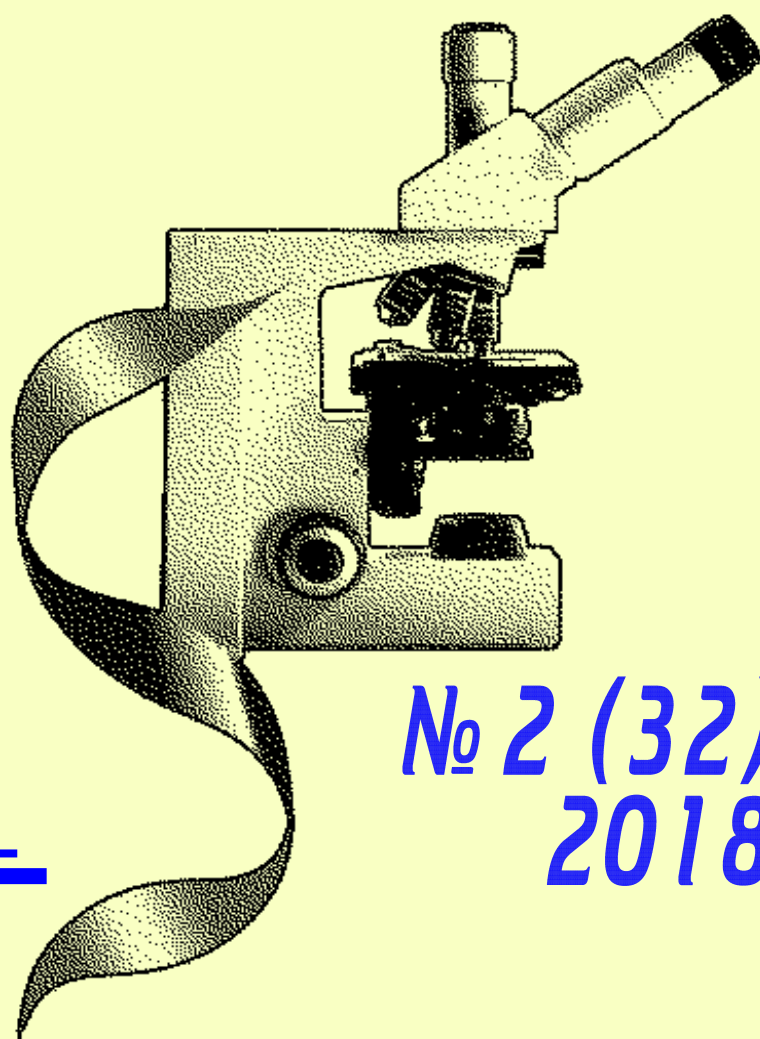


ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (32)
2018

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ

Відповідальний секретар

Доктор медичних наук професор П. Б. АНТОНЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, А. І. Гоженко,
М. Я. Головенко, Д. І. Заболотний, О. О. Зелінський, М. А. Кашталъян,
В. Й. Кресюн, А. П. Левицький, О. О. Мардашко, М. С. Регеда, Ю. Г. Романова,
А. С. Сон, О. О. Старець, О. А. Шандра, Т. О. Філіпова

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія), В. М. Коваленко (Київ),
М. М. Корда (Тернопіль), В. А. Кордюм (Київ), О. О. Кришталь (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. Г. Резніков (Київ),
А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (32) 2018

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://biomed.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори

і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,

оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Досягнення біології та медицини

№ 2 (32) 2018

ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 28.12.2018.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0.

Тираж 100 пр. Зам. 2051.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001



Одеса
Одеський медуніверситет
2018

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ФУНКЦІОНАЛЬНА МОДЕЛЬ

СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ

ХІРУРГА

А. Б. Бузиновський, Д. М. Баязітов,

А. В. Ляшенко, Д. В. Новіков,

Т. Л. Годлевська, К. А. Біднюк 4

ОСОБЛИВОСТІ КІНДЛІНГОВОЇ

СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ

ЗА УМОВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО

ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ

МОЗОЧКА НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КЕТАМІНУ

М. П. Первак 9

Оригінальні дослідження

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИЧНИХ

ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДИСБІОЗУ

ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

ІЗ СУПУТНИМ АСКАРИДОЗОМ

Л. С. Бабінець, В. П. Марценюк,

Ю. В. Дроняк, Н. А. Мельник 15

СКРИНІНГ ХВОРИХ

НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПРИХОВАНИХ ФОРМ

ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С

А. О. Колотвін 20

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

САНОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ТРИЙОДТИРОНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота	22
СПЕЦИФІКА РОЗЛАДІВ СПРИЙНЯТТЯ ТА ЕМОЦІЙ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Є. В. Опря	26
PERIODS OF UNEXPLAINED HIGHER DEATHS AND MEDICAL ADMISSIONS COEXIST WITH CHANGES IN STAFF SICKNESS ABSENCE Rodney P. Jones	31
МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАСТРАЦІЙНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ Л. Г. Роша, В. В. Лисенко	34
НЕГОСПІТАЛЬНА НЕУСКЛАДНЕНА ПНЕВМОНІЯ У ДІТЕЙ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ЦИТОКІНОВОЮ ВІДПОВІДДЮ ТА ФІЗИЧНИМ РОЗВИТКОМ О. С. Бородіна	37
СИСТЕМНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПСІЇ О. А. Шандра	42
ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ І. З. Гладчук, Е. А. Панчук	52
ШКІРНА ПЛАСТИКА В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ПОЄДНАНИХ УШКОДЖЕНЬ ТУЛУБА ТА КІНЦІВОК О. В. Пономаренко	55
НЕСТАНДАРТНИЙ ВИПАДОК РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК) О. М. Зачеславський, Д. О. Попов, Маріо Таха, Ю. М. Дехтяр, А. О. Савельєв	59

ОСНОВНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАКЦИНАЦІЇ БЦЖ
І ДОЦІЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ
В ЇХНІЙ ДІАГНОСТИЦІ
Н. А. Мацегора, Л. П. Омелян 65

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» 70

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 12 від 25.06.2018 р.*

*Recommended to print by the decision of Academic Council of the Odessa National Medical University
Protocol № 12 of 25.06.2018*

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

By the Order of the Department of Education and Science of Ukraine № 515 of 16.05.2016 the journal “Achievements of Biology and Medicine” is added to the list of editions which publish results of dissertations in medicine and biology.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ biologii ta medicini [Text] : scientific journal
/ founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2018
2018 N 2 (32). – 100 copies
ISSN 2519-2280

© Одеський національний медичний університет, 2018

УДК 519.71+004.652.4+004.827

А. Б. Бузиновський,
Д. М. Баязітов,
А. В. Ляшенко,
Д. В. Новіков,
Т. Л. Годлевська, канд. мед. наук,
К. А. Біднюк, канд. мед. наук

ФУНКЦІОНАЛЬНА МОДЕЛЬ СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ХІРУРГА

Одеський національний медичний університет

У лапароскопічній хірургічній практиці існує проблема чіткої орієнтації лапароскопічного інструмента відносно навколишніх тканин, розташування яких, крім індивідуальних особливостей, також є зумовленим і характером відповідного патологічного процесу. Вирішення подібних питань можливе як на основі трекінгу — автоматизованого супроводу лапароскопа з орієнтацією на зовнішні координати (комп'ютерно асистована лапароскопічна хірургія), так і шляхом автоматизованого розпізнавання тканин, які оточують лапароскоп [2; 5; 10]. Останнє досягається шляхом вивчення та ідентифікації «текстури» поверхні окремих органів — кишечника, печінки, нирки тощо [1; 11]. Однією із додаткових можливостей, які відкриваються при проведенні комп'ютерно асистованого втручання, є автоматизована діагностика «розпізнавання» окремих ділянок, підозрілих щодо виникнення патологічних змін [7].

Тому актуальною є розробка та реалізація інформаційних медичних систем, які здатні в автоматичному режимі виявляти підозрілі щодо наявності патологічних змін ділянки та визначати тип і виразність патологічного процесу [11]. Останнім часом у класифікації та дослідженні медичних зображень провідне місце посідає машинне (глибоке) навчання з використанням згортальних нейронних мереж [7]. Автори вказують, що за останній рік (2017) з друку вийшла переважна частина публікацій з використанням зазначеного підходу із 300, які було прийнято до розгляду за критеріями доказової медицини. Одночасно технологія класифікації лапароскопічних зображень набула широкого застосування в гінекологічній практиці [12].

Раніше нами було реалізовано інформаційно-технічну систему, яка дозволяє діагностувати наявність вогнища запалення в тканинах органів малого таза

та черевної порожнини на основі машинного навчання [1; 11].

Мета роботи — визначення функціональної організації інформаційної системи підтримки рішення хірурга з урахуванням її роботи в складі шпитальної медичної інформаційної системи та роботи модуля прийняття рішення відповідно до виду прийнятого рішення [8].

Матеріали та методи дослідження

До моделювання функціональної організації системи підтримки прийняття рішення хірурга (СППРХ) залучено загальні положення теорії інформації, методи теорії інформаційних систем, інформаційного моделювання та розроблення інформаційних систем, алгоритми теорії керування, а також медичний інформаційний стандарт HL7 у частині рекомендацій щодо побудови медичних інформаційних моделей та DICOM 3.0 у частині передання зображення, які є інформативними щодо характеристик

тканин і підпадають під аналіз щодо наявності відмінностей від відповідної норми.

Результати дослідження та їх обговорення

Узагальнена структурна схема СППРХ передбачає наявність двох функціонально поєднаних підрозділів — підсистеми надходження та поповнення даними і безпосередньо системи вибору методу прийняття рішення відповідно до характеру даних, які підлягають аналізу й потребують підтримки з питань прийняття рішення (рис. 1).

Вимоги до даних, які є прийнятними для застосування СППРХ, включають їхню відповідність чинним медичним інформаційним стандартам, медичним алгоритмам — стандартам діагностики, а також етапності надання хірургічної допомоги пацієнту. Контроль відповідності інформації, яка надходить до СППРХ, здійснюється за допомогою валідатора. Зокрема, в автоматизованому режимі відбувається ідентифікація електронного документа, перевірка заповнення його полів, перевірка максимальних та мінімальних значень, діапазонів чисел, автоматично відображу-

ються відповідні помилки з підказками щодо відповідного оформлення вхідної інформації. Валідатор забезпечує відповідність інформації, яка надходить до системи, технічним умовам роботи системи, а також усім вимогам до системи обробки інформації, яку було прописано при її створенні.

