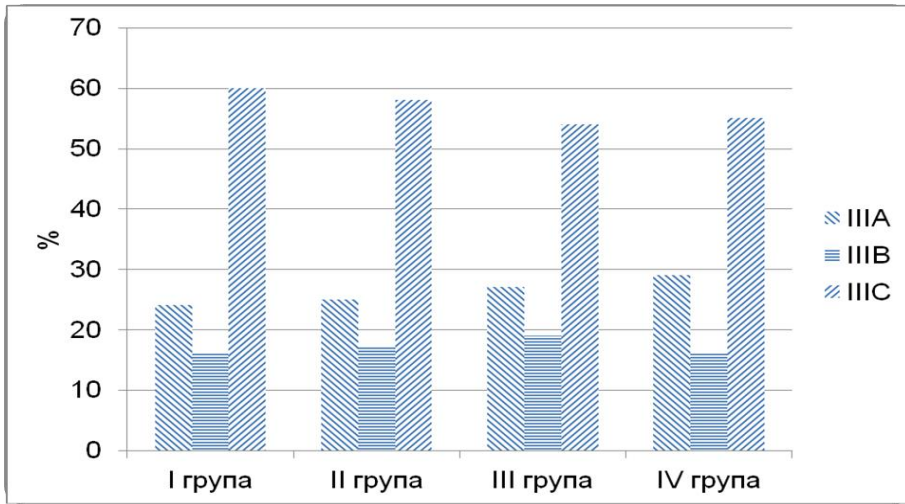


Рис. 1. Структура досліджуваних клінічних груп за стадією РЯ

Під час УЗД визначалися мультилокулярні щільні гіперехогенні утворення розміром більше 10 см та посилення внутрішньо-яєчникового кровотоку. При біохімічному скринінгу визначалися високі цифри вмісту СА-125 у 44,6% обстежених, що не дозволяє розглядати даний метод як достатньо специфічний для потреб ранньої діагностики РЯ.

Впродовж терміну лікування у різних клінічних групах хворі висували скарги на нудоту, порушення смакових відчуттів, відразу до їжі, запаморочення, загальну слабкість. У 6,0% хворих віднесених до контрольної групи та у 2,0% пацієнтів IV групи відзначалося порушення зору. В одному випадку у пацієнтки реєструвалися ознаки периферичної полінейропатії та симптом Лермітта. Для загального аналізу крові на тлі терапії препаратами платини були характерні ознаки помірної лейкопенії, рідше – анемії. Частим явищем була артеріальна гіпотензія. Протягом лікування хворі I та IV групи також скаржилися на кашель, еритематозну висипку та екстравазати у місці введення препарату.

Щодо хворих II групи, то на тлі терапії доксорубіцином у них визначалися ознаки субфебрилітету, серцебиття, тромбоцитопенія та лейкопенія, нудота, блювання, ознаки стоматиту, діарея. На початку лікування хворі II групи відзначали зміну кольору сечі з появою червонуватого відтінку. Загальним явищем була алопеція, потемніння підшов та долоней, іноді – пальмарна еритема, зміна форми нігтів, шкірне свербіння та висипка. Окремі пацієнтки визначали в себе явища фотофобії та збільшеної лакримачії по типу епіфори. Найменша кількість суб'єктивних скарг протягом лікування спостерігалася у пацієнток III та IV груп, які отримували патогенетично обумовлений комплекс метаболічної підтримки.

Таблиця 1 - Результати оцінки ЯЖ за опитувальником EORTC QLQ-C30 (M±m)

Суб-шкали	I група (n=50)			II група (n=100)			III група (n=100)			IV група (n=100)		
	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування
PF	72,2±3,2	77,1±4,3	84,8±3,6	71,9±2,5	79,3±2,4	85,5±2,8	71,4±2,9	85,8±2,3	85,4±1,7	72,5±2,8	87,9±3,1	86,7±1,4
RF	67,4±3,4	75,2±3,8	76,3±3,5	68,3±2,2	80,1±2,9	81,5±2,6	66,7±3,3	85,4±2,2	85,8±2,9	65,9±2,9	86,3±3,2	85,9±3,3
CF	80,1±3,2	87,0±3,2	87,2±3,2	82,2±2,4	85,5±2,5	85,3±3,3	79,8±2,8	86,3±2,5	85,9±1,9	80,6±3,7	85,8±2,9	84,6±2,4
EF	32,7±3,2	63,9±2,9	62,6±3,2	33,9±2,6	66,3±2,3	70,4±2,4	34,1±2,7	70,8±2,2	78,5±1,4	31,5±1,8	71,8±2,4	78,8±2,2
SF	77,7±3,2	81,7±2,5	82,2±3,2	76,2±2,4	81,4±2,4	80,8±2,6	78,2±2,4	82,5±2,4	82,8±1,6	75,3±2,2	81,7±3,2	82,2±3,2
FA	29,3±3,2	33,3±3,2	40,2±3,2	28,7±2,2	34,1±3,4	39,9±1,2	30,1±2,5	41,4±2,4	42,8±2,2	29,9±2,3	42,2±2,2	43,3±1,2
NV	2,1±0,3	4,3±0,4	5,1±0,4	2,1±0,2	6,4±0,3	7,0±0,2	2,4±0,2	6,3±0,2	7,5±0,2	1,9±0,2	6,6±0,2	7,0±0,1
PA	27,3±2,4	34,2±3,2	38,8±3,2	27,5±2,2	33,3±2,3	37,7±2,1	25,6±1,5	36,3±1,2	39,6±1,8	25,9±1,2	35,5±1,4	38,1±1,4
SL	18,9±2,8	22,2±3,2	23,2±3,2	18,5±2,4	21,7±2,6	21,5±2,2	16,7±1,7	21,1±1,1	22,7±1,2	17,1±2,4	20,6±1,3	21,9±1,1
AR	14,0±2,2	19,3±2,8	20,8±3,2	14,4±2,4	18,8±2,4	19,9±2,4	14,6±2,3	18,5±1,6	18,9±1,2	13,8±2,6	19,7±2,4	21,2±1,6
CO	18,1±1,2	9,3±3,2	7,1±1,2	17,7±1,6	10,5±1,4	9,9±1,6	16,9±1,4	10,4±1,2	6,1±1,2	17,9±1,6	10,2±1,2	9,8±1,4
DI	4,2±0,3	2,1±0,3	1,9±0,3	4,3±0,3	1,9±0,2	1,8±0,2	4,0±0,2	2,0±0,2	1,9±0,2	3,9±0,3	1,9±0,1	1,9±0,2
FI	39,0±3,4	40,8±2,9	39,5±2,6	38,3±2,8	40,2±2,2	39,5±1,8	39,0±2,2	40,8±1,7	39,9±1,9	37,7±2,1	40,9±1,7	36,8±3,3

Таблиця 2- Результати оцінки ЯЖ за опитувальником FACT-G

Суб-шкали	I група (n=50)			II група (n=100)			III група (n=100)			IV група (n=100)		
	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування	До лікування	Через 6 місяців після лікування	Через 12 місяців після лікування
PWB	17,8±1,1	18,6±1,2	17,9±1,2	17,5±0,9	18,3±0,8	17,5±0,9	16,9±0,8	18,8±0,9	19,2±0,8	17,3±0,9	19,3±0,9	19,5±0,9
EWB	19,6±1,3	19,8±1,4	19,9±1,2	18,6±0,9	20,3±0,9	18,6±0,9	19,3±0,9	20,9±0,9	20,7±0,8	18,9±0,8	21,1±0,9	20,9±0,8
FWB	19,4±1,4	20,3±1,6	19,3±1,6	18,8±0,8	20,5±0,9	18,8±0,8	19,0±1,1	20,5±0,8	21,1±0,9	19,5±0,9	20,7±0,9	20,5±0,9
SWB	14,8±1,2	14,9±1,2	15,0±1,2	15,3±1,1	16,6±0,9	16,7±1,1	15,1±0,9	16,9±0,9	16,8±0,9	15,0±0,8	17,2±0,9	17,0±0,8
Всього	71,5±1,4	73,6±1,3	72,2±1,2	70,2±0,9	75,7±0,8	71,6±0,9	70,3±0,9	77,1±0,9	77,8±0,9	70,8±0,8	78,3±0,8	77,9±0,8

Примітка: * - відмінності з вихідним рівнем є достовірними (p<0,05)

Подальший аналіз показав, що вихідні значення за субшкалами опитувальників EORTC QLQ-C30 та FACT-G у пацієток віднесених до різних клінічних груп були порівнювані (табл. 1 та 2). Втім, під час повторних візитів на катамнестичному етапі у рівні ЯЖ визначалися певні відмінності. Зокрема при застосуванні диференційованого підходу у лікуванні пацієток з РЯ значно покращувалися показники по шкалах фізичного (PF), рольового (RF) та емоційного функціонування (EF). Крім того, у хворих III та IV груп зменшувалася інтенсивність нудоти (NV) та загальної слабкості (FA). Описані відмінності утримувалися протягом всього терміну катамнестичного спостереження.

Зміни решти показників за шкалами опитувальника EORTC QLQ-C30 мали флюктуаційний характер й, вочевидь, відображають неоднорідну структуру дослідженого контингенту щодо адаптаційного потенціалу та перенесення хіміотерапії. Подібна динаміка спостерігалася й за шкалами опитувальника FACT-G (табл. 2).

При недиференційованому застосуванні хіміотерапевтичних засобів без метаболічної підтримки зростання показників за субшкалою EWB відбулося з $19,6 \pm 1,3$ до $19,9 \pm 1,4$ балів у I групі та з $18,6 \pm 0,9$ до $19,3 \pm 0,9$ балів – у II групі, тоді як у III групі аналогічний показник через рік після лікування склав $20,7 \pm 0,8$ балів, а у IV групі - $20,9 \pm 0,8$ балів. Відповідно, сумарна оцінка за опитувальником FACT-G склала у III групі $77,8 \pm 0,9$ балів, а у IV групі - $77,9 \pm 0,8$ балів, що достовірно перевищує показники отримані у I та II групах – $72,2 \pm 1,2$ та $71,6 \pm 0,9$ балів. Загалом, проведений аналіз динаміки показників ЯЖ за різними шкалами свідчить, що диференційований підхід до призначення хіміотерапії пацієток з РЯ III-IV стадії дозволяє покращити фізичне та емоційне функціонування, зменшує вираженість побічних ефектів, при чому термін збереження позитивного клінічного ефекту щодо ЯЖ утримується не менше 12 місяців.

Висновки

1. Застосування диференційованого підходу у лікуванні пацієток з РЯ значно покращувалися показники по шкалах фізичного (PF), рольового (RF) та емоційного функціонування (EF).

2. Після проведеного лікування у хворих III та IV груп зменшувалася інтенсивність нудоти (NV) та загальної слабкості (FA).

3. Описані відмінності утримувалися протягом 12 місяців після завершення курсу лікування.

4. Перспективи подальших досліджень пов'язані з дослідженням динаміки якості життя пацієток з РЯ на подальших етапах катамнестичного спостереження.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження якості життя є частиною комплексного дослідження ефективності лікування пацієток з онкологічною патологією яєчників.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Самофінансування.

Література/ References:

1. Cortez AJ, Tudre P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances on ovarian cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 81(1): 17–38. doi: 10.1007/s00280-017-3501-8

2. Rybin A.I., Demydchik R. Іа. Yakist zhyttia khvorykh na rak yaiechnykyv pislia provedenoї tsytoreduktivnoї khirurhії ta khimioterapiї / Aktualnie problem transportnoi medytyni. – 2018. - №4 (54). – S. 59-63.

3. DiabY, Muallem MZ. Targeted Therapy in Ovarian Cancer. A Comprehensive Systematic Review of Literature. Anticancer Research June 2017, 37 (6) 2809-2815. doi: 10.21873/anticancer.11631.

4. Chandra A, Pius P, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med.* 2019 Nov; 8(16): 7018–7031. doi: 10.1002/cam4.2560
5. Poisson LM, Munkarah A, Madi H et al. A metabolomic approach to identifying platinum resistance on ovarian cancer. *J Ovarian Res.* - 2015 – Vol. 8 – P. 13.
6. Bondar O., Rybin A. The experience and results of cytoreductive surgery and HIPEC used in advanced ovarian cancer / *Science Rise.* – 2020. - №5. – P. 19-23
7. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ.* - 2010 – Vol. 88(11) – P. 815-823.
8. Medina-Lara A, Grigore B, Lewis R, Peters J, Price S, Landa P, Robinson S, Neal R, Hamilton W, Spencer AE. Cancer diagnostic tools to aid decision-making in primary care: mixed-methods systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2020 Nov; 24(66):1-332. doi: 10.3310/hta24660.
9. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ, Emery J, Hamilton W, Walter FM. Identifying Ovarian Cancer on Symptomatic Women: A Systematic Review on Clinical Tools. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 8;12(12):3686. doi: 10.3390/cancers12123686.
10. Green A. E., Garcia A. A., Ahmed S. Ovarian Cancer. *Электронний ресурс:* <http://emedicine.medscape.com/article/255771-overview>.
11. Alkema NG, Wisman GB, van der Zee AG et al. Studying platinum sensitivity and resistance in high-grade serous ovarian cancer: Different models for different questions. *Drug Resist Updat.* - 2016 – Vol. 24 – P. 55-69.
12. Armbrust R, Richter R, Woopen H, Hilpert F, Harter P, Sehouli J. Impact of health-related quality of life (HRQoL) on short-term mortality in patients with recurrent ovarian, fallopian or peritoneal carcinoma (the NOGGO-AGO QoL Prognosis-Score-Study): results of a meta-analysis in 2209 patients. *ESMO Open.* 2021 Mar 17;6(2):100081. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100081.

Робота надійшла до редакції 09.07.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616-006.66+616.33-089

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593340>

А. А. Авраменко

СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КУЛЬТЫ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

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

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Summary. Avramenko A.A. **A CASE OF FORMATION OF ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH STUMP ON THE BACKGROUND OF THE USE OF PROTON PUMP INHIBITORS.** – P. Orlik International Classical University, Nikolayev; e-mail: aaahelic@gmail.com. Prevention of new relapses of the oncological process in the gastric stump after resection for a tumor is the basis that affects the life expectancy of the operated patient.

However, usually it all comes down to visual endoscopic monitoring of the state of the gastric stump without histological examinations of the mucous stump, and when pathological symptoms appear, treatment is routine with the obligatory use of proton pump inhibitors (PPIs); the same tactic is used in the development of pancreatic inflammation. **Purpose:** to analyze the case of tumor recurrence of the gastric stump 33 years after gastric resection under the influence of PPIs, which were prescribed for the treatment of pancreatitis. **Contingent and methods.** A comprehensive examination of an 80-year-old patient was carried out on the basis of the Center for Progressive Medicine "Rea + Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When collecting anamnesis, it was found that 33 years old, the patient underwent gastric resection for cancer of the distal stomach. In October 2015, the patient began treatment for an exacerbation of chronic pancreatitis: she underwent primary EGDS, where no ulcerative lesion was detected, twice prescribed regimens with PPI and once - with a blocker of H₂-histamine receptors without a control EGDS. When conducting a comprehensive examination in May 2016, the patient was found to have acidity corresponding to a pronounced total hypoacidity; during EGDS, ulcerative lesion of the anastomotic mucosa along the greater curvature was revealed; when conducting a histological examination of the mucous membrane of the edges of the ulcer, the diagnosis was made: Adenocarcinoma G1-2, decay; during testing for HP-infection, chronic non-atrophic gastritis with the presence of intracellular "depots" of HP-infection in the mucous membrane along the edges of the ulcer defect was revealed. It was under the influence of PPIs that post-eradication cancer of the gastric stump was formed, which progressed with the further prescription of PPIs, since blockers of H₂-histamine receptors do not cause stomach cancer. **Conclusions.** In the presence of pancreatitis in patients with gastric resection, before starting treatment, it is necessary to conduct a comprehensive examination of the gastric stump to determine the presence of precancerous changes in the mucous membrane and early forms of gastric cancer. Treatment of pancreatitis should be carried out according to regimens that exclude the use of proton pump inhibitors.

Key words: adenocarcinoma, gastric stump, proton pump inhibitors, H₂-histamine receptor blockers.

Реферат. Авраменко А. А. **СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КУЛЬТИ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ.** Профилактика новых рецидивов онкопроцесса в культе желудка после резекции по поводу опухоли является основой, влияющей на продолжительность жизни прооперированного пациента. Однако обычно всё сводится лишь к визуальному эндоскопическому контролю состояния культи желудка без проведения гистологических исследований слизистой культи, а при появлении патологических симптомов лечение имеет шаблонный характер с обязательным применением ингибиторов протонной помпы (ИПП); та же тактика используется и при развитии воспаления поджелудочной железы. **Цель:** провести анализ случая рецидива опухоли культи желудка через 33 года после резекции желудка под воздействием приёма ИПП, которые назначались для лечения панкреатита. **Контингент и методы.** Комплексное обследование 80-ти летней пациентки было проведено на базе Центра прогрессивной медицины «Rea+Med» (г. Николаев). Методы обследования: клиничко-анамнестический, инструментальный, гистологический, бактериологический. **Результаты.** При сборе анамнеза было выяснено, что 33 года тому пациентке была проведена резекция желудка по поводу рака дистального отдела желудка. В октябре 2015 году пациентка начала лечение по поводу обострения хронического панкреатита: ей провели первичный ЭГДС, где язвенного поражения выявлено не было, дважды назначались схемы с ИПП и один раз – с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов без проведения контрольной ЭГДС. При проведении комплексного обследования в мае 2016 года у пациентки было выявлена кислотность, соответствующая гипоацидности выраженной тотальной; при проведении ЭГДС было выявлено язвенное поражение слизистой анастомоза по большой кривизне; при проведении гистологического исследования слизистой краёв язвы был поставлен диагноз: Аденокарцинома G₁₋₂, распад; при проведении тестирования на НР-инфекцию был выявлен хронический неатрофический гастрит с наличием внутриклеточных «депо» НР-инфекции в слизистой по краям язвенного

дефекта. Именно под воздействием ИПП сформировался постэрадикационный рак культи желудка, который прогрессировал при дальнейшем назначении ИПП, так как блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов рак желудка не вызывают. **Выводы.** При наличии панкреатита у больных с резекцией желудка перед началом лечения необходимо проводить комплексное обследование культи желудка для определения наличия предраковых изменений слизистой и ранних форм рака желудка. Лечение панкреатита должно проводиться по схемам, исключаяющим применение ингибиторов протонной помпы.

Ключевые слова: аденокарцинома, культи желудка, ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов.

Реферат. Авраменко А. О. ВИПАДОК ФОРМУВАННЯ АДЕНОКАРЦИНОМА КУЛЬТИ ШЛУНКА НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ.

Профілактика нових рецидивів онкопроцесу в культі шлунка після резекції з приводу пухлини є основою, що впливає на тривалість життя прооперованого пацієнта. Однак зазвичай все зводиться лише до візуального ендоскопічного контролю стану кукси шлунка без проведення гістологічних досліджень слизової кукси, а при появі патологічних симптомів лікування має шаблонний характер з обов'язковим застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП); та ж тактика використовується і при розвитку запалення підшлункової залози. **Мета дослідження:** провести аналіз випадку рецидиву пухлини кукси шлунка через 33 роки після резекції шлунка під впливом прийому ІПП, які призначалися для лікування панкреатиту. **Контингент та методи.** Комплексне обстеження 80-ти річної пацієнтки було проведено на базі Центру прогресивної медицини «Rea + Med» (м.Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичних, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При зборі анамнезу було з'ясовано, що 33 роки тому пацієнтці була проведена резекція шлунка з приводу раку дистального відділу шлунка. У жовтні 2015 році пацієнтка почала лікування з приводу загострення хронічного панкреатиту: їй було проведено первинний ЕГДС, де виразкового ураження виявлено не було, двічі призначалися схеми з ІПП і один раз - з блокатором H_2 -гистаминових рецепторів без проведення контрольної ЕГДС. При проведенні комплексного обстеження в травні 2016 року у пацієнтки було виявлено кислотність, яка відповідала гіпоацидності вираженій тотальній; при проведенні ЕГДС було виявлено виразкове ураження слизової анастомозу по великій кривині; при проведенні гістологічного дослідження слизової країв виразки був поставлений діагноз: Аденокарцинома G1-2, розпад; при проведенні тестування на НР-інфекцію було виявлено хронічний неатрофічний гастрит з наявністю внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції в слизовій по краях виразкового дефекту. Саме під впливом ІПП сформувався постерадикаційний рак кукси шлунка, який прогресував при подальшому призначення ІПП, так як блокатори H_2 -гистаминових рецепторів рак шлунка не викликають. **Висновки.** При наявності панкреатиту у хворих з резекцією шлунка перед початком лікування необхідно проводити комплексне обстеження кукси шлунка для визначення наявності передракових змін слизової і ранніх форм раку шлунка. Лікування панкреатиту має проводитися за схемами без застосування інгібіторів протонної помпи.

Ключові слова: аденокарцинома, кукса шлунка, інгібітори протонної помпи, блокатори H_2 -гистаминових рецепторів.

Вступление. Профилактика новых рецидивов онкопроцесса в культе желудка после резекции по поводу опухоли является основой, влияющей на продолжительность жизни прооперированного пациента [1]. Однако обычно всё сводится лишь к визуальному эндоскопическому контролю состояния культи желудка без проведения гистологических исследований слизистой культи, а при появлении патологических симптомов лечение имеет шаблонный характер с обязательным применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) [2]. Так же тактика проводится и при развитии воспаления поджелудочной железы – органа, с нарушением функции которого связывают развитие ряда заболеваний [3 – 9, 21]. С этой точки зрения интересен случай образования опухоли культи желудка – аденокарциномы под воздействием приёма ИПП и блокатора H_2 - гистаминовых рецепторов

у пациентки, которой лечили панкреатит.

Цель исследования. провести анализ случая рецидива опухоли культи желудка через 33 года после резекции желудка под воздействием приёма ИПП, которые назначались для лечения панкреатита.

Контингент и методы. Обследование 80-ти летней пациентки было проведено 10.05.16 г. на базе Центра прогрессивной медицины «Rea+Med» (г. Николаев). Методы обследования включали сбор анамнеза, а также комплексное обследование: пошаговую рН-метрию по методике Чернобрового В.Н., эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике, тестирование на хеликобактерную инфекцию двойным тестом (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) и гистологические исследования слизистой желудка, биопсийный материал для которых брался из 4-х топографических зон желудка (средняя треть антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне)(комплексное обследование № 6267 от 10.05.16 г.)[10].

Последовательность обследования: после сбора анамнеза больным проводилась рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований.

Результаты и их обсуждение. При обращении пациентка жаловалась на периодическую острую боль в эпигастрии с иррадиацией в левое и правое подреберье, чувства тяжести после приёма пищи, выраженного симптома «раннего насыщения» (через 2 – 3 глотка пищи), запоров (стул - 1 раз в 3-4 дня), резкого снижения аппетита, потери в весе на 20 кг за 4 месяца, нарушения сна, выраженной слабости и быстрой утомляемости.

При сборе анамнеза было выяснено, что пациентка в 1983 году в возрасте 48 лет перенесла операцию – резекцию 2/3 желудка по поводу С-г выходного отдела желудка. В октябре 2015 года у больной появились колющие боли в эпигастрии с иррадиацией в правое и левое подреберье на фоне длительно протекающего (7 месяцев) психоэмоционального стресса по семейным причинам. При проведении 27.10.15г. эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) на базе кабинета эндоскопии городской больницы № 4 был выставлен диагноз: «Состояние после резекции желудка (1983 г.). Клинические признаки хронического панкреатита в стадии обострения». После проведения ЭГДС врачом-гастроэнтерологом было назначено лечение, которое кроме препарата, содержащего ферменты поджелудочной железы, включало ИПП в дозе 20 мг на ночь курсом 10 дней.

После месячного улучшения состояния у больной опять появились боли в эпигастрии с иррадиацией в левое подреберье. Участковым терапевтом 13.01.16 г. вновь было назначено лечение, которое включало ферменты поджелудочной железы и ИПП в дозе 20 мг на ночь и курсом 10 дней, однако при этом контрольная ЭГДС не проводилась. 17.02.16 г. больная вновь обратилась к терапевту с ухудшением состояния, которое проявлялось в потере веса на 10 кг, резкого ухудшения аппетита, усиления запоров, общую слабость. Пациенту было назначено лечение, которое включало ферменты поджелудочной железы и блокатор Н₂-гистаминовых рецепторов в дозе 40 мг утром и курсом 10 дней, однако при этом контрольная ЭГДС опять проведена не была.

При проведении комплексного обследования были получены следующие результаты:

рН - метрия (по методике Чернобрового В.Н.)

Ф.И.О.: М., 80 лет.

Рост: 159 см; введено: 10 см

1. 4.40 4.40	11. 4.90 4.31
2. 4.31 4.30	12. 3.91 4.30
3. 4.48 4.20	13. 3.94 4.20
4. 4.48 4.81	14. 4.50 4.40
5. 4.24 4.83	15. 4.20 4.83
6. 4.41 4.80	16. 4.21 4.83
7. 4.52 4.87	17. 4.26 4.81
8. 4.53 4.28	18. 4.25 4.80
9. 4.52 4.20	19. 4.40 4.90

10.4.50 4.40 20. 4.41 4.91

5. - -
4. - -
3. - -
2. - -
1. 20 20
0. - -

Всего: 20 20

Диагноз: Базальная гипоацидность выраженная тотальная. 10.05.16 г.

При проведении ЭГДС № 71 от 10.05.16 г. был выставлен диагноз: Состояние после резекции 2/3 желудка по Б – I по поводу С-г дистального отдела желудка. С-г культы желудка? Хронический гастрит культы желудка. Дуодено-гастральный рефлюкс. Косвенные признаки панкреатита.

При проведении гистологических исследований слизистой желудка были получены следующие данные:

Биопсия № 1202 от 10.05.16 г.

анастомоз (исследование № 10182): Аденокарцинома G₁₋₂, распад.

Данные, полученные при двойном тестировании на НР-инфекцию, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные тестирования на НР-инфекцию по топографическим зонам желудка

Область анастомоза				Тело желудка (верхняя треть)			
Большая кривизна		Малая кривизна		Большая кривизна		Малая кривизна	
Мик-роск. Тест	Уреаз-ный тест	Мик-роск. тест	Уреаз-ный тест	Мик-роск. тест	Уреаз-ный тест	Мик-роск. Тест	Уреаз-ный тест
(+++) активные формы, митоз, внутрикле-точные «депо»	2 ч	(+++) активные формы, митоз, внутрикле-точные «депо»	2 ч	(-)	24 ч (-)	(-)	24 ч (-)

Данный случай объясним с точки зрения бездумного выполнения приказов МОЗ Украины № 600 от 19.02.2012г. и № 638 от 10.09.2014 г. об обязательном назначении при лечении диспепсии и хронического панкреатита вместе с препаратами – ферментами поджелудочной железы препараты, уменьшающие желудочную секрецию - ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂ - гистаминовых рецепторов [11, 12], а также исходя из взглядов на проблему влияния длительно протекающего психоэмоционального стресса на иммунную систему организма человека.

Хронический психоэмоциональный стресс негативно влияет на иммунную систему человеческого организма, вызывая иммуносупрессию [13]. Ослабленный иммунитет постепенно теряет контроль над той частью мутагенных клеток, которые неизбежно образуются при митозе. Но самую большую нагрузку оказывает действие ИПП, так как, блокируя выработку соляной кислоты париетальными клетками, они вызывают гипергастринемию, что приводит к ускорению пролиферации клеток слизистой желудка и, следовательно, резко увеличивает абсолютное количество «бракованных» клеток при митозе нормальных клеток, а также стимулирует размножение уже изменённых клеток при атрофии, толстокишечной метаплазии и дисплазии. Нарастающая нагрузка, с нашей точки зрения, приводит к полной потере контроля со стороны иммунитета и формированию раковой

опухоли. Кроме того, при снижении иммунитета и уровня кислотности создаются условия для развития НР-инфекции, которая оказывает негативное воздействие на слизистую желудка [13 - 17]. Нашу точку зрения подтверждают и исследования учёных из Гонконга (2018 г.), которые после длительного изучения вопроса о роли ИПП в развитии постэрадикационного рака желудка (7,5 лет наблюдения за 63 397 пациентами) пришли к выводу, что схемы с применением ИПП (ИПП + 2 антибиотика) повышают риск заболеваемости раком желудка в 2 раза, в то время как схемы, включающие блокаторы H_2 –гистаминовых рецепторов + 2 антибиотика, не повышают этот риск [18]. Такого же мнения придерживаются исследователи и в других странах [19].

Поэтому собрав анамнез у больной перед обследованием, эндоскопист просто был обязан взять биоптаты слизистой в области анастомоза желудка, так как у больной уже могли сформироваться предраковые изменения слизистой в виде тяжёлой формы дисплазии и толстокишечной метаплазии, которые при применении ИПП могли, с нашей точки зрения, быстро трансформироваться в аденокарциному. При втором и третьем обращении больной с ухудшением состояния после проводимого лечения лечащие врачи были просто обязаны отправить пациентку на контрольное обследование культи желудка, так как по инструкции применение ИПП и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов запрещено при наличии опухолевого процесса в желудке [2, 20].

Выводы:

1. При наличии панкреатита у больных с резекцией желудка перед проведением терапии необходимо проводить комплексное обследование культи желудка для определения наличия предраковых изменений слизистой и ранних форм рака желудка.

2. Лечение панкреатита должно проводиться по схемам, исключаям применение ингибиторов протонной помпы.

Литература/References:

1. Моргошия Т. Ш. Операция по Бильрот-I в хирургии рака желудка: эволюция взглядов // Педиатр. - 2017. - Том 8, № 3. - С. 151-157. [Morgoshiya T. Sh. Billroth-I surgery in gastric cancer surgery: evolution of views// Pediatrician. – 2017. - Volume 8, No. 3. - P.151-157]

2. Щербинина М. Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата // Сучасна гастроентерологія. - 2017. - № 1 (93). - С. 59-68. [Sherbinina M.B. Long-term gastric acid suppression with proton pump inhibitors: possible risks, choice of the optimal drug// Modern gastroenterology. – 2017. - No.1 (93). – P. 59-68.]

3. Pylypchuk V.I. The use of whipple operation in patients with complicated forms of chronic pancreatitis // Світ медицини та біології. - 2018. - № 1(63). - С. 64-69. [The world of medicine and biology. - 2018. - No. 1(63). - P. 64-69]

4. Перцева Н. О., Чуб Д. І., Гуржій О. В. Показники добового моніторингу артеріального тиску та стан ліпідного профілю у хворих з цукровим діабетом 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації // Світ медицини та біології. - 2018. - № 3(65). - С.103-110. [Perceva N.O., Chub D.I., Gurzhij O.V. Indicators of daily monitoring of blood pressure and the state of the lipid profile in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus depending on the glomerular filtration rate // The world of medicine and biology. – 2018. - No.3(65). - P.103-110.]

5. Zaiats L. M., Cherkasova V. V. Ultrastructural changes in pulmonary hemomicrocirculation at acute experimental pancreatitis // Світ медицини та біології. -2018. - № 2(64). - С. 142-145. [The world of medicine and biology. - 2018. - No. 2(64). - P. 142-145]

6. Дослідження коригуючого впливу рослинного екстракту з цукрознижуючими властивостями на гістоструктуру підшлункової залози щурів зі змодельованим діабетом 2-го типу / С.М. Марчишин, Н.А. Гудзь, Г.А. Крицька [та інш.] // Світ медицини та біології. - 2018. - № 2(64). - С.160-165. [Study of the corrective effect of plant extract with hypoglycemic properties on the histostructure of the pancreas of rats with simulated type 2 diabetes / S.M. Marchishin, N.A. Gudzy, G.A. Kricka [et al.] // The world of medicine and biology. – 2018. - No. 2(64). - P.160-165.]

7. Андрищенко В. П., Андрищенко Д. В., Магльований В. А. Характеристики сучасної панкреатичної інфекції та їх значення в обґрунтуванні антибіотикотерапії при гострому панкреатиті // *Світ медицини та біології*. - 2019. - № 2(68). - С.11-15. [Andryushenko V. P., Andryushenko D. V., Maglovaniy V.A. Characteristics of modern pancreatic infection and their importance in the justification of antibiotic therapy in acute pancreatitis // *The world of medicine and biology*. - 2019. - No. 2(68). - P.11-15.]
8. Kasian V. V., Cherkun O. Yu., Tkachenko O. A., Sheiko V. D. Efficiency of drainage of ascit-peritonitis in different difficulty of acute pancreatitis // *Світ медицини та біології*. - 2020. - № 1(71). - С.69-72. [The world of medicine and biology. - 2020. - No. 1(71). - P.69-72.]
9. The role of inflammatory response and antioxidant protection markers in the pathogenesis of abdominalgia in patients with chronic pancreatitis comorbid with hypertensive diseases /E.Y. Arkhiy, L.B. Prylypko, O.M. Horlenko [et al.] // *Світ медицини та біології*. - 2020. - № 2(72). - С.7-11. [The world of medicine and biology. - 2020. - No. 2(72). - P. 7-11.]
10. 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 // *Suchasna gastroenterology*. - 2014. - No. 3 (77). - P.22 - 26.]
11. Наказ МОЗ України № 600 від 19.02.2012р. «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія». [Order of the Ministry of Health of Ukraine № 600 dated 19.02.2012. "Unified clinical protocol of primary care "Dyspepsia".]
12. Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». [Order of the Ministry of Health of Ukraine № 638 dated 10.09.2014 Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation "Chronic pancreatitis".]
13. Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). Одесса, ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304с. [Avramenko A. A., Gozhenko A. I., Gojdyk V. S. Peptic ulcer disease (essays on clinical pathophysiology). Odessa, LLC "RA" ART-V", 2008. – 304s.]
14. Харченко О.В., Шерстюк О.О. Наслідки інфекції *Helicobacter pylori* // *Світ медицини та біології*. - 2018. - № 3(65). - С.196-199. [Harchenko O.V., Sherstyuk O.O. Consequences of *Helicobacter pylori* infection // *The world of medicine and biology*. - 2018. - No. 3(65). - P. 196-199.]
15. Pylypenko S.V., Koval A.A., Makarchuk V.V. Impact of multiprobiotics on the content of tba-reactive substances in the blood serum and mucous membranes of the stomach and colon in rats with long-term gastric hypochlorhydria // *Світ медицини та біології*. - 2018. - № 3(65). - С. 218-222. [The world of medicine and biology. - 2018. - No. 3(65). - P.218-222.]
16. Молекулярні механізми впливу інфекційних чинників на процеси репарації та неспецифічний захист слизової оболонки шлунку у підлітків з хронічними гастродуоденітами / Г.В. Бекетова, С.Г. Гичка, М.І. Нехаєнко [и др.] // *Світ медицини та біології*. - 2019. - № 1(67). - С.11-16. [Molecular mechanisms of influence of infectious factors on repair processes and nonspecific protection of gastric mucosa in adolescents with chronic gastroduodenitis / G.V. Beketova, S.G. Gichka, M.I. Nehayenko [et al.] // *The world of medicine and biology*. - 2019. - No. 1(67). - P.11-16.]
17. The role of chronic gastritis among precancerous diseases of the stomach / A.V. Kharchenko, V.S. Chernov, N.V. Kharchenko [et al.] // *Світ медицини та біології*. - 2020. - № 3(73). - С. 238-242. [The world of medicine and biology. - 2020. - No. 3(73). - P. 238-242.]
18. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study // Cheung KS, Chan EW, Wong AYS. [et al.] // *Gut*. - 2018. - No. 67. - P. 28-35.
19. Waldum HL, Fossmark R. Proton pump inhibitors and gastric cancer: a long expected side effect finally reported also in man // *Gut*. - 2017. - No. 67. - P. 199-200.
20. Кватмател: инструкция по применению и отзывы [Kvamatel: instructions for use and

reviews] // <https://health.mail.ru/drug/quamatel>.

21. Shukhtina I.M., Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Shukhtin V.V., Kotiuzhynska S.G., Badiuk N.S. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 136-144.

Робота надійшла до редакції 02.07.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.61-006.6-033.2-06: 616.45-089.87

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593342>

Д. В. Шукин¹, У. Баларабе¹, Г. Г. Хареба¹, Р. В. Стецишин², А. В. Лесовая¹

РЕЗЕКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АДРЕНАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ И АДЕНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО - КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

¹Харьковский национальный медицинский университет,

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

Шукин Д. В. orcid.org/0000-0002-2335-6101

Баларабе У. orcid.org/0000-0002-2554-8182

Хареба Г. Г. orcid.org/0000-0002-7113-8918

Стецишин Р. В. orcid.org/0000-0002-4830-3567

Лесовая А. В. orcid.org/0000-0003-1102-1838

Summary. Shchukin D.V., Balarabe U., Khareba G.G., Stetsishin R.V., Lisova G.B. **RESECTION OF ADRENAL GLANDS IN THE TREATMENT OF ADRENAL METASTASES AND ADENOMAS IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA. - Kharkiv National Medical University; e-mail: tatyana.torak@gmail.com.** **Introduction.** We investigated the surgical features of adrenal resection, as well as oncological and functional outcomes in renal cell carcinoma patients who had synchronous or metachronous adrenal masses. **Material and methods.** The study included 16 patients with renal cell carcinoma who underwent adrenal resection due to suspected metastatic lesions. Synchronous and psilateral adrenal tumors occurred in 10 (62.5%) patients, synchronous bilateral tumors - in 2 (12.5%) patients, while metachronous contralateral tumors - in 4 (25%) patients. In 8 (50%) cases, the final histological examination revealed RCC metastases, in 8 (50%) cases, adrenal adenomas. The postoperative follow-up period varied from 12 to 40 months and averaged 25.3 ± 11.0 months. **Results.** The average duration of surgical interventions and the volume of intraoperative blood loss were 166.3 ± 22.8 minutes and 1131.3 ± 656.9 ml, respectively. Distinct peripheral tumor localization in the adrenal gland was observed in 7 (43.8%) patients. Damage to the main adrenal vein was recorded in 3 (18.8%) cases. Adrenal insufficiency in the long-term postoperative period was observed in 3 (18.8%) three patients. The overall 2-year survival rate did not exceed 37.5%. Overall survival was significantly worse in the adrenal metastases group compared with the adrenal adenomas group (25% at 28 months versus 50% at 23.5 months). **Conclusion** The use of adrenal sparing surgeries in patients with renal cell carcinoma is justified in patients with urgent indications for this surgical approach. The expansion of elective indications requires further study and careful selection of patients.

Key words: adrenal metastases of renal cell carcinoma, adrenal adenoma, adrenal gland resection.

Реферат. Щукин Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецишин Р. В., Лесовая А. В. **РЕЗЕКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АДРЕНАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ И АДЕНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО - КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ.** **Введение.** Мы провели исследование хирургических особенностей резекции надпочечников, а также онкологических и функциональных результатов у пациентов с почечно-клеточным раком, у которых имелись синхронные или метакхронные объемные образования в надпочечниках. **Материал и методы.** В исследование вошли 16 пациентов с почечно-клеточным раком, которым проводилась резекция надпочечников в связи с подозрением на их метастатическое поражение. Синхронные и псилатеральные адренальные образования имели место у 10 (62,5%) пациентов, синхронные билатеральные опухоли - у 2 (12,5%) больных, тогда как метакхронные контралатеральные – у 4 (25%). В 8 (50%) случаях при финальном гистологическом исследовании обнаружены метастазы ПКР, в 8 (50%) - адренальные аденомы. Период послеоперационного наблюдения варьировал от 12 до 40 месяцев и составлял в среднем $25,3 \pm 11,0$ мес. **Результаты.** Средняя продолжительность хирургических вмешательств и объем интраоперационной кровопотери соответственно составляли $166,3 \pm 22,8$ минут и $1131,3 \pm 656,9$ мл. Отчетливо выраженная периферическая локализация опухоли в надпочечнике имела место у 7 (43,8%) пациентов. Повреждение основной адrenalной вены было зафиксировано в 3 (18,8%) случаях. Надпочечниковая недостаточность в отдаленном послеоперационном периоде отмечена у 3 (18,8%) трех пациентов. Общая 2-летняя выживаемость не превышала 37,5%. Общая выживаемость была значительно хуже в группе адренальных метастазов по сравнению с группой адренальных аденом (25% на протяжении 28 месяцев по сравнению с 50% на протяжении 23,5 месяцев). **Заключение.** Использование органосохраняющих операций на надпочечнике у пациентов с почечно-клеточным раком оправдано у пациентов с императивными показаниями к данному хирургическому подходу. Расширение элективных показаний нуждается в дальнейшем изучении и в тщательном отборе больных.

Ключевые слова: адренальные метастазы почечно-клеточного рака, аденома надпочечника, резекция надпочечников.