Також до відповідних інформаційних критеріїв, які контролюються валідатором, належать вимоги щодо автоматизованого аналізу відеолапароскопічних зображень й окремих ділянок, які підозрюють щодо наявності патологічного процесу і які виділені програмними засобами на загальному зображенні дисплея [11].

Реалізація вибраної конфігурації обміну даними здійснюється на етапі взаємодії бази знань, сховища даних, а також оперативної бази даних з блоком прийняття рішення, який, у свою чергу, взаємодіє з блоком методів прийняття рішень, а також блоком корекції прийняття рішень (див. рис. 1). Вибір конфігурації залежить від етапу надання підтримки прийняття рішення, а також від того, чи є втручання плановим або ургентним.

Згідно з критеріями окремих видів прийняття рішень [8; 11], за наявності подібного зображення у базі даних, що визначалося за подібністю критеріїв Хаара, це зображення виводиться на екран разом із підтвердженням для виведеного зображення діагнозом, що визначається як інтуїтивний вид прийняття рішення. Послідовне покрокове виконання діагностичного алгоритму із встановленням діагнозу кваліфікується як прийняття рішення за правилами та рекомендаціями. У разі відсутності діагнозу, а також зміни діагностичного алгоритму визначали аналітичний вид прийняття рішення. Креативним прийняття рішення визнавали за відсутності діагнозу та у разі прийняття хірургом рішення щодо додаткових досліджень зі встановленням діагнозу, а також прийняття рішення, яке не пов'язане з існуючими медичними стандартами діагностики та лікування.

При проектуванні архітектури СППРХ виходили із загальних вимог, які включали необхідність використання відомих рішень за умов розрахунку ризиків певних форм захворювань. Тому передбачена функціональ-

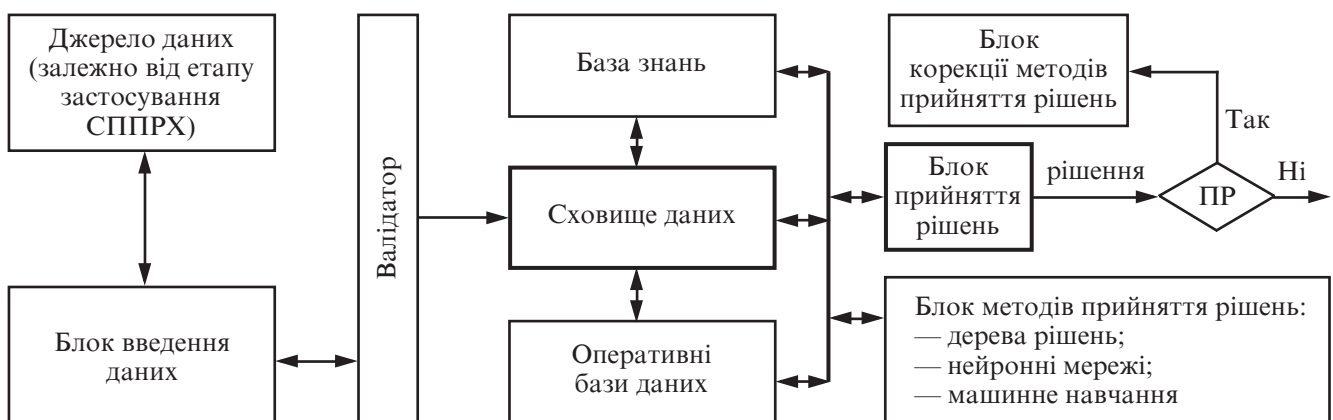


Рис. 1. Узагальнена архітектура системи підтримки прийняття рішення хірурга: ПР — перевірка на помилкове рішення

на взаємодія з бібліотекою методів, шаблонів та моделей прийняття рішень у відповідних ситуаціях. В архітектурі системи передбачено залучення експерта (консиліуму експертів), що за необхідності здійснюється за участі диспетчера при наданні йому функції управління базами даних (рис. 2). Контроль за виконанням процедури підтримки рішення хірурга здійснюється за допомогою інтерфейса користувача та можливості візуалізації даних на етапі роботи системи як у режимі поточної консультації, так і за допомогою виведення текстових і графічних усереднених статистичних даних (див. рис. 2).

Таким чином, основними функціональними особливостями СППРХ є такі:

- збір необхідної інформації з різних джерел, включаючи особисте введення інформації оператором;

- перетворення інформації у відповідний формат даних;

- формування запитів до систем збереження (баз) даних, можливість обробки даних, пошуку інформації, формування та подання інформації у зручному для аналізу і прийняття рішень вигляді [4; 6];

- адміністрування системи, керування правами доступу до системи, її відновленням, а також забезпечення веб-інтерфейса системи з високошвидкісним доступом до ресурсів за допомогою QR-коду. Подібні особливості устрою та функціонування СППРХ дозволяють здійснити ефективний дистанційний доступ до системи, спрощують супровід та реалізацію системи, а також дають змогу мінімізувати спеціальну підготовку користувачів системи. Задля запобігання несанкціонованого доступу через веб-інтерфейс вводиться додаткова система QR-кодування;

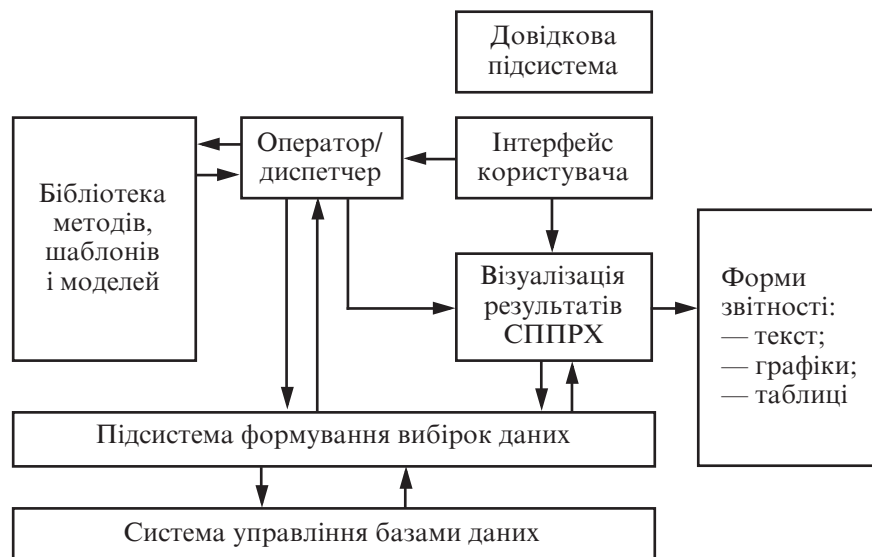


Рис. 2. Функціональні зв'язки системи підтримки рішень при залученні експерта(ів) для обговорення та прийняття рішення

- особливістю сховища даних (СД) системи сьогодні є використання веб-орієнтованих хмарних технологій, які забезпечують найбільшу ефективність збереження і користування медичними інформаційними ресурсами, у тому числі метаданими. Також подібний підхід забезпечує інтероперабельність системи [6; 9].

Блок методів прийняття рішень (БМПР) — найбільш важлива частина СППРХ, яка включає як оригінальні алгоритми роботи, зокрема з питань аналізу відеолапароскопічних зображень — алгоритми текстури, кольору та контуру [1; 11], так і методи аналізу даних, серед яких використано нейронні мережі, нечітку логіку, дерева рішень. Крім того, обов'язковими для аналізу є використання методів математичної статистики — регресійного та багатофакторного аналізу. На рівні використання БМПР розв'язують задачі кластеризації, класифікації, регресії, пошуку асоціативних правил, а також прогнозування [2–4; 9]. Зокрема, застосовують прогнозування стану пацієнта відповідно

до шкали ризиків виникнення ускладнень з боку серцево-судинної та дихальної систем.

Завданням блока корекції прийняття рішень є оцінка відповідності застосованого методу прийняття рішень отриманим результатам, що передбачає можливість використання альтернативного методу аналізу та прийняття рішення.

Блок прийняття рішень (БПР) є частиною СППРХ, яка на основі алгоритму обирає одне із наданих БМПР варіантів рішень [9; 11]. Також можливим є наведення всіх можливих рішень у послідовності відповідно до зменшення або зростання їхньої імовірності. Крім того, важливою є також функція наведення додаткових рішень за умови відповідних результатів додаткових досліджень, тобто за сценарієм. Таким чином, БПР може складати умови щодо запиту на додаткову інформацію, яка необхідна для остаточного прийняття рішення. У цьому випадку ранжування окремих рішень може змінюватися або деякі з рішень можуть перейти в ранг малоїмовірних. При цьому важливо зазначити,

що ефективність БПР визначається неможливістю появи нових рішень за умови виконання запропонованих сценаріїв.

Згідно з наведеним алгоритмом роботи СППРХ (рис. 3), першим етапом є перевірка повноти представленої для аналізу інформації. На цьому етапі перевірку наявності відповідної документації здійснює диспетчер і середній медичний працівник. Крім того, середній медичний працівник визначається з питанням відносно експерта, якого за необхідності слід запросити, виходячи із його особистого профілю хірургічної діяльності.

Наступним кроком, який здійснює СППРХ, є визначення можливого діагнозу за показниками загального клінічного дослідження, а також оцінка ризиків пацієнта при виконанні хірургічного втручання і при встановленні діагнозу, рекомендації щодо хірургічного лікування пацієнта.

Однак за відсутності належного опису клінічних показників або необхідності додаткової перевірки стану пацієнта за окремими показниками СППРХ визначається із необхідністю надання додаткової інформації. За відсутності діагнозу після отримання додаткової інформації здійснюється діагностична лапароскопія з урахуванням показань до цієї процедури. Після отримання відеолапароскопічних зображень хірург виділяє найбільш підозрілі місця щодо розвитку патологічного процесу і в автоматичному режимі отримує рекомендації стосовно діагнозу, а також розрахунок ризиків стану пацієнта з урахуванням розроблених критеріїв виразності запального процесу.

Слід наголосити, що аналіз лапароскопічного зображення проводиться з урахуванням від-

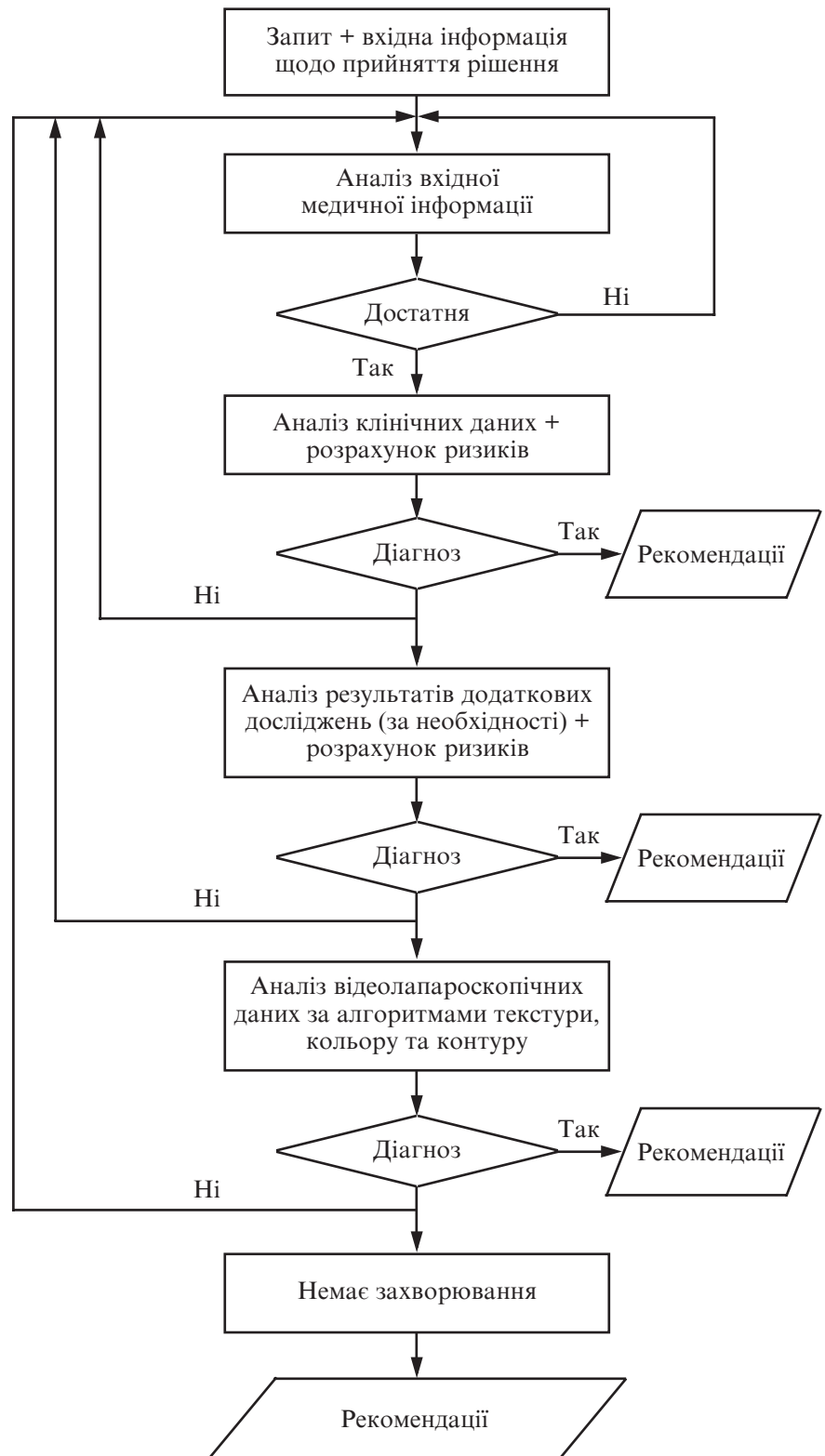


Рис. 3. Загальний алгоритм роботи системи підтримки прийняття рішення хірурга

повідних методів прийняття рішень і послідовного визначення діагностичних можливостей СППРХ у режимі реального часу (рис. 4). Встановлення діагнозу супроводжується реко-

мендаціями щодо подальших лікувальних заходів. У всіх випадках діагностики подальші рекомендації враховують розрахунок ризиків погіршення стану пацієнта на етапах опера-

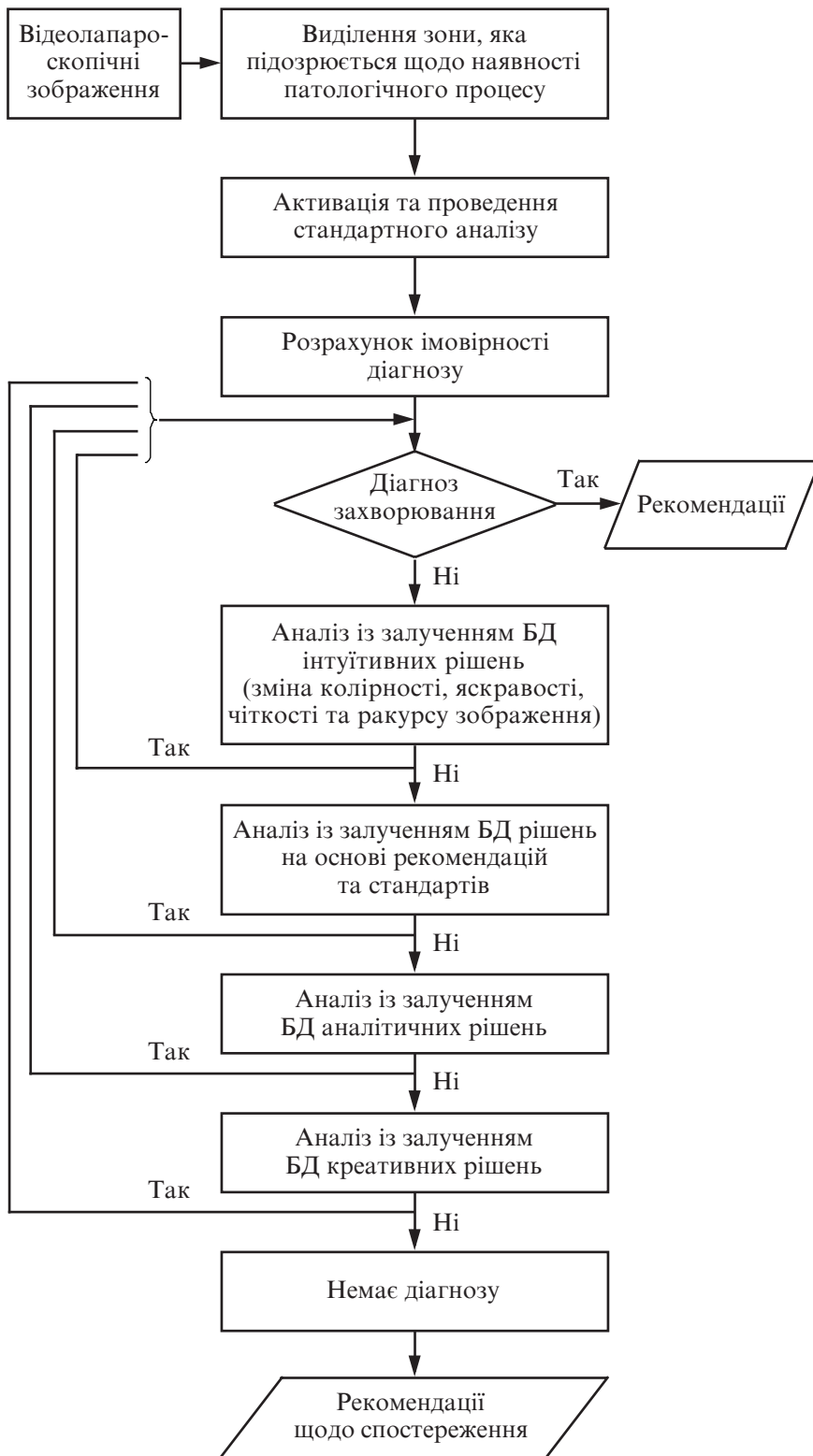


Рис. 4. Алгоритм системи аналізу відеолапароскопічних зображень, що працює за видами прийняття рішень хірургом

тивного лікування та післяопераційного періоду.

У разі відсутності діагнозу після виконання зазначених кроків переходять до рекомендацій, які передбачають так-

тику спостереження пацієнта, а також поглиблених клініко-лабораторних досліджень (наприклад, детальне визначення імунологічної реактивності, проведення досліджень на наявність

онкомаркерів тощо). Рекомендації у цей період також враховують ризики погіршення стану пацієнта в динаміці спостереження.

Висновки

1. Розроблена модель функціональної організації СППРХ розширює можливості хірурга під час проведення діагностичної лапароскопії за рахунок включення до аналізу бази знань і бази даних, які на основі порівняння дозволяють запропонувати (підтримати) найбільш імовірний із можливих діагнозів.

2. Застосування СППРХ дозволяє застосувати комп'ютерно асистовану лапароскопію в роботі хірурга, особливо хірургів-початківців та інтернів з метою корекції діагностичного процесу в режимі реального часу.

Ключові слова: медична інформаційна система, підтримка рішення хірурга, лапароскопічна хірургія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Автоматизована комп'ютерна діагностика апендициту під час лапароскопічного втручання / Д. М. Баязітов та ін. *Клінічна хірургія*. 2017. № 8 (904). С. 21–23.
2. Герасимов Л. В. Роль современных информационных систем в повышении эффективности работы оперблока и ОРИТ. *Доктор.Ру. Анест. и реаниматол. Мед. реабил.* 2015. № 15/16 (116/117). С. 27–31.
3. Доан Д. Х., Крошили А. В., Крошили С. В. Обзор подходов к проблеме принятия решений в медицинских информационных системах в условиях неопределенности. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 12. С. 26–30.
4. Кравченко В. В. Автоматизована інформаційна технологія підтримки прийняття рішень при управлінні фізичним здоров'ям людини. *Інженерія програмного забезпечення*. 2015. № 2 (22). С. 29–39.
5. Литвин А. А., Литвин В. А. Системы поддержки принятия решений в хирургии. *Новости хирургии*. 2014. № 1. С. 96–100.

6. Мінцер О. П., Шевченко Я. О., Фещенко А. І., Ярошенко О. О. Прийняття рішень у мобільній медицині. *Системи підтримки прийняття рішень. Теорія і практика*. Київ, 2017. С. 81–82.

7. A survey on deep learning in medical image analysis / G. Litjens et al. *Medical Images Analysis*. 2017. Vol. 42. P. 60–88.

8. Crebbin W., Beasley S. W., Watters D. A. Clinical decision making: how surgeons do it. *ANZ J Surg*. 2013. Vol. 83 (6). P. 422–428.

9. Krasnoproshin V., Obratsov V., Vissia H. Decision-Making by Precedence: Modeling, Technology and Applications. *Proceedings of International Conference on Modeling and Simulation in Technical and Social Sciences (MS'2002)*. Girona, Spain, 2002. P. 267–277.