Реферат. Щукін Д. В., Баларабе У., Хареба Г. Г., Стецішін Р. В., Лісова Г. В. **РЕЗЕКЦІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ В ЛІКУВАННІ АДРЕНАЛЬНОГО МЕТАСТАЗІВ І АДЕНОМ У ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВО - КЛІТИННИЙ РАК.** **Вступ.** Ми провели дослідження хірургічних особливостей резекції наднирників, а також онкологічних і функціональних результатів у пацієнтів з нирково-клітинним раком, у яких були синхронні або метакхронність об'ємні утворення в наднирниках. **Матеріал і методи.** У дослідження увійшли 16 пацієнтів з нирково-клітинним раком, яким проводилася резекція надниркових залоз у зв'язку з підозрою на їх метастатичне ураження. Синхронні та псилатеральні адrenalного освіти мали місце у 10 (62,5%) пацієнтів, синхронні билатеральні пухлини - у 2 (12,5%) хворих, тоді як метакхронність контралатеральні - у 4 (25%). У 8 (50%) випадках при фінальному гістологічному дослідженні виявлені метастази ПКР, в 8 (50%) - адrenalного аденоми. Період післяопераційного спостереження варіював від 12 до 40 місяців і становив в середньому $25,3 \pm 11,0$ міс. **Результати.** Середня тривалість хірургічних втручань і обсяг інтраопераційної крововтрати відповідно становили $166,3 \pm 22,8$ хвилин і $1131,3 \pm 656,9$ мл. Чітко виражена периферична локалізація пухлини в наднирнику мала місце у 7 (43,8%) пацієнтів. Пошкодження основний адrenalного вени було зафіксовано в 3 (18,8%) випадках. Надниркових залоз у віддаленому післяопераційному періоді відзначена у 3 (18,8%) трьох пацієнтів. Загальна 2-річна виживаність не перевищувала 37,5%. Загальна виживаність була значно гірше в групі адrenalного метастазів в порівнянні з групою адrenalного аденом (25% протягом 28 місяців у порівнянні з 50% на протязі 23,5 місяців). **Висновок.** Використання органозберігаючих операцій на наднирнику у пацієнтів з нирково-клітинним раком виправдано у пацієнтів з імперативними показаннями до даного хірургічного підходу.

Розширення елективних показань потребує подальшого вивчення і ретельного відбору хворих.

Ключові слова: адренального метастази нирково - клітинного раку, аденома наднирників, резекція надниркових залоз.

Введение. Сохранение адренальной ткани при удалении опухолей надпочечников представляет собой актуальную и до конца нерешенную задачу. Противники органосохраняющего подхода аргументируют свою позицию недостаточной радикальностью и технической сложностью данного вида хирургии, возможной атрофией остатка резерцированного надпочечника после резекции из-за его плохого кровоснабжения, а также адекватным функциональным резервом остающейся контралатеральной адренальной железы. Тем не менее у пациентов, страдающих почечно-клеточным раком, имеется отчетливая тенденция к метастатическому поражению не только ипсилатерального или контралатерального надпочечника, но и к развитию метастазов в обоих надпочечниках [1, 2]. Хотя унилатеральная адреналэктомия как правило не требует проведения заместительной гормональной терапии, у отдельных пациентов может развиваться клинически значимая адренальная недостаточность [3, 4]. Идентифицировать этих больных до операции очень сложно из-за ограниченных возможностей исследования отдельных функциональных возможностей правого и левого надпочечников в рутинной клинической практике. К тому же с возрастом увеличивается вероятность возникновения аденом в оставшемся после унилатеральной адреналэктомии надпочечнике [5, 6].

Нужно также учитывать невозможность объективного дифференциального диагноза до операции между нефункционирующими адренальными аденомами и метастазами у пациентов с опухолью почки и синхронным образованием в одном или в обоих надпочечниках. Данные факты аргументируют целесообразность выполнения органосохраняющих операций у этой категории больных. Еще одним фактором, который поддерживает выполнение адренальных резекций, является наличие императивных показаний к сохранению надпочечников: опухоли обоих надпочечников или единственного надпочечника [7, 8].

Мы провели исследование хирургических особенностей резекции надпочечников, а также онкологических и функциональных результатов у пациентов с почечно-клеточным раком, у которых имелись синхронные или метакронные объемные образования в надпочечниках.

Материал и методы. В исследование вошли 16 пациентов с почечно-клеточным раком, которым проводилась резекция надпочечников в связи с подозрением на их метастатическое поражение. Все больные были оперированы в одном центре. Синхронные и псилатеральные адренальные образования имели место у 10 (62,5%) пациентов, синхронные билатеральные опухоли были зафиксированы у 2 (12,5%) больных, тогда как метакронные контралатеральные – у 4 (25%). В 8 (50%) случаях при финальном гистологическом исследовании обнаружены адренальные аденомы. Эти наблюдения относились только к подгруппе синхронных и псилатеральных образований. У пациентов с билатеральными и метакронными контралатеральными очагами имело место метастатическое поражение надпочечника. Таким образом, органосохраняющая хирургия была выполнена по поводу адренальных метастазов почечно - клеточного рака у 8 (50%) больных.

Хирургическое лечение во всех случаях осуществлялось открытым путем через тораколумботомический доступ в X - XI межреберье. При билатеральных образованиях надпочечников использовался доступ «шеvron».

В 3 наблюдениях адренальная резекция сочеталась с резекцией почки, тогда как у остальных 13 больных с радикальной нефрэктомией. У пациентов с билатеральными синхронными метастазами резекция одного из надпочечников сопровождалась контралатеральной адреналэктомией.

Вмешательства на надпочечниках проводились после выполнения нефрэктомии. При удалении почки старались максимально сохранить и псилатеральный надпочечник и

окружающую его жировую клетчатку. Далее приступали к мобилизации надпочечника и к выделению основной адренальной вены. У пациентов с правосторонними опухолями тщательно мобилизовали каворенальный и подпеченочный отдел нижней полой вены для идентификации устья и ствола правой адренальной вены. При левосторонних новообразованиях осуществляли выделение левой почечной вены и левой адренальной вены. Дальнейший ход операции зависел от размеров и локализации опухоли в надпочечнике. После мобилизации всего надпочечника оценивали объем остающейся паренхимы органа и степень возможного повреждения основной адренальной вены после резекции. Для удаления опухоли в большинстве случаев использовали технику энуклеации новообразования ($n=11/68,8\%$) с помощью «холодных» ножниц, у 5 (31,2%) пациентов применяли адренальную резекцию. Компрессия вены надпочечника сосудистыми зажимами не выполнялась ни в одном из наблюдений. Дефект паренхимы надпочечника ушивали атрауматичными полиглактиновыми швами. Для контроля гемостаза у некоторых больных применяли биполярную электрокоагуляцию.

Период послеоперационного наблюдения варьировал от 12 до 40 месяцев и составлял в среднем $25,3 \pm 11,0$ мес. После операции шесть пациентов получали системную терапию (*сулент, пазопаниб, акситиниб*). Протокол обследования включал проведение УЗИ каждые 3 месяца и МДКТ легких и органов брюшной полости каждые 6 месяцев, а также исследование уровня кортизола крови 1 раз в 6 мес (для пациентов с двусторонними метастазами в надпочечники уровень кортизола контролировался 1 раз в месяц). Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов дескриптивной статистики с помощью программного обеспечения «Statistica 8.0» Excel 97, 2000 в среде Windows.

Все пациенты наблюдались от момента диагноза до смерти или до даты цензурирования (при этом пациент рассматривался как живой). Больные, которые имели период наблюдения менее 6 месяцев, не включались в анализ цензурированных данных. Общая выживаемость рассчитывалась от даты хирургии до даты последнего визита или смерти. Свободная от прогрессии выживаемость определялась, как период между операцией и возникновением локального рецидива опухоли или метастазов.

Результаты. Клинические особенности пациентов и опухолей демонстрирует таблица 1. В исследованной выборке преобладали мужчины (68,8%). Средний возраст больных достоверно не отличался во всех подгруппах и составлял $60,3 \pm 7,8$ лет.

Левосторонняя локализация почечной опухоли встречалась чаще (62,5%). В подгруппе адренальных метастазов данная тенденция была зафиксирована в 75% случаев, тогда как в подгруппе адренальных аденом – в 50% наблюдений. Средние размеры почечных опухолей достигали $93,6 \pm 29,5$ мм. Значение этого параметра были выше в подгруппе аденом надпочечника. Тотальное поражение почки опухолью также значительно чаще встречалось при резекции надпочечника по поводу его аденомы и обнаруживалось в 56,3% случаев. Поражение верхней половины почки имело место у 31,3% больных. Оценка инвазивных особенностей почечной опухоли продемонстрировала, что макроскопическая внутривенозная инвазия отмечалась у 31,3% пациентов, тогда как инвазия в жировую клетчатку – у 37,5%. Внутривенозное распространение опухоли чаще наблюдалось в подгруппе аденом, а инвазия в жир у больных с метастазами.

Средние размеры адренальных новообразований составляли $17,8 \pm 6,2$ мм и были несколько выше в подгруппе адренальных метастазов ($20,3 \pm 6,2$ мм по сравнению с $15,4 \pm 5,5$ мм).

Среди хирургических вмешательств отчетливо преобладали нефрэктомии в сочетании с адреналсохраняющими операциями (81,3%). Выполнить резекцию почки с адренальной резекцией удалось только в 3 (18,7%) случаях. В 2 из них у пациентов имелись аденомы надпочечника, в 1 – адренальный метастаз ПКР.

Основные особенности выполненных хирургических операций, их осложнений и отдаленные результаты лечения представлены в таблице 2.

Таблица 1

Особенности пациентов и опухолей

		Синхрон- ные ипсилат MTS, n=2	Синхрон- ные билатер MTS, n=2	Метахрон- ные контралат MTS, n=4	MTS, n=8	Аденомы, n=8	Р между группами MTS и аденом
1	Возраст, лет	62,5±2,1	59,5±6,3	58,5±3,4	59,8±3,8	60,9±10,7	> 0,965
2	Мужской пол	2 (100%)	2 (100%)	2 (50%)	6 (75%)	5 (62,5%)	> 0,598
3	Правост. опухоли	1 (50%)	0	1 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	> 0,319
4	Размеры почечной опухоли, мм	71,0±4,2	90,0±42,4	87,5±15,4	84±20,6	103,3±34,9	> 0,895
5	Тотальное поражение почки	0	1 (50%)	2 (50%)	3 (37,5%)	6 (75%)	> 0,153
6	Опухоли в/части почки	1 (50%)	0	2 (50%)	3 (37,5%)	2 (25%)	> 0,598
7	Вен. инвазия	0	0	2 (50%)	2 (25%)	3 (37,5%)	> 0,598
8	Инвазия в жир	1 (50%)	1 (50%)	2 (50%)	4 (50%)	2 (25%)	> 0,319
9	НЭ+АР	1 (50%)	2 (100%)	4 (100%)	7 (87,5%)	6 (75%)	> 0,532
10	ОСХп + ОСХн	1 (50%)	0	0	1 (12,5%)	2 (25%)	> 0,532
11	Размеры адреналь- ных образований мм	17,0±7,1	26,0±2,8	19,0±6,2	20,3±6,2	15,4±5,5	> 0,684
12	Опухоль единствен- ного надпочечника	0	2 (100%)	1 (25%)	3 (37,5%)	2 (25%)	> 0,598

НЭ+АР – нефрэктомия + адренальная резекция; ОСХп+ОСХн – органосохраняющие операции на почке и на надпочечнике

Таблица 2

Особенности выполненных хирургических операций, их осложнений и отдаленные результаты лечения

		Синхрон- ные ипсилат MTS, n=2	Синхрон- ные билатер MTS, n=2	Метахрон- ные контралат MTS, n=4	MTS, n=8	Адрен аденомы, n=8	Всего, n=16
1	Энуклеация адр опухоли	2 (100%)	0	3 (75%)	5 (62,5%)	6 (75%)	11 (68,8%)
2	Резекция надпоч. с опухолью	0	2 (100%)	1 (25%)	3 (37,5%)	2 (25%)	5 (31,2%)
3	Время операции, мин	150	190	167,5	168,8	163,8	166,3±22,8
4	Кровопотеря, мл	700	750	1475	1100	1162,5	1131,3±656,9
5	Повреждение адр вены	0	1 (50%)	1 (25%)	2 (25%)	1(12,5%)	3 (18,8%)
6	Периф. локализ опухоли	1 (50%)	0	2 (50%)	3 (37,5%)	4	7 (43,8%)
7	Остаток паренхимы <30%	0	1 (50%)	2 (50%)	3 (37,5%)	4	6 (37,5%)
8	Осложнения по Clavien- Dindo I-II	1 (50%)	1 (50%)	1 (25%)	3 (37,5%)	2	5 (31,2%)
9	Осложнения по Clavien- Dindo ≥III	0	1 (50%)	0	1(12,5%)	1(12,5%)	2 (12,5%)
10	Адrenalная недоста- точность в п/о периоде	0	1 (50%)	1 (25%)	2 (25%)	1 (12,5%)	3 (18,8%)
11	Появление MTS	1(50%) 24 мес	2(100%) 6,5 мес	2 (50%) 8 мес	5(62,5%) 10,6 мес	4 (50%) 19,5 мес	9 (56,3%) 14,6 мес
12	Смерть от рака	1 (50%) 36 мес	2 (100%) 11,5 мес	3 (75%) 21,3 мес	6 (75%) 20,5 мес	4 (50%) 33 мес	10 (62,5%) 25,5 мес
13	Живы без MTS	1 (50%) 32 мес	0	1 (25%) 24 мес	2 (25%) 28 мес	4 (50%) 23,5 мес	6 (37,5%) 25 мес

Средняя продолжительность хирургических вмешательств и объем интраоперационной кровопотери соответственно составляли $166,3 \pm 22,8$ минут и $1131,3 \pm 656,9$ мл. При сравнении этих параметров в группах адренальных метастазов и адренальных аденом статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,598$ и $p > 0,598$).

Отчетливо выраженная периферическая локализация опухоли в надпочечнике имела место у 7 (43,8%) из 16 пациентов (3 из группы метастазов и 4 из группы аденом). У 4 (25%) больных новообразование локализовалось полностью интрапаренхимно в центральной части надпочечника. В 5 (31,2%) наблюдениях опухоли локализовались большей частью интрапаренхимно, но при этом часть новообразования выходила за пределы надпочечника. Повреждение основной адrenalной вены было зафиксировано в 3 (18,8%) из 16 случаях. У одного из этих пациентов из группы синхронных билатеральных метастазов выполнялась резекция единственного надпочечника после контралатеральной адrenalэктомии. Дефект поврежденной при резекции вены ушивали атравматичными полиглактиновыми швами 5-0. Объем остатка надпочечника менее 30% был выявлен в 6 (37,5%) ситуациях. В двух случаях этот параметр составлял около 10%.

Анализ послеоперационных осложнений продемонстрировал, что они наблюдались у 7 (43,8%) больных и значимо не отличались в группах метастазов и адренальных аденом. В большинстве случаев (5 (71,4%) из 7) осложнения не являлись тяжелыми и не требовали дополнительных хирургических вмешательств. Спектр этих осложнений был представлен небольшой паранефральной гематомой ($n=3$), кардиальной аритмией ($n=1$) и выраженным парезом кишечника ($n=1$). Осложнения градации $\geq III$ по классификации Clavien - Dindo зафиксированы только у двух (12,5%) больных (геморрагический инсульт, $n=1$ и острое желудочное кровотечение, $n=1$).

Надпочечниковая недостаточность в отдаленном послеоперационном периоде отмечена у 3 (18,8%) трех пациентов и характеризовалась кризами болезни Аддисона. Все они входили в подгруппу императивных показаний к сохранению надпочечника (билатеральные опухоли - 1, опухоли единственного надпочечника - 2), имели опухоли с центральной локализацией и перенесли резекцию надпочечника с повреждением его основной вены. Еще у двух пациентов с новообразованиями единственного надпочечника при резекции адrenalная вена не повреждалась, а объем оставшейся паренхимы органа составлял 10% и 30%. При длительном послеоперационном мониторинге признаков болезни Аддисона не выявлено, уровень кортизола – находился в пределах нормальных значений.

Послеоперационное наблюдение за всеми 16 больными продемонстрировало, что от прогрессии рака умерло 10 (62,5%) пациентов в среднем через 25,5 месяцев. У 9 из них метастазы были обнаружены в среднем через 14,6 месяцев. В двух случаях на протяжении этого периода были идентифицированы локальные рецидивы опухоли в области оперированного надпочечника. Таким образом общая 2-летняя выживаемость не превышала 37,5%. Общая выживаемость была значительно хуже в группе адренальных метастазов по сравнению с группой адренальных аденом (25% на протяжении 28 месяцев по сравнению с 50% на протяжении 23,5 мес).

Дискуссия. Удаление новообразований надпочечников у пациентов, страдающих почечно-клеточным раком, в подавляющем числе наблюдений включает проведение адrenalэктомии. Адrenalная резекция у этой категории больных чаще всего выполняется у больных из группы императивных показаний к сохранению надпочечника: двусторонние адrenalные опухоли или опухоли единственного надпочечника, а также опухоли надпочечников у пациентов с болезнью von Hippel - Lindau.

Мы анализировали опыт одного клинического центра, который включал выполнение органосохраняющих операций на надпочечнике у пациентов, страдавших почечно - клеточным раком. С нашей точки зрения данную тему необходимо рассматривать с нескольких сторон: онкологическая безопасность и эффективность, хирургическая безопасность и выполнимость, а также функциональные результаты.

Хотя уровень адrenalного метастазирования почечно-клеточного рака не является высоким и в последние годы варьирует от 1,4% до 5,5%, у пациентов с объемным

образованием в надпочечнике и в почке вероятность наличия метастаза существенно повышается [9 - 11]. Среди наших 16 пациентов, которым выполнялась резекция надпочечника, у 8 (50%) были выявлены метастазы почечно-клеточного рака. Необходимо отметить, что большинство почечных опухолей у этих больных имели большие размеры, тотально замещали почку и демонстрировали признаки внутривенозного распространения и инвазии в жировую клетчатку. Вероятно, что этим можно объяснить плохие онкологические результаты у наших больных из группы адrenaльных метастазов - общая двухлетняя выживаемость не превышала 25%. В группе аденном надпочечников показатели выживаемости были значительно лучше. Нужно отметить, что уровень локальных рецидивов после органосохраняющей хирургии в нашей работе достигал 25%. Все это свидетельствует о необходимости очень тщательного выбора показаний к данному хирургическому подходу.

Рассматривая хирургическую выполнимость резекции надпочечника, необходимо учитывать несколько проблем. Во-первых, небольшие размеры органа и редкость периферического расположения опухолей в нем существенно ограничивают возможности хирурга с точки зрения выполнимости органосохраняющей операции. В данном исследовании размеры надпочечниковых новообразований, доступных для резекции, в среднем составляли $17,8 \pm 6,2$ мм и варьировали от 12 мм до 28 мм, а преимущественно периферическая локализация опухоли была обнаружена только у 43,8% больных. С другой стороны, надпочечник представляет собой очень хрупкий орган, имеющий мягкую консистенцию. Эти обстоятельства значительно затрудняют проведение энуклеации опухоли и сохранение адrenaльной паренхимы.

Учитывая крайнюю сложность восстановления поврежденной адrenaльной вены и центральную локализацию опухоли у большинства пациентов, сохранение надпочечника может стать очень сложной хирургической задачей. К тому же в данной ситуации редко приходится надеяться на хорошие функциональные результаты. Все трое (18,8%) наших больных с императивными показаниями к органосохраняющей адrenaльной хирургии, у которых была повреждена при резекции основная вена надпочечника, нуждались в заместительной гормональной терапии в отдаленном послеоперационном периоде.

Возможности адекватной гормональной функции при небольшом количестве оставшейся адrenaльной ткани были отчетливо продемонстрированы у двух пациентов после резекции единственного надпочечника. Они не требовали заместительной гормональной терапии через два года после операции при объеме остатка надпочечника 10% и 30%.

Наша работа показала хирургическую безопасность адrenaльной резекции. Мы не выявили тяжелых специфических осложнений. Небольшие забрюшинные гематомы в 3 случаях не нуждались в дренировании или в рэксплорации послеоперационной раны.

В последние годы при данных операциях мы стараемся не выполнять полную мобилизацию надпочечника. Это позволяет сохранить крайне вариабельное кровоснабжение данного органа за счет мелких артериальных и венозных стволов, соединяющихся с почечными, диафрагмальными и печеночными сосудами.

Заключение. Использование органосохраняющих операций на надпочечнике у пациентов с почечно-клеточным раком оправдано у пациентов с императивными показаниями к данному хирургическому подходу. Расширение элективных показаний нуждается в дальнейшем изучении и в тщательном отборе больных.

Литература/References:

1. Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. ChinMed J (Engl). 2012 Nov;125(21):3885-90. PMID: 23106893.
2. ÖZTÜRKH. Bilateral synchronous adrenal metastases of renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. ONCOLOGY LETTERS 9: 1897-1901, 2015
3. Schomer NS, Mohler JL. Partial adrenalectomy for renal cell carcinoma with bilateral adrenal metastases. J Urol. 1995;153:1196–1198. doi: 10.1016/S0022-5347(01)67550-5

4. Samsel, Radosław Cichocki, Andrzej Roszkowska - Purska, Katarzyna Papierska, Lucyna Koalasińska-Ćwikła, Agnieszka Karpeta, Edyta Ostrowski, Tomasz Nowak, Karolina. (2020). Adrenal metastases – long-term results of surgical treatment, single-centre experience. *Współczesna Onkologia*. 24. 10.5114/wo.2020.93679.
5. Torresan F, Crimi F, Ceccato F, Zavan F, Barbot M, Lacognata C, Motta R, Armellin C, Scaroni C, Quaia E, Campi C, Iacobone M. Radiomics: a new tool to differentiate adrenocortical adenoma from carcinoma. *BJS Open*. 2021 Jan 8;5(1):zraa061. doi: 10.1093/bjsopen/zraa061. PMID: 33677483; PMCID: PMC7937424.
6. Lattin GE Jr, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, Lack EE. From the radiologic pathology archives: Adrenal tumours and tumour-like conditions in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014; 34: 805-829.
7. Younes A, Elgendy A, Zekri W, Fadel S, Elfandy H, Romeih M, Azer M, Ahmed G. Operative management and outcome in children with pheochromocytoma. *Asian J Surg*. 2021 Jul 27:S1015-9584(21)00417-6. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.07.029. Epub ahead of print. PMID: 34325990.
8. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):213-220. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X. Epub 2019 Jan 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):e3. PMID: 30660595; PMCID: PMC8132299.
9. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol*. 2004;171:2155–2159. doi: 10.1097/01.ju.0000125340.84492.a7
10. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The Role of Adrenalectomy in Renal Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016 Feb;1(3):251-257. doi: 10.1016/j.euf.2015.09.005. Epub 2015 Oct 3. PMID: 28723393.
11. Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Nov;125(21):3885-90. PMID: 23106893.

Робота надійшла до редакції 13.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

В. В. Іліка, О. В. Гарвасюк

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ КЛІТИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТРОФОБЛАСТА ПРИ ХОРІОАМНІОНІТІ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФИЦІТНОЇ АНЕМІЇ БАГІТНИХ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ilika V.V. ORCID [0000-0002-3714-9883](https://orcid.org/0000-0002-3714-9883)

Garvasiuk O.V. ORCID [0000-0002-1936-2015](https://orcid.org/0000-0002-1936-2015)

Summary. Ilika V. V, Harvasiuk O. V. **PECULIARITIES OF CELL REGULATION PROCESSES OF TROPHOBLAST IN CHORIOAMNIONITIS ON THE BACKGROUND OF IRON DEFICIENCY ANEMIA OF PREGNANT WOMEN.** - *Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine* - e-mail: vitaliy.ilika@bsmu.edu.ua. In the scientific literature there are data on the influence of the placental inflammation or pregnant women's iron deficiency anemia on the processes of chorionic villi proliferation, and currently, the direction of elucidation of these processes in the comorbidity of the above pathologies is considered very promising. **The aim:** to determine whether iron deficiency anemia affects the histological picture of inflammatory infiltrates in inflammation of the chorionic plate of the placenta, to investigate the processes of proliferation in the trophoblast of the placental chorionic villi in acute chorioamnionitis on the background of pregnant women's iron deficiency anemia. **Materials and methods.** 85 placentas were examined. Immunohistochemical procedure was performed using primary antibodies against Ki-67 antigen with imaging by a polymer system with the diaminobenzidine dye. The number of Ki-67-positive nuclei of the chorionic villi trophoblast was counted. **Findings.** In the immunohistochemical study of the processes of villi proliferation in IDA, the number of Ki-67-positive nuclei in the trophoblast of the chorionic villi was $47 \pm 2.8 \%$, where $p < 0.001$ relative to the placenta of physiological pregnancy (3 ± 0.6), in acute chorioamnionitis $54 \pm 2.3 \%$, $p < 0.001$ and 56 ± 3.8 in inflammation on the background of anemia ($p \leq 0.05$ relative to inflammation). **Conclusions.** Iron deficiency anemia causes some morphological differences in certain structures of the placenta, but anemia does not affect the composition of the inflammatory infiltrate. Iron deficiency anemia of pregnant women leads to intensification of proliferative processes in the trophoblast of the placental chorionic villi relative to the placenta of physiological pregnancy. In acute chorioamnionitis, proliferative activity in the trophoblast of the placental chorionic villi increases, while comorbid anemia of pregnant women does not cause intensification of processes.

Key words: placental inflammation, trophoblast of chorionic villi, anemia

Реферат. Илика В. В., Гарвасюк А. В. **ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТРОФОБЛАСТОМ ПРИ ХОРИОАМНИОНИТЕ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ.** В литературе встречаются данные о влиянии воспаления плаценты или железодефицитной анемии беременных (ЖДАБ) на процессы пролиферации хориальных ворсинок, а сейчас перспективным считается направление выяснения этих процессов при коморбидности выше указанных патологий. **Цель исследования:** выяснить, влияет ли ЖДАБ на гистологическую картину воспалительных инфильтратов при воспалении хориальной пластинки плаценты. Исследовать процессы пролиферации в трофобласте хориальных ворсинок плаценты при остром хориоамнионите на фоне ЖДАБ. **Материалы и методы:** исследовано 85 плацент.

Иммуногистохимическую методику выполняли с применением первичных антител против антигена Ki-67 с визуализацией полимерной системой с красителем диаминобензидином. Подсчитывали количество Ki-67-позитивных ядер трофобласта хориальных ворсинок. **Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании процессов пролиферации ворсинок при ЖДАБ количество Ki-67-позитивных ядер в трофобласте хориальных ворсинок составила $47 \pm 2,8\%$, где $p < 0,001$ относительно плацент физиологической беременности ($3 \pm 0,6\%$), при остром хориоамнионите - $54 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$ и $5,6 \pm 3,8\%$ при воспалении на фоне анемии ($p \leq 0,05$ относительно заполнения). **Выводы.** Железодефицитная анемия вызывает появление отдельных морфологических различий в определенных структурах плаценты, однако анемия не влияет на состав воспалительного инфильтрата. Железодефицитная анемия беременных приводит к интенсификации пролиферативных процессов в трофобласте хориальных ворсинок плаценты относительно плацент физиологической беременности. При остром хориоамнионите растет пролиферативная активность в трофобласте хориальных ворсинок плаценты, при этом коморбидная анемия беременных не вызывает интенсификацию процессов.

Ключевые слова: воспаление плаценты, трофобласт хориальных ворсинок, анемия

Реферат. Іліка В. В., Гарвасюк О. В. **ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ КЛІТИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТРОФОБЛАСТА ПРИ ХОРІОАМНІОНІТІ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ.** В літературі зустрічаються дані про вплив запалення плаценти чи залізодефіцитної анемії вагітних (ЗДАВ) на процеси проліферації хоріальних ворсинок, а наразі, дуже перспективним вважається напрям з'ясування цих процесів при коморбідності вище вказаних патологій. **Мета дослідження:** з'ясувати, чи впливає залізодефіцитна анемія на гістологічну картину запальних інфільтратів при запаленні хоріальної пластинки плаценти. Дослідити процеси проліферації в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при гострому хоріоамніоніті на тлі залізодефіцитної анемії вагітних. **Матеріали та методи:** досліджено 85 плацент. Імуногістохімічну методику виконували із застосуванням первинних антитіл проти антигену Ki-67 із візуалізацією полімерною системою із барвником діамінобензидином. Підраховували кількість Ki-67-позитивних ядер трофобласта хоріальних ворсинок. **Результати.** при імуногістохімічному дослідженні процесів проліферації ворсинок при ЗДАВ кількості Ki-67-позитивних ядер у трофобласті хоріальних ворсинок склала $47 \pm 2,8\%$, де $p < 0,001$ відносно плацент фізіологічної вагітності ($3 \pm 0,6\%$), при гострому хоріоамніоніті – $54 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$ та $5,6 \pm 3,8\%$ при запаленні на тлі анемії ($p \leq 0,05$ відносно запалення). **Висновки.** Залізодефіцитна анемія спричиняє появу окремих морфологічних відмінностей в певних структурах плаценти, проте анемія не впливає на склад запального інфільтрату. Залізодефіцитна анемія вагітних призводить до інтенсифікації проліферативних процесів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти відносно плацент від фізіологічної вагітності. При гострому хоріоамніоніті зростає проліферативна активність в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти, при цьому коморбідна анемія вагітних не викликає інтенсифікацію процесів.

Ключові слова: запалення плаценти, трофобласт хоріальних ворсинок, анемія

Вступ. Плацента є органом біологічного моніторингу, дзеркалом вагітності, предиктором здоров'я. Процеси регуляції чисельності клітин відіграють важливу роль у формуванні органів у процесі їхнього розвитку. За умов відсутності екстремальних впливів регуляція чисельності клітин здійснюється переважно шляхом регуляції інтенсивності клітинної проліферації та процесів апоптозу (відмирання), які в нормі перебувають між собою у певному балансі [1]. Порушення цих механізмів у трофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а у подальшому – до формування плацентарної недостатності [2]. Процеси проліферації та апоптозу у хоріальних ворсинах привертають значну увагу дослідників за умов впливу різноманітних чинників на

плаценти [2-4]. До прикладу, на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна) в рамках науково-дослідницької роботи: «Удосконалення патологоанатомічної діагностики різних форм недостатності плаценти» (номер державної реєстрації 0119U101347; термін виконання 2019 – 2023 роки) проводились дослідження на визначення рівня проліферативних процесів та процесів відмирання за умов залізодефіцитної анемії вагітних (ЗДАВ) при порушенні дозрівання хоріального дерева у жінок, в яких пологи сталися в терміни вагітності 29–32 та 33–36 тижнів [1].

Морфологічні прояви запалення посліду були і залишаються предметом багатьох досліджень [5-6]. Проте у вітчизняній та світовій літературі не знайдено даних про процеси проліферації та апоптозу в хоріальних ворсинках при хоріоамніоніті на тлі ЗДАВ.

У зв'язку з тим що нами вже були вивчені процеси Вах-залежного апоптозу при запаленні плаценти на тлі ЗДАВ при строкових пологах, наразі є необхідність уточнити механізми регуляції чисельності клітин плаценти при коморбідності цих станів, що на сучасному етапі видається найбільш ефективним через оцінку імуногістохімічним методом експресії антигенів Ki-67. Після висвітлення цих питань з'явиться можливість використання додаткових критеріїв патологоанатомічної діагностики гострого хоріоамніоніту з визначенням за межами осередків запалення морфологічних відмінностей, які спричинені залізодефіцитною анемією вагітних.

Мета дослідження. З'ясувати, чи впливає залізодефіцитна анемія на гістологічну картину запальних інфільтратів при запаленні хоріальної пластинки плаценти. Дослідити процеси проліферації у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при гострому хоріоамніоніті на тлі залізодефіцитної анемії вагітних.

Матеріали і методи. Досліджено 85 плацент у терміні гестації 37 – 40 тижнів: 23 плаценти з гострим хоріоамніонітом, 21 – із гострим хоріоамніонітом при залізодефіцитній анемії вагітних, у тому числі, з метою порівняння та інтерпретації даних, вивчено 20 плацент при фізіологічній вагітності та 21 спостереження залізодефіцитної анемії вагітних без запалення посліду. Дослідження проводилось на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету. Забір матеріалу для дослідження здійснювався на базі дитячого відділення Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» на підставі укладеного договору про науково-практичне співробітництво. Забір матеріалу та проект дослідження були затверджені Комітетом з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протоколи №2 від 10 квітня 2014 р. та № 4 від 19 грудня 2019 р.).

Усі дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовують у експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.) «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964 – 2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Дослідження проводилось у 3 етапи: макроскопічний, гістологічний та імуногістохімічний.

При макроскопічному дослідженні плацент спочатку оглядали материнську поверхню плаценти: звертали увагу на цілісність органа, оцінювали величину і кількість плацентарних часточок, глибину міждолькових борозен, визначали зони різного кольору і щільності, наявність свіжих і старих згортків крові. Під час огляду плодової поверхні вивчали колір плацентарного амніону, наявність кіст, пухлин, ознаки травматичного ушкодження. При дослідженні плодових оболонок звертали увагу на їх колір, товщину, наявність набряку, вогнищевих потовщень, на місце прикріплення пупкового канатика (центральне, крайове, парацентрально, оболонкове) та наявність вузлів, гематом. Щодо материнської поверхні плаценти розтинали паралельними перерізами через усю товщину на пластинки завширшки 1,0 см. Вивчали кровонаповнення тканини та її колір, кількість, локалізацію та розміри інфарктів (якщо вони були), міжворсинчастих тромбів.

Для гістологічного дослідження плаценти із захопленням плодової та материнської поверхонь бралось 6 – 8 шматочків, після чого проводили фіксацію матеріалу у 10 %-му нейтрально забуференому розчині формаліну протягом 48 годин. Далі за стандартною

схемою зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та здійснювали парафінову заливку за температури 64 °С. Серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином загальноприйнятим методом. В роботі використовували готові розчини гематоксиліну Харріса та 0,5 %-го спиртового розчину еозину.

Для імуногістохімічного етапу дослідження плаценти фіксували 20 – 22 години у забуференому нейтральному 10% розчині формаліну з наступним зневоднюванням у висхідній батареї спиртів та заливкою у парафін при 56°C. Після депарафінізації гістологічних зрізів товщиною 5 мкм виконували імуногістохімічну методику із застосуванням первинних антитіл проти антигену Ki-67 із візуалізацією первинних антитіл полімерною системою (DAKO) із барвником діамінобензидином. Ядра дозabarвлювали гематоксиліном Майєра.

За допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ отримували цифрові копії зображення.

Для кількісної оцінки результатів імуногістохімічного визначення антигену Ki-67 підраховували кількість Ki-67– позитивних ядер трофобласта хоріальних ворсинок плаценти.

Обраховували середню арифметичну та її похибку за допомогою комп'ютерної програми PAST 3.16 (вільна ліцензія, О. Hammer, 2018) [7]. Порівняння розбіжності у середніх тенденціях здійснювали за допомогою двобічного непарного критерію Ст'юдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу у статистичних вибірках. Статистично значущими вважали розбіжності при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження

У групі плацент фізіологічної вагітності макроскопічно встановлено, що у 18 (90 %) випадках вони були овальної та у 2 (10 %) округлої форм. Хоріальна пластинка сірого кольору, гладенька та блискуча. Прикріплення пупкового канатика в усіх випадках спостерігалось по центральному типу. Оболонки сірувато-рожевого кольору, тонкі, напівпрозорі, без патологічних включень і ущільнень. Базальна пластинка плаценти сірувато-червоного кольору, дрібно- або середньочасточкова, в деяких місцях кордони часточок контурувалися нечітко. На їх поверхні виявлялися згортки крові та дрібні осередки кальцинозу розміром від 3 до 10 мм у вигляді чітко відмежованих ущільнень білясто-сірого кольору. На розрізі тканина плаценти темно-червона, губчастої структури, подекуди з незначними дрібними осередками некрозу неправильної форми.

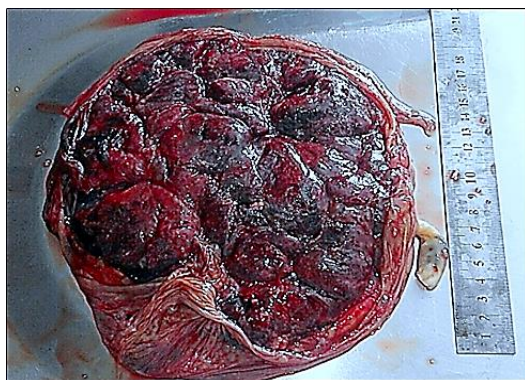
У групі жінок зі ЗДАВ макроскопічно оболонки плацент не мали особливих відмінностей від плацент фізіологічної вагітності. Проте траплялися випадки неправильної форми, зумовлені ексцентричним (7 спостережень – 33 %) та боковим (1 спостереження – 5 %) прикріпленням пупкового канатика до плаценти.

Під час макроскопічного дослідження плацент із гострим хоріоамніонітом встановлено, що в даних групах дослідження форма плацент була овальною або округлою. У спостереженнях із гострим хоріоамніонітом плацента та її оболонки в половині випадків виглядали мало зміненими, лише у 8 (34,8 %) плацентах естраплацентарні та плацентарні оболонки були сірувато-білого кольору, каламутні, а в 5 (21,7 %) – набряклі та жовті із зеленуватим відтінком з помірно зернистою поверхнею. Звертали увагу дрібні вогнищеві ущільнення, які локалізувалися в крайовій зоні плодової частини плаценти, амніон при цьому був позбавлений блиску, крихкий і шорсткуватий, у деяких спостереженнях послід із вираженим неприємним гнилуватим запахом. На розтині тканини плаценти повнокровні, що надавало їм буро-червоного забарвлення.

У плацентах із запаленням у поєднанні зі ЗДАВ зовнішній вигляд у більшості випадків демонстрував зміни характерні для запального стану плаценти, та не мав візуальних відмінностей від плацент із ХА без анемії, за винятком більше вираженого повнокрів'я тканин. Прикріплення пупкового канатика в плацентах із гострим хоріоамніонітом у 19 (83 %) спостереженнях було центральне, лише у 4 (17 %) – ексцентричне. У групі плацент у поєднанні зі ЗДАВ ексцентричне прикріплення пуповини (6 спостережень – 28 %) більше виражене порівняно з фізіологічною вагітністю та спостереженнями гострого хоріоамніоніту без ЗДАВ (Рис. 1).



А



Б

Рис. 1. Макроскопічне зображення плаценти від строкових пологів у терміні гестації 39 тижнів з явищами гострого хоріоамніоніту на тлі залізодефіцитної анемії вагітних.

А – плодова поверхня плаценти. Б – материнська поверхня плаценти

При гістологічному дослідженні препаратів плацент зафарбованих гематоксиліном та еозином при фізіологічній вагітності отримано дані, які відповідають загальновизнаному уявленню про фізіологічну норму [8], а провівши аналіз гістологічних досліджень основних структурних елементів плаценти при ЗДАВ вдалося підтвердити характерні зміни цього органа, які незалежно описані різними авторами у наукових працях [9].

При мікроскопічному дослідженні плацент із гострим хоріоамніонітом виявлені характерні для нього інфільтрати з поліморфно-ядерних лейкоцитів з домішками лімфоцитів, макрофагів та поодиноких плазмочитів в хоріальній пластинці плаценти. Для гістологічної оцінки запальної реакції користувались Міжнародною класифікацією пошкоджень плаценти (Амстердам, 2015). Згідно Амстердамських критеріїв [10] I стадія – це початкова реакція, яка локалізується в ділянці субхоріального фібрину і внутрішній хоріодецидуальній мембрані (субхоріоніт, хоріоніт); II стадія – пошкодження сполучної тканини між хоріоном і амніоном (хоріоамніоніт); III стадія – некроз амніотичного епітелію (некротичний хоріоамніоніт). Вираженість запальної реакції визначали за ступенями гострого ХА [11]: I ступень (помірної вираженості) – поодинокі або дрібні скупчення ПЯЛ, які дифузно інфільтрують амніотичні оболонки, хоріальну пластинку та/чи наявний під хоріальною пластинкою плодовий фібриноід; II ступінь (важкий) – наявності трьох і більше мікроабсцесів у хоріальній пластинці (не менше 10 – 20 ПЯЛ), а також між хоріальною та децидуальною пластинками в екстраплацентарних оболонках та/чи під хоріальною пластинкою плацентарного диска. Так, у 5 плацентах (22 %) були присутні поодинокі, інколи дрібні поліморфно-ядерні лейкоцити, які дифузно інфільтрували амніотичні оболонки хоріальної пластинки в субхоріальному шарі фібриноїду, що відповідало II стадії Амстердамських критеріїв та I ступеню вираженості. 18 плацент (78 %) були III стадії з гістологічними ознаками некротичного хоріоамніоніту, в яких спостерігався також набряк, дистрофічні зміни, некроз і злущення амніотичного епітелію, осередки розплавлення сполучної тканини, лейкоцити у фазі розпаду (каріореक्सис), потовщення амніотичної базальної мембрани. Ступінь вираженості цих змін помітно варіював між досліджуваними плацентами, що ймовірно, залежало від тривалості та тяжкості процесу. Так, 11 плацент (61 %) були з I ступенем та 7 (39 %) – II ступенем вираженості.

Плаценти з гострим хоріоамніонітом у поєднанні зі ЗДАВ (Рис. 2) мікроскопічно містили як ознаки запалення, так і патологічної незрілості ворсин, характерних для групи плацент зі ЗДАВ без запалення. Зокрема, переважали проміжні, склерозовані та фіброзно-змінені ворсинки; знайдено значну кількість функціонуючих синцитіальних бруньок; шар синцитіотрофобласту, з явищами інфарктів та звапнування; у стромі ворсин візуалізувались мікросудини зі склерозованою стінкою і облітерацією їх просвіту; у міжворсинчастому просторі масивне відкладання фібриноїду та солей вапна; видимі вогнищеві осередки, які свідчали про гострі розлади кровообігу. Згідно Амстердамським критеріям 8 плацент (38 %) відповідали II стадії та I ступеню вираженості. 13 плацент (62 %) були III стадії, з них 9 (69

%) плацент з I ступенем вираженості та 4 (31 %) – з II ступенем.