10. Kumar S., Singhal P., Krovi V. N. Computer-Vision-Based Decision Support in Surgical Robotics. *IEEE Design & Test*. 2015. Vol. 32, № 5. P. 89–97.

11. On the automatic laparoscopic diagnostic of liver state with Haar's fea-

tures based cascade and modified Ada-Boost classifier / D. N. Bayazitov et al. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 2 (40). С. 182–187.

12. Petscharnig S., Schoffmann K. Learning laparoscopic video shot classification for gynecological surgery. *Multimed Tools Appl*. 2018. Vol. 77. P. 8061–8079.

Надійшла до редакції 25.10.2018

Рецензент проф. В. П. Марценюк,
дата рецензії 29.10.2018

УДК 519.71+004.652.4+004.827

А. Б. Бузиновський, Д. М. Баязітов, А. В. Ляшенко, Д. В. Новіков, Т. Л. Годлевська, К. А. Біднюк
ФУНКЦІОНАЛЬНА МОДЕЛЬ СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ХІРУРГА

У роботі наведено основні характеристики структурно-функціональної організації автоматизованої системи підтримки рішень хірурга, яка здійснює роботу за участі модуля автоматизованого аналізу відеолапароскопічних зображень з урахуванням виду прийняття відповідного рішення та ризиків щодо стану пацієнта на етапах надання хірургічної допомоги. Наведена структура системи прийняття рішень дозволяє здійснювати її інтеграцію з телемедичними системами консультування, а також задіяти додаткові засоби та інструменти аналізу отриманих результатів.

Ключові слова: медична інформаційна система, підтримка рішення хірурга, лапароскопічна хірургія.

UDC 519.71+004.652.4+004.827

A. B. Buzynovsky, D. M. Bayazitov, A. V. Lyashenko, D. V. Novikov, T. L. Godlevska, K. A. Bidnyuk
FUNCTIONAL MODEL OF THE SYSTEM OF SUPPORT OF SURGEON'S DECISION MAKING

Basic descriptions of structural and functional organization of the automated system of support of surgeon's decision, which carries out work at participation of the module of the automated analysis of videolaparoscopic images taking into account the type of the proper decision making and risks in relation to the state of patient on the stages of grant of surgical help, are resulted in work. The structure of the system of decision making allows to carry out its integration with the telemedical systems of advising, and also involve additional facilities and instruments of analysis of the got results.

Key words: medical informative system, support of decision of surgeon, laparoscopic surgery.

УДК 616.853-053.2-085.213

М. П. Первак

ОСОБЛИВОСТІ КІНДЛІНГОВОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ МОЗОЧКА НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КЕТАМІНУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Установлено, що транскраніальне подразнення постійним струмом (ТППС) структур мозочка, яке здійснювалося за допомогою катода, викликає пригнічення судомної активності у щурів із пентилентетразол (ПТЗ)-викликаним кіндлінгом [6]. Сьогодні відомо, що проти-

судомні впливи ТППС структур головного мозку можуть бути реалізовані як застосуванням катода, так і анода [4; 9].

Метою дослідження було вивчення особливостей розвитку кіндлінг-провокованої судомної активності за умов ТППС, спрямованого на структури мозочка, та його здійснення електродами різної полярності. Крім того, зважаючи на те, що ТППС кори мозочка супроводжується

змінами імпульсної активності нейронів [5], окремим завданням дослідження було вивчення перебігу кіндлінгових судом на тлі впливу ТППС за умови застосування кетаміну, який викликає пригнічення нейрональної активності кори мозочка [8].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано за умов гострого та хронічного

© М. П. Первак, 2018

експерименту на 50 шурах-самцях лінії Вістар масою 180–270 г, яких утримували за стандартних умов віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). Дослідження проведені у відповідності до вимог GLP і комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

Кіндлінг викликали щодобовим в/очер застосуванням ПТЗ (“Sigma Aldrich”, США) дозою 30,0 мг/кг протягом трьох тижнів [1; 2]. Ранній період кіндлінгу визначали за ознаками розвитку абсансних проявів (8–12 введень ПТЗ), тимчасом як розвинений кіндлінг — за ознаками генералізованих судомних нападів [1; 2; 7]. Тяжкість судом визначали за 6-бальною шкалою [2], причому максимальні прояви судом (5 балів) визначали за наявності як повторних генералізованих клоніко-тонічних судомних нападів, так і екстензії задніх кінцівок.

Кетамін (Фармак, ПАО, Київ) застосовували за 30,0 хв до впливу ТППС дозою 75,0 мг/кг, в/очер. Здійснювали ТППС електродом діаметром 3,5 мм, який фіксували на поверхні черепа щура за допомогою клейкої стрічки після нанесення на поверхню депільованої шкіри електропровідного гелю за методикою [6]. Анод розміром 4,0 × 4,5 см розміщували на животі щура. Вплив постійним струмом 600 мкА проводили протягом 15,0 хв, використовуючи модифікований генератор «ЭТРАНС». Електрод розташовували по середній лінії каудально від лямбди, а також зліва від брегми, що дозволяло виконувати подразнення мозочка та кори мозку відповідно. Щурам групи контролю проводили хибні впливи катодом постійного струму. Застосовували ПТЗ через 10,0 хв з моменту

припинення подразнення, і щурів спостерігали протягом наступних 30,0 хв.

Для статистичної обробки показників латентного періоду судом застосовували метод ANOVA і критерій Newman–Keuls, а для оцінки тяжкості судом — критерій Kruskal–Wallis та z-критерій порівняння двох пропорцій.

Результати дослідження та їх обговорення

Ефекти ТППС, здійсненого за допомогою катода. Дослідження судом у ранній фазі розвитку кіндлінгу засвідчили, що латентний період у щурів групи контролю (хибностимульовані кіндлінгові щури) становив $(83,5 \pm 7,7)$ с (рис. 1). Застосування кетаміну (75,0 мг/кг) супроводжувалося збільшенням латентності перших судом на 15,2 % ($p > 0,05$). За умов здійснення ТППС мозочка катодом тривалістю 5,0 та 15,0 хв досліджуваний показник зростав щодо такого в групі контролю на 10,7 та 12,7 % відповідно ($p > 0,05$). На тлі поєднаного застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер)

та ТППС (5,0 хв) латентний період перших судом зростав на 26,8 % порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$). Тяжкість судом на ранній стадії кіндлінгу у більшості щурів (9 із 12) становила 2 бали (табл. 1). На тлі застосування кетаміну спостерігалось зростання кількості щурів із проявами судом тяжкістю 1 бал до 50,0 % порівняно з 12,7 % у контролі ($p > 0,05$). При цьому загальна тяжкість судом у групі не відрізнялася від такої в групі контролю ($p > 0,05$). Також відсутніми були відмінності між групами із застосуванням ТППС і контролем ($p > 0,05$).

Латентний період перших судом у пізній фазі розвитку кіндлінгу у щурів групи контролю (хибностимульовані кіндлінгові щури) становив $(72,6 \pm 5,7)$ с (рис. 2). При застосуванні кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) досліджуваний показник зростав, порівняно з групою контролю, на 25,6 % ($p < 0,05$). При ТППС тривалістю 5,0 та 15,0 хв збільшувалась латентність судом відповідно на 3,7 % ($p > 0,05$) та 28,5 % ($p < 0,05$), а при поєднано-

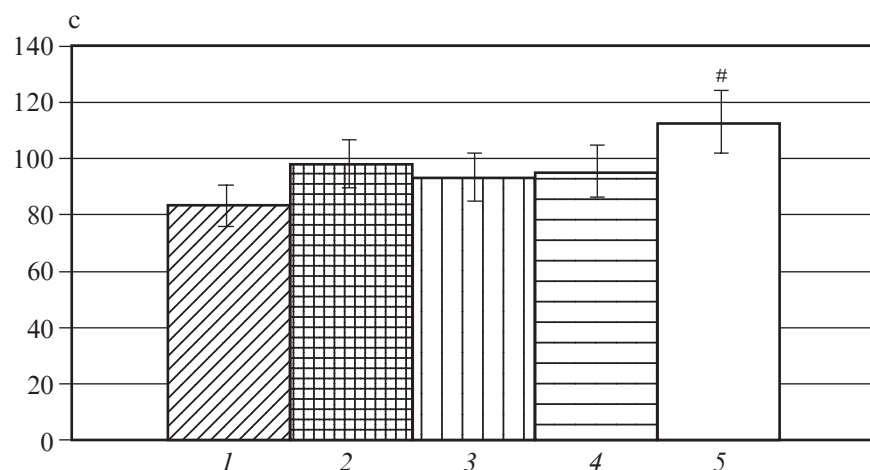


Рис. 1. Латентний період перших судом на ранній стадії ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу катодом на зону проекції мозочка. На рис. 1–4: за віссю абсцис — групи спостереження (1 — контроль; 2 — кетамін (100,0 мг/кг); 3 — ТППС (5,0 хв); 4 — ТППС (15,0 хв); 5 — ТППС (15,0 хв) + кетамін (100,0 мг/кг)); за віссю ординат — час, с. На рис. 1, 2, 4: # — $p < 0,05$ порівняно з групою контролю (метод ANOVA + Newman–Keuls тест)

Кількість щурів із судомами різного ступеня тяжкості на ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу катодом

Група	Тяжкість судом, бали						p (Kruskal-Wallis тест)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль, n=12	—	2	9	1	—	—	—
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	5	5	—	—	—	> 0,05
ТППС (5,0 хв), n=9	—	1	7	1	—	—	> 0,05
ТППС (15,0 хв), n=9	—	2	7	—	—	—	> 0,05
ТППС (5,0 хв) + кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	2	6	1	—	—	> 0,05

Примітка. У табл. 1–4: тест Kruskal–Wallis використано для порівняння тяжкості судом з групою контролю. Критерій “z” порівняння двох пропорцій використано для оцінки відмінностей кількості щурів з однаковими за тяжкістю судомами з групою контролю; # — p<0,05.

му застосуванні ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) — на 31,3 % (p<0,05) порівняно з контролем. У кіндлінгових щурів групи контролю спостерігалися генералізовані тоніко-клонічні напади, які мали повторний характер у 10 із 12 тварин (табл. 2). Застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) викликало зменшення кількості щурів із повторними судомними нападами (p<0,05), а також достовірно зменшувало тяжкість судом у групі (p<0,001) порівняно з групою контролю. Під впливом ТППС (15,0 хв) достовірно зменшувалася кількість щурів із повторними судомними нападами, які реєструвались у 2 (22,2 %) із 9 щурів (p<0,05), а також знижувалася тяжкість судом порівняно з контролем (p<0,01). На тлі поєднаного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) повторні генералізовані судомні напади були відсутні (p<0,05) на тлі редукції тяжкості судомних проявів у групі (p<0,001) (табл. 2).

Ефекти ТППС, здійсненого за допомогою анода. У ранньому періоді кіндлінгу застосування ТППС (15,0 хв) супроводжувалося зростанням латентності перших судом на 7,4 % (p>0,05), тимчасом як при поєднаному застосуванні ТППС (5,0 хв) і кетаміну збільшення латентності становило 16,4 % (p>0,05; рис. 3). Застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалося зростанням кількості щурів із проявами судом тяжкістю 1 бал — до 6 із 10, що достовірно перевищувало відповідний показник у групі контролю (p=0,044), тимчасом як тяжкість судом у цій групі не відрізнялась від такої в групі контролю (p>0,05; табл. 3). На тлі ТППС (15,0 хв) у 2 із 10 щурів судомні були відсутні при одно-

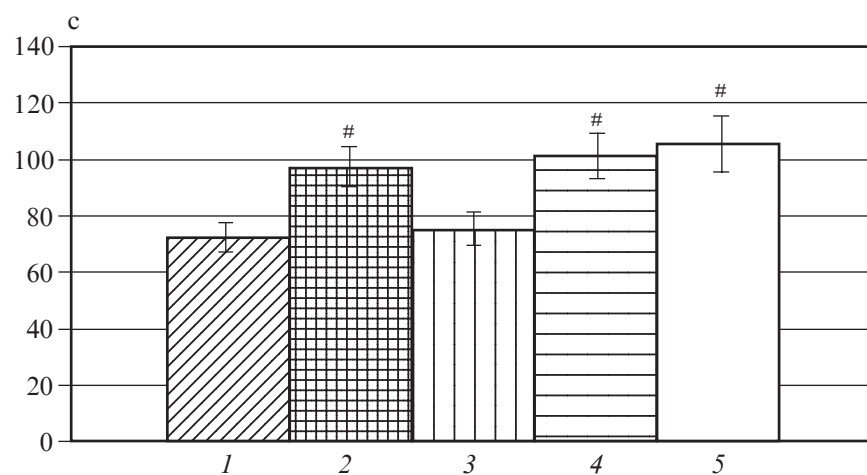


Рис. 2. Латентний період перших судом у щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов впливу катодом на зону проекції мозочка

Кількість щурів із судомами різного ступеня виразності на пізній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу катодом

Група	Тяжкість судом, бали						p (Kruskal-Wallis тест)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль, n=12	—	—	—	—	2	10	—
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	—	—	1	6	3 [#]	< 0,001
ТППС (5,0 хв), n=9	—	—	—	—	4	5	> 0,05
ТППС (15,0 хв), n=9	—	—	—	—	7	2 [#]	< 0,01
ТППС (5,0 хв) + кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	—	—	2	8	0 [#]	< 0,001

часній відсутності відмінностей середньої тяжкості судом щодо контролю ($p=0,052$). Під час поєднаного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) тяжкість судом у групі була достовірно меншою від такої в групі контролю ($p<0,03$; див. табл. 3).

Вплив анодом (15,0 хв) на пізній стадії розвитку кіндлінгу викликав зростання латентного періоду перших судом на 36,8 % порівняно з контролем ($p<0,05$), а під час поєднаного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) відповідне перевищення латентності сягало 32,8 % ($p<0,05$; рис. 4). Також ТППС знижувало тяжкість судом у групі — кількість щурів з повторними генералізованими судомними нападами зменшувалася до 3 із 10, тимчасом як у контролі судомі спостерігались у 2 із 11 щурів ($p=0,051$; табл. 4). Достовірно знижувалася тяжкість судом у групі порівняно з контролем ($p<0,02$). На тлі поєднаного застосування ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) кількість щурів з повторними генералізованими судомними нападами (1 із 10) достовірно зменшувалася порівняно з контролем ($p<0,01$). Одночасно зменшувалася тяжкість судом у групі кіндлінгових щурів ($p<0,001$; див. табл. 4).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що в ранньому періоді ПТЗ-індукованого кіндлінгу самостійне застосування як кетаміну, так і ТППС мозочка, яке здійснювали за допомогою катода, не впливало на тривалість латентного періоду перших судом. Водночас при поєднаному застосуванні ТППС (5,0 хв) та кетаміну (75,0 мг/кг) латентний період достовірно зростає порівняно з кіндлінговими

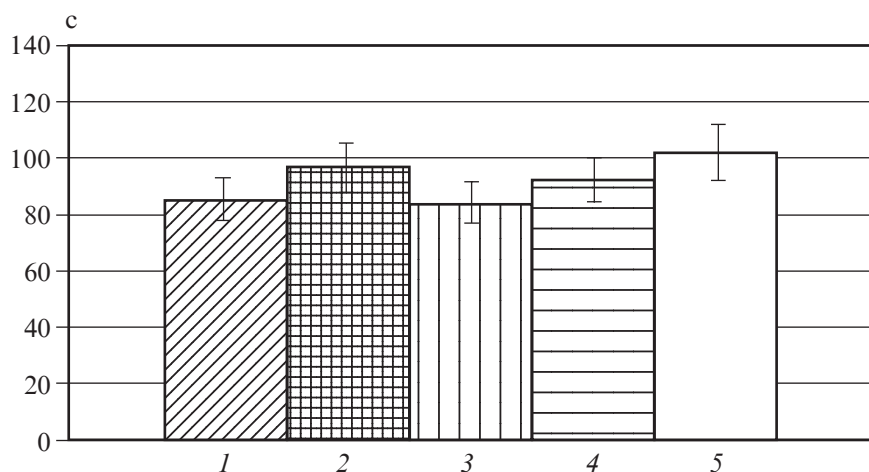


Рис. 3. Латентний період перших судом на ранній стадії ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу анодом на зону проекції мозочка

Таблиця 3
Кількість щурів із судомами різного ступеня виразності на ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу анодом

Група	Тяжкість судом, бали						p (Kruskal-Wallis test)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль, n=12	—	1	8	2	—	—	—
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	6 [#]	2	2	—	—	> 0,05
ТППС (5,0 хв), n=9	—	2	7	1	—	—	> 0,05
ТППС (15,0 хв), n=9	2	2	6	—	—	—	> 0,05
ТППС (5,0 хв) + кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	5	5	—	—	—	< 0,05

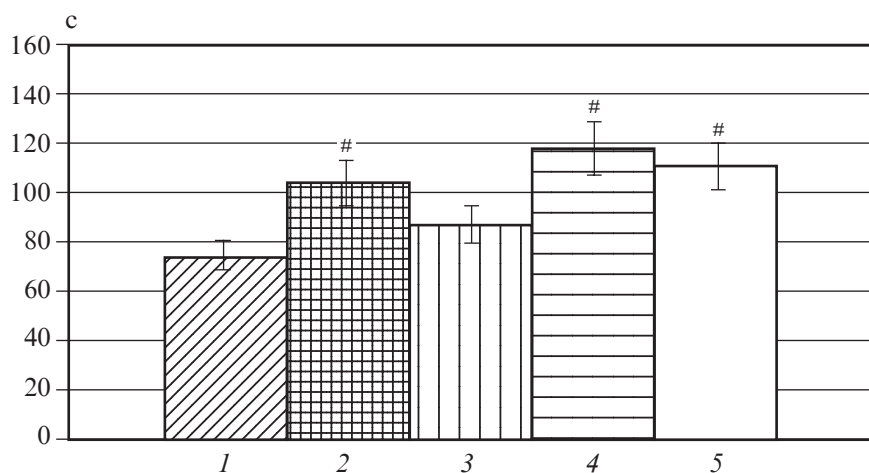


Рис. 4. Латентний період перших судом у щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов впливу анодом на зону проекції мозочка

щурами групи контролю (на 26,8 %). Тяжкість судомних проявів ранньої стадії розвитку кіндлінгу не змінювалася

під впливом досліджуваних чинників.

Тим же часом ТППС мозочка за допомогою анода не су-

Кількість щурів із судомами різного ступеня виразності на пізній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу за умов впливу анодом

Група	Тяжкість судом, бали						p (Kruskal-Wallis тест)
	0	1	2	3	4	5	
Контроль, n=12	—	—	—	—	2	9	—
Кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	—	1	2	1	3	3	< 0,02
ТППС (5,0 хв), n=9	—	—	—	1	3	6	> 0,05
ТППС (15,0 хв), n=9	—	—	1	2	4	3	< 0,02
ТППС (5,0 хв) + кетамін (75,0 мг/кг, в/очер), n=10	1	1	4	1	2	1 [#]	< 0,01

проводжувалося впливом на тривалість латентного періоду перших судом на ранній стадії кіндлінгу, а на стадії розвиненого кіндлінгу подовження латентності судом сягало 36,8 %. Однак поєднане застосування кетаміну й анода викликало зменшення тяжкості судом на ранній стадії кіндлінгу.

Отримані дані, таким чином, свідчать на користь меншої ефективності як ТППС, так і кетаміну щодо латентності перших судом та їхньої тяжкості на ранній стадії розвитку ПТЗ-індукованого кіндлінгу порівняно з пізньою стадією його розвитку.

Викликає інтерес посилення абсансних проявів під впливом кетаміну на ранній стадії розвитку кіндлінгу. Подібний ефект може пояснюватися специфічною участю мозочка в розвитку абсансної епілепсії — пригнічення активності клітин Пуркіньє супроводжується розгальмуванням ядер мозочка, що має своїм наслідком посилення активності таламо-кортикальної системи, яка є нейрофізіологічним базисом абсансної епілепсії [1; 2; 7]. Подібне припущення певною мірою також пояснює встановлений факт відсутності посилення кетаміном впливу анода на латентність судом у пізній стадії кіндлінгу, тому що для дії анода характерним є посилення імпульсної активності нейронів мозочка, яке усувається під впливом кетаміну. Тим же часом під впливом кетаміну та катода, який гальмує імпульсну активність кори мозочка, реєструвалося взаємне посилення подовження латентності судом за аналогічних умов їхнього відтворення.

Слід зазначити, що під впливом як катода, так і анода (15,0 хв) спостерігалось подовження латентності судом і зменшення їх-

ньої тяжкості внаслідок запобігання генералізованим кло-ніко-тонічним судомним нападам, для яких характерною є екстензія задніх кінцівок. Причому ефект запобігання максимальним судомам посилювався кетаміном і був більш виразним при застосуванні катода. Можна припустити, що саме однакова спрямованість дії катода та кетаміну на імпульсну активність нейронів кори мозочка — їхнє пригнічення, є одним із механізмів, відповідальних за подібну дію, бо максимальні судоми з екстензією задніх кінцівок — це наслідок залучення структур мозочка до генерування епілептичної активності [3].