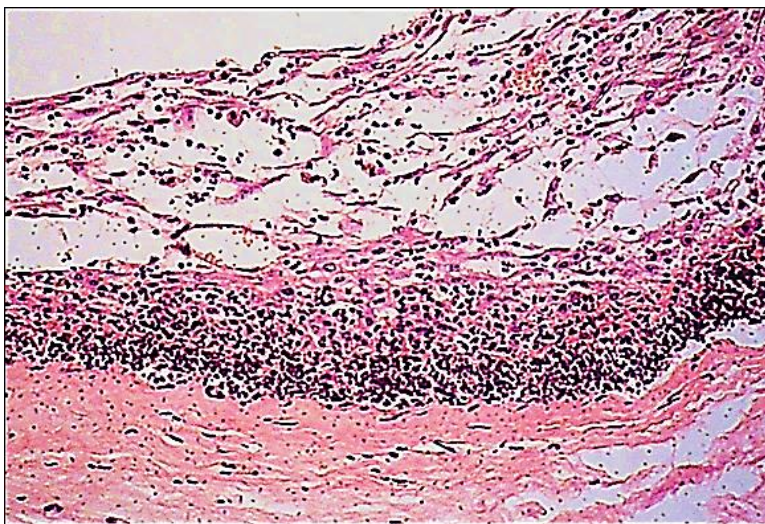


Рис. 2. Гострий плацентарний хоріоамніоніт на тлі ЗДАВ з явищами клітинної запальної інфільтрації в хоріоні та амніоні. Забарвлення гематоксином та еозином.
Збільшення: Об.40х.Ок.10х

При імуногістохімічному дослідженні процесів проліферації ворсинок плаценти у спостереженнях ЗДАВ ми отримали дані про значне збільшення кількості Ki-67–позитивних ядер у трофобласті хоріальних ворсинок ($47 \pm 2,8$ %) відносно плацент фізіологічної вагітності ($3 \pm 0,6$ %, $p < 0,001$), які локалізувались винятково в цитотрофобласті в окремих одно- або двоядерних клітинах. Ще більшими усередненими показниками наділені плаценти із гострим хоріоамніонітом - $54 \pm 2,3$ %, $p < 0,001$. Цікавим є встановлений факт, що коморбідна ЗДАВ не викликає підвищення процесів проліферації у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти, що підтверджується і середніми цифрами кількості Ki-67–позитивних ядер трофобласта ($56 \pm 3,8$ %, $p \leq 0,05$).

Обговорення. Виявлена інтенсифікація проліферативних процесів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при ЗДАВ підтверджується і результатами інших дослідників, які показали, що відповідно до ступеня ЗДАВ спостерігається істотна кількісна проліферативна реакція цитотрофобласта ворсин плаценти, з певними особливостями залежно від типу ворсин [12]. У доповнення цього, в результатах інших наших досліджень [1], ми показали, що проліферативна активність при ЗДАВ варіює залежно від терміну гестації та передчасного дозрівання плаценти, але при цьому залізодефіцитна анемія вагітних та передчасне дозрівання хоріального дерева як окремо, так і в поєднанні призводить до інтенсифікації цих процесів.

За даними літератури відомо, що при ушкодженні поверхні трофобласта у ньому відбувається стимуляція проліферативних процесів [8], а оскільки при запаленні плаценти відбувається альтерація поверхні трофобласта з ушкодження плазматичної мембрани синцитіотрофобласта і насамперед поверхні мікроворсинок, що може бути обумовлене інтенсифікацією вільнорадикальних процесів, зростання яких підтверджується у наших інших дослідженнях при вивченні стану нітропероксидів у структурах плаценти [13], це і підтверджує (через активацію компенсаторно-приспосувальних механізмів) підвищення проліферативної активності трофобласта хоріального дерева плаценти при хоріоамніоніті. При коморбідній залізодефіцитній анемії вагітних, ймовірно посилюються гіпоксія за рахунок міцних, перехресних між цими станами зв'язків. Запалення створює гіпоксичні умови через підвищену метаболічну активність, а гіпоксія в місці запалення може спричинити ушкодження судин, коагуляцію крові та блокування кровотоку, які в підсумку пригнічують процеси проліферації, що і показано при нашому імуногістохімічному

дослідження на проліферативний антиген Ki-67 при запаленні на тлі ЗДАВ.

Висновки

1. Залізодефіцитна анемія спричиняє появу окремих морфологічних відмінностей в певних структурах плаценти, проте анемія не впливає на склад запального інфільтрату.
2. Залізодефіцитна анемія вагітних призводить до інтенсифікації проліферативних процесів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти відносно плацент від фізіологічної вагітності.
3. При гострому хоріоамніоніті зростає проліферативна активність в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти, при цьому коморбідна залізодефіцитна анемія вагітних не викликає інтенсифікацію процесів.

Перспективи подальших досліджень. Встановити особливості проліферації у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при інших термінах гестації та інших локалізаціях запалення плаценти на тлі залізодефіцитної анемії вагітних.

Література:

1. Гарвасюк О. В. Імуногістохімічне дослідження процесів регуляції клітинної маси вільозного трофобласта при залізодефіцитній анемії вагітних та передчасному дозріванні хоріального дерева плаценти. Буковинський медичний вісник. 2018;22(3):8–13 doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.56>
2. Живецька - Денисова А. А, Воробйова І. І, Ткаченко В. Б., Подольський В. В., Тиха В. Г. Плацента як дзеркало вагітності (огляд літератури). Health of woman. 2019.3(139):101–106; doi 10.15574/HW.2019.139.101
3. Hui-Qin Mo, Fu-Ju Tian, Xiao Li, Jing Zhang, Xiao-Ling Ma, Wei-Hong Zeng, Yi Lin, Yan Zhang. ANXA7 regulates trophoblast proliferation and apoptosis in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2019 Dec; 82(6):e13183. doi: 10.1111/aji.13183. Epub 2019 Sep 28.
4. Ховхаева ПА, Красный АМ, Тютюнник НВ, Сергунина ОА, Ганичкина МБ и др. Апоптоз в плаценте при преэклампсии. Медицинский Совет. 2016;(2):102–104 doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-102-104
5. Аношина Т. М. Морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти при віл-асоційованій герпесвірусній інфекції. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2016;16(3):141–5.
6. Maymon E, Romero R, Bhatti G, Chaemsaitong P, Gomez-Lopez N, Panaitescu B, et al. Chronic inflammatory lesions of the placenta are associated with an up-regulation of amniotic fluid CXCR3: A marker of allograft rejection. *J Perinat Med.* 2018;46(2):123–37. doi: 10.1515/jpm-2017-0042
7. Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics. Version 3.19. Reference Manual. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2018. 259 p.
8. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012. 974 p. doi: 10.1007 / 978-3-642-23941-0
9. Заболотна А. В. Патоморфологічні особливості плацент у породілей з групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції. *Здоров'я жінчини.* 2015;9:85–7
10. Веропотвелян НП, Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Бондаренко АА, Усенко ТВ. Морфологическая классификация поврежденных плаценты. *Здоровье женщины.* 2016;8:63–71. doi: 10.15574/HW.2016.114.63
11. Низяева НВ. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018;3:180-8.
12. Давиденко ІС, Задорожна ТД. Експресія проліферативно-клітинного нуклеарного антигену в ядрах трофобласта хоріальних ворсин плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних. *Перинатологія та педіатрія.* 2005;1/2:22–25
13. Іліка ВВ, Давиденко ІС. Хемілюмінесцентне дослідження нітропероксидів у структурах плаценти при хоріоамніоніті та базальному децидуїті з залізодефіцитною анемією вагітних. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018;3(5):36–40. doi:

References:

1. Garvasiuk O. V. Immunohistochemical examination of the regulation processes of the villous trophoblast cellular mass in case of iron deficiency in pregnancy and preterm maturation of the placental chorionic tree. *Bukovynian Medical Bulletin*. 2018;22(3):8–13 doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.56>
2. Zhyvetska-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolsky VV, Tykha VG. The placenta as a mirror of pregnancy (literature review). *Woman's health*. 2019;3(139):101–106. doi: 10.15574/HW.2019.139.101
3. Hui-Qin Mo, Fu-Ju Tian, Xiao Li, Jing Zhang, Xiao-Ling Ma, Wei-Hong Zeng, Yi Lin, Yan Zhang. ANXA7 regulates trophoblast proliferation and apoptosis in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2019 Dec;82(6):e13183. doi: 10.1111/aji.13183. Epub 2019 Sep 28
4. Khovhaeva PA, Krasniy AM, Tyutyunnik NV, Sergunina OA, Ganichkina MB, et al. Placental apoptosis in preeclampsia. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(2):102–104 doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-102-104
5. Anoshina TM. Morphologic and immunohistochemical characteristics of placenta structure in hiv-associated herpes viral infection. *Actual problems of modern medicine*. 2016;16(3):141–5.
6. Maymon E, Romero R, Bhatti G, Chaemsaitong P, Gomez-Lopez N, Panaitescu B, et al. Chronic inflammatory lesions of the placenta are associated with an up-regulation of amniotic fluid CXCR3: A marker of allograft rejection. *J Perinat Med*. 2018;46(2):123–37. doi: 10.1517/jpm-2017-0042
7. Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics. Version 3.19. Reference Manual. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2018. 259 p.
8. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012. 974 p. doi: 10.1007 / 978-3-642-23941-0
9. Zabolotna AV. Pathomorphological features of the placenta in women in the group at high risk of placental dysfunction. *Women's health*. 2015;9:85–7.
10. Veropotvelian NP, Veropotvelian PN, Tsekhmistrenko IS, Bondarenko AA, Usenko TV. Morphological classification of placental injuries. *Health of woman*. 2016.8(114):63–71; doi 10.15574/HW.2016.114.63
11. Nizyaeva NV. Histological criteria for inflammatory changes in the membranes of the placenta and umbilical cord. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2018;3:180-8.
12. Davydenko IS, Zadorozhna TD. Expression of proliferating cell nuclear antigen in nuclei of chorial villi trophoblast of placenta at iron deficiency anemia of the pregnant women. *Perinatol Pediatr*. 2005;1/2:22–25.
13. Ilika VV, Davydenko IS. Chemiluminescent studying of nitro-peroxides in placental structures in chorionamnionitis and basal deciduitis in pregnant women with iron deficiency anemia. *Ukr J Med Biol Sport*. 2018;3(5):36–40. doi: 10.26693/jmbs03.05.036

УДК 616.742+616-092.9+616.441-008.64

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593352>

Н. Т. Саган, Л. М. Заяць, О. В. Антимис, І. П. Кліш, І. Б. Кремінська, У. М. Дутчак

ВІКОВА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННОГО РУСЛА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА ПРИ ЙОДОДЕФИЦИТІ

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Summary. Sagan N. T., Zayacz` L. M., Anty`my`s O. V., Klishh I. P., Kremins`ka I. B., Dutchak U. M. **AGE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE VASCULAR LEVER OF THE CHEWING MUSCLE IN IODODEFFICIENCY.** – *Ivano-Frankovsk National Medical University.* The authors did not find a holistic, comprehensive morphological study of muscle tissue in diseases of the thyroid gland, precisely when due to the deteriorating environmental situation in Ukraine increases the incidence of thyroid disease, which can be caused by pathological changes in the gland itself and thyroid hormone metabolism, which in turn regulate all types of metabolism. In studying the effect of iodine deficiency on the masticatory muscle, we proved that in the vascular bed of immature animals there were much more pronounced changes than in adults. Vascular injection showed that the arteries in the masticatory muscle in the perimysium, endomysium, and intramuscular were smaller in diameter than normal. The thickness of an arterial wall increases. The results of our studies can be explained by the effect of deficiency of thyroid hormones (according to our data, the content of T3, T4 in the blood decreases to: T3 - (3.46 ± 0.41) nmol / l ($p < 0.01$), T4 - $(76, 65 \pm 8.95)$ nmol / l ($p < 0.01$) (immature), in mature animals - up to T3 - (2.98 ± 0.32) nmol / l ($p < 0.01$), T4 - (67.25 ± 6.62) nmol / l ($p < 0.01$)) and leads to the accumulation of glycoproteins in the tissues with the development of mucous edema. There are also changes in iodine deficiency in the hemomicrocirculatory tract of the masticatory muscle. The arteriolar wall thickens, the gleam thus decreases. Analysis of the number of hemocapillaries in $1 \mu m^2$ of muscle cross-section showed a decrease in this indicator by 12.86% ($p < 0.001$), in adult animals - by 6.55% ($p < 0.05$). Edematous changes in the vascular bed are confirmed ultramicroscopically. These changes can further lead to hypoxic changes in muscle fibers.

Key words: iodine deficiency, masticatory muscle, immature animals, mature animals, hemocapillary.

Реферат. Саган Н. Т., Заяц Л. М., Антимис А. В., Клиш И. П., Креминская И. Б., Дутчак У. М. **ВОЗРАСТНАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОГО РУСЛА ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ ЙОДОДЕФИЦИТЕ.** При исследовании влияния йододефицита на жевательную мышцу нами было доказано, что в сосудистом русле неполовозрелых животных возникали значительно более выраженные изменения, чем у половозрелых. Наблюдаются также изменения в звеньях гемомикроциркуляторного русла жевательной мышцы. Утолщается артериолярная стенка, просвет при этом уменьшается. Количество гемокapилляров уменьшается. Гистологические отечные изменения подтверждаются ультрамикроскопически. Данные изменения в дальнейшем могут привести к гипоксическим изменениям в мышечных волокнах.

Ключевые слова: йододефицит, жевательная мышца, неполовозрелые животные, половозрелые животные, гемокapилляр.

Реферат. Саган Н. Т., Заяць Л. М., Антимис О. В., Кліщ І. П., Кременська І. Б., Дутчак У. М. **ВІКОВА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННОГО РУСЛА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА ПРИ ЙОДОДЕФІЦІТІ.** При дослідженні впливу йододефіциту на жувальні м'язи нами було доведено, що в судинному руслі статевонезрілих тварин виникали значно більш виражені зміни, ніж у статевозрілих. Спостерігаються також зміни в ланках гемомікроциркуляторного русла жувальних м'язів. Потовщується артеріолярна стінка, просвіт при цьому зменшується. Кількість гемокапілярів зменшується. Гістологічні набряклі зміни підтверджуються ультрамікроскопічно. Дані зміни в подальшому можуть призвести до гипоксических змін в м'язових волокнах.

Ключові слова: йододефіцит, жувальний м'яз, статевонезрілі тварини, статевонезрілі тварини, гемокапіляр.

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями.

В Україні існує близько 80 регіонів із дефіцитом йоду. За даними МОЗ України, АМН, Дитячого Фонду ООН ЮНІСЕФ, ряду науково-дослідницьких інститутів, майже по всій території нашої держави має місце помірний йододефіцит. Особливо виражений йододефіцит спостерігається в гірських районах та місцевостях, віддалених від моря або з частими повеннями. На жаль, Україна посідає лише 126 місце в боротьбі з йододефіцитними станами. Вченими АМН України разом з фахівцями США прораховані економічні наслідки цього для України: вона втрачає щонайменше 350 млн грн. Заразом, інвестування в програму профілактики дефіциту йоду дозволить зменшити витрати бюджетних коштів до 80 % (280 млн грн) [1].

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор. Ураження м'язової системи є одним з поширених ускладнень при захворюваннях щитоподібної залози. Огляд наукової літератури засвідчив, що 5 % всіх міопатій пов'язані з патологією щитоподібної залози [2]. М'язи при йододефіцитних станах внаслідок муцинозного набряку стають «пухкими», їх довжина стає різною, втрачається посмугованість, деколи підвищуються «м'язові ферменти» і виникає асимптомна гіперурикемія. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до порушення експресії геному тяжких ланцюгів міозину, перерозподілу його ізоформ, пригнічення білкового синтезу і, відповідно, м'язового росту. Крім того, при дефіциті гормонів щитоподібної залози порушується мобілізація вільних жирних кислот з жирової тканини, що призводить до недостатнього поступлення ліпідів у скелетні м'язи і є можливою причиною м'язової слабкості та зниження працездатності [3].

Виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття. Огляд літератури показав, що у наукових роботах описані, загалом, клінічні випадки або розглядаються вузькі фізіологічні аспекти цієї проблеми. Цілісного, комплексного морфологічного дослідження м'язової тканини при захворюваннях щитоподібної залози ми не виявили, саме тоді, коли внаслідок погіршення екологічної ситуації в Україні збільшується частота захворювань щитоподібної залози, які можуть бути викликані як патологічними змінами в самій залозі, так і порушеннями метаболізму тиреоїдних гормонів, які в свою чергу регулюють всі види обміну речовин [4].

Формулювання мети статті (постановка завдання). Метою даного дослідження було встановити морфофункціональні вікові особливості судинного русла жувального м'яза при експериментальному йододефіциті.

Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів. Матеріалом для дослідження був жувальний м'яз 48 білих безпородних щурів-самців (для нівелювання гормонального впливу). Утримання тварин, їх харчування та маніпуляції з ними проводилися згідно з положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Групи тварин: I група – інтактні по 12 тварин нестатевозрілого (3 місячного віку, масою 120-150 г) та статевозрілого віку (6 місячного віку, масою 180-200 г);

II група – дослідна – в умовах йододефіциту по 12 тварин нестатевозрілого та статевозрілого віку). Йододефіцитного стану досягали за допомогою базової йододефіцитної дієти.

Для дослідження використовували біохімічні, загальногістологічні, електронномікроскопічний та морфометричні **методи дослідження** із статистичним аналізом.

При дослідженні впливу йододефіциту на жувальний м'яз нами було доведено, що в судинному руслі нестатевозрілих тварин виникали значно більш виражені зміни, ніж у статевозрілих. Ін'єкування судинного русла показало, що артерії, в жувальному м'язі в перимізії, ендомізії та внутрішньом'язові мають менший діаметр, порівняно з нормою. Збільшується товщина артеріальної стінки (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні показники (в мкм) діаметра просвіту та товщини стінки кровоносних судин жувального м'яза нестатевозрілого та статевозрілих тварин при йододефіциті

№ з/п	Судини	Нестатевозрілі		Статевозрілі	
		Просвіт	Товщина	Просвіт	Товщина
1.	Артерії I порядку	119,45±2,42	39,23±7,78	122,02±4,90	39,97±4,95
2.	Артерії II порядку	79,82±18,08	24,98±3,41	81,98±16,44	26,97±6,51
3.	Артерії III порядку	62,83±12,22	20,39±3,42	63,93±9,20	20,86±4,37
4.	Артерії IV порядку	51,78±8,91	17,94±2,75	53,06±8,36	18,64±3,71
5.	Артеріоли	19,41±2,96	9,19±1,49	21,24±3,05	10,06±1,56
6.	Гк	2,87±0,89	1,78±0,11**	3,47±1,06 *	1,85±0,11**
7.	Венули	36,95±8,07	4,47±0,82	37,31±8,60	4,65±0,95
8.	Вени ендомізії	58,71±9,56	7,49±1,12	59,41±10,35	8,02±1,53
9.	Вени перимізії	124,75±6,31	10,27±1,58	124,21±5,90	11,04±2,49

*p < 0,05, ** p < 0,01.

Гістологічно ендотеліоцити набряклі, ядра переміщуються на верхівки нерівномірних вигинів потовщеної внутрішньої еластичної перетинки. Середня оболонка розширена, утворена гладком'язовими клітинами зі збільшеними ядрами. Зовнішня еластична перетинка потовщена. Тобто в артеріальному руслі нестатевозрілих тварин спостерігаються набрякові зміни артеріальної стінки. Результати наших досліджень можна пояснити впливом недостатності гормонів щитоподібної залози (за нашими даними вміст Т₃, Т₄ в крові зменшується до: Т₃ – (3,46±0,41) нмоль/л (p<0,01), Т₄ – (76,65±8,95) нмоль/л (p<0,01) (нестатевозрілі); у статевозрілих тварин – до Т₃ – (2,98±0,32) нмоль/л (p<0,01), Т₄ – (67,25±6,62) нмоль/л (p<0,01)) та призводить до накопичення в тканинах глікопротеїнів із розвитком слизового набряку. Накопичення мукополісахаридів у судинній стінці зумовлює порушення еластичності структур, підвищення проникності судинної стінки [5].

Спостерігаються також зміни при йододефіциті в ланках гемомікроциркуляторного русла жувального м'яза. Потовщується артеріолярна стінка, просвіт при цьому зменшується. Аналіз кількості гемокапілярів в 1 мкм² поперечного зрізу м'яза показав зменшення даного показника на 12,86 % (p<0,001), у статевозрілих тварин – на 6,55 % (p<0,05) (табл. 2). На думку деяких вчених, ланки гемомікроциркуляторного русла, а власне кровоносні капіляри, першими повинні реагувати на зовнішні зміни [6]. Мікроциркуляція є «базисним елементом» системи кровообігу. Розлади в системі мікрогемодинаміки – є обов'язковим компонентом майже кожного патологічного процесу, оскільки саме в цій частині серцево-судинної системи реалізується ключовий процес життєдіяльності організму – трансапілярний обмін.

Морфометричні показники кількості гемокапілярів в 1 мкм² у жувальному м'язі щурів різних онтогенетичних груп при йододефіциті

Нестатевозрілі	Статевозрілі
1,36±0,25 ***	1,57±0,35 *

*p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Поєднання функціональних розладів мікроциркуляції з морфологічними змінами мікроциркуляторного русла призводить до порушення обмінних процесів і розвитку локальної гіпоксії тканин, що клінічно виявляється у набряках і трофічних розладах. Зміна гемодинаміки і реологічних властивостей крові призводить до повнокров'я, збільшення об'єму циркулюючої крові, тромбоутворення та формування «монетних стовпчиків» з еритроцитів у капілярах і конгломератів формених елементів (сладж-синдром) у закапілярах і венулах, а потім артеріолах, що призводить до виключення частини капілярів із кровообігу [6].

Набрякові зміни в судинному руслі підтверджується ультрамікроскопічно. Ядра ендотеліоцитів набувають неправильної форми, збільшені. Зустрічаються інвагінації ядерної оболонки. Навколо ядра з'являються поодинокі вакуолі. Збільшені мітохондрії з розрідженим матриксом та декомплексацією гребенів. В апараті Гольджі утворюються вакуолі зі світлим вмістом. Структури гранулярної ендоплазматичної сітки із гладкою поверхнею. У цитоплазмі з'являються множинні піноцитозні пухирці. В окремих ділянках базальна мембрана розширена з нечіткими контурами. У перичитах візуалізуються відростки різної форми з цитоплазмою підвищеної прозорості. Ядро з інвагінаціями. В їх цитоплазмі зустрічаються мітохондрії з розрідженим матриксом, розширені структури гранулярної ендоплазматичної сітки, апарату Гольджі. Спостерігаються множинні піноцитозні пухирці.

Висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі. Таким чином, за умов йододефіциту у тварин різних вікових груп, а особливо у нестатевозрілих щурів відмічається набрякові зміни судинної стінки, що призводило до порушення кровопостачання м'яза та його мікроциркуляторного русла, що призводить до гіпоксичних змін у м'язових волокнах.

Результати даного дослідження в подальшому можна використати для визначення патогенезу порушень при патологіях щитоподібної залози.

Література

1. Кузнецова Е.Б., Герасимов С.В., Шоломов И.И. Нейрон-специфическая енолаза как маркер поражения нервной системы при первичном гипотиреозе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 2: 264-267.
2. Казакежева Н.Г., Коломийцева Н.С., Доронина Н.В. Гормональная регуляция мышечной деятельности. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. 2014; 11: 422-424.
3. Град О.А. Особенности структурной организации гемомикроциркуляторного русла жувального м'яза щура. Вісник наукових досліджень. 2017; 124-127.
4. Каминский А.В., Татарчук Т.Ф. Гипотиреоз и беременность: новые рекомендации по особенностям диагностики и тактике лечения. Международный эндокринологический журнал. 2017; 2: 152-157.
5. Ткаченко В.И. Гипотиреоз: патогенетические основы клинических проявлений. Сімейна медицина. 2008; 1: 15-19.
6. Шлімкевич І.В., Синоверська О.Б., Іванишин Л.Я., Хохлякова О.С. Особенности клінічних проявів та стану мікроциркуляції у дітей з артеріальною гіпертензією. Педіатрія, акушерство, гінекологія. 2012; 2: 15–18.

References:

1. Kuznetsova E.B., Gerasimov S.V., Sholomov I.I. Neuron-specific enolase as a marker of nervous system damage in primary hypothyroidism. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2016; 2: 264-267.

2. Kagazheva N.H., Kolomiitseva N.S., Doronina N.V. Hormonal regulation of muscle activity. *Zdorove – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya*. 2014; 11: 422-424.
3. Grad O.A. Features of the structural organization of the hemomicrocirculatory tract of the rat masticatory muscle. *Visnik naukovih doslidzhen*. 2017; 124-127.
4. Kaminskiy A.V., Tatarchuk T.F. Hypothyroidism and pregnancy: new recommendations on the features of diagnosis and treatment tactics. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2017; 2: 152-157.
5. Tkachenko V.I. Hypothyroidism: pathogenetic basis of clinical manifestations. *Simeyna meditsina*. 2008; 1: 15-19.
6. Shlimkevich I.V., Sinoverska O.B., Ivanishin L.Ya., Hohlyakova O.S. Features of clinical manifestations and microcirculation in children with hypertension. *Pediatrica, akusherstvo, ginekologiya*. 2012; 2: 15–18.

Робота надійшла до редакції 27.07.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6):612.015.11]-092.9
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5593358>

П. В. Олексій

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Львівський медичний інститут

Summary. Olekshij P. V. **CHANGES OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS.** - *Lviv Medical Institute.* **The aim:** to determine the changes in the processes of lipoperoxidation and antioxidant protection in periodontal tissues during the formation of experimental periodontitis (EP) and immobilization stress (IS). **Material and methods.** Experimental studies were performed on 40 guinea pigs (males), body weight 0.18-0.21 kg, Guinea pigs were divided into four groups (10 in each): the first - intact animals - control; the second (experimental) group - animals with experimental periodontitis under conditions of immobilization stress (3rd day), the third group included guinea pigs with EP and IS on the 5th day of the combined model process, to IV - animals with EP and IS 15th day. Experimental periodontitis was modeled by the method of ZR Jogan (1983). Immobilization stress was reproduced by the method of PD Horizontov (1996). We selected fixed days (3rd, 5th and 15th) for studies that corresponded to the classic stages of acute inflammation. Condition of free radical lipid oxidization in periodontal tissues was determined on maintenance content of malonic dialdehyde by method of Corobeynikov E.G. (1989) and diene conjugates by method of Gavrylov V.G., Myshkorudna M. I.(1989). The degree of activity of antioxidant defence was estimated on maintenance enzymes - superoxidedismutase by method of R. Fried (1975), catalase by the method of B. Holmes, C. Masters (1970), glutationperoxidase method of Arkhipova O. G.(1988).

Results and discussion. Gradual increasing of lipid peroxydations products - malonic dialdehyde, diene conjugate had been determined on the 3rd, 5th and 15th days of experimental periodontitis and immobilization stress development in this research. Primary increasing of the indices of superoxidisedismutase, glutationperoxidase and catalase has been investigated in periodontal tissues on the 3rd day with the following decreasing of these enzymes from the 5th day of experiment. It testified about imbalance in antioxidant and prooxydant systems, especially on the 5th and 15th days of the study, which exacerbates the inflammatory process in periodontal tissues and also triggers a cascade of other mechanisms of damage.

Key words: periodontitis, stress, malonic dialdehyde, diene conjugate, superoxidisedismutase, catalase, glutationperoxidase.

Реферат. Олекший П. В. **ИЗМЕНЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ И ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА.** – Цель: установить особенности изменений процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в тканях пародонта при экспериментальном пародонтите (ЭП) и иммобилизационном стрессе (ИС). Материал и методы. Экспериментальные исследования проводились на 40 морских свинках (самцах) массой тела 0,18-0,21 кг, Морские свинки распределяли на четыре группы (по 10 в каждой): первая - интактные животные - контроль; вторая (исследовательская) группа - животные с экспериментальным пародонтитом и иммобилизационным стрессом (3-е сутки), к III группе относили морские свинки с ЭП и ИС на 5-е сутки комбинированного модельного процесса, в IV - животные с ЭП и ИС (15-е сутки). Экспериментальный пародонтит моделировали методом З.Р.Жоган (1983). Иммобилизационный стресс воспроизводили по методу П.Д. Горизонтов (1996). Нами были выбраны фиксированные суток (3-е, 5-е и 15-е) для исследований, которые соответствовали классическим стадиям острого воспалительного процесса. Состояние свободнорадикального окисления липидов в тканях пародонта определяли по содержанию диеновых конъюгатов методом В.Г. Гаврилова, М.И. Мышкорудной (1989), и малонового диальдегида методом Е.Н.Коробейникова (1989). Степень активности антиоксидантной защиты оценивали по содержанию ферментов супероксиддисмутазы методом R. Fried (1975), каталазы методом В. Holmes, С. Masters (1970) и глутатионпероксидазы методом Архиповой О.Г. (1988). **Результаты и обсуждение.** В работе установлено постепенный рост продуктов свободнорадикального окисления - диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на все этапы формирования экспериментального пародонтита и иммобилизационного стресса. Установлено первоначальное повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в тканях пародонта на 3-е сутки, с последующим снижением этих ферментов с 5-ых суток эксперимента, что свидетельствовало о нарушении равновесия между прооксидантной и антиоксидантной системами, особенно на 5-е и 15-е сутки исследования, что усиливает воспалительный процесс в тканях пародонта, а также запускает каскад других механизмов повреждения.

Ключевые слова: пародонтит, стресс, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза.

Реферат. Олекший П. В. **ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ** **Мета:** з'ясувати особливості змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в тканинах пародонта під час формування експериментального пародонтиту (ЕП) та імобілізаційного стресу (ІС). **Матеріал та методи.** Експериментальні дослідження проводились на 40 морських свинках (самцях), масою тіла 0,18-0,21 кг, що утримувалися на стандартному раціоні виварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Морські свинки розподіляли на чотири групи (по 10 у кожній): перша – інтактні тварини – контроль; друга (дослідна) група - тварини з експериментальним пародонтитом та імобілізаційним стресом (3-я доба), до III групи відносили морські свинки з ЕП та ІС на 5-у добу комбінованого

модельного процесу, до IV - тварини з ЕП та ІС (15-а доба). Нами були вибрані фіксовані доби (3-я, 5-а та 15-а) для досліджень, які відповідали класичним стадіям гострого запального процесу. Експериментальний пародонтит моделювали за методом З. Р. Жоган (1983). Імобілізаційний стрес відтворювали за методом П. Д. Горизонтова (1996). Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тканинах пародонта визначали за вмістом дієнових кон'югатів за методом В. Г. Гаврилова, М. І. Мишкорудної (1989), і малонового діальдегіду за методом Е. Н. Коробейникова (1989). Ступінь активності антиоксидантної системи оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази за методом R. Fried (1975), каталази за методом R. Holmes, C. Masters (1970), глутатіонпероксидази — за методом Архиповой О. Г. (1988). **Результати та їх обговорення.** У роботі встановлено поступове зростання продуктів вільнорадикального окиснення – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду на усі доби формування ЕП та ІС. Встановлено початкове підвищення активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази в тканинах пародонта на 3-ю добу, з наступним зниженням цих ферментів з 5-ї доби експерименту, що свідчило про порушення рівноваги між прооксидантною та антиоксидантною системами, особливо на 5-у і 15-у доби дослідження, що посилює запальний процес в тканинах пародонта, а також запускає каскад інших механізмів пошкодження.

Ключові слова: пародонтит, стрес, малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза.

Вступ. У структурі запальних захворювань пародонту одне з провідних місць належить хронічному генералізованому пародонтиту (ГП), який вражає понад 90 % населення планети середнього віку, а в останні роки відзначається його неухильне зростання серед осіб молодого і середнього віку [4]. Загальноприйнятим етіологічним фактором захворювань пародонта є пародонтопатогенна мікрофлора, яка в незначній кількості міститься у порожнині рота людини [5]. У разі виникнення сприятливих обставин (наявності системних захворювань, зниження загальної чи місцевої резистентності) вона швидко розмножується і викликає ураження пародонта: гінгівіт чи пародонтит [4, 9]. Установлено, що крім порушень мікробіоценозу ротової порожнини, значне місце в розвитку ГП має дисбаланс імункомпетентних і бар'єрних систем, нервової і гормональної регуляції, порушення трофіки тканин пародонта та рівноваги в системі перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ)-перекисне окиснення білків/антиоксидантна система (АОС), але ще не всі аспекти цієї проблеми вивчено.

Процеси ліпопероксидації відіграють важливу роль не тільки за фізіологічних умов, але і при патології, особливо при ГП. Відомо, що запалення, стрес, гіпоксія викликають порушення рівноваги між ПОЛ та АОС, що є однією з найважливіших ланок патогенезу багатьох захворювань [8].

Метою даного дослідження стало з'ясування особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в тканинах пародонта під час формування експериментального пародонтиту (ЕП) та імобілізаційного стресу (ІС).

Матеріал та методи досліджень. Експериментальні дослідження проводились на 40 морських свинках (самцях), масою тіла 0,18-0,21 кг, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Морські свинки розподіляли на чотири групи (по 10 у кожній): перша – інтактні тварини – контроль; друга (дослідна) група - тварини з експериментальним пародонтитом та імобілізаційним стресом (3-я доба), до III групи відносили морські свинки з ЕП та ІС на 5-у добу комбінованого модельного процесу, до IV - тварини з ЕП та ІС (15-а доба).

Експериментальний пародонтит моделювали за методом З.Р.Жоган (1983) [3]. Імобілізаційний стрес відтворювали за методом П.Д. Горизонтова (1996) [2]. Нами були вибрані фіксовані доби (3-я, 5-а та 15-а) для досліджень, які відповідали класичним стадіям гострого запального процесу. 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 (Страсбург, 1985).

Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тканинах пародонта визначали за вмістом дієнових кон'югатів за методом В.Г. Гаврилова, М.І. Мишкорудної (1989) [1], і малонового діальдегіду за методом Е.Н. Коробейникова (1989) [6]. Ступінь активності антиоксидантної системи оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975) [10], каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970) [11], глутатіонпероксидази (ГПО) за методом Архиповой О.Г. (1988) [7]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати біохімічних досліджень свідчать, що у тварин за умов розвитку експериментального пародонтиту та іммобілізаційного стресу наявні характерні ознаки розвитку оксидативного стресу. Так, вже на 3-ю добу розвитку ЕП та ІС виявлено значне підвищення вмісту ДК на 68,4% ($p \leq 0,05$) проти групи тварин контролю. Пізніше, на 5-у та 15-у доби експерименту спостерігалось ще суттєвіше зростання рівня ДК в тканинах пародонта на 73,6% ($p \leq 0,05$) і 81,0% ($p \leq 0,05$) проти І групи мурчаків, що свідчить про стимуляцію процесів вільнорадикального окиснення (рис. 1).

Визначення вмісту МДА в тканинах пародонта дало можливість встановити поступове його зростання на 39,7% ($p \leq 0,05$) на 3-ю добу в порівнянні з контрольними величинами. Рівень досліджуваного маркера збільшується і в подальші доби експерименту відповідно на 74,2% та на 83,6% на 5-у та 15-у доби ЕП та ІС ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактними морськими свинками, що вказує надмірне утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів.

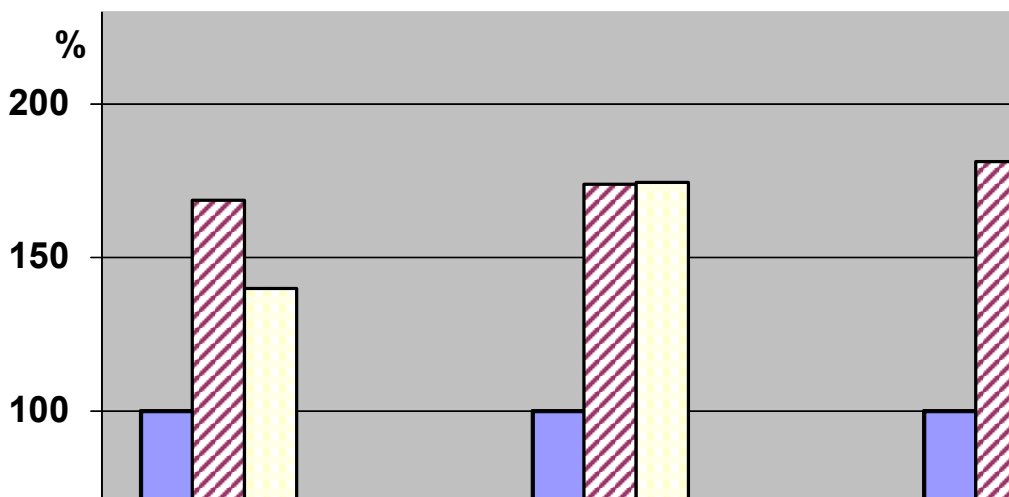


Рис. 1. Вміст продуктів ПОЛ у тканинах пародонта морських свинок в динаміці формування ЕП та ІС (% від контролю).

Щодо активності ферментів антиоксидантної системи в тканинах пародонта тварин за умов формування ЕП та ІС виявлено їх неоднаправлені зміни протягом усіх періодів розвитку експерименту. При визначенні активності СОД в тканинах пародонта відмічаємо поступове підвищення її на 20,3% ($p \leq 0,05$) на 3-ю добу в порівнянні з першою групою морських свинок, а вже на 5-у та 15-у доби виявлено достовірне її зниження відповідно на 29,5% ($p \leq 0,05$) та на 53,0% ($p \leq 0,05$) проти показників інтактної групи, що дає підставу стверджувати про пригнічення антиоксидантного захисту (рис. 2).

Аналогічний напрям змін встановлено під час дослідження активності каталази в тканинах пародонта. Так, на 3-ю добу ЕП та ІС виявлено підвищення її активності відповідно на 23,0% ($p \leq 0,05$), а надалі спостерігається зниження активності КТ на 40,1% ($p \leq 0,05$) та на 52,8% ($p \leq 0,05$) відповідно на 5-у та на 15-у доби при порівнянні з контролем, що вказує спочатку на стимуляцію, а згодом на супресію досліджуваного ензиму (рис. 2).

Важливим маркером, який доповнює характеристику попередніх, є

глутатіонпероксидаза. 3-я доба формування ЕП та ІС супроводжувалася вагомим зростанням активності ГПО в тканинах пародонта на 49,3% ($p \leq 0,05$) проти контролю і протилежні її зміни фіксуємо в подальші доби розвитку експерименту. Активність ГПО знижується на 39,5% ($p \leq 0,05$) та на 61,7% ($p \leq 0,05$) відповідно на 5-у та на 15-у доби порівняно з І групою тварин (рис. 2).

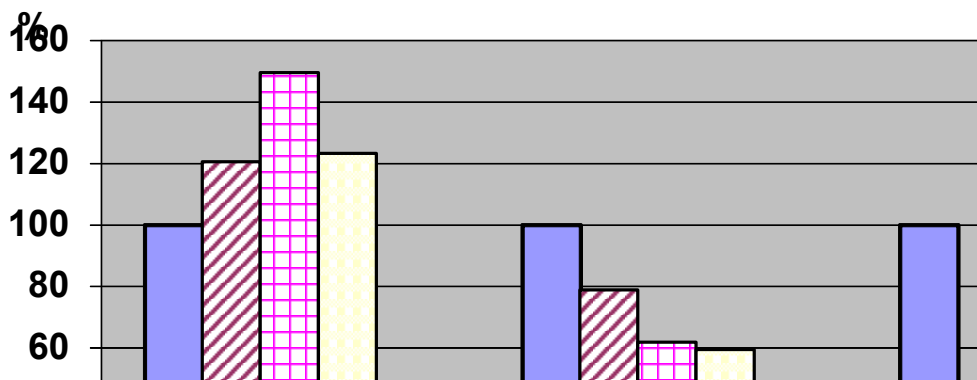


Рис. 2. Активність ферментів АОС у тканинах пародонта морських свинок в динаміці формування ЕП та ІС (% від контролю).

Висновки. Таким чином, проведений комплекс біохімічних досліджень показників вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту показав виражені зміни впродовж формування експериментального пародонтиту та іммобілізаційного стресу, яке проявляється надмірним накопиченням продуктів ПОЛ (зростає рівень ДК і МДА) та різноспрямованими змінами системи антиоксидантного захисту: спочатку відбулося зростання активності ферментів СОД, КТ, ГПО, як можливий компенсаторний механізм, а потім їх зниження, що свідчило про порушення клітинного гомеостазу та розвиток оксидативного стресу, особливо на 5-у і 15-у доби дослідження, що посилює запальний процес в тканинах пародонта, а також запускає каскад інших механізмів пошкодження.