Висновки

1. Транскраніальний вплив електродами постійного струму на структури мозочка у щурів із пентиленететразоловим кіндлінгом супроводжується подовженням періоду перших судомних проявів і зниженням тяжкості судом. Указаний ефект визначається незалежно від полярності електродів при тривалості впливу 15 хв і на стадії розвиненого кіндлінг-синдрому.

2. Самостійне застосування кетаміну (75,0 мг/кг, в/очер) су-

проводжується зростанням проявів раннього кіндлінгу та протисудомним ефектом на стадії розвиненого кіндлінгу.

3. Поєднане застосування ТППС (5,0 хв), здійснене за допомогою катода, та кетаміну (75,0 мг/кг) викликає зростання латентного періоду перших судом як на ранній, так і на пізній стадіях ПТЗ-індукованого кіндлінгу та запобігає повторним генералізованим судомним нападам на пізній стадії кіндлінгу.

4. Поєднане застосування ТППС (5,0 хв), здійснене за допомогою анода, та кетаміну (75,0 мг/кг) викликало подовження латентного періоду судом у щурів із розвиненим ПТЗ-кіндлінгом і знижувало їхню тяжкість за рахунок усунення генералізованих судомних нападів.

Ключові слова: транскраніальне подразнення постійним струмом, мозочок, пентиленететразол, кіндлінг, кетамін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Годлевский Л. С., Коболев Е. В., Мустьяца В. Ф., Дроздова Г. А. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома. Одесса, 2010. 352 с.

2. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг как модель

эпилептической активности. Одесса: Астропринт, 1999. 270 с.

3. Godlevsky L. S., van Luijteleaer G., Shandra A. A., Coenen A. M. L. Causes and consequences of pathogenic processes in evolution: implication from experimental epilepsy in animals *Medical Hypothesis*. 2002. Vol. 58 (3). P. 237–243.

4. Chang W. P., Lu H. C., Shyu B. C. Treatment with direct-current stimulation against cingulate seizure-like activity induced by 4-aminopyridine and bicuculline in an in vitro mouse model. *Exp Neurol*. 2015. Vol. 265. P. 180–192.

5. Das S. The mechanistic pathways of transcranial direct current stimulation

(tDCS) in cerebellar adaptation / RIDDER PRINT — PhD Thesis/ Erasmus MC in Rotterdam, The Netherlands, 162 pp.

6. Effects of transcranial direct current stimulation of rat cerebral structures on pentylenetetrazole-induced seizures / L. S. Godlevsky et al. *Neurophysiology*. 2017. Vol. 49, № 4. P. 272–275.

7. Functional relationships between brain and cerebellar cortex during absence and clonic seizures / V. N. Zaporozhan et al. *Functional Neurology, Rehabilitation, and Ergonomics*. 2011. Vol. 1, Issue 1. P. 39–52.

8. Ordek G., Groth J. D., Sahin M. Differential effects of ketamine/xylazine

anesthesia on the cerebral and cerebellar cortical activities in the rat. *J Neurophysiol*. 2013. Vol. 109. P. 1435–1443, First published December 12, 2012; doi: 10.1152/jn.00455.2012.

9. Van Dun K., Bodranghien F. C. A. A., Mariën P., Manto M. U. tDCS of the cerebellum: where do we stand in 2016? Technical issues and critical review of the literature. *Front. Hum. Neurosci*. 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00199.

Надійшла до редакції 13.12.2018

Рецензент канд. мед. наук,
доц. О. А. Кащенко,
дата рецензії 13.12.2018

УДК 616.853-053.2-085.213

М. П. Первак

ОСОБЛИВОСТІ КИНДЛІНГОВОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ МОЗОЧКА НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КЕТАМІНУ

Застосування транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) структур мозку змінює їхню збудливість та гальмує епілептичну активність. Вивчення механізмів розвитку епілептичного синдрому за умов ТППС дозволяє обґрунтувати методи лікування епілепсії.

Мета дослідження — вивчити вплив полярності електродів при здійсненні ТППС на зону мозочка на прояви пентилентетразол (ПТЗ)-викликаного епілептичного синдрому, а також їхні особливості за умов застосування кетаміну.

З'ясовано, що ТППС мозочка забезпечує розвиток протисудомних впливів на ПТЗ-викликані кіндлінгові судоми, які є більш виразними на пізній стадії кіндлінгу. Протисудомна дія посилюється кетаміном, а запобігання генералізованим судомним нападам з екстензією задніх кінцівок є більш виразним при застосуванні ТППС за допомогою катода.

Ключові слова: транскраніальне подразнення постійним струмом, мозочок, пентилентетразол, кіндлінг, кетамін.

UDC 616.853-053.2-085.213

M. P. Pervak

KINDLED SEIZURE ACTIVITY UNDER CONDITIONS OF CEREBELLAR TRANSCRANIAL CONSTANT CURRENT STIMULATION UNDER CONDITIONS OF KETAMINE ADMINISTRATION

Transcranial constant current stimulation (TCCS) of brain structures impacts their excitability and inhibits epileptic activity. Investigations of epileptic syndrome pathogenesis under conditions of TCCS permits to identify methods of epilepsy treatment.

Aim of the work was to investigate pentylenetetrazol (PZ)-induced epileptic syndrome manifestations under conditions of TCCS induced with electrodes of different polarity combined with ketamine administration.

Cerebellar TCCS caused antiseizure influences upon PTZ-induced kindled seizures, which are more pronounced in late stage of kindling development. Antiseizure action intensified with ketamine and prevention of generalized seizure fits with hindlimb extension is more pronounced when TCCS is performed with kathode.

Key words: transcranial irritation with constant current, cerebellum, pentylenetetrazole, kindling, ketamine.

Передплачуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616.37-002.2-06:616.995.132.8]-071/-078-047.44

Л. С. Бабінець¹, д-р мед. наук, проф.,
В. П. Марценюк², д-р техн. наук, проф.,
Ю. В. Дроняк¹,
Н. А. Мельник¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДИСБІОЗУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ СУПУТНИМ АСКАРИДОЗОМ

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

² Університет у Бельсько-Бялій, Польща

Вступ

Висока частота та існуюча тенденція до зростання захворювань панкреатобіліарної системи і кишечника, зокрема на хронічний панкреатит (ХП), зумовлюють їхнє соціально-медичне значення, вивчення механізмів виникнення, питань ранньої діагностики, профілактики і лікування [1]. Мікробіоценоз кишечника (МБК) є одним із центральних механізмів регуляції метаболічних процесів у організмі людини, які відповідальні за низку життєво важливих функцій. Значна частина (понад 60 %) мікрофлори тіла людини заселяє різні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [9]. Товста кишка — основний резервуар мікробіоти людини загалом і травного тракту зокрема. Склад нормальної мікрофлори товстої кишки надзвичайно складний (17 родин, 45 родів і понад 400 видів мікроорганізмів) [2; 3].

У будь-якому біоценозі, зокрема в товстій кишці, завжди домінують характерні групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, але у кількісному відношенні вони становлять основу біоценозу [4]. Це представники автохтонної облигатної (домінантної, головної, індигенної, резидентної) мікрофлори, яким відведена провідна роль у підтримці симбіотичних відносин між організмом людини та її мікрофлорою, а також у регуляції міжмікробних відносин. Головна мікрофлора товстої кишки вміщує облигатні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, а також факультативні анаеробні й аеробні бактерії роду *Escherichia*, *Enterococcus*. До додаткової мікрофлори товстої кишки належать анаеробні бактерії роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* і факультативні анаеробні та аеробні бактерії роду *Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Pro-*

teus, *Enterobacter*, *Pantotea*, *Edwardsiella*, *Klebsiella* та інші ентеробактерії [7].

Особливої уваги заслуговує взаємозв'язок порушень дисбіозу товстої кишки (ДБК) при ХП з глистними інвазіями (аскаридозом), оскільки складна симптоматика і варіабельність клінічної картини, широкий діапазон морфологічних змін зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ) при цій коморбідності поки не дозволяє досягти суттєвого прогресу в лікуванні коморбідного перебігу ХП з аскаридозом. Згідно з численними дослідженнями, аскаридоз сприяє більш частому виникненню соматичних і загостренням хронічних захворювань. Особливістю аскаридозу є хронічний перебіг захворювання, що пов'язано з тривалою присутністю збудника в організмі та багаторазовими повторними зараженнями [8; 9].

Серед факторів, які потенційно здатні вплинути на перебіг і прогноз як ХП, так і аскаридозу визначне місце посіда-

ють порушення у МБК. У цих хворих ДБК є проявом ентеро-панкреатичного синдрому, який включає в себе також порушення кишкової моторики та випорожнень, метеоризм, мальдигестію та мальабсорбцію, що розвиваються при ЗСН ПЗ. За наявності ДБК у хворих на ХП із супутнім аскаридозом ферментативна активність мікрофлори кишечника є одним із важливих патогенетичних чинників порушення всмоктування і розвитку діареї. Це ускладнює клінічний перебіг поєднаної патології, що погіршує засвоєння харчових речовин і провокує формування трофологічних розладів [12].

Виникає необхідність диференційованого підходу до призначення комплексного лікування даної групи хворих, використовуючи препарати, які перехресно впливають на низку загальних патогенетичних механізмів розвитку і прогресування цих захворювань [5; 6]. З метою розробки комплексу лікувально-реабілітаційних заходів на підставі вивчення ДБК при ХП із супутнім аскаридозом вивчали ефективність препаратів «Біонорм», який виявляє сорбційно-детоксикаційну дію, та «Ротабіотик», що є комбінованим пробіотиком.

«Біонорм» містить активованій лігнін, лактулозу та мікрокристалічну целюлозу. За рахунок лігніну і целюлози препарат має високу сорбуючу активність, яка дозволяє зв'язувати і виводити з просвіту ШКТ патогенні бактерії, продукти їхнього розпаду, ендотоксини. Лактулоза, яка також міститься в препараті, нормалізує роботу ШКТ. Ротабіотик — це синбіотик, що містить ліофілізовані бактерії: *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium ssp.* (*Bifidobacterium bifi-*

dum, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) — та інулін, рослинний полісахарид, що збільшує всмоктування кальцію і магнію, сприяє нормалізації ліпідного та вуглеводного обміну. Інулін позитивно впливає на кишкову флору і стимулює зростання біфідобактерій.

Отже, призначення пре- та пробіотичних препаратів у хворих із коморбідним перебігом ХП та аскаридозу є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

Мета роботи — вивчити стан МБК у хворих на ХП із супутнім аскаридозом порівняно із хворими на ізольований ХП, а також оцінити ефективність впливу різних програм комплексного лікування на МБК у хворих із ХП у поєднанні з аскаридозом.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 125 хворих на ХП, з них 93 — на ХП у коморбідності з аскаридозом. Вони були зіставними за етіологічним фактором, соціально-економічними умовами та харчуванням, також було виключено вплив алкогольного фактора. Серед пацієнтів — 59 (47,2 %) чоловіків і 66 (52,8 %) жінок. Середній вік хворих становив $(49,5 \pm 5,4)$ року, а середня тривалість ХП — $(14,1 \pm 5,4)$ року. Контрольну групу утворили 20 практично здорових осіб. Обстеження пацієнтів здійснювалося за їхньою згодою. У дослідження не включали пацієнтів із хронічним гепатитом в активній фазі, цукровим діабетом середнього або тяжкого ступеня, що потребує прийому інсуліну, тяжкою артеріальною гіпертензією, онкологічними, серцево-судинними та соматичними захворюваннями у стадії декомпенсації, іншими паразитарними захворюваннями. Усі

дослідження відповідають вимогам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людини як об'єкта дослідження» за рішенням Комітету з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» № 21/2017.

Діагноз ХП був верифікований відповідно до Марсельсько-Римської класифікації, що відповідає «Уніфікованому клінічному протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний панкреатит», затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 09.10.2014 р. Діагноз аскаридозу підтверджували на основі наказу МОЗ України № 434 від 03.07.2006 р. [10; 12].

Усім обстеженим хворим проводили дослідження копрокультури на ДБК із кількісним визначенням колоній біфідо- і лактобактерій, кишкової палички, умовно-патогенної мікрофлори (УПМ), гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (дріжджові гриби, стафілококи тощо) за методикою Р. В. Епштейн-Литвак і Ф. Л. Вільшанської (1977). Ступінь тяжкості ДБК встановлювали згідно із загальноприйнятою класифікацією.

Залежно від проведеної програми лікування, основна група хворих на ХП із супутнім аскаридозом була розділена на 3 групи:

— 1-ша група (ПЛ) — 31 хворий на ХП у фазі нестійкої ремісії в поєднанні з аскаридозом, які отримували стандартне протокольне лікування (ПЛ). Базисне лікування включало призначення спазмолітиків та/або прокінетиків, інгібіторів протонної помпи та фер-

ментні засоби. Як спазмолітик використовували но-шпу, дуспаталін у загальноприйнятих дозах, за необхідності застосування прокінетика призначали мотиліум (10 мг). З-поміж інгібіторів протонної помпи найчастіше використовували пантопразол (20 мг), із ферментних засобів — препарат чистого панкреатину (в мінімікросферах) у різних дозуваннях, залежно від стану пацієнтів (найчастіше 40 тис. ОД — під час основного прийому їжі, 25 тис. ОД — під час перекусу).

Стандартне лікування аскаридозу здійснювалося протигельмінтним засобом альбендазолом (найчастіше українським препаратом Альдазол) по 1 таблетці (400 мг) одноразово. Курс лікування Альдазолом повторювали через 3 тиж.;

— 2-га група (ПЛ + Б) — 31 хворий на ХП у фазі нестійкої ремісії у поєднанні з аскаридозом, яким до стандартної терапії було додано сорбент Біонорм за такою схемою: по 2 таблетки 3 рази на день за годину після їди протягом 7 днів;

— 3-тя група (ПЛ + Б + Р) — 31 хворий на ХП у фазі нестійкої ремісії у поєднанні з аскаридозом, яким до базисної терапії додано сорбент Біонорм за

попередньою схемою і застосовано синбіотик Ротабіотик по 1 капсулі 3 рази за 30 хв після прийому їжі протягом 14 днів.

Статистичну обробку отриманих даних виконували на персональному комп'ютері за допомогою стандартних програмних пакетів Microsoft Excel і комп'ютерної програми Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наводимо отримані дані дослідження копрокультури на ДБК у хворих на ХП із супутнім аскаридозом порівняно з групою хворих на ізольований ХП.

За отриманими даними можна стверджувати, що в копрокультурі хворих на ХП із супутнім аскаридозом спостерігалось достовірне зниження росту цукролітичної флори — біфідо- й лактобактерій, підвищення росту *E. coli*, яка при перевищенні порога 10^8 КУО/г набуває патогенних властивостей (таким був цей показник у групі з ДБК II ступеня). Особливо небезпечним є виявлене достовірне збільшення форм *E. coli* зі зміненими ферментативними властивос-

тями, у тому числі лактозонегативних, які не спроможні забезпечити гомеостаз кишечника хворих на ХП та інших УПМ (ентеро- й цитробактеру та ін.), патогенної флори (золотистого стафілокока, дріжджових грибів, гемолітичних мікроорганізмів). Усі вищезазначені факти є підставою для формування і поглиблення трофологічної недостатності, ентеропанкреатичного синдрому при ХП із супутнім аскаридозом.

Серед пацієнтів з ізольованим ХП (n=32) ДБК I ступеня виявили у 20 (62,5 %) хворих, ДБК II ступеня — у 7 (21,8 %) пацієнтів, а 5 (15,6 %) хворих не мали ДБК. Серед 93 обстежених хворих на ХП у поєднанні з аскаридозом у 32 (34,4 %) пацієнтів виявлено ДБК I ступеня, у 61 (65,6 %) хворих — ДБК II ступеня, ДБК III ступеня не виявлено (див. табл. 1). Таким чином, при супутньому аскаридозі хворі на ХП мали більш глибокі дисбіотичні зміни товстої кишки: значне переважання ДБК II ступеня — 65,6 % проти 21,8 % за цілковитої відсутності хворих без ДБК, а також значно меншу частку пацієнтів з менш глибоким ДБК I ступеня — 34,4 % проти 62,5 %. Безумовно, це потребує урахування при

Таблиця 1

Порівняльний аналіз мікробіоценозу кишечника в групах порівняння

Мікрофлора кишечника, lg КУО/г	Контроль, n=20	ХП, n=32	ХП + аскаридоз, n=93
Лактобактерії	$(4,82 \pm 0,22) \cdot 10^6$	$(6,14 \pm 0,20) \cdot 10^5^*$	$(3,66 \pm 0,18) \cdot 10^{5**}$
Біфідобактерії	$(1,11 \pm 0,24) \cdot 10^8$	$(5,23 \pm 0,21) \cdot 10^7^*$	$(3,75 \pm 0,15) \cdot 10^6$
Загальна кількість <i>E. coli</i>	$(1,00 \pm 0,23) \cdot 10^6$	$(3,22 \pm 0,19) \cdot 10^7^*$	$(1,72 \pm 0,13) \cdot 10^8$
Лактозонегативна <i>E. coli</i>	$(2,71 \pm 0,15) \cdot 10^6$	$(0,95 \pm 0,16) \cdot 10^6^*$	$(1,25 \pm 0,13) \cdot 10^6$
Гриби <i>Candida albicans</i>	$(7,46 \pm 0,28) \cdot 10^3$	$(1,02 \pm 0,18) \cdot 10^4^*$	$(3,33 \pm 0,19) \cdot 10^{4**}$
Золотистий стафілокок	0	$(1,03 \pm 0,18) \cdot 10^3^*$	$(1,93 \pm 0,17) \cdot 10^3$
УПМ (палички, коки)	$(3,68 \pm 0,17) \cdot 10^2$	$(0,96 \pm 0,16) \cdot 10^6^*$	$(1,64 \pm 0,12) \cdot 10^6$
Гемолітичні мікроорганізми	0	$(1,74 \pm 0,15) \cdot 10^3^*$	$(1,01 \pm 0,15) \cdot 10^3$
Ступінь ДБК	0	—	—

Примітка. Достовірність різниці: * — порівняно з групою контролю ($p < 0,05$); ** — у групі ХП + аскаридоз порівняно з групою ХП ($p < 0,05$).

Порівняльна динаміка впливу протокольного лікування і комплексу з включенням сорбенту Біонорм на параметри мікробіоценозу кишечника

Мікрофлора кишечника, lg КУО/г	1-ша група (ПЛ), n=31		2-га група (ПЛ + Б), n=31	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лактобактерії	$(3,65 \pm 0,17) \cdot 10^5$	$(3,96 \pm 0,17) \cdot 10^5^*$	$(3,66 \pm 0,20) \cdot 10^5$	$(8,34 \pm 0,18) \cdot 10^6^{*#}$
Біфідобактерії	$(3,75 \pm 0,15) \cdot 10^6$	$(4,28 \pm 0,17) \cdot 10^6^*$	$(3,75 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(1,09 \pm 0,30) \cdot 10^8^{*#}$
Загальна кількість <i>E. coli</i>	$(1,70 \pm 0,13) \cdot 10^8$	$(3,64 \pm 0,14) \cdot 10^8$	$(1,74 \pm 0,12) \cdot 10^8$	$(7,03 \pm 0,04) \cdot 10^6^{*#}$
Лактозонегативна <i>E. coli</i>	$(1,25 \pm 0,13) \cdot 10^6$	$(1,10 \pm 0,13) \cdot 10^6^*$	$(1,24 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(1,35 \pm 0,04) \cdot 10^4^{*#}$
Гриби <i>Candida albicans</i>	$(3,30 \pm 0,17) \cdot 10^4$	$(2,55 \pm 0,11) \cdot 10^4^*$	$(3,36 \pm 0,28) \cdot 10^4$	$(2,77 \pm 0,04) \cdot 10^3^{*#}$
Золотистий стафілокок	$(1,95 \pm 0,13) \cdot 10^3$	$(1,32 \pm 0,12) \cdot 10^3$	$(1,96 \pm 0,20) \cdot 10^3$	$(8,34 \pm 0,04) \cdot 10^2^{*#}$
УПМ (палички, коки)	$(1,62 \pm 0,13) \cdot 10^6$	$(1,15 \pm 0,11) \cdot 10^6^*$	$(1,65 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$(3,45 \pm 0,02) \cdot 10^3^{*#}$
Гемолітичні мікроорганізми	$(0,98 \pm 0,15) \cdot 10^3$	$(0,81 \pm 0,10) \cdot 10^3^*$	$(1,04 \pm 0,17) \cdot 10^3$	0 ^{##}
Ступінь ДБК				

Примітка. Достовірність різниці: * — у своїй групі до та після лікування ($p < 0,05$); # — у 2-й групі порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$).