Література:

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоровье, 1989. – С. 170–171.
2. Горизонтов П.Д. Стресс и система крови/П.Д.Горизонтов, О.И.Белоусов, М.И.Федотов/, М.: Медицина, 1983.-с.338
3. Жоган З.Р. Клинико-экспериментальное обоснование усовершенствования ортопедических методов при комплексном лечении заболеваний пародонта. Автореф. Дис. К.мед.н., Киев, 1996.-с. 18.
4. Кононова О. В. Ефективність лікування загостреного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих з проявами психоемоційного стресу / О. В. Кононова // Сучасна стоматологія. - 2020. - № 2. - С. 24-28.
5. Кононова О.В. Влияние линкомицина на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом // Вісник стоматології, 2016; 96 (3): 26-28.
6. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
7. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – С. 153.
8. Тяжка О. В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку / О. В. Тяжка, Я. М. Загородня // Перинатология и педиатрия. - 2016. - № 2. - С. 101-105.

9. Borgnakke W.S. Effect of periodontal disease / Borgnakke W.S., Ylöstalo P.V., Taylor G.W., Genco R.J.//10 ISSN 1992-4496. J Periodontol, 84(4 Suppl), 2013. 132-52
10. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. – 1975. – Vol. 57, № 5. – P. 657–660.
11. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, № 1. – P. 45–48.

References:

1. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma. Laboratornaya diagnostika ishemicheskoy bolezni serdtsa. Kiev, Zdorovyie, 1989. 170-171.
2. Gorizontov PD, Belousov OI, Fedotov MI . Stress i systema krovi. M .: Medicine, 1983.p.338.
3. Jogan ZR Clinico-experimentalne obosnovanie usovershenstvovaniya orthopedichnyx metodiv pry complexnomu likuvanni chvorob parodonta. Author's ref. Dis. Candidate of Medical Sciences, Kyiv, 1996. p.18.
4. Kononova OV Efektyvnist likuvannja zagostrenogo perebigu generalizovanogo parodontytu v chvorych z projavamy psychoemocijnogo stresu. Suchasna stomatologia. 2020. № 2. P. 24-28.
5. Kononova, O.V. (2016). Vlijanie linkomicina na sostojanie parodonta u kryss s adrenalinovym stressom. Visnik stomatologii, 96 (3): 26-28.
6. Korobeynikova E.N. Modifikation of determination of LP products in reaction with thiobarbituric acid. Laboratornoe delo 1989; 7: 8-10.
7. Arkhipova O.H. Opredelenie aktivnosti peroksidazy v krovi. Metody issledovaniya v profpatologii. Moscow, Meditsina, 1988. p. 153.
8. Tjashka O.V., Zagorodnja J.M. State of lipid peroxidation and antioxidant system in children of all ages. Perynatologia and pediatria. 2016.2. 101-105.
9. Borgnakke, W.S., Ylöstalo, P.V., Taylor, G.W., & Genco, R.J. (2013). Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. J Periodontol, 84(4 Suppl), 135–52 (in English).
10. Fried R. Enzymatic and nonenzymatic assay of superoxide ifilli. Biochemie 1975; 57 (5): 657-660.
11. Holmes R., Masters With. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett 1970; 11 (1): 45-48.

Робота надійшла до редакції 24.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

І. Ю. Мамай

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПОКАМПАЛЬНОЇ ФОРМАЦІЇ НАЩАДКІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ PGE₂ САМКИ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Запорізький державний медичний університет

I. Yu. Mamai - ORCID 0000-0002-1437-8106

Summary. Mamai I. Yu. **MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE HIPPOCAMPAL FORMATION IN POSTERITY OF FEMALE RATS AFTER PGE₂ INJECTION FOR LABOR INDUCTION.** – *Zaporozhiye State Medical University.* – e-mail: irinamamay93@gmail.com. The article is devoted to research the morphological changes of hippocampus and dentate gyrus in laboratory rats on the 7th, 14th and 45th day of life after intravaginal injection of prostaglandin E₂ for labor induction. **The aim.** To determine the morphological hippocampus and dentate gyrus changes in laboratory rats after intravaginal injection of prostaglandin E₂ for labor induction. **Methods.** Pregnant females of the experimental group were injected PgE₂ in the form of a gel intravaginally to stimulate labor on the 22nd day of pregnancy. The cerebral hemisphere were fixed in a 10% neutral formalindegid solution, dehydrated in an ascending battery of ethyl spirits. 5 μm paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin. The number of cells of the granular and pyramidal layers per unit area and their sizes, the area of the neurons nuclei of hippocampus and dentate gyrus were determined in the histological samples. **Results.** The changes included reduction of the perikaryon perimeter in pyramidal layer of the CA₁ and CA₂ hippocampus fields on the 7th day of life, a decrease of the area of neurons nuclei in the regions CA₂ and CA₃ of the hippocampus on the 7th, 14th and 45th days of life, a decrease in the cellularity of the pyramidal layer CA₂ and CA₃ fields of the hippocampus on the 14th and 45th days of life, reduction of the perikaryon perimeter and a decrease of the area of neurons nuclei in the granular layer of the dentate gyrus on the 14th and 45th days of life. **Conclusions.** The changes in the structure of hippocampus and dentate gyrus in posterity of rats after labor induction include reduction of the perikaryon perimeter in pyramidal layer of the CA₁ and CA₂ hippocampus fields on the 7th day of life, a decrease of the area of neurons nuclei in the regions CA₂ and CA₃ of the hippocampus on the 7th, 14th and 45th days of life, a decrease in the cellularity of the pyramidal layer CA² and CA³ fields of the hippocampus on the 14th and 45th days of life, reduction of the perikaryon perimeter and a decrease of the area of neurons nuclei in the granular layer of the dentate gyrus on the 14th and 45th days of life.

Key words: hippocampus, dentate gyrus, granular layer, pyramidal layer, prostaglandin E₂.

Реферат. Мамай І. Ю. **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ ПОТОМКОВ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ PGE₂ САМКЕ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.** Статья посвящена исследованию морфологии гиппокампа и зубчатой извилины потомков крыс после интравагинального введения простагландина E₂ самкам для стимуляции родовой деятельности. **Цель.** Определить морфологические изменения гиппокампа у потомства крыс после интравагинального введения PgE₂ для индукции родов. **Методы.** Беременным самкам экспериментальной группы на двадцать второй день беременности для стимуляции родов интравагинально вводили PgE₂ в виде геля. Большие полушария головного мозга потомком крыс фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в восходящей

батареє спиртов. Готували парафінові срезy товщиною 5 мкм, які окрашували гематоксилином і еозином. В гистологічних срезax изучали кількість кліток гранулярного і пірамідального шарів на одиницю площі і їх розміри, площу, яку займають ядра нейронів гіпокампа і зубчастої извилини. **Результати досліджень.** Виявлені нами зміни включають зменшення периметра перикаріона пірамідального шару CA₁ і CA₂ полів гіпокампа на 7-й день життя, зменшення площі, яку займають ядра нейронів в CA₂ і CA₃ полях гіпокампа на 7-й, 14-й і 45-й дні життя, зменшення клітинної щільності пірамідального шару CA₂ і CA₃ полів гіпокампа на 14-й і 45-й дні життя, зменшення периметра перикаріона і зменшення площі, яку займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої извилини на 14-й і 45-й дні життя. **Висновки.** У потомства крыс після інтравагінального введення PgE2 самкам для стимуляції родів на 7-й день життя спостерігалось зменшення периметра перикаріона пірамідального шару CA₁ і CA₂ полів гіпокампа на 7-й день життя, зменшення площі, яку займають ядра нейронів в CA₂ і CA₃ полях гіпокампа на 7-й, 14-й і 45-й дні життя, зменшення клітинної щільності пірамідального шару CA₂ і CA₃ полів гіпокампа на 14-й і 45-й дні життя, зменшення периметра перикаріона і зменшення площі, яку займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої извилини на 14-й і 45-й дні життя.

Ключові слова: гіпокамп, зубчаста извилина, зернистий шар, пірамідний шар, простагландин E₂.

Реферат. Мамай І. Ю. **МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПОКАМПАЛЬНОЇ ФОРМАЦІЇ НАЩАДКІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ PGE2 САМКИ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ.** Стаття присвячена дослідженню морфології гіпокампа і зубчастої звивини нащадків щурів після інтравагінального введення простагландину E₂ самкам для стимуляції родової діяльності. **Мета.** Визначити морфологічні зміни гіпокампу у потомства щурів після інтравагінального введення PgE₂ для індукції пологів. **Методи.** Вагітним самкам експериментально вводили PgE₂ у вигляді гелю. Великі півкулі головного мозку нащадків щурів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів. Виготовляли парафінові зрізи товщиною 5 мкм, які фарбували гематоксилином і еозином. У гистологічних зрізах вивчали кількість клітин гранулярного і пірамідного шарів на одиницю площі і їх розміри, площу, яку займають ядра нейронів гіпокампа і зубчастої звивини. **Результати дослідження.** Виявлені нами зміни включають зменшення периметру перикаріону пірамідного шару CA₁ і CA₂ полів гіпокампу на 7-у добу життя, зменшення площі, що займають ядра нейронів в CA₂ і CA₃ полях гіпокампа на 7-у, 14-у і 45-у добу життя, зменшення клітинної щільності пірамідного шару CA₂ і CA₃ полів гіпокампу на 14-у і 45-у добу життя, зменшення периметра перикаріона і зменшення площі, що займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої звивини на 14-у і 45-у добу життя. **Висновки.** У потомства щурів після інтравагінального введення PgE₂ самкам для стимуляції пологів на 7-у добу життя спостерігається зменшення периметру перикаріону пірамідного шару CA₁ і CA₂ полів гіпокампу на 7-у добу життя, зменшення площі, що займають ядра нейронів в CA₂ і CA₃ полях гіпокампа на 7-у, 14-у і 45-у добу життя, зменшення клітинної щільності пірамідного шару CA₂ і CA₃ полів гіпокампу на 14-у і 45-у добу життя, зменшення периметра перикаріона і зменшення площі, що займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої звивини на 14-у і 45-у добу життя.

Ключові слова: гіпокамп, зубчаста звивина, зернистий шар, пірамідний шар, простагландин E₂.

Робота виконана в рамках НДР «Особливості будови органів щурів після дії факторів різної природи в пре- і постнатальному періоді», № ДР 0120U103118.

Актуальність. Індукція пологів є однією з найбільш частих акушерських процедур в світі: відсоток індукції становить до 35,5% в Шрі-Ланці, 24,5% в США і від 6,8 до 33%. % в Європі [1]. В даний час середні показники індукції пологів, за інформацією, що заснована

на даних міжнародних досліджень, становлять приблизно 20-25% всіх пологів [2]. Фармакологічні методи індукції пологів включають застосування окситоцину і простагландинів, які, як правило, є препаратом вибору [3].

Незважаючи на велику кількість можливих ускладнень, все ще немає ніяких універсальних стандартів щодо критеріїв, що регламентують проведення індукції пологів [4]. При цьому, крім медичних показань, стимуляція пологів на прохання матері є поширеною процедурою [5]. Хоча частота невдалої індукції варіює залежно від препарату, методу введення, дози і інтервалу введення, в цілому, загальний ризик того, що шийка матки залишиться незмінною або виникнуть умови, несприятливі для індукції пологів через 12-24 години після вагінального введення простагландинів, становить 21, 6% [6].

Індукція пологів пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих наслідків для плода під час перинатального періоду, на що вказує велика кількість досліджень [7, 8, 9]. Застосування PGE2 призводить до гіперстимуляції матки в 1-5,8%, з яких 31% пов'язані з порушеннями серцевого ритму плода [10].

Гіпокамп - одна з небагатьох областей мозку дорослої людини, яка продовжує продукувати нові нейрони. У нижній третині зубчастої звивини гіпокампа субгранулярний шар, нейральні стовбурові клітини I типу дають початок нейральним попередникам типу Па, типу Пб і типу ПІІ, а також нейробластам, які дозрівають в нейрони і мігрують в шар гранулярних клітин [11]. Унікальна схема гіпокампу привела до кількох гіпотез щодо його особливої ролі в запам'ятовуванні, багато з яких виникли на основі кількісних обчислювальних теорій, які потім були перевірені за допомогою генетичних і молекулярних методів [12]. Вважається, що зубчаста звивина виконує кон'юнктивне кодування, інтегруючи як візуальний об'єкт так і просторову інформацію, передану перфорантним шляхом, для створення пам'яті загального просторового уявлення [12]. Гіпокамп також грає важливу роль в часовому поділі подій, що є важливою ознакою епізодичної пам'яті [13].

Гіпокамп дуже сприйнятливий до функціональних і структурних порушень, викликаних гіпоксією і гострим респіраторним дистрес-синдромом. У перший тиждень після народження нервові клітини-попередники закінчують процеси диференціювання, і на другому тижні вони мігрують в шар гранулярних клітин. До третього тижня вони починають формувати аферентні зв'язки від перфорантного шляху енторінальної кори і еферентні зв'язки з СА3. На цій стадії нейрони, щорозвиваються, дуже чутливі до зміни оксигенації крові [14]. Дефіцит кисню в критичний період дозрівання синапсів може в довгостроковій перспективі викликати когнітивні порушення і поведінку, подібну аутизму [15]. Гіпоксія може сприяти апоптозу та атрофії в структурі гіпокампу, що призводить до дефіциту здатності до навчання, мнемонічних функцій, уваги і порушень поведінки [16]. Перинатальна гіпоксія призводить до двосторонніх патологічних змін в гіпокампі в ранньому віці і викликає проблеми з пам'яттю в дитинстві [17]. Важкі акушерські ускладнення, пов'язані з гіпоксією під час пологів призводять до змін гіпокампу, бічних шлуночків і мигдалеподібного тіла [18].

Дефіцит нейрогенезу з перебігом часу може порушити функцію гіпокампу, поступово приводячи до дефіциту пам'яті [19]. Більш того, менші обсяги гіпокампу і більші обсяги шлуночків були продемонстровані у пацієнтів з шизофренією з пре- і перинатальної гіпоксією в анамнезі [20]. Збільшені шлуночки також спостерігалися у пацієнтів з шизофренією, які перенесли тривалі пологи, що вказує на гіпоксію [21]. При шизофренії після перинатальної гіпоксії були зареєстровані менші обсяги гіпокампу [22].

Таким чином, вивчення особливостей розвитку гіпокампальної формації в постнатальному періоді після стимуляції родової діяльності є актуальним.

Мета. Вивчити морфологічні особливості розвитку гіпокампальної формації нащадків щурів після інтравагінального введення PgE2 самкам для стимуляції родової діяльності.

Матеріали і методи. Початок вагітності у самок щурів встановлювали методом вагінальних мазків і визначали за наявністю сперматозоїдів в мазках, пофарбованих розчином метиленового синього. Вагітним самкам експериментальної групи на двадцять другий день вагітності для стимуляції родової діяльності вагінально вводили PgE2 у вигляді гелю. Пологи наступали на двадцять третю добу після запліднення. Пологи в інтактній

групі щурів наступали на 23-24-у добу після запліднення. При роботі з експериментальними тваринами керувалися «Європейською конвенцією по роботі з експериментальними тваринами», а також науково-практичними рекомендаціями по утриманню лабораторних тварин і роботи з ними [23]. Великі півкулі головного мозку щурів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів. Виготовляли парафінові зрізи товщиною 5 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином. У гістологічних зрізах вивчали кількість клітин гранулярного і пірамідного шарів на одиницю площі і їх розміри, площу, яку займають ядра нейронів гіпокампу і зубчастої звивини. Дані оброблені методом варіаційної статистики. Результати достовірні при $p < 0,05$.

Отримані результати. В результаті дослідження було виявлено, що у щурів контрольної групи нейрони і нервова тканина гіпокампальної формації були інтактними і мали нормальну морфологію (Рис. 1). Нейрони мали регулярну структуру, високу щільність клітин і були вирівняні в областях CA1, CA2, CA3 і зубчастій звивині. Пірамідні клітини мали круглі ядра з чіткими ядерцями і чисту цитоплазму. Однак у щурів експериментальної групи нейрони мали морфологічні зміни, включаючи неправильний контур клітин, набряк, низьку щільність клітин, неправильні ядра з нечітким ядерцем і пухкий хроматин (Рис. 2).

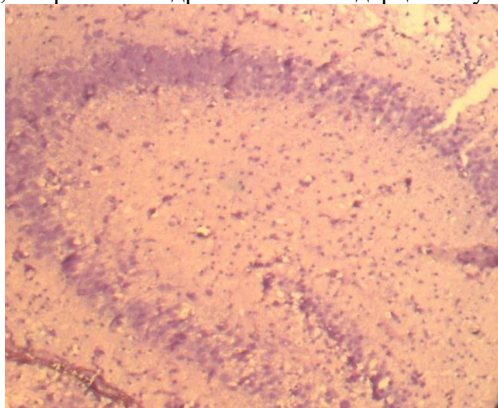


Рис. 1. Гіпокамп щура контрольної групи на 7-у добу життя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

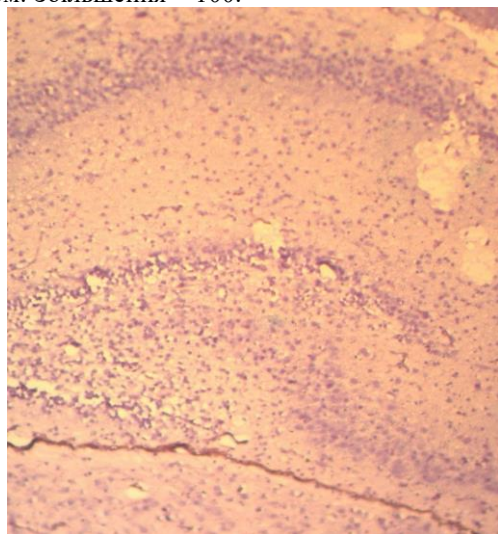


Рис. 2. Гіпокамп щура експериментальної групи на 7-у добу життя. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$.

В результаті вивчення кількісних характеристик гіпокампальної формації було виявлено, що на 7-у добу життя у щурів експериментальної групи спостерігається тенденція до зменшення периметра перикаріона пірамідного шару CA1 і CA2 полів гіпокампа в експериментальній групі в порівнянні з контрольною: периметр перикаріона CA1 регіону

склав $43,8 \pm 5,1$ мкм і $32,2 \pm 2,1$ мкм, СА2 - $47,7 \pm 6,4$ мкм і $31,97 \pm 2,5$ мкм в контрольній та експериментальній групі відповідно.

Була виявлена тенденція до зниження площі, що займають ядра нейронів в СА2 і СА3 полях гіпокампа в експериментальній групі в порівнянні з контрольною: вона склала $26,5\% \pm 2,3\%$ і $18,3\% \pm 1,3\%$ в СА2 регіоні і $22,6\% \pm 2\%$ і $17,8\% \pm 1,8\%$ в СА3 регіоні в контрольній та експериментальній групі відповідно.

На 14-ту добу життя у щурів експериментальної групи спостерігається тенденція до зниження клітинності пірамідного шару СА2 і СА3 полів гіпокампа: щільність клітин СА2 поля склала $4,8 \pm 0,6$ і $3,8 \pm 0,5$, СА3 - $4,5 \pm 0,7$ і $3,4 \pm 0,7$ клітин на умовну одиницю площі в контрольній та експериментальній групі відповідно. Була виявлена тенденція до зменшення периметра перікаріона гранулярного шару зубчастої звивини в експериментальній ($27,2 \pm 2,2$ мкм) групі в порівнянні з контрольною ($35,0 \pm 3,5$ мкм). Разом з цим, було виявлено зниження площі, що займають ядра нейронів в експериментальній групі в порівнянні з контрольною. Площа, яку займають ядра нейронів, склала в експериментальній групі: $17,3\% \pm 1,7\%$ - в полі СА2 гіпокампу, $15,7\% \pm 1,4\%$ - в полі СА3 гіпокампу і $17,2\% \pm 1,2\%$ - в зубчастій звивині; в контрольній групі: $27,7\% \pm 3,0\%$ - в полі СА2 гіпокампу, $21,3\% \pm 1,2\%$ - в полі СА3 гіпокампу і $21,5\% \pm 2,1\%$ - в зубчастій звивині.

На 45-ту добу життя у щурів експериментальної групи спостерігається тенденція до зниження щільності розподілу клітин в СА2 і СА3 полях гіпокампа в експериментальній групі в порівнянні з контрольною. Щільність пірамідного шару СА2 регіону склала $4,0 \pm 0,6$ і $2,8 \pm 0,6$, СА3 - $4,2 \pm 0,6$ і $3,0 \pm 0,5$ клітин на умовну одиницю площі в контрольній та експериментальній групі відповідно. Також була виявлена тенденція до зниження периметра перікаріона в гранулярному шарі зубчастої звивини тварин експериментальної групи, в якій він склав $26,4 \pm 1,8$ мкм, в порівнянні з контрольною ($36,6 \pm 3,1$ мкм). Площа, яку займають ядра нейронів, склала в експериментальній групі: $16,3\% \pm 1,1\%$ - в полі СА2 гіпокампу, $16,1\% \pm 1,5\%$ - в полі СА3 гіпокампу і $16,8\% \pm 2,1\%$ - в зубчастій звивині; в контрольній групі: $27,2\% \pm 2,0\%$ - в полі СА2 гіпокампу, $21,9\% \pm 2\%$ - в полі СА3 гіпокампу і $20,7\% \pm 1,6\%$ - в зубчастій звивині.

Таблиця 1
Морфологічні характеристики гіпокампу і зубчастої звивини щурів на 7-у, 14-у і 45-у добу життя

Зона	Сут. життя	Плотність, кл. на усл. од. площі		Периметр перікаріона, мкм		Площа, яку займають ядра нейронів, %	
		1	2	1	2	1	2
СА1	7-е	$4,8 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,7$	$43,8 \pm 5,1$	$32,2 \pm 2,1$	$23,3 \pm 2,2$	$22,2 \pm 3,1$
	14-е	$4,7 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,6$	$45,3 \pm 3,8$	$38,9 \pm 3,5$	$24,2 \pm 2,3$	$23,4 \pm 1,9$
	45-е	$4,5 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,7$	$48,1 \pm 7,4$	$39,2 \pm 4,9$	$24,7 \pm 1,9$	$23,3 \pm 1,8$
СА2	7-е	$4,7 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,8$	$47,7 \pm 6,4$	$31,9 \pm 2,5$	$26,5 \pm 2,3$	$18,3 \pm 1,3$
	14-е	$4,8 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,5$	$49,5 \pm 4,9$	$49,0 \pm 5,0$	$27,7 \pm 3,0$	$17,3 \pm 1,7$
	45-е	$4,0 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,6$	$51,7 \pm 5,2$	$51,2 \pm 8,7$	$27,2 \pm 2,0$	$16,3 \pm 1,1$
СА3	7-е	$4,8 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,5$	$49,0 \pm 6,3$	$49,7 \pm 5,2$	$22,6 \pm 2,0$	$17,8 \pm 1,8$
	14-е	$4,5 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,7$	$51,3 \pm 3,9$	$51,5 \pm 7,4$	$21,3 \pm 1,2$	$15,7 \pm 1,4$
	45-е	$4,2 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,5$	$59,7 \pm 7,9$	$51,8 \pm 6,6$	$21,9 \pm 2,0$	$16,1 \pm 1,5$
ЗИ	7-е	$5,4 \pm 1,2$	$4,8 \pm 0,9$	$29,2 \pm 3,1$	$27,3 \pm 2,4$	$20,8 \pm 2,2$	$18,9 \pm 1,8$
	14-е	$5,1 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,8$	$35,0 \pm 3,5$	$27,2 \pm 2,2$	$21,5 \pm 2,1$	$17,2 \pm 1,2$
	45-е	$5,0 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,7$	$36,6 \pm 3,1$	$26,4 \pm 1,8$	$20,7 \pm 1,6$	$16,8 \pm 2,1$

Примітка: 1 - інтактна група щурів, 2 - експериментальна група щурів

Обговорення результатів. В результаті вивчення впливу PgE2 на потомство лабораторних тварин в ряді досліджень були виявлені порушення морфогенезу головного мозку експериментальних тварин в руслі ішемічних ушкоджень [24, 25].

Механізми пошкодження, ймовірно, обумовлені перинатальною гіпоксією головного мозку плода, що пов'язана з гіперстимуляцією і зміною ЧСС плода [26]. В результаті дослідження Kelly A. (2012) повідомлялося, що гіперстимуляція матки зі змінами серцевого ритму плода була збільшена при застосуванні вагінального PGE2 в порівнянні з плацебо.

Крім того, гіперстимуляція без змін частоти серцевих скорочень також збільшувалася [27].

В умовах цих механізмів пошкоджуються, в першу чергу, чутливі до гіпоксії структури мозку. В субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа дорослої людини, однієї з двох нейрогенних ніш в мозку дорослого ссавця, нові нейрони постійно генеруються протягом усього дорослого життя. Більшість дорослих новонароджених клітин гіпокампу гинуть під час раннього диференціювання від проміжних попередників до незрілих нейронів [28].

У дослідженні Coimbra-Costa D. (2017), направленому на вивчення змін в головному мозку в умовах гіпоксії, було виявлено, що СА3 зона гіпокампа і зубчаста звивина більш сприйнятливі до гіпоксії, ніж кора головного мозку. У цій роботі було продемонстровано, що через 24 години реоксигенації окислювальний стрес послаблюється, в той час як апоптоз зберігається, в основному, в гіпокампі, що може бути причиною порушення функцій мозку [29].

Виявлені нами зміни гіпокампальної формації у нащадків щурів після стимуляції родової діяльності включають зменшення периметру перікаріону пірамідного шару СА1 і СА2 полів гіпокампу на 7-у добу життя, зниження площі, що займають ядра нейронів в СА2 і СА3 полях гіпокампа на 7-у, 14-у і 45-у добу життя, зниження клітинної щільності пірамідного шару СА2 і СА3 полів гіпокампу на 14-у і 45-у добу життя, зменшення периметра перікаріона і зниження площі, що займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої звивини на 14-у і 45-у добу життя.

GozalD. (2003) в дослідженні на гризунах показав, що переривчаста гіпоксія погіршує просторове навчання і пам'ять, що пов'язано зі зменшенням обсягу сірої речовини в гіпокампі [30]. Вважається, що область СА₁ гіпокампу вибірково вразлива до пошкодження при хронічній гіпоксії через високу щільність рецепторів глутамату, розташованих на його пірамідних нейронах. У дослідженні Mukandala G. (2016) повідомлялося, що вплив гіпоксії на нейрони гіпокампу може привести до когнітивного дефіциту через порушення синаптичної пластичності [31]. Zhang S. X. та ін. (2012) при дослідженні впливу гіпоксії на нервову систему виявили ослаблення синаптичної пластичності області СА₁ гіпокампу, що корелювало зі зниженням площі, яку займають тіла нейронів пірамідного шару гіпокампу [32]. Це узгоджується з дослідженням Zhou C. та ін. (2011), яке продемонструвало, що гіпоксія може впливати на синаптичну пластичність і зменшувати довгострокову потенціацію в нейронах СА₁ гіпокампу [33]. Схожі зміни синаптичної передачі та пластичності в СА₁ зоні гіпокампа після перенесеної гіпоксії також були продемонстровані в роботах інших дослідників [34, 35].

Coimbra-Costa D. і ін. (2017) в дослідженні, спрямованому на вивчення СА3 зони гіпокампу і зубчастої звивини в умовах гіпоксії, виявили імуногістохімічні зміни, що вказують на окислювальний стрес в нейронах СА3 зони гіпокампу і зубчастої звивини [36]. У дослідженні Gagnon K. та ін. (2014 року) було виявлено виборче пошкодження нейронів пірамідного шару гіпокампу і гранулярного шару зубчастої звивини в умовах гіпоксемії, що призводить до порушення уваги і порушення виконавчих функцій [37]. В цілому, багатьма дослідниками саме гіпокамп використовується в якості мішені і вважається репрезентативним для тварин щодо реакції на гіпоксію [38, 39, 40].

Li W. та ін. (2019) в дослідженні індукованого гіпоксією нейронального пошкодження виявили, що гостра гіпоксія, крім якісних порушень, виявлених імуногістохімічно, викликає зміни щільності розподілу нейронів у гіпокампі [41]. Результати дослідження Ghotbeddin Z. та ін. (2020) продемонстрували порушення кровообігу і обміну речовин в гіпокампі після перенесеної гіпоксії у новонароджених щурів, яке в подальшому призводить до порушень пам'яті і моторики [42]. Схожі порушення були виявлені Peterson B. L. і ін. (2012) в дослідженні, спрямованому на вивчення впливу гіпоксії на головний мозок мишей і голих землекопів. Ними було виявлено збільшення внутрішньоклітинного вмісту кальцію в пірамідних клітинах СА₁ гіпокампу, що корелювало з морфометричними змінами [43]. Нейрональні зміни були виявлені Rees S. та ін. (2008) в дослідженні пре- і перинатальної гіпоксії у лабораторних тварин. У цьому дослідженні було виявлено зменшення розміру пірамідних клітин в СА₁, СА₂ і СА₃ зонах гіпокампу [44]. У дослідженні Naukvik U. K. (2010) повідомлялося, що наслідками

перинатальної гіпоксії були статистично значущі зміни регульованого гіпоксією гена GRM3 (метаботропний глутаматний рецептор 3) в гіпокампі, що зменшувало об'єм сірої речовини в гіпокампі [45]. Про зниження об'єму сірої речовини гіпокампу також повідомлялося у здорових підлітків після перинатальної асфіксії [46], а у дітей з неонатальною гіпоксією-ішемією спостерігалось довгострокове зменшення сірої речовини гіпокампальної формації [47]. У дослідженні Malaigaman U. (2014 року) було виявлено, що гіпобарична гіпоксія викликає накопичення цинку в області СА3 гіпокампу, що супроводжується значним пошкодженням нейронів і зниженням клітинності пірамідного шару гіпокампу [48].

Висновки.

1. У нащадків шурів після інтравагінального введення PgE2 самкам для стимуляції пологів на 7-у добу життя спостерігається тенденція до зменшення периметра перікаріона пірамідного шару СА1 ($32,2 \pm 2,1$ мкм і $43,8 \pm 5,1$ мкм) і СА2 ($31,97 \pm 2,5$ мкм і $47,7 \pm 6,4$ мкм) полів гіпокампа, зниження площі, що займають ядра нейронів в СА2 ($18,3\% \pm 1,3\%$ і $26,5\% \pm 2,3\%$) і СА3 ($17,8\% \pm 1,8\%$ і $22,6\% \pm 2\%$) полях гіпокампа в експериментальній групі в порівнянні з інтактною.

2. У нащадків шурів після інтравагінального введення PgE2 самкам для стимуляції пологів на 14-ту добу життя спостерігається тенденція до зниження площі, яку займають ядра нейронів в СА2 ($17,3\% \pm 1,7\%$ і $27,7 \pm 3,0\%$) і СА3 ($15,7\% \pm 1,4\%$ і $21,3 \pm 1,2\%$) полях гіпокампа, зниження клітинності пірамідного шару Са2 ($3,8 \pm 0,5$ і $4,8 \pm 0,6$) і СА3 ($3,4 \pm 0,7$ і $4,5 \pm 0,7$) полів гіпокампа, зменшення периметра перікаріона нейронів гранулярного шару зубчастої звивини ($27,2 \pm 2,2$ мкм і $35,0 \pm 3,5$ мкм) і зниження площі, яку займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої звивини ($17,2\% \pm 1,2\%$ і $21,5 \pm 2,1\%$) в експериментальній групі в порівнянні з інтактною.

3. У нащадків шурів після інтравагінального введення PgE2 самкам для стимуляції пологів на 45-ту добу життя зберігається тенденція до зниження площі, яку займають ядра нейронів в СА2 ($16,3\% \pm 1,1\%$ і $27,2\% \pm 2,0\%$) і СА3 ($16,1\% \pm 1,5\%$ і $21,9\% \pm 2\%$) полях гіпокампа, зниження клітинності пірамідного шару СА2 ($2,8 \pm 0,6$ і $4,0 \pm 0,6$) і СА3 ($3,0 \pm 0,5$ і $4,2 \pm 0,6$) полів гіпокампа, зменшення периметра перікаріона нейронів гранулярного шару зубчастої звивини ($26,4 \pm 1,8$ мкм і $36,6 \pm 3,1$ мкм) і зниження площі, яку займають ядра нейронів гранулярного шару зубчастої звивини ($16,8\% \pm 2,1\%$ і $20,7\% \pm 1,6\%$) в експериментальній групі в порівнянні з інтактною.

Література:

1. European Perinatal Health Report: 2010. Reference Source
2. Nicholson J. M., Kellar L. C., Henning G. F., Waheed A., Colon-Gonzalez M., Ural S. The association between the regular use of preventive labour induction and improved term birth outcomes: findings of a systematic review and meta-analysis / J. M. Nicholson, L. C. Kellar, G. F. Henning, A. Waheed, M. Colon-Gonzalez, S. Ural // BJOG. 2015;122(6):773–784. doi: 10.1111/1471-0528.13301.
3. Marconi A. M. Recent advances in the induction of labor / A. M. Marconi // Review F1000Res. 2019 Oct 30;8:F1000 Faculty Rev-1829. doi: 10.12688/f1000research.17587.1.
4. Rouse D. J., Owen J., Hauth J. C. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol / D. J. Rouse, J. Owen, J. C. Hauth // Obstet Gynecol 2000;96:671-677.
5. Brun R., Spoerri E., Schäffer L., Zimmermann R., Haslinger C. Induction of labor and postpartum blood loss / R. Brun, E. Spoerri, L. Schäffer, R. Zimmermann, C. Haslinger // BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Jul 25;19(1):265. doi: 10.1186/s12884-019-2410-8.
6. Melamed N., Ben-Haroush A., Kremer S., Hod M., Yogev Y. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? / N. Melamed, A. Ben-Haroush, S. Kremer, M. Hod, Y. Yogev // J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23:536–540.
7. Vardo J. H., Thornburg L. L., Glantz J. C. Maternal and neonatal morbidity among nulliparous women undergoing elective induction of labor / J. H. Vardo, L. L. Thornburg, J. C. Glantz // J Reprod Med 2011; 56: 25–30.
8. Dunne C., Da Silva O., Schmidt G., Natale R. Outcomes of elective labour induction and elective caesarean section in low-risk pregnancies between 37 and 41 weeks' gestation / C. Dunne, O. Da Silva, G. Schmidt, R. Natale // J Obstet Gynaecol Can 2009; 31: 1124–30.

9. Guerra G. V., Cecatti J. G., Souza J. P. Elective induction versus spontaneous labour in Latin America / G. V. Guerra, J. G. Cecatti, J. P. Souza // *Bull World Health Organ* 2011; 89: 657–65.
10. Kishore A. H., Liang H., Kanchwala M., Xing C., Ganesh T., Akgul Y., Posner B., Ready J. M., Markowitz S. D., Word R. A. Prostaglandin dehydrogenase is a target for successful induction of cervical ripening / A. H. Kishore, H. Liang, M. Kanchwala, C. Xing, T. Ganesh, Y. Akgul, B. Posner, J. M. Ready, S. D. Markowitz, R. A. Word // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 1;114(31):E6427-E6436. doi: 10.1073/pnas.1704945114.
11. Ernst A., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Perl S., Tisdale J., Possnert G., Druid H., Frisen J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain / A. Ernst, K. Alkass, S. Bernard, M. Salehpour, S. Perl, J. Tisdale, G. Possnert, H. Druid, J. Frisen // *Cell*. 2014;156:1072–1083.
12. Kesner R. P., Rolls E. T. Acomputational theory of hippocampal function, and tests of the theory: new developments / R. P. Kesner, E. T. Rolls // *NeurosciBiobehav Rev*. 2015;48:92–147.
13. Rangel L. M., Alexander A. S., Aimone J. B., Wiles J., Gage F. H., Chiba A. A., Quinn L. K. Temporally selective contextual encoding in the dentate gyrus of the hippocampus / L. M. Rangel, A. S. Alexander, J. B. Aimone, J. Wiles, F. H. Gage, A. A. Chiba, L. K. Quinn // *NatCommun*. 2014;5:3181.
14. Lazarov O., Hollands C. Hippocampal neurogenesis: Learning to remember / O. Lazarov, C. Hollands // *Review Prog Neurobiol*. Mar-May 2016;138-140:1-18. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.006.
15. Berg A. T. Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture/ A. T. Berg // *Epilepsia*. 2011;52:7–12. 10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x.
16. Macey P. M., Prasad J. P., Ogren J. A., Moiyadi A. S., Aysola R. S., Kumar R., Yan-Go F. L., Woo M. A., Albert Thomas M., Harper R. M. Sex - specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea / P. M. Macey, J. P. Prasad, J. A. Ogren, A. S. Moiyadi, R. S. Aysola, R. Kumar, F. L. Yan-Go, M. A. Woo, M. AlbertThomas, R. M. Harper // *NeuroimageClin*. 2018;20:305–317.
17. Cooper J. M., Gadian D. G., Jentschke S., Goldman A., Munoz M., Pitts G., Deanfield J. Neonatal hypoxia, hippocampal atrophy, and memory impairment: Evidence of a causal sequence / J. M. Cooper, D. G. Gadian, S. Jentschke, A. Goldman, M. Munoz, G. Pitts, J. Deanfield // *CerebralCortex*. 2013;25:1469–1476.
18. Haukvik U. K., McNeil T., Lange E. H., Melle I., Dale A. M., Andreassen O. A., Agartz I. Pre- and perinatal hypoxia associated with hippocampus/amygdala volume in bipolar disorder / U. K. Haukvik, T. McNeil, E. H. Lange, I. Melle, A. M. Dale, O. A. Andreassen, I. Agartz // *PsycholMed*. 2014 Apr; 44(5):975–85. doi: 10.1017/S0033291713001529.
19. Deng W., Aimone J. B., Gage F. H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? / W. Deng, J. B. Aimone, F. H. Gage // *NatRevNeurosci*. 2010;11:339–350.
20. Cannon T. D., Erp T. G., Rosso I. M., Huttunen M., Lonnqvist J., Pirkola T., Salonen O., Valanne L., Poutanen V. P., Standertskjold-Nordenstam C. G. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings, and controls / T. D. Cannon, T. G. Erp, I. M. Rosso, M. Huttunen, J. Lonnqvist, T. Pirkola, O. Salonen, L. Valanne, V. P. Poutanen, C. G. Standertskjold-Nordenstam // *Archives of General Psychiatry*. 2002;59:35–41.
21. McNeil T. F., Cantor-Graae E., Weinberger D. R. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia / T. F. McNeil, E. Cantor-Graae, D. R. Weinberger // *American Journal of Psychiatry*. 2000;157:203–212.
22. Ebner F., Tepest R., Dani I., Pfeiffer U., Schulze T. G., Rietschel M., Maier W., Traber F., Block W., Schild H. H., Wagner M., Steinmetz H., Gaebel W., Honer W. G., Schneider-Axmann T., Falkai P. The hippocampus in families with schizophrenia in relation to obstetric complications / F. Ebner, R. Tepest, I. Dani, U. Pfeiffer, T. G. Schulze, M. Rietschel, W. Maier, F. Traber, W. Block, H. H. Schild, M. Wagner, H. Steinmetz, W. Gaebel, W. G. Honer, T. Schneider-Axmann, P. Falkai // *Schizophrenia Research*. 2008;104:71–78.

23. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Болдирєва Н.Є., Добреля Н.В., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними Київ: Інтерсервіс, 2017. — 182 с.
24. Felice A. D., Greco A., Calamandrei G., Minghetti L. Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism / A. D. Felice, A. Greco, G. Calamandrei, L. Minghetti // *J Neuroinflammation*. 2016 Jun 14;13(1):149. doi: 10.1186/s12974-016-0617-4.
25. Ramos-Alves F. E., Queiroz D. B., Santos-Rocha J., Duarte G. P., Xavier F. E. Increased cyclooxygenase-2-derived prostanoids contributes to the hyperreactivity to noradrenaline in mesenteric resistance arteries from offspring of diabetic rats / F. E. Ramos-Alves, D. B. Queiroz, J. Santos-Rocha, G. P. Duarte, F. E. Xavier // *PLoS One*. 2012;7(11):e50593. doi: 10.1371/journal.pone.0050593.
26. Alfirevic Z., Keeney E., Dowswell T., Welton N. J., Dias S., Jones L. V., Navaratnam K., Caldwell D. M. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis / Z. Alfirevic, E. Keeney, T. Dowswell, N. J. Welton, S. Dias, L. V. Jones, K. Navaratnam, D. M. Caldwell // *Review BMJ*. 2015 Feb 5;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217.
27. Kelly A. J., Malik S., Smith L., Kavanagh J., Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term / A. J. Kelly, S. Malik, L. Smith, J. Kavanagh, J. Thomas // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.
28. Piešová M., Mach M. Impact of perinatal hypoxia on the developing brain / M. Piešová, M. Mach // *Review Physiol Res*. 2020 Apr 30;69(2):199-213. doi: 10.33549/physiolres.934198.
29. Coimbra-Costa D., Alva N., Duran M., Carbonell T., Rama R. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain / D. Coimbra-Costa, N. Alva, M. Duran, T. Carbonell, R. Rama // *Redox Biol*. 2017 Aug;12:216-225. doi: 10.1016/j.redox.2017.02.014.
30. Gozal D. Temporal aspects of spatial task performance during intermittent hypoxia in the rat: evidence for neurogenesis / D. Gozal // *Eur J Neurosci*. 2003;18(8):2335-2342.
31. Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J. J. The Effects of Hypoxia and Inflammation on Synaptic Signaling in the CNS / G. Mukandala, R. Tynan, S. Lanigan, J. J. O'Connor // *Review Brain Sci*. 2016 Feb 17;6(1):6. doi: 10.3390/brainsci6010006.
32. Zhang S. X., Wang Y., Gozal D. Pathological consequences of intermittent hypoxia in the central nervous system / S. X. Zhang, Y. Wang, D. Gozal // *Compr Physiol*. 2012;2(3):1767-1777.
33. Zhou C., Bell J. L., Sun H., Jensen F. E. Hypoxia-induced neonatal seizures diminish silent synapses and long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons / C. Zhou, J. L. Bell, H. Sun, F. E. Jensen // *Journal of Neuroscience*. 2011;31:18211-18222. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4838-11.2011
34. Wall A. M., Corcoran A. E., O'Halloran K. D., O'Connor J. J. Effects of prolyl-hydroxylase inhibition and chronic intermittent hypoxia on synaptic transmission and plasticity in the rat CA1 and dentate gyrus / A. M. Wall, A. E. Corcoran, K. D. O'Halloran, J. J. O'Connor // *Neurobiol Dis*. 2014;62:8-17.
35. Prabhakar N. R., Peng Y. J., Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea / N. R. Prabhakar, Y. J. Peng, J. Nanduri // *Review J Clin Invest*. 2020 Oct 1;130(10):5042-5051. doi: 10.1172/JCI137560.
36. Coimbra-Costa D., Alva N., Duran M., Carbonell T., Rama R. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain / D. Coimbra-Costa, N. Alva, M. Duran, T. Carbonell, R. Rama // *Redox Biol*. 2017 Aug;12:216-225. doi: 10.1016/j.redox.2017.02.014.
37. Gagnon K., Baril A. A., Gagnon J. F., Fortin M., Décary A., Lafond C., Desautels A., Montplaisir J., Gosselin N. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea / K. Gagnon, A. A. Baril, J. F. Gagnon, M. Fortin, A. Décary, C. Lafond, A. Desautels, J. Montplaisir, N. Gosselin // *Pathol Biol*. 2014;62:233-240.
38. Gong L. J., Wang X. Y., Gu W. Y., Wu X. Pinocembrin ameliorates intermittent hypoxia-induced neuroinflammation through BNIP3-dependent mitophagy in a murine model of

sleep apnea L. J. Gong, X. Y. Wang, W. Y. Gu, X. Wu // *J Neuroinflammation*. 2020 Nov 11;17(1):337. doi: 10.1186/s12974-020-02014-w.

39. Welch J. F., Sutor T. W., Vose A. K., Perim R. R., Fox E. J., Mitchell G. S. Synergy between Acute Intermittent Hypoxia and Task-Specific Training / J. F. Welch, T. W. Sutor, A. K. Vose, R. R. Perim, E. J. Fox, G. S. Mitchell // *Review Exerc Sport Sci Rev*. 2020 Jul;48(3):125-132. doi: 10.1249/JES.0000000000000222.

40. Chang E. I., Zarate M. A., Arndt T. J., Richards E. M., Rabaglino M. B., Keller-Wood M., Wood C. E. Ketamine Reduces Inflammation Pathways in the Hypothalamus and Hippocampus Following Transient Hypoxia in the Late-Gestation Fetal Sheep / E. I. Chang, M. A. Zarate, T. J. Arndt, E. M. Richards, M. B. Rabaglino, M. Keller-Wood, C. E. Wood // *Front Physiol*. 2019 Jan 7;9:1858. doi: 10.3389/fphys.2018.01858.

41. Li W., Qinghai S., Kai L., Xue M., Lili N., Jihua R., Zhengxiang L., Xiaoling L., Di G., Qi Y., Mengyun D., Jianfeng F. Oral administration of Ginkgolide B alleviates hypoxia-induced neuronal damage in rat hippocampus by inhibiting oxidative stress and apoptosis / W. Li, S. Qinghai, L. Kai, M. Xue, N. Lili, R. Jihua, L. Zhengxiang, L. Xiaoling, G. Di, Y. Qi, D. Mengyun, F. Jianfeng // *Iran J Basic Med Sci*. 2019 Feb;22(2):140-145. doi: 10.22038/ijbms.2018.26228.6569.

42. Ghotbeddin Z., Basir Z., Jamshidian J., Delfi F. Modulation of behavioral responses and CA1 neuronal death by nitric oxide in the neonatal rat's hypoxia model / Z. Ghotbeddin, Z. Basir, J. Jamshidian, F. Delfi // *Brain Behav*. 2020 Nov;10(11):e01841. doi: 10.1002/brb3.1841.

43. Peterson B. L., Larson J., Buffenstein R., Park T. J., Fall C. P. Blunted neuronal calcium response to hypoxia in naked mole-rat hippocampus / B. L. Peterson, J. Larson, R. Buffenstein, T. J. Park, C. P. Fall // *PLoS One*. 2012;7(2):e31568. doi: 10.1371/journal.pone.0031568.

44. Rees S., Harding R., Walker D. An adverse intrauterine environment: implications for injury and altered development of the brain / S. Rees, R. Harding, D. Walker // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2008;26:3–11.

45. Haukvik U. K., Saetre P., McNeil T., Bjerkan P. S., Andreassen O. A., Werge T., Jonsson E. G., Agartz I. An exploratory model for G x E interaction on hippocampal volume in schizophrenia; obstetric complications and hypoxia-related genes / U. K. Haukvik, P. Saetre, T. McNeil, P. S. Bjerkan, O. A. Andreassen, T. Werge, E. G. Jonsson, I. Agartz // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010;34:1259–1265.

46. Maneru C., Serra-Grabulosa J. M., Junque C., Salgado-Pineda P., Bargallo N., Olondo M., Botet-Mussons F., Tallada M., Mercader J. M. Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates / C. Maneru, J. M. Serra-Grabulosa, C. Junque, P. Salgado-Pineda, N. Bargallo, M. Olondo, F. Botet-Mussons, M. Tallada, J. M. Mercader // *Journal of Neuroimaging*. 2003;13:68–74.

47. Peterson B. S., Vohr B., Staib L. H., Cannistraci C. J., Dolberg A., Schneider K. C., Katz K. H., Westerveld M., Sparrow S., Anderson A. W., Duncan C. C., Makuch R. W., Gore J. C., Ment L. R. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants / B. S. Peterson, B. Vohr, L. H. Staib, C. J. Cannistraci, A. Dolberg, K. C. Schneider, K. H. Katz, M. Westerveld, S. Sparrow, A. W. Anderson, C. C. Duncan, R. W. Makuch, J. C. Gore, L. R. Ment // *Journal of the American Medical Association*. 2000; 284:1939–1947.

48. Malairaman U., Dandapani K., Katyal A. Effect of Ca²⁺EDTA on zinc mediated inflammation and neuronal apoptosis in hippocampus of an in vivo mouse model of hypobaric hypoxia / U. Malairaman, K. Dandapani, A. Katyal // *PLoS One*. 2014 Oct 23;9(10):e110253. doi: 10.1371/journal.pone.0110253.

Робота надійшла до редакції 09.09.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

Я. В. Сірман, Н. І. Прейс, І. В. Савицький

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

Сірман Я.В. <http://orcid.org/0000-0002-9754-2564>

Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

Summary. Sirman Y. V., Preys N. I., Savytskyi I. V. **DYNAMICS OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS IN EXPERIMENTAL DIABETIC RETINOPATHY AND METHODS OF ITS CORRECTION.** – State Enterprise “Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”; e-mail: farmakod@ukr.net. The aim: to analyze the changes of the vascular endothelial growth factor level at experimental diabetic retinopathy and different means of its correction. The results obtained testify that there is the pathological increase of VEGF already in 30 days of experimental diabetic retinopathy development with further progress of pathological changes. Hypoglycemic therapy does not correct violation of endothelium and normalize the level a VEGF. The data obtained confirm the development of diabetic retinopathy. *Aflybercept* has a positive influence and normalizes this state, but more expressed effect is observed in its and L arginine complex prolonged use. There is a correlation between VEGF normalization and correction of hypoxia.

Key words: experimental diabetic retinopathy, endothelial dysfunction, VEGF, correction.

Реферат. Сірман Я. В., Прейс Н. И., Савицкий И. В. **ДИНАМИКА УРОВНЯ ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ.** Целью исследования был анализ изменений уровня фактора роста сосудов при экспериментальной диабетической ретинопатии и различных способах ее коррекции. Результаты свидетельствуют о патологическом увеличении уровня VEGF уже 30-е сутки развития экспериментальной диабетической ретинопатии с дальнейшим прогрессированием патологических изменений. Установлено, что гипогликемическая терапия не позволяет скорректировать нарушения эндотелия и нормализовать уровень фактора роста сосудов. Полученные данные подтверждают развитие диабетической ретинопатии. *Афлиберцепт* оказывает положительное влияние на нормализацию данного состояния, но более выраженный эффект наблюдается в комбинации с длительным введением L-аргинина. Также выявлена взаимосвязь нормализации фактора роста сосудов и коррекции гипоксии.

Ключевые слова: экспериментальная диабетическая ретинопатия, дисфункция эндотелия, фактор роста сосудов, коррекция

Реферат. Сірман Я. В., Прейс Н. І., Савицький І. В. **ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ** Мета дослідження: провести аналіз змін рівню фактора росту судин при експериментальній діабетичній ретинопатії та різних способах її корекції. Результати свідчать про патологічне збільшення рівню VEGF уже 30-у добу розвитку експериментальної діабетичної ретинопатії з подальшим прогресуванням патологічних змін. Встановлено, що гіпоглікемічна терапія не дозволяє виражено скоригувати порушення ендотелію та нормалізувати рівень фактора росту судин.

Отримані дані підтверджують розвиток діабетичної ретинопатії. *Афліберцепт* має позитивний вплив на нормалізацію даного стану, але більш виражений ефект спостерігається у комбінації з тривалим введенням L-аргініну. Також виявлено взаємозв'язок нормалізації фактора росту судин і корекції гіпоксії

Ключові слова: експериментальна діабетична ретинопатія, дисфункція ендотелію, фактор росту судин, корекція

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є пандемією XXI століття. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2017 году кількість пацієнтів, які страждають на ЦД у всьому світі складала 424,9 млн і являла собою глобальну проблему сучасного суспільства. Значно погіршують прогноз хворих макро- і мікросудинні ускладнення, що спричинені розвитком та прогресуванням дисфункції ендотелію [1]. При наявності широкого спектру сучасних засобів корекції ЦД продовжує невпинно прогресувати [2]. Серед хворих на цукровий діабет 2-го типу на момент постановки діагнозу близько у 50% пацієнтів уже наявні ознаки судинної патології [3]. Одними з основних патогенетичних ланок є ураження судин – мікро- і макроангіопатії, що переважно обумовлено порушенням ендотелію судин [4]. Порушення нормального функціонування ендотелію при ЦД проявляється у порушенні його вазомоторної, антитромботичної, протизапальної та адгезивної функції [5]. Переважна більшість протидіабетичних засобів не мають ендотеліопротекторного впливу [1]. Тому, не викликає сумнівів необхідність пошуку нових способів корекції, які будуть мати не лише гіпоглікемічну дію, а покращуватимуть стан судин при ЦД, запобігаючи швидкому розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії [11-13].

Мета дослідження: провести аналіз змін рівню фактора росту судин у розвитку дисфункції ендотелію при експериментальній діабетичній ретинопатії та різних способах її корекції.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на білих щурах лінії Вістар масою 180-200 г. Відповідно до задач тварини були розподілені на 7 груп:

1-а група – 60 інтактних тварин;

2-а група – 60 тварин, у яких моделювали діабетичну ретинопатію без подальшої корекції;

3 група— 60 тварин, у яких моделювали діабетичну ретинопатію з подальшою корекцією гіперглікемії;

4 група – 60 тварин, у яких моделювали діабетичну ретинопатію з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепта та розчину L-аргініну;

5 група – 60 тварин, у яких моделювали діабетичну ретинопатію з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепта та бромфенаку;

6 група – 60 тварин, у яких моделювали діабетичну ретинопатію з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепта, L-карнітіну та бромфенаку;

7 група – 60 тварин, у яких моделювали діабетичну ретинопатію з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепта, розчину L-аргініну та цитиколіну.

Цукровий діабет 2-го типу та діабетичну ретинопатію моделювали за допомогою інтраперитонального введення стрептозотоцину (Sigma, США) розчиненому в 0.1 М цитратному буфері з рН 4,5 [6]. Дозу стрептозотоцину 55 мг/кг маси тварини розділили на два введення. Введенню стрептозотоцину передувала високожирова дієта протягом 28-и діб [7].

Дози препаратів: Гіпоглікемічний препарат - метформін (Merck Sante, виробництво Франція) - у дозі 300 мг/кг маси у питтєвій формі на 0,9% розчині натрія хлориду через шприц з внутрішньошлунковим зондом щоденно. Введення розчину L-аргініну, який є донатором NO, (СІМЕСТА, виробництво Китай, стандарт якості USP32) здійснювалось шляхом внутрішньо шлункового введення розчину L-аргініну на 0,9% розчині натрія хлориду в дозі 500 мг/кг через шприц з внутрішньошлунковим зондом. Об'єм розчину залежав від маси тварини і не перевищував 1 мл. Препарат вводили 1 раз на добу до вранішнього годування, щоденно протягом 10 днів. Афліберцепт (anti-VEGF терапію) вводили у формі субкон'юнктивальних ін'єкцій у дозі 0,08 мл (25 мг/мл). Бромфенак –

інстиляції 0,09 % розчину очних крапель 1 раз на добу. L-карнітін ("Sigma", США) вводили у формі водного розчину через шприц з внутрішньошлунковим зондом у дозі 25 мг/100 г маси тварини. Цитиколін - 81,8 мг/кг (0,33 мл/кг) вводили внутрішньомязово 1 раз на добу.

Виведення тварин із експерименту проводилося у три етапи: 1-й етап дослідження – 30-а доба після початку моделювання ЦД; 2-й етап дослідження – 60-а доба після початку моделювання ЦД; 3-й етап дослідження – 180-а доба після початку моделювання ЦД.

Тварин виводили з дослідів шляхом декапітації під легким ефірним наркозом згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012 та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 та від 16.10.2012). Здійснювали забір крові з ретроорбітального венозного сплетіння, яке лежить в орбіті позаду очного яблука. (Дьяконов А. В., Хрикіна І. С., Хегай А. А. та ін., 2013).

Статистична обробка отриманих результатів. Для виявлення зміни у досліджуваних показниках між різними групами та на різних етапах нами були використані параметричні статистичні методи, в основу яких покладено оперування з параметрами статистичного розподілу (середнім та дисперсією). Використані методи розраховані на нормально розподілені дані, тому ми виконали перевірку всіх даних на нормальність за допомогою критерію асиметрії та ексцесу Є. І. Пустильника. Всі дані, які ми розглядаємо, виявилися нормально розподіленими, тому можна попарно порівнювати середні значення вибірок. Зауважимо, що в подальших порівняннях ми виконуємо порівняння у незалежних вибірках. Це будуть порівняння між різними групами тварин або порівняння між тією ж групою тварин (але так як у вибірках не має відповідності між тваринами, то вони теж будуть незалежними). Значення $p < 0,05$ було обране у якості критерію достовірності. Був проведений аналіз, чи відрізняються середні значення. Результати визначення t - критерію дають відповідь про рівність або відмінність середніх значень, але вони не дають можливості точно вимірювати різницю між середніми значеннями. Зауважимо, що ця різниця є досить умовною. Ця різниця була розрахована у відсотках. Таким чином ми продемонстрували порівняння середніх значень між різними групами тварин.

Результати дослідження та їх обговорення

Доведено, що VEGF у сироватці крові є інформативним в якості маркера розвитку діабетичної ретинопатії [8].

У сітківці під впливом VEGF в умовах гіпоксії та за участю протеаз відбуваються початкові етапи ангиогенезу: міграція ендотеліальних клітин у екстрацелюлярному матриксі та деградація базальної мембрани капілярного ендотелію. VEGF регулює розвиток новоутворених судин до стадії залучення перичитів, що стабілізують судинну мережу [9]. Також фактор росту судин стимулює посилення проникності стінки судин, порушення функцій гематоретинального бар'єру через фосфорилування щільних контактів ендотеліоцитів. Збільшення проникності гематоретинального бар'єру призводить до розвитку діабетичного макулярного набряку. VEGF спричиняє посилення експресії молекул адгезії лейкоцитів VCAM1, ECAM1, PECAM-1, P-selectin, які у свою чергу посилюють адгезію лейкоцитів у мікросудинах сітківки. В результаті відбувається порушення проникності гематоретинального бар'єру, втрата ендотеліоцитів, інфільтрація сітківки лейкоцитами та діapedез [9].

Отримані дані підтверджують розвиток діабетичної ретинопатії, особливо виражене підвищення маркера виявлене на 180-у добу розвитку патологічного процесу ($p < 0,001$). Афліберцепт безумовно має позитивний вплив на нормалізацію даного стану, але більш виражений ефект спостерігається у комбінації з тривалим введенням L-аргініну. Також виявлено взаємозв'язок нормалізації фактора росту судин і корекції гіпоксії (Табл.1).

У групі №2, в якій моделювали діабетичну ретинопатію без подальшої корекції на першому етапі виявлене збільшення рівню фактора росту судин порівняно з контрольною групою на 67,8 % ($p < 0,001$). На другому етапі виявлено збільшення досліджуваного маркера на 121 % порівняно з інтактною групою, та на 38,8 % ($p < 0,001$) порівняно з своєю групою на попередньому етапі. На третьому етапі встановлено, що рівень VEGF на 144,9 % ($p < 0,001$) більший порівняно з інтактною групою, на 52,4 % ($p < 0,001$) перевищує значення своєї групи 1-го етапу, і на 9,8 % ($p < 0,001$) - 2-го етапу.

Таблиця 1– Рівень фактора росту судин у крові експериментальних тварин зі змодельованою діабетичною ретинопатією та при різних способах її корекції на 30-у, 60-у та 180-у добу (M±m) (ммоль/л)

Етапи Групи	І етап (А)	2 етап (В)	3 етап (С)
Група 1	28,9±0,44	30,45±0,5	30,19±0,51
Група 2	48,5±0,4	67,32±0,42	73,94±0,38
Група 3	42,93±0,5	50,75±0,42	54,12±0,43
Група 4	39,46±0,32	37,97±0,34	34,48±0,43
Група 5	41,27±0,43	40,65±0,61	38,92±0,53
Група 6	38,28±0,48	36,67±0,46	35,29±0,43
Група 7	33,52±0,43	31,65±0,41	30,45±0,52

У групі №3, в якій була проведена корекція гіпоглікемії при змодельованій діабетичній ретинопатії встановлено, що на першому етапі рівень досліджуваного показника на 48,5 % перевищує результати контрольної групи, а порівняно з групою №2 він нижчий на 11,5 %. На другому етапі спостерігається збільшення VEGF, його рівень вищий як порівняно з інтактною групою – на 66,7 % (p<0,001), так і порівняно з попереднім етапом – на 18,2 % (p<0,001), у порівнянні з групою №2 він нижчий на 24,6 % (p<0,001). На третьому етапі встановлено більш виражене підвищення VEGF відносно інтактної групи – на 79,2 % (p<0,001). Порівняно з даними своєї групи першого етапу він більший на 26 % (p<0,001), другого етапу – на 6,6 %, але у порівнянні з групою №2 його підвищення менш виражено на 26,8 % (p<0,001).

У четвертій групі, в якій експериментальну діабетичну ретинопатію коригували за допомогою корекції гіперглікемії, введення афліберцепта та розчину L-аргініну на 1-у етапі виявлено збільшення рівню фактора росту судин на 36,5 % (p<0,001), а порівняно з 2-ю на 3-ю групами його значення є менш підвищеними на 18,6 % (p<0,001) і на 8 % відповідно. На другому етапі встановлено збільшення показника на 24,7 % (p<0,001) відносно інтактної групи. Звертає на себе увагу те, що підвищення маркера є менш вираженим відносно 2 –ї групи на 43,6 % (p<0,001), відносно 3-ї – на 25,2 % (p<0,001), і у порівнянні з даними своєї групи попереднього етапу – на 3,8 % (p<0,001). На третьому етапі проявляється ще більш виражений ефект даного способу корекції: рівень маркера проліферації порівняно з інтактною групою вищий на 14,2 % (p<0,001), у порівнянні з групою №2 він нижчий на 53,4 % (p<0,001), з 3-ю менш виражений на 36,3 % (p<0,001). Також його значення є меншим відносно результатів своєї групи 1-го етапу – на 12,6 % (p<0,001), 2-го етапу – на 9,2 % (p<0,001).

У п'ятій групі, в якій патологічний стан коригували за допомогою гіперглікемічного препарату, введення афліберцепта та бромфенаку одержані наступні дані. На 1-у етапі рівень VEGF є вищим на 42,8 % (p<0,001) порівняно з інтактною групою і на 4,6 % (p<0,01). відносно групи №4. У порівнянні з групою №2 його підвищення менш виражено на 14,9 % (p<0,001), а у порівнянні з групою №3 – на 3,9 % (p<0,05). На другому етапі рівень VEGF більший на 33,5 % (p<0,001) порівняно з 1-ю групою, але підвищення є менш вираженим відносно 2-ї групи – на 39,6 % (p<0,001), відносно 3-ї на 19,9 % (p<0,001), відносно своєї групи 1-го етапу – на 1,5 %. А у порівнянні з групою №4 – маркер проліферації підвищений на 7 % (p<0,001). На третьому етапі VEGF підвищений на 28,9 % (p<0,001) порівняно з групою №1, і на 12,9 % (p<0,001) порівняно з групою №4. Відносно усіх наступних груп порівняння його підвищення є менш вираженим – порівняно з групою №2 – на 47,4 % (p<0,001), групою №3 – на 28 % (p<0,001), своєю групою 1-го етапу – на 5,7 % (p<0,01), і своєю групою 2-го етапу – на 4,3 % (p<0,05).

У шостій групі, в якій експериментальним тваринам проводили корекцію гіперглікемії, вводили афліберцепт, L-карнітін та бромфенак встановлено, що на першому етапі рівень фактора росту судин є на 32,4 % (p<0,001), а відносно усіх інших груп його підйом є менш вираженим: на 21 % (p<0,001) порівняно з групою №2, на 10,83 % (p<0,001)

порівняно з групою №3, на 3 % ($p<0,05$) відносно 4-ї групи, і на 7 % відносно 5-ї ($p<0,001$). Встановлена позитивна тенденція прослідковується також на 2-у та 3-у етапах експерименту, що свідчить про результативність даного способу корекції.

Найбільш виражений позитивний ефект спостерігається при застосуванні гіпоглікемічного препарату у комплексі з введенням афліберцепта, розчину L-аргініну та цитиколіну (у групі №7). На першому етапі рівень VEGF вищий на 15,9 % ($p<0,001$), відносно усіх інших груп експерименту його рівень є меншим: порівняно з 2-ю групою – на 30,9 % ($p<0,001$), порівняно з 3-ю – на 21,9 % ($p<0,001$), відносно групи №4 він нижчий на 15 % ($p<0,001$), відносно групи № 5 – на 18,8 % ($p<0,001$), і порівняно з 6-ю групою – на 12,4 % ($p<0,001$). На другому етапі зберігається позитивний вплив коригуючих засобів на рівень маркера проліферації – порівняно з інтактною групою він є статистично не значущим і є більшим на 3,9 %. Відносно групи без корекції його значення є нижчим на 52,9 % ($p<0,001$), також його значення є нижчим порівняно з усіма попередніми групами, в яких коригували патологічний стан – відносно 3-ї групи – на 37,6 % ($p<0,001$), відносно 4-ї – на 16,6 % ($p<0,001$), у порівнянні з 5-ю – на 22,1 % ($p<0,001$), а відносно 6-ї – на 13,7 % ($p<0,001$). Порівняно з попереднім етапом своєї групи підйом є менш вираженим на 5,6 % ($p<0,01$). На третьому етапі рівень маркера максимально наближається до значень інтактної групи – відмінність складає 0,9 % і є статистично незначущою. Порівняно з даними інших груп рівень даний спосіб корекції є більш наближеним до значень норми – на 58,8 % ($p<0,001$) відносно 2-ї групи, на 43,7 % ($p<0,001$) відносно 3-ї, на 11,7 % ($p<0,001$) відносно 4-ї, на 21,8 % ($p<0,001$) порівняно з групою №5, і на 13,7 % ($p<0,001$). Відносно даних своєї групи на 180-у добу результат є кращим на 9,2 % ($p<0,001$) порівняно з 1-м етапом, і на 3,8 % порівняно з 2-им.

Варто зауважити, що каркасом для ангиогенезу служить мережа ендотеліоцитів, яка формується під час васкулогенезу [10]. Неадекватний ангиогенез лежить в основі такого патологічного процесу як проліферативна діабетична ретинопатія. Причинами прогресуючого зниження острої зору у хворих на ЦД є надлишкова проліферація судин очного яблука. Дисбаланс між інгібіторами та стимуляторами ангиогенезу характерний для розвитку діабетичної ретинопатії. Під час ішемії сітківки посилюється гіперпродукція VEGF, яка відіграє ключову роль в активації патологічного новоутворення судин [10], що обумовило пошук патогенетично обґрунтованого способу корекції підвищення даного показника в умовах нашого дослідження.

Висновки:

1. Отримані нами результати свідчать про порушення функціонального стану судин уже на 30-у добу розвитку експериментальної діабетичної ретинопатії з подальшим прогресуванням патологічних змін на 60-у та 180-у добу дослідження, про що свідчить значне підвищення фактора росту судин у 2-й групі ($p<0,001$), максимально виражене на 3-му етапі.

2. При аналізі даних групи № 3 встановлено, що корекція патологічного стану за допомогою гіпоглікемічних засобів має позитивний вплив, але не дозволяє виражено скоригувати патологічно збільшений рівень VEGF, що свідчить про необхідність залучення додаткових засобів корекції окрім корекції гіперглікемії.

3. Результати 4-ї групи свідчать про те, що залучення донатора оксиду азоту та афліберцепта до корекції діабетичної ретинопатії коригує рівень досліджуваного маркера проліферації, максимально виражений ефект спостерігається на 180-у добу експерименту, але нормативних значень досягти не вдається.

4. Виявлено, що у 5-й групі, в якій корекція змодельованого патологічного стану проводилась шляхом зниження гіперглікемії, введення афліберцепта та бромфенаку дає позитивні результати, але менш виражені, аніж у 4-ї групі, де до комплексної корекції додавали розчин L-аргініну.

5. Виявлено, що у шурів 6-ї групи, у яких моделювали діабетичну ретинопатію з подальшою корекцією гіперглікемії, введенням афліберцепта, L-карнітіну та бромфенаку наявна виражена результативність запропонованого способу корекції у порівнянні з попередніми розглянутими способами, рівень VEGF знижується уже на першому етапі і продовжує відновлюватися на наступних етапах експерименту, але не досягає нормативних

значень.

6. Отримані дані дозволяють стверджувати, що спосіб корекції, обраний у 7-й групі, який включає в себе зниження гіперглікемії, введення афліберцепта, розчину L-аргініну та цитиколіну є максимально результативним для нормалізації рівню фактора росту судин.

Література:

1. Эндотелиопротекторные свойства нового агониста рецептора gpr119 (дипиарон) у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения и экспериментальным сахарным диабетом / Д. В. Куркин, Е. О. Логвинова, Д. А. Бакулин, Е. В. Волотова, И. Н. Тюренков // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27935> (дата обращения: 06.09.2020).

2. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі ускладнень цукрового діабету
Повідомлення І. Ендотеліальна дисфункція: етіологія, патогенез і методи діагностики / А. І. Гоженко, Г. С. Кузнецова, К.С. Кузнецова, Т. М. Биць, А. Б. Сусли // Ендокринологія.– 2017.– Т. 22. – № 2. –С. 171 - 181.

3. Сухарева О. Ю.Современные стандарты и рекомендации терапии сахарного диабета 2: фокус на метформин / О. Ю. Сухарева, М. В. Шестакова //Consilium medicum. — 2009. — Т. 11. — № 12. — С. 18-24.

4. Кузнецова Е. С. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа / Е.С. Кузнецова, А.С. Кузнецова, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко // Український журнал нефрології і діалізу. — 2015. — № 4 (49). — С. 21-26.

5. Van Sloten T. T. Vascular dysfunction: At the heart of cardiovascular disease, cognitive impairment and depressive symptoms / T. T. Van Sloten // J. Vascular surgery. – 2017. – Vol.19. – P. 18-23.

6. Пасечникова Н. В. Защитное действие кверцетина и липоата на функциональные группы белков сетчатки при моделировании диабета / Н. В. Пасечникова, О. А. Мороз // Офтальмологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 76-81

7. Экспериментальная модель сахарного диабета 2-го типа у крыс, вызванная диетой с высоким содержанием жиров и стрептозотоцином в низкой дозе / О. А. Кайдаш, В. В. Иванов, А. И. Венгеровский, Е. Е. Буйко, И. А. Щепеткин // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – №19(2). – С. 41 - 47.

8. Борзилова Ю. А., Болдырева Л.А., Шлык И. В., Шурыгина И. П., Гацу М. В. Уровень VEGF-A в слезной жидкости при диабетической ретинопатии. Кубанский научный медицинский вестник. 2015. — № 6 (155). — С.16-18.

9. Воробьева И. В., Меркушенкова Д. А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез. Обзор. Офтальмология. — 2012. — № 9(4). — С.18-21

10. Коненков В.И., Климонтов В.В., Черных В.В., Тянь Н.В. Ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии: перспективы анти-VEGF-терапии (обзор литературы).Офтальмохирургия.— 2013.— № 4.— С. 111-115.

11. Hrytsan I. I., Savytskyi I. V., Sarakhan V. M., Sirman Y. V., Preys N. I., Badiuk N. S. Bioflavonoids complex using in the prevention and treatment of diabetes complications / PharmacologyOnLine; Archives - 2020 - vol.3 -279-283.

12. Kuznetsova Hanna, Kuznetsova Kateryna, Kuznetsov Serhii, Story Dmytro, Badiuk Nataliia, Gozhenko, Anatoliy. Circulating endothelial cells: a novel marker of effectiveness of treatment of patients with diabetes mellitus / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 30-36.

13. Sirman Ya. V., Preys N. I., Savitsky I. V., Badiuk N. S., Blavatska O. M., Hrytsan I. I., Tsypoviaz S. V. Dynamics of vasoconstrictor-vasodilation potential on the background of the development of experimental diabetic retinopathy / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 90-95.

References:

1. Endothelioprotective properties of a new gpr119 receptor agonist (dipiarone) in animals with chronic cerebrovascular accident and experimental diabetes mellitus / D. V. Kurkin, E. O.

Logvinova, D. A. Bakulin, E. V. Volotova, I. N. Tyurenkov // Modern problems of science and education. - 2018. - No. 4. ; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27935> (date accessed: 09/06/2020).

2. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of accelerated diabetes mellitus Occasional I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods / A. I. Gozhenko, G.S. Kuznetsova, K.S. Kuznetsova, T.M.Bits, A.B.Susla // Endocrinology.– 2017.– T. 22. - No. 2. –P. 171 - 181.

3. Sukhareva O. Yu. Modern standards and recommendations for the treatment of diabetes mellitus 2: focus on metformin / O. Yu. Sukhareva, MV Shestakova // Consilium medicum. - 2009. - T. 11. - No. 12. - S. 18-24.

4. Kuznetsova E. S. Features of the osmoregulating function of the kidneys in patients with type 2 diabetes. E.S. Kuznetsova, A. S. Kuznetsova, V. V. Shukhtin, A. I. Gozhenko // Ukrainian Journal of Nephrology and Dialogue. - 2015. - No. 4 (49). - S. 21-26.

5. Van Sloten T. T. Vascular dysfunction: At the heart of cardiovascular disease, cognitive impairment and depressive symptoms / T. T. Van Sloten // J. Vascular surgery. - 2017. - Vol.19. - P. 18-23.

6. Pasechnikova N.V., Moroz O.A. Protective effect of quercetin and lipoate on the functional groups of retinal proteins in modeling diabetes / N. V. Pasechnikova, O. A. Moroz // Ophthalmological journal. - 2015. - No. 3. - P. 76-81

7. Experimental model of type 2 diabetes mellitus in rats caused by a diet high in fat and streptozotocin in a low dose / O. Kaydash, V. V. Ivanov, A. I. Vengerovsky, E. E. Buyko, I A. Shchepetkin // Bulletin of Siberian Medicine. - 2020. - No. 19 (2). - S. 41 - 47.

8. Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V., Shurygina I.P., Gatsu M.V. The level of VEGF-A in the lacrimal fluid in diabetic retinopathy. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2015. - No. 6 (155). - P.16-18.

9.Vorobyeva IV, Merkushenkova DA Diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Epidemiology, a modern view of pathogenesis. Overview. Ophthalmology. - 2012. - No. 9 (4). - S.18-21

10. Konenkov V.I., Klimontov V.V., Chernykh V.V., Tyan N.V. Angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy: prospects for anti-VEGF therapy (literature review). Ophthalmosurgery. - 2013. - No. 4. - P. 111-115.

11. Hrytsan I. I., Savitskyi I. V., Sarakhan V. M., Sirman Y. V., Preys N. I., Badiuk N. S. Bioflavonoids complex using in the prevention and treatment of diabetes complications / PharmacologyOnLine; Archives - 2020 - vol.3 -279-283.

12. Kuznetsova Hanna, Kuznetsova Kateryna, Kuznetsov Serhii, Story Dmytro, Badiuk Nataliia, Gozhenko, Anatoliy. Circulating endothelial cells: a novel marker of effectiveness of treatment of patients with diabetes mellitus / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 30-36.

13. Sirman Ya. V., Preys N. I., Savitsky I. V., Badiuk N. S., Blavatska O. M, Hrytsan I. I., Tsyroviaz S. V. Dynamics of vasoconstrictor-vasodilation potential on the background of the development of experimental diabetic retinopathy / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 90-95.

Робота надійшла до редакції 16.09.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 618-1.005-07.001.895

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5594562>

Т. Д. Шелест¹, О. П. Волков²

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

¹Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету;

²Південноукраїнський національний педагогічний університет ім. К. В. Ушинського, Одеса

Summary. Shelest T. D., Volkov O. P. **MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF MICROCIRCULATION DISTURBANCES IN GYNECOLOGICAL PRACTICE (A LITERATURE REVIEW).** – *Odessa Medical Institute of International Humanitarian University*; e - mail: The study of microcirculation is one of the most growing diagnostic areas. The article summarizes the literature on microcirculation disorders in gynecological patients. Modern methods of microcirculation disorders diagnostics have been analyzed. We also described techniques of laser Dopplerflowmetry (LDF) to assess changes in local microcirculation of the pelvic organs. The results of clinical use of this technique in patients with various gynecological diseases are reported.

Key words: microcirculation, diagnostic techniques, laser Doppler flowmetry, gynecological diseases.

Реферат. Шелест Т. Д., Волков А. П. **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).** В настоящее время одним из наиболее развивающихся диагностических направлений является исследование микроциркуляции (МКЦ). В статье обобщены данные литературы о нарушениях МКЦ у гинекологических больных. Проведен анализ современных методов диагностики расстройств МКЦ. Представлены методики лазерной доплеровской флоуметрии для оценки локальных изменений микрокровотока органов малого таза. Приведены результаты клинического использования этого метода у больных различными гинекологическими заболеваниями.

Ключевые слова: микроциркуляция, методы диагностики, лазерная доплеровская флоуметрия, гинекологическизаболевания.

Реферат. Шелест Т. Д., Волков О. П. **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.** В даний час одним з діагностичних напрямів, що найбільш стрімко розвивається є дослідження мікроциркуляції (МКЦ). В статті узагальнено данні щодо порушень МКЦ у гінекологічних хворих. Проведено аналіз сучасних методів діагностики порушень МКЦ, проаналізовано методики лазерної доплерівської флоурометрії для оцінки локальних змін мікрокровотока органів малого таза, наведено результати клінічного використання цього методу у хворих з різними гінекологічними захворюваннями.

Ключові слова: мікроциркуляція, методи діагностики, лазерна доплерівськафлоуметрія, гінекологічні захворювання.

Вступ. Сучасна гінекологічна допомога передбачає швидку діагностику, шадне та ефективне лікування жіночих захворювань із застосуванням передових методик. Однією з найбільш динамічно розвинених діагностичних напрямів є дослідження мікроциркуляції (МКЦ) [1–7]. МКЦ — структурно-функціональна одиниця системи кровообігу, в якій відбувається обмін речовин між кров'ю та тканинами, що створює умови для життєзабезпечення різних структур клітини [8–12]. Значимість порушень капілярного кровотоку обумовила появу багаточисельних досліджень щодо діагностики станів МКЦ в різних галузях клінічної медицини [2, 13–15]. Найбільша кількість методів дослідження мікрокровотока використовують в кардіології [3, 16], у хворих з різними хірургічними захворюваннями (виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, перитоніт та інш.), а також у пацієнтів з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок, ускладненими формами діабетичної ангіопатії, ушкодженнями периферичних нервів та патології органів дихання [14, 17, 18].

Потрібно відмітити, що найбільш інформативні методи дослідження МКЦ або пов'язані з інвазивними втручаннями, або їх проводять морфологічними методами на аутопсійному та біопсійному матеріалах [10, 18]. Інші методи дослідження мікрокровотока (капіляроскопія, біомікроскопія судин кон'юнктиви очного яблука, фотоплетізмографія, термографія, флюоресцентна мікроангіографія та інші) не дозволяють детально визначити локальну МКЦ, тому вони не знайшли широкого використання в клінічній практиці [14, 17, 19, 20].

Складність виникаючих порушень МКЦ при різних захворюваннях потребує використання високочутливих, неінвазивних методів діагностики ступеню їх розладів. В останні роки для оцінки МКЦ крові широко використовують метод лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) на аналізаторі «ЛААК-02» (РФ) [1, 21–23].

В клінічній практиці дослідження МКЦ розвивається по двом напрямкам: оцінка системних та локальних змін мікрокровотока. Дослідження системних змін МКЦ має велике значення при лікуванні захворювань терапевтичного профілю – серцево-судинної, бронхолегеневої систем та інших. Спеціалістів хірургічного профілю в першу чергу цікавлять локальні зміни МКЦ, тобто ті що відбуваються безпосередньо в досліджуваному органі.

У пацієнтів гінекологічного профілю для вибору тактики лікування та оцінки його ефективності велике значення мають данні щодо порушень МКЦ, які отримані за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ). Однак, до теперішнього часу узагальнюючих робіт присвячених особливостям МКЦ при різних гінекологічних захворюваннях, опубліковано небагато.

Метою, цієї статті є узагальнення даних літератури щодо порушень МКЦ у хворих з різними гінекологічними захворюваннями.

За останні роки проведено ряд досліджень, що присвячені вивченню МКЦ порушень у пацієнок із захворюваннями органів малого тазу. Слід звернути увагу, на те що діагностика порушень МКЦ внутрішніх статевих органів пов'язана з об'єктивними складностями. Найбільша складність зумовлюється підбором оптимальної зони виміру МКЦ, що локалізована біля дослідного органу (матка, маткові труби, яєчники). Спочатку автори дослідження використовували точку Захар'їна – Геда (зовнішня поверхня лівого передпліччя в точці, що знаходиться вище основи шилоподібних відростків ліктьової та променевої кісток на 3 - 4 см по середній лінії). Дана область бідна на артеріоловеноулярні анастомози, що дозволяє використовувати її для оцінки загального стану МКЦ організму [3]. Недоліком цього методу для гінекологів є неможливість оцінювати локальні зміни МКЦ при захворюваннях органів малого тазу. У подальшому, дослідниками були запропоновані різноманітні методики оцінки стану локальної МКЦ у хворих з гінекологічними захворюваннями. Так, рядом авторів розроблена методика визначення мікрокровотока тіла та шийки матки [4, 24, 25].

У відповідності із запропонованою методикою зонд-датчик, котрий має округлу плоску насадку, прикладають безпосередньо до поверхні шийки матки. Використання насадки дозволяє отримати стандартно тиск датчика на область дослідження, що дуже важливо для відтворюваності отриманих результатів [26].

Іншою групою авторів розроблена методика визначення порушень МКЦ придатків

матки шляхом заміру мікрокровотока в області заднього та бокових сводів піхви в 10 довільно обраних зонах.

У кожній точці вимірювання визначають так званий середній потік крові. У подальшому з 10 значень середнього потоку крові обирають два найбільш відхиляючихся значення (найменше та найбільше) та видаляють їх з групи даних. Для 8 значень, що залишилися розраховують середнє значення та помилку середнього значення середнього потоку крові на момент дослідження [27].

Оригінальний підхід до дослідження МКЦ у хворих зі сполученими гінекологічними та урологічними захворюваннями описано в роботі Н.В. Москошенко. Для виявлення порушень мікрокровотока сечового міхура та придатків матки датчик апарата автор розташовував на шкірі лонної області [28].

Інша група дослідників порівнювала покази внутрішньої (правий передньобоковий звід піхви) та зовнішньої флоуметрії (подушечка вказівного пальця правої руки) у пацієнток з різними гінекологічними захворюваннями, що не потребують екстреної хірургічної допомоги. Внутрішня флоуметрія, на думку авторів, у гінекологічних хворих є більш точним методом порівняно з зовнішньою, а отримані дані представляють більший науковий інтерес у контексті генеза захворювань [1, 29].

На думку ряда авторів, кожна нозологічна одиниця в гінекології має свої особливості змін на рівні мікроциркуляторного русла. Так наприклад, у 14 пацієнток, що не мають грубої органічної патології (здорові жінки та хворі з трубно-перитонеальним безпліддям), МКЦ характеризується нормоциркуляторним типом кровообігу [29].

В патогенезі проліферативних захворювань матки (аденоміоз, лейоміома матки, гіперпластичні процеси ендометрію) суттєва роль належить мікроциркуляторним порушенням [21, 30, 31].

Найбільше виражені зміни спостерігаються при розвитку атипичних форм гіперпластичних процесів ендометрію [25, 32]. Порушення регіонарного мікроциркуляторного русла мають важливе значення в патогенезі лейоміоми матки [33, 34]. Так, встановлено, що у хворих лейоміомою матки є виражені порушення гемодинаміки органів малого таза: діагностовано дефіцит кровопостачання матки та її придатків, венозний стаз та різке збільшення тонусної напруги стінок кровоносних судин [34]. У 12 пацієнток з міомою матки перед плановим оперативним лікуванням за допомогою ЛДФ виявлено гіперемічний тип мікроциркуляції, котрий є відображенням збережених процесів компенсації на фоні підвищеної активності симпатико - адреналової системи [1, 29].

В останній час велике значення надається проблемі ендометріозу. Групою дослідників встановлено зростання ступеня мікроциркуляторних порушень у хворих на аденоміоз по мірі прогресування захворювання [24, 35]. Проведено роботу по оцінці порушень МКЦ методом ЛДФ у 110 хворих аденоміозом, в тому числі у 30 хворих з гістологічно верифікованим діагнозом захворювання [24]. Встановлено, що у пацієнток з початковим ступенем аденоміозу капілярний кровоток був компенсований, тоді як при прогресуванні захворювання він достовірно зниженим.

Доведено, що оцінка стану МКЦ у хворих на аденоміоз, поряд з клінічними даними, підвищує точність діагностики і дозволяє диференційовано розробляти лікувальну тактику. Включення до складу комплексної терапії медикаментозних препаратів та низькоефективного лазерного впливу дозволяє знизити частоту порушень МКЦ, підвищуючи ефективність лікування. Відмічена можливість дослідження стану МКЦ у хворих на аденоміоз на фоні проведеної терапії для визначення оптимальної лікувальної тактики [21, 24].

У ряді досліджень продемонстрована можливість оцінки стану МКЦ у хворих доброякісними, передраковими та онкологічними захворюваннями шийки матки [4, 26]. Так, ЛДФ- дослідження було виконано у 120 хворих з різними формами лейкоплакії шийки матки [26]. Відмічено, що у хворих з простою формою лейкоплакії шийки матки порушення МКЦ достовірно відрізнялись як від значень у хворих з атипичними формами лейкоплакії шийки матки, так і від показників здорових жінок [26]. Показано, що ступінь порушень МКЦ знаходилась у прямому зв'язку з тяжкістю змін багатошарового плоского епітелію [26, 30].

При аналізі результатів ЛДФ-грам у всіх спостережуваних хворих з лейкоплакією шийки матки було діагностовано порушення базального кровотока [26].

Встановлено, що у хворих як з простою формою лейкоплакії шийки матки, так і з атипією застійний тип МКЦ виявлено відповідно у 68,7% та 85,0% спостережень. Причому ступінь порушень знаходився у прямій залежності від тяжкості змін багатошарового плоского епітелію. Виявлено, що у хворих на лейкоплакію шийки матки з атіпією було відмічено більш низькі показники нейрогенного та міогенного ритмів порівняно з пацієнтками з простою формою даної патології [26]. Показано, що оцінка стану МКЦ поряд з традиційним клініко-інструментальним дослідженням дозволяє оптимізувати лікувальну тактику у хворих на лейкоплакію шийки матки та диференційовано назначати терапію. Значні зміни МКЦ виявлено у пацієнток з синдромом полікістозних яєчників. На думку деяких авторів, мікоциркуляторні в комплексі з дисгормональними порушення призводять до змін функції ендотелію на системному рівні, підвищуючи вірогідність розвитку серцево-судинних захворювань [36, 37].

Також в літературі представлено дослідження, які присвячено змінам мікроциркуляції у 14 пацієнток з пролапсом геніталій. Дані зміни характеризуються зниженням ролі симпатико-адреналового компонента в регуляції судинного тону, активацією пейсмейкерного гладеньком'язового компонента, лабільністю прекапілярних сфінктерів, явищами вазоділяції, зниженням загального периферичного опору судин та тону не тільки венулярного звена, але й усієї судинної системи в цілому [29].

Особливий інтерес для більш чіткого розуміння патогенетичних процесів представляють результати ЛДФ у хворих з доброякісними пухлинами яєчників [26].

На думку дослідників, пацієнтки з пухлинами яєчників мають спастико-стазичний тип кровообігу. Зміни МКЦ у них характеризуються зривом адаптаційних систем вегетативної нервової системи, котрий проявляється переважанням спазму судин мікроциркуляторного русла, можливо із розвитком ендотеліальної дисфункції, з подальшим розвитком процесів ремоделювання судинної стінки у вигляді посилення її ригідності, появою турбулентного току крові та активацією процесів ангіо- та неогенеза [1, 29].

Ряд авторів наводять дані щодо порушень МКЦ, діагностованих за допомогою ЛДФ, у хворих із запальними захворюваннями органів малого тазу [14, 17, 27, 38]. Одна з груп вчених повідомила про дослідження МКЦ у пацієнток з гнійними запальними захворюваннями придатків матки, яким ЛДФ проводили тричі за період комплексної терапії [27, 39].

Динамічні зміни ЛДФ свідчили про те, що у пацієнток даної групи до початку лікування мали місце об'єктивні ознаки ендотеліальної дисфункції в області малого тазу. На фоні комплексної терапії у цих хворих відмічена тенденція до зміни параметрів флоурометрії щодо нормального діапазону [39]. Отримано дані щодо ефективності комплексної терапії у 112 пацієнток з гінекологічними захворюваннями та хронічним циститом за результатами ЛДФ. До програми лікування хворих даної групи крім медикаментозних препаратів включали фактори фізичного впливу (електромагнітно-резонансне та лазерне випромінювання, лікувальна фізкультура). Результати ЛДФ дозволили об'єктивно оцінити ефективність проведеної терапії [28].

Результати комплексного дослідження 205 пацієнток із поєднанням хронічних запальних захворювань малого тазу та сечового міхура і дисплазії сполучної тканини свідчать про те, що порушення гемодинаміки малого тазу обумовлені не тільки морфогічними змінами, але й вегетативним дисбалансом [40]. Слід відмітити, що робіт, присвячених зміненням МКЦ у пацієнток із запальними захворюваннями органів малого тазу, вкрай мало та крім цього, при аналізі результатів ЛДФ автори переважно оцінювали мікрокровоток по значенню окремих показників без комплексної оцінки всіх рекомендованих параметрів [18, 27, 38]. У доступній літературі ми не зустріли робіт по вивченню порушень мікрокровотока у пацієнток з гінекологічними захворюваннями, які потребують екстреної допомоги.

Таким чином, кожна нозологічна одиниця в гінекології має свої особливості змін на рівні мікроциркуляторного русла. З огляду на значимість судинних порушень в патогенезі гінекологічних захворювань, оцінка стану мікроциркуляції у пацієнток з різними видами

патології відіграє значну роль для отримання нових даних щодо розвитку захворювання, при обранні тактики лікування, для оцінки ефективності проведеної терапії, визначення прогнозу захворювання.

Методом вибору при діагностиці порушень мікрокровотоку у даній категорії хворих є лазерна доплерівська флоуметрія з використанням комплексу методик для оцінки локальних змін мікроциркуляції. Вивчення порушень мікроциркуляції у пацієнток з гострими гінекологічними захворюваннями раніше не були предметом поглибленого дослідження. Для оптимізації екстренної гінекологічної допомоги, покращення її якості, слід продовжувати дослідження щодо оцінки змін мікрокровотоку у пацієнток, яким показано проведення ургентних лікувальних заходів.

Література:

1. Адамян Л. В., Смольнова Т. Ю., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия у больных миомой матки и доброкачественными опухолями яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5. – С. 33–39.
2. Исследование микроциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Усовершенствованные медицинские технологии: метод. пособие для врачей / под ред. В.С. Савельева. – М.: РГМУ, 2006. – 23 с.
3. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В.И. Маколкина. – М.: Визарт, 2004. – 136 с.
4. Фириченко С. В. Микроциркуляция и ее коррекция при радикальных методах лечения заболеваний шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 26 с.
5. Bernjak A., Clarkson P.B., McClintock P.V., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after 1-blockade treatment // Microvasc. Res. – 2008. – Vol. 76, N. 3. – P. 224–232.
6. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A., et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // Microvasc. Res. – 2006. – Vol. 72, N. 3. – P. 120–127.
7. Saravanamuthu J., Seifalian A. M., Reid W. M., Maclean A. B. A new technique to map vulva microcirculation using laser Doppler perfusion imager // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2003. – Vol. 13, N. 6. – P. 812–818.
8. Ефименко Н. А., Чернеховская Н. Е., Федорова Т. А., Шишло В. К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. – М.: Арт-Омега, 2003. – 172 с.
9. Козлов В.И. Развитие системы микроциркуляции. – М.: Palmarium Academic Publishing, 2012. – 344 с.
10. Куприянов В. В., Миронов В. А., Миронов А. А., Гурина О. Ю. Ангиогенез. – М.: Квартет, 1993. – 170 с.
11. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1975. – 456 с.
12. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение: пер. с англ. – М.: Медицина, 1976. – 463 с.
13. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 63–69.
14. Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей. – М., 2012. – 32 с.
15. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – М.: ЛИБРОКОМ, 2014. – 498 с.
16. Rossi M., Carpi A., Di Maria C., et al. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension // Microvasc. Res. – 2006. – Vol. 72, N. 1–2. – P. 34–41.
17. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
18. Черняховская Н. Е., Шишло В. К., Поваляев А. В., Шевхужев З. А. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. – М.: БИНОМ, 2013. – 208 с.
19. Бенедиктов И.И., Сысоев Д.А., Цаур Г.А. Основные методы исследования

системы микроциркуляции // Акуш. и гinek. – 1999. – № 5. – С. 8–11.

20. Кречина Е.К., Мустафина Ф.К. Метод капилляроскопии в оценке состояния микроциркуляции в тканях десны интактного пародонта // Стоматология. – 2010. – № 4. – С. 28–30.

21. Бабков К.В., Дамиров М.М. Оценка эффективности проводимой НИЛ терапии с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии // Инновационные технологии квантовой медицины – медицины XXI века: тез. докл. XII междунар. конф. – М., 2014. – С. 69–71.

22. Hoffmann U., Yanar A., Franzeck U.K., et al. The frequency histogram — a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion // Microvasc. Res. – 1990. – Vol. 40, N. 3. – P. 293–301.

23. Medow M.S. Noninvasive measure of microvascular nitric oxide function in humans using very low frequency cutaneous laser Doppler flow spectra // Microcirculation. – 2007. – Vol. 14, N. 3. – P. 169–180.

24. Бабков К.В. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении больных аденомиозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 20 с.

25. Дамиров М.М., Мургузалиева З.З., Полётова Т.Н., Бабков К.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции крови у больных с гиперпластическими процессами эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5. – С. 40–45.

Повний Список літератури складається із 40 найменувань. Знаходиться в редакції.

References:

1. Adamyan LV, Smolnova T. Yu., Sidorov VV Laser Doppler flowmetry in patients with uterine myoma and benign ovarian tumors // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. - 2006. - No. 5. - P. 33–39.

2. Study of microcirculation in chronic venous insufficiency of the lower extremities. Advanced Medical Technologies: Method. manual for doctors / ed. V.S. Saveliev. - M.: RGMU, 2006. -- 23 p.

3. Microcirculation in cardiology / ed. IN AND. Makolkin. - M.: Vizart, 2004. -- 136 p.

4. Firichenko SV Microcirculation and its correction in radical methods of treatment of diseases of the cervix: author. dis. ... Cand. honey. sciences. - M., 2002. -- 26 p.

5. Bernjak A., Clarkson P.B., McClintock P.V., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after 1-blockade treatment // Microvasc. Res. – 2008. – Vol. 76, N. 3. – P. 224–232.

6. Kvandal P., Landsverk S. A., Bernjak A., et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin // Microvasc. Res. – 2006. – Vol. 72, N. 3. – P. 120–127.

7. Saravanamuthu J., Seifalian A. M., Reid W. M., Maclean A. B. A new technique to map vulva microcirculation using laser Doppler perfusion imager // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2003. – Vol. 13, N. 6. – P. 812–818.

8. Efimenko N. A., Chernekhovskaya N. E., Fedorova T. A., Shishlo V. K. Microcirculation and methods of its correction. - M.: Art-Omega, 2003. -- 172 p.

9. Kozlov V.I. Development of the microcirculation system. - M.: Palmarium Academic Publishing, 2012. -- 344 p.

10. Kupriyanov V. V., Mironov V. A., Mironov A. A., Gurina O. Yu. Angiogenesis. - M.: Quartet, 1993. -- 170 p.

11. Chernukh A. M., Aleksandrov P. N., Alekseev O. V. Microcirculation. - M.: Medicine, 1975. -- 456 p.

12. Folkov B., Neil E. Blood circulation: trans. from English - M.: Medicine, 1976. -- 463 p.

13. Barkhatov IV Application of laser Doppler flowmetry to assess violations of the human blood microcirculation system // Kazan Medical Journal. - 2014. - No. 1. - P. 63–69.

14. Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB Laser Doppler flowmetry in assessing the state and disorders of blood microcirculation: method. manual for doctors. - M., 2012 .-- 32 p.
15. Krupatkin AI, Sidorov VV Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity. A guide for doctors. - M .: LIBROKOM, 2014 .-- 498 p.
16. Rossi M., Carpi A., Di Maria C., et al. Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension // Microvasc. Res. – 2006. – Vol. 72, N. 1–2. – P. 34–41.
17. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a manual for physicians / ed. A.I. Krupatkina, V.V. Sidorov. - M .: Medicine, 2005 .-- 256 p.
18. Chernyakhovskaya N. Ye., Shishlo V. K., Povalyaev A. V., Shevkhuzhev Z. A. Correction of microcirculation in clinical practice. - M .: BINOM, 2013 .-- 208 p.
19. Benediktov I.I., Sysoev D.A., Tsaur G.A. Basic research methods of the microcirculation system // Akush. and gyno. - 1999. - No. 5. –S. 8-11.
20. Krechina E.K., Mustafina F.K. The method of capillaroscopy in assessing the state of microcirculation in the tissues of the gums of the intact periodontium // Dentistry. - 2010. - No. 4. - P. 28-30.
21. Babkov K.V., Damirov M.M. Evaluation of the effectiveness of the NIL therapy using the method of laser Doppler flowmetry // Innovative technologies of quantum medicine - medicine XXI century: abstracts of reports. XII int. conf. - M., 2014. - S. 69–71.
- Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a manual for physicians / ed. A.I. Krupatkina, V.V. Sidorov. - M .: Medicine, 2005 .-- 256 p.
22. Hoffmann U., Yanar A., Franzeck U.K., et al. The frequency histogram — a new method for the evaluation of laser Doppler flux motion // Microvasc. Res. – 1990. – Vol. 40, N. 3. – P. 293–301.
23. Medow M.S. Noninvasive measure of microvascular nitric oxide function in humans using very lowfrequency cutaneous laser Doppler flow spectra // Microcirculation. – 2007. – Vol. 14, N. 3. – P. 169–180.
24. Babkov K.V. The use of low-energy laser radiation in the complex treatment of patients with adenomyosis: author. dis. ... Cand. honey. sciences. - M., 2005 .-- 20 p.
25. Damirov M.M., Murtuzalieva Z.Z., Poletova T.N., Babkov K.V. Application of laser Doppler flowmetry to assess blood microcirculation in patients with hyperplastic endometrial processes // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. - 2006. - No. 5. - P. 40–45.

Робота надійшла до редакції 09.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

*М. А. Каштальян, Є. А. Квасневський, О. А. Квасневський, А. О. Колотвін,
Л. І. Колотвіна., В. Ю. Ільїна-Стогнієнко*

ЗАСТОСУВАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ МЕТОДІВ У ХВОРИХ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Одеський національний медичний університет

Колотвін Андрій ORCID 0000-0001-6384-9667

Квасневський Олександр ORCID 0000-0001-6630-0143

Квасневський Євген ORCID 0000-0002-0753-7666

Каштальян Михайло ORCID 0000-0002-2945-2161

Колотвіна Лариса ORCID 0000-0001-9660-3786

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

Summary. Kashtalyan M. A, Kolotvin A. O, Kolotvina L. I, Kwasniewski O. A, Kwasniewski E. A., Ilyina - Stohnienko V. Yu. **POSSIBILITIES OF APPLICATION OF REHABILITATION METHODS IN PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY.** – *Odessa National Medical University, e-mail:andre84@ukr.net.* The authors summarized the data presented in the world literature on rehabilitation methods in patients with gallstone disease (GSD) after laparoscopic cholecystectomy. GSD is known to be one of the most common pathologies of the abdominal cavity presenting both medical and socio-economic problem. The development and widespread use of modern low-trauma operations with the use of laparoscopic technologies has reduced the length of stay of patients at a hospital from 7-10 days after traditional open surgery to 2-3 days. At present abdominal surgery is increasingly discussing a comprehensive approach to the recovery of patients in the postoperative period. The early postoperative period is characterized by the mobilization of compensatory - adaptive mechanisms which requires patient's rapid activation (Fast track surgery, FTS). In the complex rehabilitation of patients at this stage sutures UVI, magnetic therapy, diadynamotherapy, inhalation, aerosols and electroaerosols with analgesics and expectorants, electrophoresis with drugs, laser and EHF therapy are widely used. In order to eliminate pulmonary stagnation, improve lungs drainage function and ventilation, activation of blood and lymph circulation from the first day prescribe therapeutic segmental - reflex massage. Such a comprehensive rehabilitation reduces the risk of possible complications and helps to eliminate the consequences of the operation as soon as possible. The development or absence of complications largely depend on the level of adherence of the patient to the implementation of medical recommendations for medication, methods of physical rehabilitation, recommendations for lifestyle.

Key words: gallstone disease, rehabilitation, laparoscopic cholecystectomy.

Реферат. Каштальян М. А., Колотвін А. А., Колотвіна Л. І., Квасневський А. А., Квасневський Е. А., Ільїна - Стогнієнко В. Ю. **ПРИМЕНЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ.** Авторы обобщили материалы, представленные в мировой литературе о реабилитационных методах у больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) после лапароскопической холецистэктомии.

Разработка и широкое использование современных малотравматичных операций с использованием лапароскопических технологий позволило уменьшить продолжительность нахождения пациентов в хирургическом стационаре с 7-10 суток после оперативного вмешательства традиционным открытым способом до 2-3 суток. В настоящее время в абдоминальной хирургии все больше обсуждается комплексный подход к восстановлению пациентов в послеоперационном периоде. Ранний послеоперационный период характеризуется мобилизацией компенсаторно - адаптивных механизмов, что требует быстрой активизации пациента (Fast track surgery, FTS). В комплексной реабилитации пациентов на данном этапе используют такие средства как УФО участка шва, магнитотерапия, диадинамотерапия, ингаляции, аэрозоли и электроаэрозоли с обезболивающими и отхаркивающими средствами, электрофорез с лекарствами, лазеро- и КВЧ терапия. С целью ликвидации застойных явлений в легких, улучшения их дренажной функции и вентиляции, активизации крово- и лимфотока с первых суток назначают лечебный сегментарно - рефлекторный массаж. Такая комплексная реабилитация обеспечивает снижение риска развития возможных осложнений и способствует быстрой ликвидации последствий перенесенной операции. Течение болезни, развитие или отсутствие осложнений во многом зависят от уровня приверженности пациента к выполнению врачебных рекомендаций по приему медикаментов, методов физической реабилитации, рекомендаций по ведению образа жизни.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, реабилитация, лапароскопическая холецистэктомия.

Реферат. Каштальян М. А., Квасневський Є. А., Квасневський О. А., Колотвін А. О., Колотвина Л. И., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. **ЗАСТОСУВАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ МЕТОДІВ У ХВОРИХ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ.** Автори узагальнили матеріали, що представлені в світовій літературі стосовно реабілітаційних методів у хворих жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) після лапароскопічної холецистектомії. Розробка та широке використання сучасних малотравматичних операцій з впровадженням лапароскопічних технологій дозволило зменшити тривалість знаходження пацієнтів в хірургічному стаціонарі з 7 - 10 діб після оперативного втручання традиційним відкритим способом до 2 - 3 діб. В теперішній час в абдоминальній хірургії все більше обговорюється комплексний підхід до відновлення пацієнтів в післяопераційному періоді. Ранній післяопераційний період характеризується мобілізацією компенсаторно - адаптивних механізмів, що потребує швидкої активізації пацієнта (Fast track surgery, FTS). В комплексній реабілітації пацієнтів на даному етапі лікування використовують такі засоби, як УФО ділянки шва, магнітотерапія, діадинамотерапія, інгаляції, аерозолі і електроаерозолі зі знеболюючими та відхаркуючими засобами, електрофорез з ліками, лазеро- та КВЧ терапія. З метою ліквідації застійних явищ в легенях, покращення їх дренажної функції та вентиляції, активізації крово- і лімфообігу з першої доби призначають лікувальний сегментарно - рефлекторний масаж. Така реабілітація забезпечує зниження ризику розвитку можливих ускладнень і сприяє найшвидшій ліквідації наслідків перенесеної операції. Перебіг хвороби, розвиток або відсутність ускладнень багато в чому залежать від рівня прихильності пацієнта до виконання лікарських рекомендацій щодо приймання медикаментів, методів фізичної реабілітації, рекомендацій щодо ведення способу життя.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, реабілітація, лапароскопічна холецистектомія.

Однією з найбільш розповсюджених патологій черевної порожнини являється жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), яка продовжує займати одне із провідних місць і представляє собою як медичну, так і соціально-економічну проблему [1, 2, 3, 15, 17, 42, 51].

ЖКХ в різних країнах зустрічається у 17–25 % серед дорослого населення [17], а в Україні до 20 % [33], при цьому кожні 10 років кількість хворих збільшується вдвоє [16, 36]. Найбільш частим ускладненням ЖКХ являється гострий холецистит [9, 15, 17, 39].

Зменшення тривалості часу знаходження пацієнта в хірургічному стаціонарі після оперативного втручання відбувається завдяки впровадженню високотехнологічних методів діагностики та лікування ЖКХ. Розробка та широке використання сучасних малотравматичних операцій з використанням лапароскопічних технологій дозволило зменшити тривалість знаходження пацієнтів в хірургічному стаціонарі з 7-10 діб після оперативного втручання традиційним відкритим способом до 2-3 діб [4, 15, 17]. Впровадження технології виконання лапароскопічної холецистектомії та оптимізації протоколів післяопераційного лікування дозволяють вдосконалювати напрямки розвитку стаціонара одного дня, що сприяє зниженню ризиків виникнення внутрішньо-лікарняних інфекцій та тривалості стаціонарного лікування з поверненням пацієнта в соціальні умови [15, 47]. Стаціонар однієї доби лікування має фінансову вигоду для системи охорони здоров'я та дозволяє збільшувати професійно-соціальну реабілітацію хворих [46]. Умовами для виписки пацієнта після лапароскопічної холецистектомії в стаціонарі однієї доби лікування являється використання ненаркотичних анальгетиків, що дозволяє контролювати больовий синдром і сприяє швидкій активізації після оперативного втручання, повне відновлення основних життєвих функцій, можливість до самообслуговування в межах палати та бажання пацієнта [5]. Потрібно зазначити, що віднесення пацієнта до категорії хворих однієї доби лікування потребує наявності соціальних факторів, таких як: письмова згода на лікування в стаціонарі одного дня, наявність супроводжуючого протягом наступних 24 годин після оперативного втручання, проживання на дистанції не більше 50 км від лікувального закладу, де проводилось оперативне втручання та наявність мобільного зв'язку [5].

Протягом останнього десятиріччя також багато уваги приділяється оптимізації та впровадженню в практику методів, направлених на покращення косметичних результатів після оперативних втручань, в тому числі після холецистектомії [15].

Слід відмітити, що використання тільки хірургічного етапу лікування не дозволяє повністю усунути клінічні прояви ЖКХ, тому нагальною є необхідність в своєчасному початку проведення комплексного лікування в ранньому післяопераційному періоді з використанням ефективних методів реабілітації [14, 22], які дозволяють більш швидко адаптувати систему шлунково-кишкового тракту до змін та покращити якість життя [10, 19]. Після виконання холецистектомії у хворих ЖКХ відбувається відновлення вегетативної регуляції, але залишається літогенність жовчі та психоемоційні зміни, що потребують проведення комплексного лікування [2].

В теперішній час в абдомінальній хірургії все більше обговорюється комплексний підхід до відновлення пацієнтів в післяопераційному періоді. Ранній післяопераційний період характеризується мобілізацією компенсаторно - адаптивних механізмів, що потребує швидкої активізації пацієнта в межах ліжка, присідання з опущеними ногами і опорою на підлогу, вставання та ходьби по палаті, коридору, по сходах [20, 52]. Тому одним із важливих напрямків реабілітації в ранньому післяопераційному періоді є рання активізація після оперативного втручання, іменуєма «FasttracksurgeryFTS» [24, 44, 45]. Вважається, що рання фізична активність зменшує негативний вплив вимушеного спокою, підвищує тонус організму, мобілізує його захисні і компенсаторні реакції, направлена на зменшення хірургічного стресу, усунення післяопераційного болю, нормалізацію функціонування органів та систем, що призводить до зменшення часу госпіталізації хворих, скорочує термін одужання з швидким відновленням активності і мінімізацією ризиків виникнення післяопераційних ускладнень [3, 37, 44, 45, 49, 50]. Необхідно зазначити, що фізична реабілітація здійснює також психологічну підготовку хворого до адаптації в післяопераційному періоді, продовження в подальшому трудової діяльності та укріплює їх віру в свою соціальну повноцінність [23]. Відповідно до протоколу FTS засоби фізичної реабілітації повинні бути розроблені індивідуально, початок активації пацієнтів відбувається після впевненості лікаря в збереженні орієнтації пацієнта в просторі, часі, власній особистості, а також при можливості активних рухів тілом і кінцівками, при наявності больового синдрому на рівні від 0 до 3 балів візуально-аналогової шкали та при відсутності порушень функції дихання та кровообігу [37].

Сьогодні підхід ранньої активізації пацієнтів в ліжку використовується, як в

абдомінальній, торакальній хірургії, так і в травматології, гінекології та інших напрямках хірургії [18, 20, 34, 35 43].

Дані літератури свідчать, що при гострій хірургічній патології діафрагмальне дихання знижується на 10 - 20%, після оперативного втручання ще додатково на 10 - 20%, грудне - на 5 - 15%, а відновлення відмічається через 7 - 10 діб, що диктує необхідність застосування профілактичних засобів у вигляді фізичних, інгаляційних методів, дозованої гіпервентиляції легень [12]. Дихання має бути вільним, без зусиль, не викликатися больові відчуття. Дихальні вправи чергують з вправами для дистальних відділів кінцівок [9]. У заняття включаються дихальні вправи статичного і динамічного характеру, з наступним безболісним відкашлюванням; масаж грудної клітки по 3-5 хв (прийоми погладжування, розтирання, легка вібрація), які проводяться 3-4 рази на день по 5-7 хвилин індивідуально [8]. Поєднання дихальних вправ з динамічними сприяють нормалізації рухової активності шлунково - кишкового тракту, покращують відтік жовчі, запобігають розвитку застійних явищ у кишечнику. Під час дозованого фізичного навантаження за рахунок поліпшення кровопостачання внутрішніх органів створюються сприятливі умови для збільшення регенераторних процесів, що сприяє більш швидкому загоєнню післяопераційних ран, прискорюються фізіологічні процеси рубцювання і зменшується можливість формування спайкових процесів [23, 48]. Використання протоколу FTS в ранньому післяопераційному періоді допускає використання нагрузок низької інтенсивності [40]. Важливо, щоб хворий був зацікавлений та сам приймав активну участь в проведенні процесу реабілітації. Комплекс вправ, їх тривалість повинні визначатися лікарем індивідуально з урахуванням загального стану пацієнта, його коморбідних захворювань, особливостей перебігу операційного етапу. Автори зазначають, що застосування ЛФК в ранньому післяопераційному періоді сприяє пофілактуванню розвитку гіпостатичної пневмонії, атонії шлунка та кишечника, тромбоемболічних ускладнень, сприяє формуванню еластичного рубця, навчає навикам самообслуговування [38]. Дослідники відмічають, що оцінка ефективності використання протоколів FTS проявляється у відновленні можливості хворого перебувати у вертикальному положенні і самостійно переміщуватись для виконання фізіологічних потреб [37, 41].

В комплексній реабілітації пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді з метою попередження післяопераційних ускладнень, зменшення болю, активізації обмінних і регенераторних процесів, поліпшення показників функціонального стану гепатобіліарної системи з нормалізацією моторної функції жовчовидільної системи, поліпшенню фізико-хімічних властивостей жовчі та підвищення адаптаційних можливостей організму використовують такі засоби фізіотерпії, як УФО ділянки шва, магнітотерапію, діадінамотерапію, інгаляції, аерозолі і електроаерозолі зі знеболюючими та відхаркуючими засобами, електрофорез з ліками, лазеро- та КВЧ терапію [6, 7, 11, 13, 21, 25, 27, 28, 30, 31, 32]. З метою ліквідації застійних явищ в легенях, покращення їх дренажної функції та вентиляції, активізації крово- і лімфообігу з першої доби призначають лікувальний сегментарно - рефлексорний масаж [8].

Вважається, що така комплексна реабілітація забезпечує зниження ризику розвитку можливих ускладнень і сприяє найшвидшій ліквідації наслідків перенесеної операції [29, 107].

Особливо експерти відзначають, що перебіг хвороби, розвиток або відсутність ускладнень багато в чому залежать від рівня прихильності пацієнта до виконання лікарських рекомендацій щодо приймання медикаментів, методів фізичної реабілітації, рекомендацій щодо ведення способу життя [32].

Література:

1. 18 - летний опыт лапароскопической холецистэктомии / М. Ю. Ничитайло, А. Н. Литвиненко, П. В. Огородник и др. // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3–4. – С. 281–285.
2. Абу Шамсия Р. Н. Лапароскопия в лечении осложненных форм острого холецистита / Р. Н. Абу Шамсия // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2013. – № 1. – С. 93–97.

3. Абрамова А. Г. Хирургическое лечение острого калькулезного холецистита / А. Г. Абрамова // Врач-аспирант. - 2016. - Т. 75, № 2.2. - С. 204- 210.
4. Алвендова Л. Р. Лапароскопическая холецистэктомия в стационаре одного дня / Л. Р. Алвендова, М. А. Чиников // Хирургия. - 2015. - № 11. - С. 95- 98.
5. Алвендова Л. Р. Лапароскопическая холецистэктомия в условиях стационара краткосрочного пребывания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / 14.01.17 / Алвендова Лейла Ровшан кызы. - М., 2016. - 20 с.
6. Ардатская М. Д. Роль общей магнитотерапии в коррекции клинко-функциональных нарушений у пациентов после холецистэктомии / М. Д. Ардатская, А. Г. Куликова, Н. Ю. Сарапулова // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. - 2011. - № 1. - С. 3-8.
7. Бисмак Е. В. Влияние занятий лечебной физической культуры на вегетативный статус женщин зрелого возраста с патологией желчевыделительной системы / Е. В. Бисмак, О. И. Тарасова, М. И. Мороз // Физической воспитание студентов творческих специальностей. - 2005. - № 4. - С. 59-67.
8. Глияня О. О., Копочинська Ю. В., Пеценко Н. І. Фізична терапія при хірургічних захворюваннях. Київ КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020.-207с.
9. Дубровский В. И. Лечебная физкультура и врачебный контроль / В. И. Дубровский. - М., 2006. - 598 с.
10. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 176 с.
11. Журавлева А. И. К вопросу о научном обосновании лечебной физкультуры при заболеваниях внутренних органов / А. И. Журавлева // Лечебная физкультура и спортивная медицина. - 2006. - № 9. - С. 54-55.
12. Зорик М. М. Застосування лікувальної фізкультури в комплексній реабілітації хворих на жовчнокам'яну хворобу / М. М. Зорик, А. В. Ніконець // Слобожанський науково-спортивний вісник. - 2014. - № 2 (40). - С. 80-84.
13. Качество жизни и приверженность к лечению больных хроническим бескаменным холециститом и желчнокаменной болезнью / У. Ю. Плотникова, В.Н. Золотухина, С.А. Максимов, Ф.Ю. Мухарлямов // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2011. - № 3. - С. 71-75.
14. Качество жизни пациентов после различных способов холецистэктомии и ранней реабилитации на курорте «Усть-Качка» / Н.А. Семерикова, Л.Ф. Палатова, А.В. Попов, А.И. Ершова // Здоровье семьи - 21 век. - 2012. - № 1. - С. 19
15. Каштальян М. А. Хирургическая тактика лечения больных острым холециститом : дисс. ... доктора мед.наук : 14.01.03 / Каштальян Михаил Арсеньевич. - Одесса, 2009. - 357 с.
16. Комплексный метод профилактики осложнений лапароскопической холецистэктомии / И. В. Иоффе, А. В. Алексеев, А. В. Пепенин и др. // Клінічна хірургія. - 2013. - № 7. - С. 9-12.
17. Колотвін А. О. Хірургічне лікування гострого калькульозного холециститу у хворих хронічними вірусними гепатитами: дисс. ... кандидата медичних наук: 14.01.03 / Колотвін Андрій Олександрович. - Одеса, 2019. - 159 с.
18. Клиническая хирургия. Национальное руководство / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 964 с.
19. Кунпан И. А. Санаторно-курортная реабилитация после холецистэктомии / И. А. Кунпан, З. В. Леонтьева // Эндоскопическая хирургия. - 2007. - Т. 13, № 1. - С. 45-45.
20. Лечебная физическая культура: справочник / под ред. В.А. Епифанова. - М.: Медицина, 2004. - 592 с.
21. Маршева С. И. Возможности ранней реабилитации больных желчнокаменной болезнью после проведения эндоскопической холецистэктомии / С. И. Маршева, О. А. Поддубная // Бюллетень сибирской медицины. - 2013. - Т. 12, № 1. - С. 109-113.
22. Микрюков В. Ю. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди у больных постхолецистэктомическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Микрюков Вячеслав Юрьевич. - Пермь, 2015. - 27 с.

23. Мухін В. М. Фізична реабілітація : підручник / 3-тє вид., переробл. та доповн. / В. М. Мухін. – К.: Олімп. л-ра, 2010. – 488 с.: іл

24. Опыт внедрения программы ускоренной послеоперационной реабилитации (Fast Track) в хирургической панкреатологии / К. В. Лядов, З. А. Коваленко, В. К. Лядов [и др.] // Вестник восстановительной медицины. - 2014. - № 5. - С. 21-25.

25. Пархотик И. И. Физические упражнения в программе восстановительного лечения больных с дисфункцией билиарного тракта / И. И. Пархотик, Я. Н. Сельтов, В. В. Чорний // Педагогические, психологические и медикобиологические проблемы физической культуры и спорта. - 2011. - № 6. - С. 102- 105.

Повний Список літератури складається із 52 найменувань. Знаходиться в редакції.

References:

1. 18 - year experience of laparoscopic cholecystectomy / M. Yu. Nichitailo, A. N. Litvinenko, P. V. Ogorodnik and others // Modern medical technologies. - 2011. - No. 3-4. - S. 281–285.

2. Abu Shamsia RN Laparoscopy in the treatment of complicated forms of acute cholecystitis / RN Abu Shamsia // Likarska on the right. Medical business. - 2013. - No. 1. - P. 93–97.

3. Abramova A. G. Surgical treatment of acute calculous cholecystitis / A. G. Abramova // Doctor-graduate student. - 2016. - T. 75, No. 2.2. - S. 204-210.

4. Alvendova LR Laparoscopic cholecystectomy in the hospital for one day / LR Alvendova, MA Chinikov // Surgery. - 2015. - No. 11. - S. 95-98.

5. Alvendova LR Laparoscopic cholecystectomy in a short-term hospital setting: author. dis. ... Cand. honey. sciences / 14.01.17 / Alvendova Leila Rovshan kyzy. - M., 2016. -- 20 p.

6. Ardatskaya M. D. The role of general magnetic therapy in the correction of clinical and functional disorders in patients after cholecystectomy / M. D. Ardatskaya, A. G. Kulikova, N. Yu. Sarapulova // Physiotherapy. Balneology. Rehabilitation. - 2011. - No. 1. - P. 3-8.

7. Bismak EV Influence of physical therapy classes on the vegetative status of women of mature age with pathology of the biliary system / EV Bismak, OI Tarasova, MI Moroz // Physical education of students of creative specialties. - 2005. - No. 4. - S. 59-67.

8. Glynyana OO, Kopochynska Yu. V., Petsenko N. I. Physical therapy for surgical diseases. Kyiv KPI them. Igor Sikorsky, 2020.-207p.

9. Dubrovsky V. I. Physiotherapy and medical control / V. I. Dubrovsky. - M., 2006. -- 598

10. Cholelithiasis / SA Dadvani, PS Vetshev, AM Shulutko, MI Prudkov. - M.: GEOTAR-Media, 2009. -- 176 p.

11. Zhuravleva AI To the question of the scientific substantiation of physiotherapy exercises for diseases of internal organs / AI Zhuravleva // Physiotherapy and sports medicine. - 2006. - No. 9. - S. 54-55.

12. Zoryk M. M. The use of therapeutic exercise in the complex rehabilitation of patients with gallstones / MM Zoryk, AV Nikonets // Slobozhansky scientific and sports bulletin. - 2014. - № 2 (40). - P. 80–84.

13. Quality of life and adherence to treatment of patients with chronic acalculous cholecystitis and cholelithiasis / U. Yu. Plotnikova, V.N. Zolotukhina, S.A. Maximov, F.Yu. Mukharlyamov // Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov. - 2011. - No. 3. - S. 71-75.

14. Quality of life of patients after various methods of cholecystectomy and early rehabilitation at the resort "Ust-Kachka" / N.A. Semerikova, L.F. Palatova, A.V. Popov, A.I. Ershova // Family health - the 21st century. - 2012. - No. 1. - P. 19

15. Kashtalyan MA Surgical tactics of treatment of patients with acute cholecystitis: diss. ... Doctors of medical sciences: 01/14/03 / Kashtalyan Mikhail Arsenievich. - Odessa, 2009. -- 357 p.

16. Complex method of prevention of complications of laparoscopic cholecystectomy / IV Ioffe, AV Alekseev, AV Pepenin et al. // Clinical surgery. - 2013. - No. 7. - P. 9–12.

17. Kolotvin AA Surgical treatment of acute calculous cholecystitis in patients with chronic viral hepatitis: diss. ... Candidate of Medical Sciences: 14.01.03 / Kolotvin Andriy Oleksandrovych. - Odessa, 2019. - 159 p
18. Clinical surgery. National leadership / ed. V.S. Savelyeva, A.I. Kirienko. - M. : GEOTAR-Media, 2015. -- 964 p.
19. Kunpan IA Sanatorium rehabilitation after cholecystectomy / IA Kunpan, ZV Leontieva // Endoscopic surgery. - 2007. - T. 13, No. 1. - P. 45–45.
20. Therapeutic physical culture: reference book / ed. V.A. Epifanov. - M. : Medicine, 2004. -- 592 p.
21. Marsheva SI Possibilities of early rehabilitation of patients with cholelithiasis after endoscopic cholecystectomy / SI Marsheva, OA Poddubnaya // Bulletin of Siberian Medicine. - 2013. - T. 12, No. 1. - S. 109-113.
22. Mikryukov V. Yu. Diagnosis and treatment of dysfunction of the sphincter of Oddi in patients with postcholecystectomy syndrome: author. dis. ... Cand. honey. Sciences: 14.01.17 / Mikryukov Vyacheslav Yurevich. - Perm, 2015. -- 27 p.
23. Mukhin VM Physical rehabilitation: a textbook / 3rd ed., Reworked. and add. / VM Mukhin. - K. : Olympus. l-ra, 2010. - 488 p. : ill
24. Experience of implementation of the program of accelerated postoperative rehabilitation (Fast Track) in surgical pancreatology / K. V. Lyadov, Z. A. Kovalenko, V. K. Lyadov [et al.] // Bulletin of restorative medicine. - 2014. - No. 5. - S. 21-25.
25. Parhotik II Physical exercises in the program of rehabilitation treatment of patients with dysfunction of the biliary tract / II Parkhotik, Ya. N. Seltov, VV Chorniy // Pedagogical, psychological and medicobiological problems of physical culture and sports. - 2011. - No. 6. - P. 102- 105.

Робота надійшла до редакції 27.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 553.7: 615.327.073/.077:53:543.3:579] (477.74): 663.85
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5594566>

A. B. Мокієнко¹, С. Г. Гуца², О. Є. Струс³, І. П. Шмакова¹, Г. А. Шаповалова¹

САПРОПЕЛІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ

¹Одеський національний медичний університет;

²ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса;

³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Mokienko AV ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Summary. Mokienko A. V., Gushcha S. G., Strus O. E., Shmakova I. P., Shapovaljva A. A. **SAPROPELS AS A PROSPECTIVE MEANS OF PELOIDOTHERAPY.** . – *Odessa National Medical University; State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine"*, Odessa; e-mail: mokienkoav56@gmail.com
Aim: to analyze the literature data on sapropel mud (peloids) and to consider the prospects for their use in medical practice.

Materials and methods: bibliometric, analytical. **Results and discussion.** A sharp dissonance has been established between a large number of various clinical material regarding the use of sapropels obtained in Soviet times, with limited studies of their effectiveness as a balneological agent, clinical trials and the corresponding introduction into sanatorium-resort practice in modern Ukraine. The necessity of the state policy to attract investments in this important field of medicine with an emphasis on the study of sapropels, conditioned for sanatorium - resort treatment and rehabilitation, has been substantiated; standardization of sapropels as curative mud (peloids); implementation of state and self-supporting research and development work on clinical trials of sapropels, taking into account the acquired clinical experience and the results of preclinical studies; substantiation of the legitimacy of expanding the scope of use of sapropels and preformed products based on them in sanatoriums and health centers, spa salons, outpatient and household conditions.

Key words: sapropel, preformed agent, biological activity, medical and health-improving practice.

Реферат. Мокиєнко А. В., Гуца С. Г., Струс О. Е., Шмакова І. П., Шаповалова А. А. **САПРОПЕЛІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНЕ СРЕДСТВО ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ. Цель работы:** провести анализ данных литературы относительно сапропелевых грязей (пелоидов) и рассмотреть перспективі их применения в медицинской практике. **Материалы и методы:** библиометрические, аналитические. **Результаты и их обсуждение.** Установлен резкий диссонанс большого количества разнообразного клинического материала относительно использования сапропелей, полученного в советские времена, с ограниченностью исследований их эффективности как бальнеологического средства, клинических испытаний и соответствующего внедрения в санаторно-курортную практику в современной Украине. Обоснована необходимость государственной политики по привлечению инвестиций в эту важную сферу медицины с акцентом на исследование кондиционных для санаторно - курортного лечения и оздоровления сапропелей; стандартизацию сапропелей как лечебных грязей(пелоидов); выполнение государственных и хозрасчетных НИР по клиническим испытаниям сапропелей, учитывая приобретенный клинический опыт и результаты доклинических исследований; обоснование правомерности расширения сферы использования сапропелей и преформированных средств на их основе в санаторно-курортных и оздоровительных учреждениях, СПА-салонах, амбулаторных и бытовых условиях.

Ключевые слова: сапропели, преформированные средства, биологическая активность, безопасность, лечебная и оздоровительная практика.

Реферат. Мокієнко А. В., Гуца С. Г., Струс О. Є., Шмакова І. П., Шаповалова Г. А. **САПРОПЕЛІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ. Мета:** проаналізувати дані літератури стосовно сапропелевих грязей (пелоїдів) та обґрунтувати перспективність їх медичного застосування. **Матеріали та методи:** бібліометричні, аналітичні. **Результати та їх обговорення.** Встановлено різкий дисонанс великої кількості різноманітного клінічного матеріалу щодо використання сапропелів, отриманого у радянські часи, з обмеженістю досліджень їх ефективності як бальнеологічного засобу, клінічних випробувань та відповідного впровадження в санаторно-курортну практику в сучасній Україні. Обґрунтовано перспективи використання сапропелевих пелоїдів, особливо у комбінуванні із бішофітом, для реабілітації постраждалих осіб у надзвичайно широкому діапазоні категорій, серед яких слід особливо виділити бійців з передової на сході і хворих на постковідний синдром. Слід визнати необхідними масштабну державну політику із залучення інвестицій в цю важливу сферу медицини з акцентом на дослідження і вилучення із інших галузей (наприклад, аграрної) кондиційних для санаторно - курортного лікування та оздоровлення сапропелів; стандартизація сапропелів як лікувальних грязей (пелоїдів); виконання НДР за державним та госпрозрахунковим замовленням щодо клінічних випробувань сапропелів, враховуючи набутий клінічний досвід та результати доклінічних досліджень; обґрунтування правомірності розширення сфери використання сапропелів та преформованих засобів на їх основі не тільки в санаторно-курортних, але й в

оздоровчих закладах, СПА-салонах, амбулаторних та побутових умовах.

Ключові слова: сапропелі, преформовані засоби, біологічна активність, безпечність, лікувальна та оздоровча практика.

Вступ

Сапропелі— це мулові, переважно органічні відкладання флори і фауни, в основному, прісноводних водойм, що утворюються в результаті розкладання під впливом мікробіологічної діяльності. Вони складаються з органічних і мінеральних речовин, характеризуються нейтральною реакцією середовища (рН - 7 од. рН), низькою мінералізацією розчину (до 1 г/л), високою масовою часткою вологи (до 97 %), гамою відтінків від коричнюватих до чорного. За вмістом золи розрізняють низькозольні і високозольні сапропелі. За видовим складом органічних залишків і характеру мінеральних речовин низькозольні сапропелі підрозділяються на водорослеві і зоогенні, гумусові і торф'яністі (за характером торфу). Високозольні сапропелі діляться на вапняковисті і глинисті [1].

В Україні сапропелі зустрічаються в основному у лісовій медико-географічній зоні, але з метою використання в лікувальній практиці вони не вивчені.

Сьогодні ряд сапропелевих родовищ вивчено у західному регіоні України. Однак далеко не всі пелоїди є кондиційними і внаслідок цього не мають бальнеологічної цінності, тому проблема застосування в санаторно - курортній практиці якісних, вискоєфективних природних пелоїдів є актуальною.

Одним з параметрів, що дозволяють оцінити і прогнозувати досить високу терапевтичну активність пелоїдів і перспективність їх використання в практичній медицині, є біологічна активність. Це інтегральне поняття, яке включає ряд таких критеріїв, як ферментативна активність пелоїду, напруженість мікробіологічних процесів, антимікробні властивості відносно ряду умовно-патогенних і патогенних для людини мікроорганізмів, наявність фармако - динамічних компонентів тощо. До того ж біологічна активність, як найбільш інформативний бальнеологічний показник, викликає широкий науковий і практичний інтерес.

Аналіз літератури показав обмеженість даних стосовно сапропелів, взагалі, та їх медичного застосування, зокрема, що обумовило **мету** цієї роботи.

Матеріали та методи: бібліометричні, аналітичні.

Результати та їх обговорення

Вперше комплексне вивчення лікувальної дії сапропелів представлено у збірнику [2], де зібрані роботи клініцистів і експериментаторів з питань впливу сапропелевої грязі на серцево-судинну систему, на процеси обміну, на стан активної мезенхіми і склад крові, а також роботи із застосування сапропелевої грязі при захворюваннях суглобів, периферійної нервової системи, травматичних ушкодженнях опорно-рухового апарата, інфекційного гепатиту у дітей, ряду захворювань шкіри і гіпертонічної хвороби. Позитивні дані, отримані клініцистами, перевірені у практичних лікувальних установах. На основі наукових даних, підтверджених практикою, є можливість широко рекомендувати сапропелі, як лікувальний засіб при багатьох захворюваннях, як у курортній, так і позакурортній практиці.

Узагальнення цих даних представлено в огляді [3, 15, 16].

Ряд дисертаційних досліджень присвячені різним аспектам лікувального впливу сапропелевих пелоїдів на організм, зокрема, на функціональний стан серцево-судинної системи хворих вібраційною хворобою з обґрунтуванням методики лікування показано наступне [4]; на енергетичний апарат печінки, істотною і специфічною рисою якого є активація НАД•Н дегідрогеназної ділянки дихального ланцюга мітохондрій [5]; на проникність еритроцитарних мембран, вміст церулоплазміну (ЦП), показники окисного стресу в еритроцитах і сироватці периферійної крові щурів при гострому отруєнні карбофосом [6]; як важливого чинника в системі застосування природних лікувальних факторів у дітей з екологічно обтяженими захворюваннями жовчного міхура і жовчовивідних шляхів [7, 8].

Ретроспективний аналіз біологічної активності сапропелевих пелоїдів оз. Волове

(Київська область) та оцінка можливості їх застосування у лікувальній практиці показав, що дані пелоїди перспективні для використання у лікувальній практиці і потребують більш детального вивчення щодо оцінки їх медико-біологічних властивостей та бальнеологічної цінності [9].

Комплексні експериментальні дослідження на здорових тваринах щодо встановлення безпечності та наявності біологічної активності сапропелів, їх віджимів та віджимів з додаванням бішофіту, показали наступне.

Встановлено, що віджимі з додаванням бішофіту чинять м'який заспокійливий вплив на ЦНС (знижується тільки орієнтувально-дослідницька поведінка тварин, у середньому на 45 %) на відміну від заспокійливого та майже седативного впливу, який чинять сапропелі та їх віджимі. Емоційна активність тварин посилюється тільки за рахунок збільшення тривалості актів грумінгу на 30 %, що свідчить про покращення емоційного стану тварин, без ознак його напруження, встановленого як під впливом сапропелів, так і під впливом віджимів сапропелів.

Найбільш стимулюючим впливом на функціональний стан нирок здорових тварин володіють віджимі сапропелів з додаванням бішофіту: добовий діурез збільшується на 60 % за рахунок прискорення швидкості фільтрації первинної сечі у клубочках нефронів на 40 % та значного зниження реабсорбції у ниркових канальцях; підвищується екскреція азотистих шлаків у середньому на 50 % (головним чином за рахунок сечовини) та збільшується екскреція іонів натрію на 80 %. Під впливом віджимів помірно стимулюється як сечоутворювальна, так і екскреторна функція нирок. Сапропелі чинять незначний стимулюючий вплив на сечоутворювальну та екскреторну функції нирок.

Детоксикаційна функція печінки незначно стимулюється під впливом сапропелів, помітно під впливом віджиму та значно під дією сапропелів з додаванням бішофіту: тривалість тіопенталового сну скорочується на 10, 15 та 23 % відповідно.

Визначені коливання показників метаболізму у здорових тварин під впливом сапропелів, їх віджимів та віджимів з додаванням бішофіту не виходили за межі фізіологічної норми і не викликали шкідливих чи токсичних явищ.

Таким чином, біологічна активність підвищується в ряду: природні сапропеліві пелоїди → розчин → розчин з бішофітом.

Отримані експериментальні дані щодо впливу сапропелів, їх віджимів та віджимів з додаванням бішофіту на організм здорових тварин свідчать, що при курсовому зовнішньому застосуванні сапропелів, їх віджимів та віджимів з додаванням бішофіту безпечні для організму і володіють біологічною активністю. Це дозволяє рекомендувати проведення подальших експериментальних досліджень щодо визначення корегуючої дії сапропелів, їх віджимів та віджимів з додаванням бішофіту в умовах відтворення патологічних станів у тварин.

Встановлені на цьому етапі досліджень особливості біологічної активності сапропелів, їх віджимів та віджимів з додаванням бішофіту дозволили визначити доцільність проведення подальших досліджень її впливу на організм шурів при наступних патологічних станах: експериментальному дексаметазоновому артрозі та хронічному емоційно - іммобілізаційному стресі, посиленому ситуаційними чинниками з метою встановлення наявності лікувальних властивостей [10].

За результатами досліджень отримано патент України на корисну модель та опубліковано інформаційний лист «Засіб для підвищення активності адаптаційних систем організму» [11, 12].

Обґрунтовано правомірність застосування отриманих преформованих засобів у лікувальній практиці та розширення сфери їх використання не тільки в санаторно-курортних, але й в оздоровчих закладах, СПА-салонах, амбулаторних та побутових умовах.

Результати прогнозової оцінки сапропелів Шацьких озер [13] полягають у наступному.

Сапропелі оз. Пісочне, Пулемецьке, Олешно, Прибіч не чинять суттєвого впливу на функціональний стан ЦНС шурів, сприяють розвитку відчуття комфорту у шурів та дещо підвищують вегетативні реакції; сапропелі оз. Світязь чинять заспокійливий вплив на ЦНС шурів, сприяють міорелаксації, покращують емоційний стан тварин.

Сапропелі оз. Пісочне не впливають на сечоутворювальну функцію нирок; сапропелі оз. Світязь стимулюють парціальні процеси у нирках без зміни величини добового діурезу; сапропелі оз. Пулемецьке та Прибіч стимулюють сечоутворення; сапропелі оз. Олешно гальмують сечоутворення; застосування усіх сапропелей сприяє зсуву реакції рН сечі у кислий бік.

Дію сапропелей оз. Пісочне, Світязь, Пулемецьке, Олешно та Прибіч при зовнішньому застосуванні спрямовано на часткову перебудову метаболічних процесів та інтенсифікацію жовчовивідної функції печінки.

Зовнішнє застосування сапропелів оз. Пісочне Світязь, Олешно та Прибіч викликає помірну фізіологічну відповідь з боку показників периферійної крові та імунної системи, що відповідає фізіологічній реакції на дію природного чинника; при застосуванні сапропелів оз. Пулемецьке у шурів спостерігається суттєва фізіологічна відповідь з боку периферійної крові та імунної системи (перерозподіл формених елементів крові; зниження відсотка загальних Т-лімфоцитів та підвищення рівню ГА).

Застосування сапропелів оз. Пісочне, Світязь, Пулемецьке, Олешно та Прибіч не викликає пошкоджень органів-цілей; мають місце ознаки збільшення функціональної активності слизової оболонки шлунку та підвищення активності ферментів окиснювально-відновлювальних реакцій.

Визначені коливання показників метаболізму у здорових лабораторних тварин під впливом досліджуваних сапропелей не виходили за межі фізіологічної норми і не викликали шкідливих чи токсичних явищ.

Таким чином, отримані експериментальні дані щодо вивчення впливу сапропелів озер Пісочне, Світязь, Пулемецьке та Прибіч на організм здорових тварин свідчать, що при курсовому зовнішньому застосуванні сапропелі безпечні для організму та володіють біологічною активністю, що дозволяє рекомендувати проведення подальших експериментальних досліджень щодо визначення корегуючої дії сапропелів в умовах відтворення патологічних станів у тварин.

Сапропелі оз. Олешно гальмують процеси сечоутворення, що обумовлює недоцільність їх використання у лікувальній практиці у хворих з патологією нирок.

Висновки

1. Слід звернути увагу на різкий дисонанс великої кількості різноманітного клінічного матеріалу щодо використання сапропелей, отриманого у радянські часи, з обмеженістю досліджень їх ефективності як бальнеологічного засобу, клінічних випробувань та відповідного впровадження в санаторно-курортну практику в сучасній Україні.

2. «М'яка», заспокійлива, седативна дія сапропелевих пелоїдів, особливо у комбінуванні із широко розповсюдженим в Україні бішофітом, відкриває величезні перспективи їх використання в надзвичайно широкому діапазоні категорій постраждалих осіб, серед яких слід особливо виділити бійців з передової на сході і хворих на постковідний психотичний синдром.

3. Сапропелі можуть значно підвищити ресурсний потенціал пелоїдолікування в Україні, оскільки станом на 1996 рік кількість їх розвіданих запасів складала 65 млн. т.

Перспективи досліджень

1. Масштабна державна політика із залучення інвестицій в цю важливу сферу економіки і медицини з акцентом на дослідження і вилучення із інших галузей (наприклад, аграрної) кондиційних для санаторно - курортного лікування та оздоровлення сапропелів.

2. Стандартизація сапропелів як лікувальних грязей (пелоїдів).

3. Виконання НДР за державним та госпрозрахунковим замовленням щодо клінічних випробувань сапропелів, враховуючи набутий клінічний досвід та результати доклінічних досліджень. Останні доцільно продовжити з метою оцінки ефективності сапропелів при моделюванні різних патологічних станів у лабораторних тварин. Це не виключає інвестиційно привабливого впровадження в санаторно-курортну практику сапропелів Шацьких озер та озера Волове.

4. Обґрунтування правомірності розширення сфери використання сапропелів та преформованих засобів на їх основі не тільки в санаторно-курортних, але й в оздоровчих закладах, СПА-салонах, амбулаторних та побутових умовах.

Література:

1. Лечебные грязи (пелоиды) Украины. Ч.1. Под общей редакцией М. В. Лободы, К. Д. Бабова, Т. А. Золотаревой. - К.: Куприянова, 2006. - 320 с.

2. Лечебные свойства сапропелей озера Молтаево Свердловское Областное Государственное Издательство, 1951. - 110 с.

3. Шефер Л. Г., Милютин Е. И., Орлов Н. В. Лечебное значение сапропелей озера Молтаево. В кн. Сапропели озера Молтаево. Свердловское Областное Государственное Издательство, 1951.- 186 с.

4. Елменкина З. И. Влияние сапропелевых грязей на функциональное состояние сердечно - сосудистой системы больных вибрационной болезнью (обоснование методики лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.08 – внутренние болезни: Ижевский государственный медицинский институт - Ижевск, 1973. - 26 с.

5. Иощенко С. Е. Влияние сапропеля на функциональное состояние митохондрий печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.34 – курортология и физиотерапия).- Одесский НИИ курортологии,- 1985, 22 с.

6. Терехина Н. А., Зорин М. Г., Терехин Г. А. Влияние сапропелевых грязей на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты при остром отравлении карбофосом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2001. - № 1. - С. 6–8.

7. Кочергин Ю. В. Система применения природных лечебных факторов Урала у детей с экологически отягощенными заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей: Автореф. дис. ... доктора мед. наук: (14.00.51 – Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия). - ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий». - Москва, 2009. - 47 с.

8. Грязелечение и питьевое применение минеральной воды при заболеваниях гепатобилиарной системы у детей в различных экологических условиях / Ю. В. Кочергини // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2009. - № 1. - С. 33 – 37.

9. Оцінка фізико-хімічного складу, мікробіологічних властивостей та біологічної активності сапропелевих пелоїдів озера Волове Вишгородського району Київської області / О. М. Нікіпелова // Медична реабілітація, курортологія і фізіотерапія.- 2016. - №4. - С. 39-42.

10. Звіт про НДР «Обґрунтування перспективності використання у лікувальній практиці преформованих засобів на основі пелоїдів різного генезу». Етап 1. «Дослідження сапропелевих пелоїдів та їх розчинів, отриманих методом віджиму, та у сполученні із бішофітом». № ДР 0116u004764. – Одеса, 2016. - 122 с.

11. Засіб для підвищення активності адаптаційних систем організму Патент UA 117825 u, МПК (2017.01). О. М. Нікіпелова та ін. Заявл. 24.01.2017; Опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13. 4 с. №88912. Зареєстровано в Державному реєстрі на корисні моделі 10.07.2017 р.

12. Засіб для підвищення активності адаптаційних систем організму / О. М. Нікіпелова // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №242-2018. - Київ.- 4 с.

13. Звіт про НДР «Виявлення природних лікувальних ресурсів на території рекреаційної зони Шацьких озер та їх прогнозна оцінка». № ДР 0117U003951. – Одеса, 2017.- 83 с.

14. Мокієнко А. В. Сапропелі як перспективний засіб лікування і оздоровлення. - Одеса : Фенікс, 2021. - 236 с.

15. Shmakova I. P., Shapovalova H. A., Mokienko A. B., Badiuk N. S., Babienko V. V., Gushcha S. G. Mineral waters as a part of sanatorium - resort rehabilitation for children in remission of oncological diseases / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 156-162.

16. Mokienko A. V., Shmakova I. P., Shapovalova G. A., Vatan M. M., Sheikh D. Kh., Badiuk N. S., Babienko V. V. Healing effect of sapropel mud (Peloids) / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 699-706.

References:

1. Medicinal mud (peloids) of Ukraine. Part 1. Under the general editorship of M. V. Loboda, K. D. Babov, T. A. Zolotareva. - K.: Kupriyanova, 2006. -- 320 p.
2. Healing properties of sapropels of Lake Moltaevo Sverdlovsk Regional State Publishing House, 1951. - 110 p.
3. Shefer L. G., Milyutina E. I., Orlov N. V. Therapeutic value of sapropels from Lake Moltaevo. In the book. Sapropeli of Lake Moltaevo. Sverdlovsk Regional State Publishing House, 1951.- 186 p.
4. Elmenkina ZI Influence of sapropel mud on the functional state of the cardiovascular system of patients with vibration disease (substantiation of treatment methods): Author's abstract. dis. ... Cand. honey. sciences. 14.00.08 - internal diseases: Izhevsk State Medical Institute - Izhevsk, 1973. - 26 p.
5. Ioshchenko SE Influence of sapropel on the functional state of liver mitochondria: Author's abstract. dis. ... Cand. honey. Sciences (14.00.34 - balneology and physiotherapy) . - Odessa Research Institute of balneology, - 1985, 22 p.
6. Terekhina NA, Zorin MG, Terekhin GA Influence of sapropel mud on indicators of oxidative stress and antioxidant protection in acute poisoning with carbophos // Pathological physiology and experimental therapy. - 2001. - No. 1. - P. 6–8.
7. Kochergin Yu. V. System of application of natural healing factors of the Urals in children with ecologically burdened diseases of the gallbladder and biliary tract: Author's abstract. dis. ... doctor honey. Sciences: (14.00.51 - Restorative medicine, physiotherapy exercises and sports medicine, balneology and physiotherapy). - FGUN "Yekaterinburg Medical Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers". - Moscow, 2009. -- 47 p.
8. Mud therapy and drinking use of mineral water for diseases of the hepatobiliary system in children in various environmental conditions / Yu. V. Kochergini // Physiotherapy, balneology and rehabilitation. - 2009. - No. 1. - P. 33 - 37.
9. Estimation of physicochemical composition, microbiological properties and biological activity of sapropel peloids of Lake Volove, Vyshhorod district, Kyiv region / OM Nikipelova // Medical rehabilitation, balneology and physiotherapy.- 2016. - №4. - P. 39-42.
10. Report on research "Justification of the prospects for the use in medical practice of preformed drugs based on peloids of different genesis." Stage 1. "Investigation of sapropel peloids and their solutions obtained by extraction, and in combination with bischofite." P DR 0116u004764. - Odessa, 2016. - 122 p.
11. Means for increasing the activity of the body's adaptation systems Patent RU 117825 u, IPC (2017.01). OM Nikipelov and others. Application 24.01.2017; Publ. 10.07.2017, Bull. № 13. 4 c. №88912. Registered in the State Register of Utility Models on July 10, 2017.
12. A means to increase the activity of adaptive systems of the body / OM Nikipelova // Information letter about innovations in the health care system №242-2018. - Kyiv.- 4 p.
13. Report on research and development "Identification of natural healing resources in the recreational area of Shatsk Lakes and their forecast assessment." № DR 0117U003951. - Odessa, 2017.- 83 p.
14. Mokienko AV Sapropel as a promising means of treatment and rehabilitation. - Odessa: Phoenix, 2021. - 236 p.
15. Shmakova I. P., Shapovalova H. A., Mokienko A. B., Badiuk N. S., Babienko V. V., Gushcha S. G. Mineral waters as a part of sanatorium - resort rehabilitation for children in remission of oncological diseases / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol.1 – 156-162.
16. Mokienko A. V., Shmakova I. P., Shapovalova G. A., Vatan M. M., Sheikh D. Kh., Badiuk N. S., Babienko V. V. Healing effect of sapropel mud (Peloids) / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 2 – 699-706.

Робота надійшла до редакції 22.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

Н. А. Мацегора, А. С. Зайцев, Я. В. Беседа, І. М. Смольська, О. Я. Лекан, О. Є. Шпота

**СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ
ОРГАНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛЮ ВМІСТУ СПЕЦИФІЧНИХ
КОМПОНЕНТІВ У ПОВІТРІ, ЩО ВИДИХАЮТЬ ПАЦІЄНТИ**
(огляд літератури)

Одеський Національний медичний університет

Matsegora N. A.: <https://orcid.org/0000-0002-1317-6190>

Zaitsev A. S.: <https://orcid.org/0000-0002-6467-5168>

Summary. Matsegora N. A., Zaitsev A. S., Beseda Ya. V., Smol'ska I. M., Lekan O. Ya., Shpota O. Ye. **MODERN METHODS OF DIAGNOSING DISEASES OF INTERNAL ORGANS BASED ON THE RESULTS OF MONITORING THE CONTENTS OF SPECIFIC COMPONENTS OF THE AIR EXHALED AIR.** – *Odessa National Medical University; e-mail: nmatsegora@ukr.net.* The introduction of invasive diagnostic methods in clinical settings is complemented by scientific searches for more accessible and informative non-invasive approaches. Among them are methods for assessing the patient's exhaled air using standardized methods and measuring equipment for analyzing this air. It has now become obvious that exhaled air is a complex analytical object, which consists of inorganic and organic substances, the contents of which are in a wide range from 1 ppm to 0.1 ppb. Currently, the following methods for analyzing exhaled air are used – gas chromatography with mass spectrometry, proton mass-spectrometry (PTR-MS), proton mass-spectrometry with a time-of-flight analyzer (PTR-TOF-MS), mass-spectrometry with seen ion fluxes (SIFT-MS), ion mobility spectrometry, diode laser absorption spectroscopy. **Purpose of the work:** to analyze the existing proven methods for monitoring the content of specific components in the exhaled air of patients for diagnosing diseases of internal organs with the aim of further introducing into the practice of accompanying patients with pulmonary tuberculosis complicated by bronchopulmonary pathologies and (or) pulmonary heart failure. **Materials and methods.** The analysis of literary sources published over the past five years and devoted to the diagnostic significance of the analysis of exhaled air by sick patients with pathology of the respiratory system and cardiopulmonary insufficiency has been carried out. **Results:** Analysis of exhaled air has a number of advantages: the procedure is non-invasive (it is necessary to breathe into the mask of the air sampling device), the analysis of the air sample lasts about 20 minutes, when developing the software, it is possible to obtain an automatic analysis of the research results, therefore this line of research deserves further development and research. According of modern studies and publications revealed insufficient information regarding the identification of pulmonary tuberculosis diseases complicated by obstructive bronchopulmonary or cardiovascular diseases. At the same time, there are no results of studies in comorbid pathology of the cardiorespiratory system, diagnosed on the basis of monitoring the content and dynamics of changes in the concentrations of specific components in the exhaled air of patients. **Conclusion.** The performed analysis of the existing proven methods for monitoring the content of specific components in the exhaled air of patients for diagnosing diseases of internal organs indicates the need for further research in terms of studying and developing new methods for monitoring the content of specific components in the exhaled air of patients.

Key words: diagnosis, pulmonary tuberculosis, exhaled air.

Реферат. Мацегора Н. А., Зайцев А. С., Беседа Я. В., Смольская И. М., Лекан О. Я., Шпота О. Е. **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КОНТРОЛЯ СОДЕРЖАНИЙ СПЕЦИФИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА.** Внедрение в клинических условиях инвазивных методов диагностирования дополняются научными поисками более доступных и информативных неинвазивных подходов. Среди них – методы оценки выдыхаемого воздуха пациента с использованием стандартизированных методов и измерительной аппаратуры для анализов этого воздуха. Сейчас стало очевидным, что выдыхаемый воздух – сложный аналитический объект, который состоит из неорганических и органических веществ, содержания которых находятся в широких пределах – от 1 ppm до 0,1 ppb. В настоящее время используются такие методы анализа выдыхаемого воздуха – газовая хроматография с масс-спектрометрией, протонная масс-спектрометрия (PTR-MS), протонная мас-спектрометрия с времяпролетным анализатором (PTR-TOF-MS), масс-спектрометрия с выделенными ионными потоками (SIFT-MS), спектрометрия ионной подвижности, диодная лазерная спектроскопия поглощения. **Цель работы:** выполнить анализ существующих апробированных методов контроля содержания специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов для диагностирования заболеваний внутренних органов с целью дальнейшего внедрения в практику сопровождения больных туберкулезом легких, осложненным бронхолегочной паталогий и (или) легочно-сердечной недостаточностью. **Материалы и методы.** Выполнен анализ литературных источников, напечатанных за последние пять лет и посвященных диагностической значимости анализа выдыхаемого воздуха больными пациентами при паталогии органов дыхания и сердечно-легочной недостаточностью. **Результаты:** Анализ выдыхаемого воздуха имеет ряд преимуществ: процедура неинвазивная (необходимо дышать в маску воздухоотборного устройства), анализ пробы воздуха продолжается примерно 20 минут, при разработке программного обеспечения возможно получение автоматического анализа результатов исследования, поэтому это направление исследований заслуживает дальнейшего развития и исследования. По данным современных исследований и публикаций выявлено недостаточно информации относительно идентификации заболеваний туберкулезом легких, осложненных обструктивными бронхолегочными или сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом отсутствуют результаты исследований при коморбидной патологии кардиореспираторной системы, диагностированной на основе контроля содержания и динамики изменения концентраций специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов. **Вывод.** Проведенный анализ существующих апробированных методов контроля содержания специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов для диагностирования заболеваний внутренних органов указывает на необходимость выполнения дальнейших исследований в части изучения и разработки новых методов контроля содержания специфических компонентов в выдыхаемом воздухе пациентов.

Ключевые слова: диагностика, туберкулез легких, выдыхаемый воздух.

Реферат. Мацегора Н. А., Зайцев А. С., Беседа Я. В., Смольська І. М., Лекан О. Я., Шпота О. Є. **СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛЮ ВМІСТУ СПЕЦИФІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ У ПОВІТРІ, ЩО ВИДИХАЮТЬ ПАЦІЄНТИ.** Впровадження в клінічних умовах інвазивних методів діагностики доповнюється науковими пошуками більш доступних та інформативних неінвазивних підходів. Серед них – методи оцінки повітря, що видихається, завдяки створенню стандартизованої апаратури для його аналізу. Зараз стало очевидним, що повітря, яке видихається – складний аналітичний об'єкт, що включає неорганічні та органічні речовини, вміст яких коливається в широких межах – від 1 ppm до 0,1 ppb. В даний час використовують такі методи аналізу – газова хроматографія з мас-спектрометрією, протонна мас-спектрометрія (PTR-MS), протонна мас-спектрометрія з часопротітним аналізатором (PTR-TOF-MS), мас-спектрометрія з виділеними іонними потоками (SIFT-MS), спектрометрія іонної рухливості, діодна лазерна спектроскопія поглинання. **Мета роботи:** провести аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають

пацієнти, для діагностування захворювань внутрішніх органів з метою подальшого впровадження в практику ведення хворих на туберкульоз, ускладнений на бронхолегеневу патологію та/або легенево-серцеву недостатність. **Матеріал та методи.** Проведений аналіз літературних джерел, надрукованих за останні п'ять років та присвячених діагностичній значимості аналізу повітря, що видихається хворими при патології органів дихання та легенево-серцевої недостатності. **Результати:** Аналіз повітря, що видихається, має ряд переваг: процедура неінвазивна (потрібно подихати в маску повітрязабірника), аналіз проби повітря займає близько 20 хв, при розробці програмного забезпечення можливе отримання автоматичного аналізу результатів дослідження, тому цей напрямок заслуговує на подальші дослідження. За даними сучасних досліджень та публікацій виявлено обмаль інформації стосовно ідентифікації захворювання на туберкульоз легень, яке ускладнене обструктивними бронхолегеневими або серцево-судинними захворюваннями, та зовсім немає результатів дослідження при коморбідній патології кардіореспіраторної системи, діагностованої на підставі контролю вмісту та динаміки змінення концентрацій специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти. **Висновок.** Проведений аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти, для діагностики захворювань внутрішніх органів вказує на необхідність виконання подальших досліджень у частині вивчення та розробки нових методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти.

Ключові слова: діагностування, туберкульоз легень, видихуване повітря.

Актуальність. Впровадження в клінічних умовах інвазивних методів діагностики доповнюється науковими пошуками більш доступних та інформативних неінвазивних підходів. Серед них – методи оцінки повітря, що видихається, завдяки створенню стандартизованої апаратури для його аналізу. Раніше оцінка повітря, що видихається, переважно базувалася на класичних дослідженнях фізіологів, що сприяло розумінню ролі O_2 і CO_2 при диханні, їх взаємозв'язку з гемодинамікою. Зараз стало очевидним: повітря, що видихається – складний аналітичний об'єкт, що включає неорганічні та органічні речовини, вміст яких коливається в широких межах. Концентрація газів (в тому числі в повітрі, що видихається) вимірюється в ppm (part per million, частка на 1 млн, 10^{-6}), ppb (part per billion, частка на мільярд, 10^{-9}), ppt (part per trillion, частка на трильйон, 10^{-12}). В даний час використовують такі методи аналізу [2, 13] – газова хроматографія з мас-спектрометрією, протонна мас-спектрометрія (PTR-MS), протонна мас-спектрометрія з часопролітним аналізатором (PTR-TOF-MS), мас-спектрометрія з виділеними іонними потоками (SIFT-MS) [5], спектрометрія іонної рухливості [2], діодна лазерна спектроскопія поглинання [2].

Видихнуте повітря – це складне середовище за вмістом і концентрацією видихнутих метаболітів і компонентів, спектр яких змінюється при ряді захворювань [3, 4, 8]. При різних нозологіях можна активно впроваджувати оцінку повітря, що видихається, навіть при найбільш важких ураженнях легень, наприклад при респіраторному дистрес-синдромі. Повітря, що видихається, може піддаватися аналізу за складом газової фази і за концентраціями розчинних метаболітів в вологі, що видихається при зборі конденсату повітря (КПВ) [1].

Повітря, що видихається, являє собою складну газову суміш, яка містить крім атмосферних газів продукти основного обміну (CO_2 , H_2O), а також безліч газоподібних молекул в невеликій кількості, деякі з яких можна використовувати в якості біомаркерів. Серед молекул типу CO , NO , NO_2 , N_2O , NH_3 , H_2O_2 , C_2H_4 , C_2H_6 , CH_2O , CH_4 , CH_3OH , C_2H_5OH , CS_2 , H_2S , C_5H_{12} , NO_2OHS ті інші, концентрації яких в видиху знаходяться в діапазоні від 1 ppm до 0,1 ppb.

Для вирішення ряду завдань біомедичної діагностики запропоновані методи многокомпонентного спектрального аналізу повітря [2], що видихається, засновані на використанні перебудовання діодних лазерів. Показано, що одночасний лазерний спектральний аналіз пар CO і CO_2 , CO і N_2O в межах $4,7 \mu m$ може бути використаний для досліджень газообміну в дослідженнях з фізіології дихання і кардіоваскулярної діагностиці, що проводяться із застосуванням різних навантажувальних тестів, а також для вирішення

проблем анестезіології та безперервного моніторингу вентиляційно-перфузійної відносини. Одночасний аналіз NO і CO₂ коло 5,4 μm може бути корисний для контролю дихання при дослідженнях запальних процесів в дистальних відділах легких. Одночасне детектування NH₃, CO₂ і C₂H₄ коло 10,5 μm перспективно для досліджень загального обміну і основних метаболічних циклів. Наведено результати аналізу перспективних спектральних діапазонів і взаємного розташування аналітичних ліній в них. Експериментально продемонстровано можливість одночасного детектування декількох досліджуваних молекул в запропонованих спектральних областях, отримані лазерні спектри пропускання. Продemonстровано можливість застосування запропонованого підходу для аналізу мікроскладу повітря, що видихається.

При дослідженні мікроскладу повітря, що видихається, є актуальними розробка і застосування багатокомпонентних аналітичних систем. Одночасний аналіз змісту декількох газоподібних речовин дозволяє спостерігати кореляції в їх виділенні з повітрям, що видихається і досліджувати взаємозв'язок між різними фізіологічними і біохімічними процесами в організмі. Діагностика, яка спирається на багатокомпонентний газовий аналіз, може володіти великою вірогідністю, універсальністю, і дозволить проводити комплексні дослідження організму і розширити коло розв'язання медико-біологічних проблем [2]. Таким чином, виникає необхідність в їхньому постійному вдосконаленні та розробці нових методів аналізів компонентів повітря, що видихається, з урахуванням безперервного розвитку засобів вимірювальної техніки.

Мета роботи: провести аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти, для діагностування захворювань внутрішніх органів з метою подальшого впровадження в практику ведення хворих на туберкульоз, ускладнений на бронхолегеневу патологію та/або легенево-серцеву недостатність.

Матеріал та методи. Проведений аналіз літературних джерел, надрукованих за останні 5 років та присвячених діагностичній значимості аналізу повітря, що видихається хворими при патології органів дихання та легенево-серцевої недостатності.

Аналіз сучасних досліджень. Бронхолегеневі захворювання складають основний внесок в смертність від онкологічних захворювань [3]. У видихуваному повітрі таких хворих може бути виявлено підвищення концентрації бутанолу-1 і 3-гідрокси-2- бутанону, (це свідчить про посилення окислювальних процесів, характерних для раку легень). За допомогою методу газової хромато-мас-спектрометрії (ГХ-МС) і дискримінантного аналізу виявлені десятки летючих сполук, концентрація яких істотно змінювалася в залежності від захворювання. Відзначено, що при раку легень спостерігається підвищений вміст алканів, таких як гексан, метілпентан і похідні бензолу, стіріна, гептана, декана, циклопентана, октану, бутадиєн-циклогексана, гепатенала, нонана, ацетону, метілкетона, пропанолу. У представленій роботі розглядаються основні результати якісного і кількісного аналізу повітря, що видихають хворі на рак легень і здорові добровольці, отримані методом газової хроматографії. Це дозволяє проводити неінвазивну діагностику раку легень на ранніх стадіях серед обстежуваних за допомогою визначення летучих органічних сполук в повітрі. Концентрування летучих органічних сполук здійснювали з використанням твердофазної мікроекстракції.

В роботі [4] зіставлені дані про склад конденсату повітря, що видихається (КПВ) інтубованих новонароджених із вродженою пневмонією і лівосторонньою вродженою діафрагмальною грижею (ЛВДГ) для визначення специфічних протеомних і метаболічних профілів захворювань. Аналіз проб КПВ проводили з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії в поєднанні з тандемною мас-спектрометрією з високою роздільною здатністю. Розроблено пристрій для збору КПВ новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легень. Отримано протеоми і метаболоми КПВ інтубованих немовлят з вродженою пневмонією і ЛДВГ. У немовлят з пневмонією ідентифікували розширену групу імуноглобулінів (Ig) (Cluster of Ig alpha-1 chain C region, Ig J chain, Cluster of Ig mu chain C region, Ig kappa chain C region). Ig у дітей з пневмонією характеризувався більш високою нормалізованою сумарною інтенсивністю піків, а рівень нормалізованої сумарної інтенсивності піків деяких інших білків в групі пневмонії, навпаки,

виявився знижений (Dermcidin, Cystatin-A, Calmodulin-like protein-5) в порівнянні з таким у групі ЛВДГ.

В наступній праці [5] матеріалом для дослідження були сироватка крові та конденсат видихуваного повітря, зібрані в дітей віком 6-17 років. У досліджуваному матеріалі визначено склад амінокислот: лізин, гістидин, аргінін, аспарагінова кислота, треонін, серин, глутамінова кислота, гліцин, аланін, цистеїн, валін, метіонін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін та аміак. Діти з бронхіальною астмою були розподілені на групи залежно від початку нападів бронхообструкції, алергологічного анамнезу та тяжкості перебігу захворювання. У період обстеження всі хворі були в стадії клінічної ремісії. Доведено асоціацію обтяженого сімейного алергологічного анамнезу в дітей із бронхіальною астмою та концентрацією гліцину і метіоніну в сироватці крові. Виявлені зміни амінокислотного складу сироватки крові й конденсату видихуваного повітря вказують на виражений оксидантний стрес і специфічність амінокислотного обміну, яка характерна для дітей, хворих на бронхіальну астму. Це може бути додатковим прогностичним діагностичним критерієм бронхіальної астми. Аналіз проб виконано біохімічними методами.

При спостереженні хворих на «хронічне обструктивне захворювання легень» (ХОЗЛ) [6] наведені результати обстеження пацієнтів з діагнозом «ХОЗЛ, I стадія, категорія С». Вміст CO у повітрі, що видихається, визначався за допомогою газоаналізатора Smoke check CareFusion. Спірографія проведена на апараті Care Fusion UK 232 Ltd. Вивчення сатурації крові проводилося методом пульсоксиметрії. Парціальний тиск вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$) та кисню ($p\text{O}_2$) в венозній крові досліджено методом Аструпа. Виражені бронхообструктивні порушення виявлені в осіб, експонованих до промислових аерозолів, причому, у міру збільшення тривалості виробничого контакту з промисловими аерозолями у пацієнтів з ХОЗЛ формуються більш серйозні порушення газообміну.

ХОЗЛ має високу поширеність і є актуальною медико-соціальною і економічною проблемою. У статті [7] представлений огляд сучасних даних про методи скринінгу та біомаркерів, які відображають перебіг захворювання. Показана значимість пошуку нових методів скринінгу як у людей, що палять, так і піддаються впливу вторинного тютюнового диму.

У статті [8] розглядаються деякі речовини, вміст яких змінюється при серцево-судинних захворюваннях, такі як пентан, ізопрен, окис вуглецю і триметіламін. Сучасний розвиток технологій дозволяє перенести аналіз повітря, що видихається, з науково-дослідних лабораторій в клінічну практику. Автори стверджують, що з'явився новий інструмент для скринінгу різних серцево-судинних захворювань в режимі реального часу.

Легенева гіпертензія (ЛГ) являє собою клінічний синдром, який характеризується прогресуючим підвищенням легеневого судинного опору, що призводить до ремоделювання правого шлуночка, його недостатності і передчасної смерті пацієнтів. Рання діагностика і моніторинг прогресування захворювання мають вирішальне значення для прийняття рішень про необхідну терапію [9]. «Золотим стандартом» діагностики ЛГ є катетеризація правих відділів серця. Для моніторингу перебігу хвороби використовується оцінка систолічного тиску в легеневій артерії за допомогою трансторакальної ехокардіографії. На додаток до цього існує потреба в неінвазивних біомаркерах, що віддзеркалюють патологічні зміни в судинах легеневої артерії і дозволяють діагностувати ЛГ. В огляді [9] викладаються дані про такі біомаркери, як серединний фрагмент проадреномедуліна, карбоксикінцевий проендотелін-1, копептін, асиметричний діметіларгінін. Визначення біомаркерів, що мають діагностичну цінність для прогнозування тяжкості, прогресування ЛГ і відповіді на терапію, в простому аналізі крові або конденсаті повітря, що видихається, значно може понизити витрати на лікування і покращити ведення хворих на ЛГ.

В роботі [10] зазначено, що дослідження КПВ є неінвазивним методом діагностики захворювань органів дихання. Протеомний аналіз КПВ вважається перспективним методом діагностики, який дозволяє зрозуміти патологічні механізми і виявити різні фенотипи легеневих захворювань. Дослідниками виконано порівняльне вивчення білкового спектра КПВ у здорових добровольців і пацієнтів з ХОЗЛ, пневмонією та недрібноклітинному раку легень (НКРЛ), а також проведена оцінка можливості використання протеомного аналізу

КПВ для диференціальної діагностики цих захворювань. Обстежені особи з ХОЗЛ, позалікарняною пневмонією, НКРЛ і здорові некурящі добровольці. КПВ зібраний стандартизованим методом за допомогою апарату ECoScreen (Viasys Healthcare, Германия). Ліофілізовані і піддані гідролізу трипсином зразки КПВ проаналізовані за допомогою нанопоточної високоефективної рідинної хроматографії і тандемною мас-спектрометрії. Для пошуку та ідентифікації білків використані бази даних Mascot (Matrix Science, Великобританія) і IPI-human (version 3.82), що надані Європейським інститутом біоінформатики. При протеомному аналізі КПВ обстежених груп пацієнтів виявлено понад 300 різних білків, більшу частину яких складають цитоскелетний кератин I і II типів. Відзначено значно більш високий вміст деяких кератинів (5, 6 і 14) в зразках КПВ хворих НКРЛ в порівнянні з таким у здорових добровольців. У КПВ у здорових добровольців, а також у хворих на ХОЗЛ і пневмонією ідентифіковані дермідін, іммуноглобулін- α , киніноген, цитоплазматический актин, сироватковий альбумін, цинк- α -2-глікопротеїн. Високий вміст пероксиредоксина в КПВ у хворих на ХОЗЛ вказував на виражений окислювальний стрес. У зразках КПВ у пацієнтів з пневмонією виявлено високий рівень білків гострої фази запалення і гіпоксії (анексини A1 і A2, HSP90B, цистатини M і B, фрагменти колагенів і гістонів). В КПВ у хворих НКРЛ визначені β - і α -субодиниці гемоглобіну, ядерний убіквітіновий казеїн, POTEЕ, білки групи високої мобільності (HMG1 / HMGY), лактоферин. У зразках КПВ у здорових людей, хворих на ХОЗЛ, пневмонією та НКРЛ визначений характерний білковий спектр. Висновок авторів: визначення більшості виявлених білків може бути запропоновано для діагностики зазначених захворювань.

В огляді світового досвіду, присвяченого скринінгу раку легень з використанням сучасних методів діагностики [11], висвітлені результати міжнародних рандомізованих досліджень скринінгу раку легень з використанням цитологічного аналізу мокротиння та низькодозної комп'ютерної томографії. Особливу увагу приділено опису сучасних молекулярно-генетичних біомаркерів раку легень, таких як епігенетичні маркери, мікро-РНК, використання технології протеоміки, метаболоміки, дослідження мікробіома, біомаркерів з рідинної біопсії. Аналіз світової літератури підтвердив перспективність методів неінвазивної діагностики пухлинних процесів, заснованих на аналізі повітря, що видихається. Використання сучасних методів скринінгу дозволить домогтися поліпшення ефективності ранньої діагностики та лікування раку. Як неінвазивний метод діагностики раку може виступати «електронний ніс» - сукупність газових датчиків і певного методу обробки інформації.

КПВ відображає поліфункціональність легень, а також інтенсивність і порушення метаболічних реакцій [12]. Метою дослідження авторів було вивчення зміни ряду проміжних ліпідних і вуглеводних метаболітів, а також ферментів в КПВ і крові у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту (ХБ) і ХОЗЛ. КПВ збирався у 12 здорових добровольців, пацієнтів з ХБ і з легко-помірної і важкої ХОЗЛ (ХОЗЛ-1,2,3 відповідно). Вивчено в КПВ і крові вміст: загальних ліпідів (ЗЛ) і фосфоліпідів (ФЛ), вільного холестеролу (ВХ) і ефірів холестеролу (ЕХ), тригліцеридів (ТГ), вільних жирних кислот (ВЖК), аміаку (NH₃), молочної (МК), піровиноградної (ПВК), бурштинової (БК) і щавлево-оцтової (ЩОК) кислот, активність піруват-кінази (ПК) і аденілат-кінази (АК), а також поверхнево-активні властивості КПВ (ПАВ). У результатах рівень ЗЛ в КПВ був підвищений при ХБ і ХОЗЛ-1,2 при порівнянні з контролем, а при ХОЗЛ-3 знижувався до контрольних величин. ТГ в КПВ статистично значимо підвищувалися при ХОЗЛ-1,2 на 18 % в порівнянні з контролем, а ВЖК знижувалися при ХОЗЛ-1,2,3 на 19 % щодо контролю. Зміст ФЛ і аміаку в КПВ було підвищено в усіх досліджуваних групах пацієнтів без суттєвої різниці між ними. БК в КПВ і крові перевищила контроль майже в 5 разів, тоді як активність АК в КПВ і крові була знижена в 1,3 рази в порівнянні з контролем. Зміни вищезазначених метаболітів і ферментів частіше виявлялися в КПВ і рідше в крові і прямо не корелювали зі ступенем тяжкості ХОЗЛ (виключаючи динаміку ПАВ).

В роботі [13] зазначено, що актуальним завданням медицини є розробка неінвазивних методик діагностики та визначення ризику різних захворювань. Приділяється велика увага можливостям аналізу повітря, що видихається для діагностики різних захворювань – ракових, гастроентерологічних, цукрового діабету та інших. Можливості

такого аналізу визначено широким набором видихуваних людиною летючих органічних сполук. Інтерес до розробки неінвазивних методик діагностики захворювань за аналізом повітря, що видихається людиною, ініціює створення простих в обігу і портативних газових аналізаторів для масового обстеження пацієнтів у позалабораторних умовах. У статті викладено задовольняючий цим вимогам газохроматографічний метод експресного аналізу повітря, що видихається з автоматизованом градуйованим парофазним джерелом концентрації. Обговорюється методика отримання парофазної градуйованої концентрації парів ацетону на рівні 10^{-10} г/см³. Блок градуювання вбудований в газовий хроматограф (ГХ), його програмне керування забезпечує автоматизацію градуювання ГХ. Оригінальна схема пробовідбірною пристрою (ПП) забезпечує багатократне введення проби з разового видиху людини і повністю аналогічне введення градуйованої повітряної суміші в ГХ для зменшення похибок градуювання. Структура програмного забезпечення (ПЗ) реалізована в термінах, зручних для практики хіміка-аналітика. Це забезпечує аналіз повітря, що видихається в режимі реального часу в присутності пацієнта. Проілюстрована можливість диференціювання пацієнтів з порушення метаболізму в організмі людини по експресному аналізу повітря, що видихається запропонованим газохроматографічним методом з автоматизованим градуюванням.

В роботах [14-17] викладено методи аналізу повітря, що видихається і конденсату з нього, виконані при діагностуванні захворювань органів дихання. Зазначено, що ХОЗЛ характеризується запаленням дихальних шляхів і прогресуючим обмеженням повітряного потоку. Використання місцевих або системних біомаркерів на додаток до функціональних і рентгенологічних маркерів може дати уявлення про патофізіологічні механізми ХОЗЛ, допомогти у визначенні різних фенотипів захворювання і довгострокових прогнозів. У статті наводяться дані літератури та власні результати з аналізу різних біомаркерів, які можна використовувати як для діагностики, так і для оцінки тяжкості перебігу та моніторингу ефективності лікування ХОЗЛ.

В наступній роботі [18] вивчена можливість визначення летючих органічних сполук, які містяться в повітрі, що видихається, шляхом їх концентрування в сорбційних трубках, при двухстадійній термодесорбції і визначення методом газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором на різних хроматографічних колонках. Встановлено, що оптимальним для концентрування є сорбент Tenax TA, а найбільша ефективність розділення досягається на колонці типу PLOT CP-Porabond-Q. Концентрування аналітів без втрат досягнуто при пропущенні через сорбент 0,5 дм³ проби зі швидкістю 200 мл/хв.

Заслужують на увагу дані роботи [19], в якій проаналізовано результат лікування хворих на помірно поширений деструктивний лікарсько-стійкий туберкульоз легень в різних варіаціях терапії, з яких в 30 випадках застосовувалося місцеве озонування з вимірюванням концентрацій озону в повітрі. Отримані дані констатують позитивний вплив на лікування туберкульозу легень озono-повітряною сумішшю, що вводиться в плевральну порожнину систематично в пропонованій концентрації, а також відсутність істотних побічних ефектів.

Запропоновано для впровадження візуально-колеристичний метод індикації NH₃ у повітрі, що видихається, і пристрій для його реалізації [20]. Описується пристрій для проведення аналізу. Пристрій може бути застосовано для скринінгу хворих з підозрою наявності у них бактерії *Helicobacter pylori* для використання «уреазного тесту».

Для експресного аналізу повітря, що видихається, на газовому хроматографі (ГХ) ЕХО-В-ФІД розроблено автодозуючий пробовідбірний пристрій (ПП) [21]. Основні функції ПП: аналіз і градуювання ГХ. Всі етапи виконуються в певному процедурному порядку по команді з ПК. Для підвищення точності градуювання проба параацетону вводиться в ГХ аналогічно схемі введення проби повітря, що видихається.

Вивчено вплив куріння на повітря, що видихається хворими на ХОЗЛ і бронхіальну астму (БА), із застосуванням оптико-акустичної спектроскопії [22]. Проведено аналіз спектрів поглинання повітря, що видихається (СППВ) у здорових добровольців і хворих на ХОЗЛ і БА за допомогою лазерного оптико-акустичного газоаналізатора ІЛРА-1 на основі СО₂-лазера. Для оцінки результатів автори використовували методику, засновану на обчисленні інтегральної оцінки (ІО) стану об'єкта. Порівняння ІВ СППВ хворих на ХОЗЛ і

некурящих здорових осіб показало, що в діапазоні довжин хвиль, відповідній гілці 10R генерації CO₂-лазера, реєструються спектри сполук, утворення яких пов'язане з курінням. Отримано дані про відмінність повітря, що видихається в хворих БА як курців, так і некурців здорових осіб. На основі розрахунків отримані порогові значення ІВ СППВ в діапазоні довжин хвиль, відповідній гілці 10R генерації CO₂-лазера, які дозволяють відрізняти некурящих здорових осіб від хворих БА та ХОЗЛ в 94 % і 89 % випадках відповідно. Підтверджено, що куріння суттєво впливає на склад повітря, що видихається здоровими особами. Показано, що використання референтної групи, сформованої з некурящих здорових осіб, дозволяє підвищити точність виявлення ХОЗЛ і БА методом оптико-акустичної спектроскопії.

В роботі [23] оптимізовані процедури збору, підготовки і зберігання проб повітря, що видихається, а також умови визначення летучих органічних сполук у видихуваному повітрі методом газової хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ-МС), наявність або зміни концентрації, що може бути викликано раком легенів. Схема аналізу включає групове адсорбційне концентрування з наступною термодесорбцією і визначенням аналітов методом ГХ-МС. Визначено умови та терміни зберігання зразків в мішках і адсорбційних трубках. Для концентрування видихуваних компонентів повітря використовували гідрофобні адсорбенти (PorapakTMMP, PorapakTMQ и Tenax[®]TA) і три розділи пробірки, що містять Tenax[®]GR, CarboxackTMB, і Carbosieve[®]S-III. Оптимізовано умови концентрування летучих органічних сполук (обсяг і швидкість аспірації, час і температура термодесорбції). Виявлено основні летючі органічні сполуки в повітрі, що видихається в умовно здорових добровольців, і оцінені їх концентрації.

В наступних роботах наведені можливості аналізу повітря, що видихається, за допомогою протонної мас-спектрометрії в діагностиці хронічної серцевої недостатності (ХСН) із збереженою [24] та порушеною [25] фракцією викиду (ФВ). З жовтня 2014 року по квітень 2016 року в дослідження включені 38 пацієнтів з ознаками ХСН і нормальною ФВ лівого шлуночка (більше 50 %). Всім пацієнтам проводили аналіз повітря, що видихається за допомогою протонної мас-спектрометрії (PTR-MS), а також визначали рівень копептіна в крові. Діагноз ХСН верифікований за допомогою визначення рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП). З 38 пацієнтів у 13 діагноз ХСН не підтвердився. При порівнянні двох груп пацієнтів з ХСН і без неї встановлено, що частота фібриляції передсердь (ФП) вище у пацієнтів з ХСН ($p=0,034$), рівень копептіна ($p=0,014$) і ацетону ($p=0,023$) в повітрі, що видихається, був достовірно вище у пацієнтів з ХСН. Також виявлені достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією ацетону в повітрі, що видихається, і МНУП, систолічним тиском в легеневій артерії і рівнем копептіна. Рівень концентрації ацетону у повітрі, що видихається, може бути перспективним неінвазивним методом діагностики серцевої недостатності.

Метод біоімпедансної спектроскопії може застосовуватися для виявлення початкових проявів ХСН у хворих ХСН ФК I-II [26]. Цей неінвазивний метод дозволяє виявити приховану ХСН по показникам біоімпеданса торсу, ніг і ФУ, проаналізувати характер і ступінь порушень водного балансу організму. Оцінка динаміки показників водного балансу може застосовуватися і на тлі проведеної комплексної терапії. В якості критерію оцінки ймовірності розвитку несприятливих віддалених результатів у хворих на серцево-судинними захворюваннями може застосовуватися порогове значення показника ФУ $\leq 4,2^\circ$, що володіє 77 % чутливістю і 81 % специфічністю.

Таким чином, аналіз вивчених джерел дозволив зробити наступні **висновки**:

1. Аналіз повітря, що видихається, має ряд переваг: процедура неінвазивна (потрібно подихати в маску повітрязбірника), аналіз проби повітря займає близько 20 хв, при розробці програмного забезпечення можливе отримання автоматичного аналізу результатів дослідження, тому цей напрямок заслуговує на подальші дослідження.
2. За аналізом сучасних досліджень та публікацій виявлено обмаль інформації стосовно ідентифікації захворювання на туберкульоз легенів, яке ускладнене обструктивними бронхолегеневими або серцево-судинними захворюваннями, та зовсім немає результатів дослідження при коморбідній патології кардіореспіраторної системи,

діагностованої на підставі контролю вмісту та динаміки змінення концентрацій специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти.

3. Проведений аналіз існуючих апробованих методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти, для діагностики захворювань внутрішніх органів вказує на необхідність виконання подальших досліджень у частині вивчення та розробки нових методів контролю вмісту специфічних компонентів у повітрі, що видихають пацієнти.

Література:

1. Яковлев О.А. Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха – аспекты диагностики и контроль эффективности фармакотерапии // Рациональная фармакотерапия. – 2017. – № 4 (45). – С. 64-69.

2. Степанов Е.В., Касоев С.Г. Многокомпонентный анализ биомаркеров в выдыхаемом воздухе методами диодной лазерной спектроскопии // Оптика и спектроскопия. – 2019. – Т. 126 (6). – С. 810-819.

3. Скоморощенко В.И., Пенкова О.В., Кистенев Ю.В., Борисов А.В. Выявление наиболее специфичных летучих метаболитов методом газовой хроматографии в пробах выдыхаемого воздуха больных раком легких и здоровых добровольцев // Вестник Томского государственного университета. Химия. – 2017. – № 7. – С. 45–54.

4. Кононихин А. С., Рындин А. Ю., Федорченко К. Ю., Буров А. А., Ионов О. В., Франкевич В. Е., Рюмина И. И. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха как метод дифференциальной диагностики патологий дыхательной системы новорожденных // Гинекология. Эндокринология. – 2017. – № 3 (132). – С. 31-36.

5. Антипкін Ю. Г., Чумаченко Н. Г. Амінокислотний склад сироватки крові та конденсату видихуваного повітря у дітей з бронхіальною астмою // Перинатологія і педіатрія. – 2017. – 4 (72). – С. 99-105.

6. Ерихова С. М., Шпагина Л. А., Паначева Л. А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – 32 (4). – С. 47-52.

7. Шевцова В.И., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 4. – С. 47-52.

8. Быкова А.А., Малиновская Л.К., Чомахидзе П.Ш., Трушина О.В., Шалтаева Ю.Р., Беяков В.В., Головин А.В., Першенков В.С., Сыркин А.Л., Бетелин В.Б., Копылов Ф.Ю. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2019. – 59 (7). – С. 61-67.

9. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Новые биомаркеры легочной гипертензии // Кардиология. – 2019. – 59(7). – С. 84-94.

10. Анаев Э.Х., Федорченко К.Ю., Кушаева М.Э., А.М. Рябоконь, А.С. Кононихин, В.В. Бармин, О.В. Пикин, И.А. Попов, Е.Н. Николаев, С.Д. Варфоломеев, А.Г. Чучалин. Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха // Пульмонология. – 2017. – 27 (2). – С. 187–197.

11. Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – 19 (4). – С. 112–122.

12. Макаревич А.И. Изменения уровней липидных и углеводных метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха и крови при обострении хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких // Практикующий лікар. – 2018. – (4). – С. 30-36.

13. Малышева А.О., Балдин М.Н., Грузнов В.М., Блинова Л.В. Внелабораторный экспрессный газохроматографический способ анализа выдыхаемого человеком воздуха с автоматизированной градуировкой // Аналитика и контроль. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 177-185.

14. Velzena P.P., Brinkmana H. H., Knobelb J. W., Bergc R.K., Jonkers R.E., Loijmansd J., Prinse M., Sterk P.J. Exhaled Breath Profiles Before, During and After Exacerbation of COPD: A Prospective Follow-Up Study. Journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2019; V. 16;

15. Pouline M.O., Brinkman P., Slingers G., Koppen G., Maas A., Joris J. R., Schnabel R., Bergmans D.C., Raes M., Goodacre R., Fowler S. J., Schultz M.J., Bos L.D. Exhaled breath metabolomics reveals a pathogen-specific response in a rat pneumonia model for two human pathogenic bacteria: a proof-of-concept study. *Am. J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316: L751–L756.

16. Aroutiounian V.M. Microelectronic Gas sensors for Non-invasive Analysis of Exhaled Gases // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology.* – 2019. – Vol.11 Iss. 3 No: 544, p. 1-7.

17. Анаев Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легки // *Практическая пульмонология.* – 2018. – № 1. – С. 26-32.

18. Гашимова Э. М., Темердашев А. З., Порханов В. А., Поляков И. С., Перунов Д. В., Азарян А. А., Дмитриева Е. В. Оценка возможности газохроматографического определения летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе для неинвазивной диагностики рака легких // *Журнал аналитической химии.* – 2019. – Т. 74. – № 5. – С. 365–372.

19. Черкасов М.Ф., Кротов Ю.П., Саенко С.С. Перспективы применения газовых озоновоздушных смесей в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – № 3. – С. 104-107.

20. Раимкулова Ч.А., Аронбаев С.Д., Аронбаев Д.М. Визуально-колористический метод индикации аммиака в выдыхаемом воздухе и устройство для его реализации // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* – 2020. – № 7 (73). – С. 40-42. RL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/9839>

21. Малышева А.О., Балдин М.Н., Грузнов В.М. Экспрессный on-line анализ выдыхаемого воздуха на газовом хроматографе «ЭХО-В-ФИД». V Всероссийский симпозиум «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием (г. Краснодар, 07-13 октября): Тезисы. – 2018. – С. 155.

22. Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю. Оценка влияния курения на состав выдыхаемого воздуха пациентов с бронхолегочными заболеваниями с применением оптико-акустический спектроскопии // *Терапевтический архив.* – 2017. – (3). – С. 34-37.

23. Горбунов И.С., Губаль А.Р., Ганеев А.А., Родинков О.В., Карцова Л.А., Бессонова Е.А., Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Краева Л.А. Оптимизация условий анализа выдыхаемого воздуха методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии для неинвазивной диагностики рака легких // *Журнал аналитической химии.* – 2019. – (74). – С. 1148-1158.

24. Малиновская Л.К., Чомахидзе П.Ш., Быкова А.А., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Головин А.В., Першенков В.С., Сыркин А.Л., Бетелин В.Б., Копылов Ф.Ю. Протонная масс-спектрометрия выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2018. – Т. 11. – № 6. – С. 45-51.

25. Быкова А. А., Малиновская Л. К., Трушина О. В., Чомахидзе П. Ш., Шалтаева Ю. Р., Прошляков А. Ю., Сердитенко Е. В., Сыркин А. Л., Бетелин В. Б., Копылов Ф. Ю. Анализ выдыхаемого воздуха в диагностике хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2019. – 12 (6). – С. 568-576. <https://doi.org/10.17116/kardio201912061568>

26. Азаракш А. Х., Иванов Г. Г., Буланова Н. А., Стажадзе Л. Л., Николаева М. В., Востриков В. А. Современные методы диагностики субклинических проявлений хронической сердечной недостаточности // *Медицинские новости Грузии.* – 2017. – № 3 (264). – С. 66-72.

References:

1. Yakovlev O.A. Exhaled air condensate markers – aspects of diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy // *Rational Pharmacotherapy.* - 2017. – No. 4 (45). – P. 64-69.

2. Stepanov E.V., Kasoev S.G. Multicomponent analysis of biomarkers in exhaled air by diode laser spectroscopy // *Optics and Spectroscopy.* – 2019. – Т. 126 (6). – P. 810-819.

3. Skomoroshchenko V.I., Penkova O.V., Kistenev Yu.V., Borisov A.V. Identification of

- the most specific volatile metabolites by gas chromatography in samples of exhaled air from patients with lung cancer and healthy volunteers // *Bulletin of the Tomsk State University. Chemistry.* – 2017. – No. 7. – P. 45-54.
4. Kononikhin A.S., Ryndin A. Yu., Fedorchenko K. Yu., Burov A. A., Ionov O. V., Frankevich V. E., Ryumina I. I. Analysis of exhaled air condensate as a method of differential diagnosis of pathologies respiratory system of newborns // *Gynecology. Endocrinologists.* – 2017. – No. 3 (132). – P. 31-36.
 5. Antipkin Yu. G., Chumachenko NG Amino acid composition of blood serum and exhaled air condensate in children with bronchial asthma // *Perinatology and Pediatrics.* – 2017. – 4 (72). – P. 99-105.
 6. Erikhova S.M., Shpagina L.A., Panacheva L.A. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease under the influence of industrial aerosols // *Siberian Medical Journal.* – 2017. – 32 (4). – P. 47-52.
 7. Shevtsova V.I., Zuikova A.A., Pashkov A.N. Early detection of chronic obstructive pulmonary disease – a vector for biomarkers // *Archives of Internal Medicine.* – 2016. – No. 4. – P. 47-52.
 8. Bykova A.A., Malinovskaya L.K., Chomakhidze P.Sh., Trushina O.V., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Pershenkov V.S., Syrkin A .L., Betelin V.B., Kopylov F.Yu. Analysis of exhaled air in the diagnosis of cardiovascular diseases // *Cardiology.* – 2019. – 59 (7). – P. 61-67.
 9. Gainitdinova V.V., Avdeev S.N. New biomarkers of pulmonary hypertension // *Cardiology.* – 2019. – 59 (7). – P. 84-94.
 10. Anaev E.Kh., Fedorchenko K.Yu., Kushaeva M.E., A.M. Ryabokon, A.S. Kononikhin, V.V. Barmin, O.V. Pikin, I.A. Popov, E.N. Nikolaev, S.D. Varfolomeev, A.G. Chuchalin. Diagnostics of lung diseases based on proteomic analysis of exhaled air condensate // *Pulmonology.* – 2017. – 27 (2). – P. 187-197.
 11. Rodionov E.O., Tuzikov S.A., Miller S.V., Kulbakin D.E., Chernov V.I. Methods for early diagnosis of lung cancer (literature review) // *Siberian Journal of Oncology.* – 2020. – 19 (4). – P. 112-122.
 12. Makarevich A.I. Changes in the levels of lipid and carbohydrate metabolites in the condensate of exhaled air and blood during exacerbation of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // *Practical doctor.* – 2018. – (4). – P. 30-36.
 13. Malysheva A.O., Baldin M.N., Gruznov V.M., Blinova L.V. Out-of-laboratory express gas chromatographic method for analyzing human exhaled air with automated calibration // *Analytics and Control.* – 2018. – T. 22. – No. 2. – P. 177-185.
 14. Velzena P.P., Brinkmana H. H., Knobelb J. W., Bergc R.K., Jonkers R.E., Loijmansd, J., Prinse M., Sterk P.J. Exhaled Breath Profiles Before, During and After Exacerbation of COPD: A Prospective Follow-Up Study. *Journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2019; V. 16; NOS. 5–6: 330–337.
 15. Pouline M.O., Brinkman P., Slingers G., Koppen G., Maas A., Joris J. R., Schnabel R., Bergmans D.C., Raes M., Goodacre R., Fowler S. J., Schultz M.J., Bos L.D. Exhaled breath metabolomics reveals a pathogen-specific response in a rat pneumonia model for two human pathogenic bacteria: a proof-of-concept study. *Am. J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316: L751–L756.
 16. Aroutiounian V.M. Microelectronic Gas sensors for Non-invasive Analysis of Exhaled Gases. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology.* 2019; Vol.11; Iss. 3; No: 544, p. 1-7.
 17. Anaev E.Kh. Biological markers in chronic obstructive pulmonary disease // *Practical Pulmonology.* – 2018. – No. 1. – P. 26-32.
 18. Gashimova E.M., Temerdashev A.Z., Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Perunov D.V., Azaryan A.A., Dmitrieva E.V. air for non-invasive diagnosis of lung cancer // *Journal of Analytical Chemistry.* – 2019. – T. 74. – No. 5. – P. 365–372.
 19. Cherkasov M.F., Krotov Yu.P., Saenko S.S. Prospects for the use of gas ozone-air mixtures in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis // *Medical Bulletin of the South of Russia.* – 2016. – No. 3. – P. 104-107.

20. Raimkulova Ch.A., Aronbaev S.D., Aronbaev D.M. Visual-coloristic method for indicating ammonia in exhaled air and a device for its implementation // *Universum: Chemistry and Biology: electronic scientific journal*. – 2020. – No. 7 (73). – P. 40-42. URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/9839>

21. Malysheva A.O., Baldin M.N., Gruznov V.M. Express on-line analysis of exhaled air on the «ECHO-V-FID» gas chromatograph. V All-Russian Symposium «Separation and Concentration in Analytical Chemistry and Radiochemistry» with international participation (Krasnodar, October 07-13): Abstracts. – 2018. – P. 155.

22. Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Kistenev Yu.V., Nikiforova O.Yu. Evaluation of the effect of smoking on the composition of the exhaled air of patients with bronchopulmonary diseases using optical-acoustic spectroscopy // *Therapeutic archive*. – 2017. – (3). – P. 34-37.

23. Gorbunov I.S., Gubal A.R., Ganeev A.A., Rodinkov O.V., Kartsova L.A., Bessonova E.A., Arseniev A.I., Nefedov A.O., Kraeva L. A. Optimization of conditions for analyzing exhaled air by gas chromatography-mass spectrometry for non-invasive diagnosis of lung cancer // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2019. – (74). – P. 1148-1158.

24. Malinovskaya L.K., Chomakhidze P.Sh., Bykova A.A., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Pershenkov V.S., Syrkin A.L., Betelin V B., Kopylov F.Yu. Proton mass spectrometry of exhaled air in the diagnosis of chronic heart failure with intact ejection fraction // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2018. – T. 11. – No. 6. – P. 45-51.

25. Bykova A. A., Malinovskaya L. K., Trushina O. V., Chomakhidze P. Sh., Shaltaeva Yu. R., Proshlyakov A. Yu., Serditenko E. V., Syrkin A. L., Betelin V B., Kopylov F. Yu. Analysis of exhaled air in the diagnosis of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2019. – 12 (6). – P. 568-576.

26. Azaraksh A. Kh., Ivanov G. G., Bulanova N. A., Stazhadze L. L., Nikolaeva M. V., Vostrikov V. A. Modern methods of diagnosing subclinical manifestations of chronic heart failure // *Medical News of Georgia*. – 2017. – No. 3 (264). – P. 66-72.

Робота надійшла до редакції 20.08.2021 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 20-річчя МІУ

22 вересня на базі Національного університету «Одеська морська академія» відбулася Міжнародна науково-практична конференція на тему: «Роль і значення Nautical Institute для морського співтовариства в світі і в Україні», присвячена 20-річчю створення Морського інституту України – МІУ (відділення Морського інституту Великобританії в Україні).

У конференції взяли участь члени Морського інституту України, Морського інституту Великобританії і інших країн, представників морської Адміністрації України, класифікаційних товариств, керівництва та фахівців морських навчальних і науково-дослідних закладів, профспілок, портів, судновласницькі, кріюінгових, транспортно-експедиторських, постачальницьких, страхових, агентських та інших компаній.

Під час заходу були обговорені актуальні питання щодо морської галузі, зроблено чимало цікавих доповідей учасниками, а в кінці відбулась презентація книги, що присвячена 20-річчю МІУ.

У жовтні 2000 року в Одесі на базі НУ «ОМА» (на той час ОНМА) було відкрито перше в Україні, в країнах СНД, Прибалтики та Східної Європи відділення Морського інституту Великобританії (МІО – Nautical Institute – NI) – однієї з найбільш відомих, авторитетних і активних організацій у сфері морського судноплавства. Ця подія стала визнанням з боку світової морської громадськості величезного потенціалу України у сфері морського транспорту, високою оцінкою професіоналізму і досягнень наших морських фахівців – науковців, моряків, портовиків. Основною метою створеного відділення МІУ є широке поширення в морських колах України інформації про процеси, що відбуваються у світовій судноплавній індустрії, пріоритетних дослідженнях і розробках, новітніх досягненнях і проблемах, в розвитку співробітництва та обмін досвідом, розширення професійного кругозору наших морських фахівців.

**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 примірнику, 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) ORCID (спів-) авторів;
- е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- ж) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- з) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- й) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);
- к) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;
- л) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- м) література;
- н) 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-пошту.

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
Савчук А. І., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. Гайдей В. Р., Пилипюк М. В. Бандаш Т. В., Бошкова Л. К. Проніна О. В. ВИПАДОК МУКОРМИКОЗУ ПРИДАТ- КОВИХ ПАЗУХ НОСА У ПАЦІЄНТКИ З ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19.....3	Savchuk A. I., Ilyina-Stohnienko V. Y. Gaidey V. R., Pylypyuk M. V. Bandash T. V., Boshkova L. K. Pronina O. V. A CASE OF MUCORMYCOSIS OF THE PARANASAL SINUSES IN A PATIENT WITH COVID-19 INFECTION 3
Харченко Ю. П., Зарецька А. В. Буйко О. О., Ільїна-Стогнієнко В. Ю. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО- ПАРАКЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ 8	Kharchenko Yu. P., Zaretskaya A. V. Buyko E. A., Ilyina-Stohnienko V. Yu. FEATURES OF CLINICAL- PARACLINICAL COURSE OF COVID-19 IN CHILDREN 8
Гоженко А. И., Насибуллин Б. А. Бурлаченко В. П., Дерибон Е. Л. Марченков А. А., Бадюк Н. С. Васюк В. Л. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ А(Н1N1) И SARS-COV-2 15	Gozhenko A. I., Nasibullin B.A. Burlachenko V. P., Deribon Ye. L. Maarchenkov A. A., Baduik N. S. Vasuik B. L. FEATURES OF LUNG STRUCTURAL CHANGES IN PNEUMONIAS, CAUSED BY VIRUSES A(H1N1) AAND SARS- COV-2 15
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО- ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
Ігнат'єв О. М., Панюта О. І. Костромін П. С. ОСОБЛИВОСТІ ДИСПАНСЕРИЗАЦІЇ МОРЯКІВ, ХВОРИХ НА ЗАХВОРЮ- ВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИС- ТЕМИ, НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ.....22	Ignatiev O. M., Paniuta A. I. Kostromin P. S. WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AT THE PRESENT STAGE 22
Котюжинская С. Г., Гончарова Л. В. Уманский Д. А. ГРАНИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ 28	Kotiuzhynska S., Goncharova L. Umanskiy D. FACETS OF LEARNING OF ON-LINE EDUCATION IN MEDICINE..... 28
ГІГІЄНА, САНІТАРІЯ ТА ПРОФЕСІЙНІ ХВОРОБИ	HYGIENE, SANITARY AND OCCUPATIONAL DISEASES
Белобров Е. П. ОСОБЕННОСТИ УСЛОВИЙ ТРУДА УКРАИНСКИХ МОРЯКОВ ПАЛУБ- НОЙ КОМАНДЫ НА СОВРЕМЕННЫХ СУДАХ СУПЕРБАЛКЕРНОГО ФЛОТА 33	Belobrov E. P. THE PECULIARITIES OF THE LABOUR CONDITIONS OF UKRAINIAN DECK CREW SEAFARERS ON MODERN SUPER-BALKERS 33

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Дубченко В. С.
**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ
БЕЗПОСЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ
ЛІКУВАННЯ ВЕНТРАЛЬНИХ ГРИЖ
НИЖНЬОЇ ТА СЕРЕДИННОЇ
ЛОКАЛІЗАЦІЇ МЕТОДИКАМИ
«SUBLAY» І «TAPP».....45**

Рибін А. І., Варабіна А. О.
**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК
ЯЄЧНИКІВ ЯК ІНДИКАТОР
ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОЦІНКИ
ЕФЕКТИВНОСТІ АД'ЮВАНТНОЇ
ПЛАТИНОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ
..... 52**

Авраменко А. А.
**СЛУЧАЙ ФОРМИРОВАНИЯ
АДЕНОКАРЦИНОМЫ КУЛЬТИ
ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ
ПОМПЫ 59**

Щукин Д. В., Баларабе У.
Хареба Г. Г., Стецишин Р. В.
Лесовая А. В.
**РЕЗЕКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ В
ЛЕЧЕНИИ АДРЕНАЛЬНЫХ
МЕТАСТАЗОВ И АДЕНОМ У
ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО -
КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ 66**

Іліка В. В., Гарвасюк О. В.
**ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ
КЛІТИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
ТРОФОБЛАСТА ПРИ
ХОРІОАМНІОНІТІ НА ТЛІ
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ
ВАГІТНИХ 74**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ
ТА МЕДИЦИНИ**

Саган Н. Т., Заяць Л. М.
Антимис О. В., Кліщ І. П.
Кремінська І. Б., Дутчак У. М.
**ВІКОВА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА
ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННОГО
РУСЛА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА ПРИ
ЙОДОДЕФІЦИТІ ІМЕНТАЛЬНОГО
ФЛЕБОТРОМБОЗУ 82**

CLINICAL MEDICINE

Dubchenko Volodymyr
**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE
IMMEDIATE RESULTS OF
TREATMENT OF VENTRAL HERNIAS
OF LOWER AND MEDIAN
LOCALIZATION BY THE “SUBLAY”
AND “TAPP” TECHNIQUES 45**

Rybin AI, Varabina AO.
**QUALITY OF LIFE OF PATIENTS
WITH OVARIAN CANCER AS AN
INDICATOR OF FUNCTIONAL
EVALUATION OF THE
EFFECTIVENESS OF ADJUVANT
PLATINUM CHEMOTHERAPY.....52**

Avramenko A.A.
**A CASE OF FORMATION OF
ADENOCARCINOMA OF THE
STOMACH STUMP ON THE
BACKGROUND OF THE USE OF
PROTON PUMP INHIBITORS.....59**

Shchukin D.V., Balarabe U.
Khareba G.G., Stetsishin R.V.
Lisova G.B.
**RESECTION OF ADRENAL GLANDS IN
THE TREATMENT OF ADRENAL
METASTASES AND ADENOMAS IN
PATIENTS WITH RENAL CELL
CARCINOMA.....66**

Ilika V. V, Harvasiuk O. V.
**PECULIARITIES OF CELL
REGULATION PROCESSES OF
TROPHOBLAST IN
CHORIOAMNIONITIS ON THE
BACKGROUND OF IRON DEFICIENCY
ANEMIA OF PREGNANT WOMEN 74**

**EXPERIMENTAL AND TEORETICAL
ASPECTS OF BIOLOGY AND
MEDICINE**

Sagan N. T., Zayacz` L. M.
Anty`my`s O. V., Klishh I. P.
Kremins`ka I. B., Dutchak U. M.
**AGE MORPHOFUNCTIONAL
CHARACTERISTICS OF THE
VASCULAR LEVER OF THE CHEWING
MUSCLE IN IODOEFFICIENCY
.....82**

Олекшій П. В.
**ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В
ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ
ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬ-
НОГО ПАРОДОНТИТУ ТА
ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ 86**

Мамай І. Ю.
**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ГІПОКАМПАЛЬНОЇ ФОРМАЦІЇ НА-
ЩАДКІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ
PGE2 САМКИ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ
ПОЛОГОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ 92**

Сірман Я. В., Прейс Н. І.
Савицький І. В.
**ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ
ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ
ДІАБЕТИЧНИЙ РЕТИНОПАТІЇ 102**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Шелест Т. Д., Волков О. П.
**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО
ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ В
ГІНЕКОЛОГІЧНИЙ ПРАКТИЦІ.
.....109**

Каштальян М. А., Квасневський С. А.
Квасневський О. А., Колотвін А. О.
Колотвіна Л. І., Ільїна-Стогнієнко В. Ю.
**ЗАСТОСУВАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ
МЕТОДІВ У ХВОРИХ
ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ
ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ
ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ 116**

Мокієнко А. В., Гуща С. Г.
Струс О. Є., Шмакова І. П.,
Шаповалова Г. А.
**САПРОПЕЛІ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ
ЗАСІБ ПЕЛОЇДОТЕРАПІЇ 122**

Olekshij P. V.
**CHANGES OF LIPOPEROXIDATION
PROCESSES AND ANTIOXIDANT
SYSTEM IN PERIODONTAL TISSUES
UNDER THE CONDITIONS OF
EXPERIMENTAL PERIODONTITIS
AND IMMOBILIZATION STRESS
.....86**

Mamai I. Yu.
**MORPHOLOGICAL FEATURES OF
THE HIPPOCAMPAL FORMATION IN
POSTERITY OF FEMALE RATS AFTER
PGE2 INJECTION FOR LABOR
INDUCTION 92**

Sirman Y. V., Preys N. I.
Savytskyi I. V.
**DYNAMICS OF THE VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
LEVELS IN EXPERIMENTAL
DIABETIC RETINOPATHY AND
METHODS OF ITS CORRECTION ...102**

REVIEWS

Shelest T. D., Volkov O. P.
**MODERN APPROACHES TO
DIAGNOSTICS OF
MICROCIRCULATION
DISTURBANCES IN GYNECOLOGICAL
PRACTICE (A LITERATURE REVIEW).
.....109**

Kashtalyan M. A, Kolotvin A. O.
Kolotvina L. I, Kwasniewski O. A.
Kwasniewski E.A., Ilyina - Stohniienko V Yu.
**POSSIBILITIES OF APPLICATION OF
REHABILITATION METHODS IN
PATIENTS WITH GALLSTONE
DISEASE AFTER LAPAROSCOPIC
CHOLECYSTECTOMY 116**

Mokienko A. V., Gushcha S. G.
Strus O. E., Shmakova I. P.
Shapovaljva A. A
**SAPROPELS AS A PROSPECTIVE
MEANS OF PELOIDOTHERAPY 122**

Мацегора Н. А., Зайцев А. С.
Беседа Я. В., Смольська І. М.
Лекан О. Я., Шпота О. Є.

**СУЧАСНІ МЕТОДИ
ДІАГНОСТУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ
ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЗА
РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛЮ
ВМІСТУ СПЕЦИФІЧНИХ
КОМПОНЕНТІВ У ПОВІТРІ, ЩО
ВИДИХАЮТЬ ПАЦІЄНТИ 129**

Matsegora N. A., Zaitsev A. S.
Beseda Ya. V., Smol'ska I. M.
Lekan O. Ya., Shpota O. Ye.

**MODERN METHODS OF DIAGNOSING
DISEASES OF INTERNAL ORGANS
BASED ON THE RESULTS OF
MONITORING THE CONTENTS OF
SPECIFIC COMPONENTS OF THE AIR
EXHALED AIR 129**

ІНФОРМАЦІЯ

.....141

INFORMATION

.....141