формуванні комплексної лікувальної програми.

Наступним етапом було вивчення дієвості запропонованих лікувальних програм щодо корекції ДБК. У табл. 2 і 3 представлена динаміка показників МБК хворих на ХП із супутнім аскаридозом під впливом проведення комплексної програми лікування.

У результаті лікування у хворих констатовано більш значущу позитивну динаміку елімінації проаналізованих показників у 2-й та 3-й групах, ніж у хворих 1-ї групи. Результати бакпосіву калу після проведеного

лікування свідчили, що у пацієнтів 1-ї групи хоча й відбулося достовірне покращання стану МБК, проте у 29,0 % хворих виявили ДБК I ступеня, у 9,7 % — ДБК II ступеня, тимчасом як у 2-й групі лише у 16,1 % хворих визначено ДБК I ступеня і у 6,4 % — ДБК II ступеня. У хворих 3-ї групи кишкова флора характеризувалася найбільш позитивною достовірною динамікою показників, і лише у 9,7 % пацієнтів фіксували ДБК I ступеня. Повна елімінація ДБК у хворих на ХП з аскаридозом відбулася через 21 день прийому препарату Ротабіотик.

Висновки

1. Супутній аскаридоз при ХП сприяв більш значним патологічним змінам мікрофлори кишечника у хворих, а саме достовірному зниженню росту цукролітичної флори — біфідо- і лактобактерій, достовірному підвищенню росту *E. coli* внаслідок збільшення її форм зі зміненими ферментативними властивостями, у тому числі лактозонегативних, та інших УПМ (ентеро- й цитробактеру тощо), патогенної флори (золотистого стафілокока, дріжджоподібних грибів, гемолітичних мікроорганізмів).

Таблиця 3

Порівняльна динаміка впливу протокольного лікування з включенням сорбенту Біонорм та з додатковим застосуванням синбіотика Ротабіотик на параметри мікробіоценозу кишечника

Мікрофлора кишечника, lg КУО/г	2-га група (СП + Б), n=31		3-тя група (СП + Б + Р), n=31	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лактобактерії	$(3,66 \pm 0,20) \cdot 10^5$	$(8,34 \pm 0,18) \cdot 10^6^*$	$(3,66 \pm 0,18) \cdot 10^5$	$(1,66 \pm 0,25) \cdot 10^7^{*#}$
Біфідобактерії	$(3,75 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(1,09 \pm 0,30) \cdot 10^8^*$	$(3,75 \pm 0,15) \cdot 10^6$	$(3,12 \pm 0,33) \cdot 10^8^{*#}$
Загальна кількість <i>E. coli</i>	$(1,74 \pm 0,12) \cdot 10^8$	$(7,03 \pm 0,04) \cdot 10^6^*$	$(1,72 \pm 0,14) \cdot 10^8$	$(3,75 \pm 0,04) \cdot 10^6^{*#}$
Лактозонегативна <i>E. coli</i>	$(1,24 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(1,35 \pm 0,04) \cdot 10^4^*$	$(1,26 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(5,22 \pm 0,02) \cdot 10^3^{*#}$
Гриби <i>Candida albicans</i>	$(3,36 \pm 0,28) \cdot 10^4$	$(2,77 \pm 0,04) \cdot 10^3^*$	$(3,33 \pm 0,19) \cdot 10^4$	$(1,69 \pm 0,02) \cdot 10^3^{*#}$
Золотистий стафілокок	$(1,96 \pm 0,20) \cdot 10^3$	$(8,34 \pm 0,04) \cdot 10^2^*$	$(1,90 \pm 0,17) \cdot 10^3$	$(4,24 \pm 0,04) \cdot 10^2^{*#}$
УПМ (палички, коки)	$(1,65 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$(3,45 \pm 0,02) \cdot 10^3^*$	$(1,65 \pm 0,12) \cdot 10^6$	0 ^{##}
Гемолітичні мікроорганізми	$(1,04 \pm 0,17) \cdot 10^3$	0 [*]	$(1,01 \pm 0,14) \cdot 10^3$	0 ^{##}
ДБК				

Примітка. Достовірність різниці: * — у своїй групі до та після лікування ($p < 0,05$); # — у 3-й групі порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

2. Хворим на ХП у поєднанні з аскаридозом були притаманні більш глибокі дисбіотичні зміни товстої кишки: значне переважання ДБК II ступеня — 65,6 % проти 21,8 % за цілковитої відсутності хворих без ДБК, а також значно менша частка пацієнтів з менш глибоким ДБК I ступеня — 34,4 % проти 62,5 %.

3. Застосування сорбенту Біонорм і синбіотику Ротабіотик у протокольному лікуванні хворих на ХП у поєднанні з аскаридозом виявилось достовірно ефективним за впливом на параметри МБК: результати бакпосіву калу пацієнтів після проведеного протокольного лікування засвідчили, що хоча й відбулося достовірне покращання стану МБК, проте у 29,0 % хворих виявили ДБК I ступеня, у 9,7 % — ДБК II ступеня, тимчасом як при додатковому включенні Біонорму лише у 16,1 % хворих виявили ДБК I ступеня й у 6,4 % — ДБК II ступеня. При включенні курсу Ротабіотику відзначалася найбільша позитивна достовірна динаміка МБК (лише у 9,7 % хворих фіксували ДБК I ступеня); повна елімінація ДБК у хворих на ХП з аскаридозом відбулася через 21 день прийому препарату Ротабіотик.

4. Для корекції виявлених дисбіотичних порушень хворим

на ХП із супутнім аскаридозом доцільним є додаткове до протокольного лікування призначення таблеток сорбенту Біонорм по 2 таблетки 3 рази на день за годину після їди протягом 7 днів і синбіотика Ротабіотик по 1 капсулі 3 рази за 30 хв після прийому їжі протягом 21 дня.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо за доцільне дослідити вплив порушення мікрофлори кишечника у хворих на ХП й аскаридоз на ланки трофологічного статусу.

Ключові слова: хронічний панкреатит, аскаридоз, дисбіоз товстої кишки, комплексне лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л. С., Гаврилюк Д. В. Дисбактеріоз кишечника як предиктор ускладнення клінічного перебігу хронічного панкреатиту. *Український медичний альманах*. 2005. № 5. С. 11–13.
2. Бабінець Л. С., Коваль Ю. В., Коцаба Ю. Я. Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 4. С. 40.
3. Бабінець Л. С. Роль мікробіоценозу кишечника в формуванні полінутриєнтної та трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит. *Вісник наук. досл.* 2006. № 1. С. 12–14.
4. Дука Р. В. Стан травлення у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту. *Медичні перспективи*. 2004. № 1. С. 57–60.
5. Применение пробиотиков в педиатрии: анализ лечебного и профилакти-

тического действия с позиций доказательной медицины / Е. А. Корниенко, Л. Н. Мазанкова, И. А. Беляева и др. *Лечащий врач*. 2015. № 9. С. 52–61.

6. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012. № 2. С. 35–39.

7. Савицкая К. И., Мельникова Е. Р., Воробьев А. А. Оценка микробиологии содержимого толстого кишечника у больных хроническим панкреатитом. *Вестник Рос. акад. мед. наук*. 2002. № 4. С. 20–23.

8. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени: учеб.-метод. пособие / сост. В. Г. Радченко и др. Санкт-Петербург, 2010. 28 с.

9. Фадеенко Г. Д. Дисбіотичні порушення кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 2. С. 30–33.

10. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит: современные проблемы. Ч 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. *Клин. медицина*. 2007. Т. 85, № 1. С. 16–20.

11. Beglinger C. Chronic pancreatitis: diagnosis. *Ther. Umsch*. 2006. Vol. 53, № 5. P. 354–358.

12. Chronic pancreatitis natural course: Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / P. G. Lankisch, A. Lohrhappe, J. Otto, W. Creutfeldt. *Digestion*. 2003. Vol. 54, № 3. P. 148–155.

Надійшла до редакції 10.09.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Є. Вансович,
дата рецензії 14.09.2018

УДК 616.37-002.2-06:616.995.132.8]-071/-078-047.44

Л. С. Бабінець, В. П. Марценюк, Ю. В. Дроняк, Н. А. Мельник

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРО- ТА ПРЕБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ДИСБІОЗУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ СУПУТНІМ АСКАРИДОЗОМ

Супутній аскаридоз при хронічному панкреатиті характеризується значними змінами мікрофлори кишечника, а саме: достовірним зниженням росту цукролітичної флори — біфідо- і лактобактерій, підвищенням росту *E. coli*, у тому числі зі зміненими ферментативними властивостями, зокрема лактозонегативних.

Після проведення лікувальних програм з метою корекції дисбіозу товстої кишки було констатовано вищу ефективність комплексного лікування хронічного панкреатиту з аскаридозом при включенні сорбенту Біонорм щодо елімінації проаналізованих показників дисбіозу порівняно із загальноприйнятною терапією. Під час проведеного лікування до базисної терапії додано сорбент Біонорм і підсилено її застосуванням комбінованого пробіотику Ротабіотик. Виявлено високу ефективність комплексного лікування та значні позитивні зміни у копрокультурі.

Ключові слова: хронічний панкреатит, аскаридоз, дисбіоз товстої кишки, комплексне лікування.

UDC 616.37-002.2-06:616.995.132.8]-071/-078-047.44

L. S. Babinets, V. P. Martsenyuk, Yu. V. Dronyak, N. A. Melnik

EFFICACY OF PRO- AND PREBIOTIC DRUGS DURING DYSBIOSIS TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATITIS WITH CONCOMITANT ASCARIDOSIS

Additional ascariasis during chronic pancreatitis is characterized with extreme changes in intestinal microflora, a reduction of growth saccharolytic flora — bifido- and lactobacilli, increased growth of *E. coli*, including the changed enzymatic properties, particularly for lactose-negative.

After treatment programs to correct dysbiosis of the colon the higher effectiveness in complex treatment of chronic pancreatitis and with ascariasis was established with including sorbent Bionorm as for eliminating the analyzed dysbiosis data as compared to the generally accepted theory. During treatment sorbent Bionorm was added to the therapy and supplied with combined probiotic Rotabiotic. A high efficiency of complex treatment and significant changes in copro species.

Key words: chronic pancreatitis, ascariasis, dysbiosis of the colon, complex treatment.

СКРИНІНГ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПРИХОВАНИХ ФОРМ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С

*Одеський національний медичний університет,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса*

Вступ

Вірусні гепатити продовжують посідати одне з провідних місць у соціальному житті людей [1; 7]. Статистичні дані свідчать, що близько 4–5 млн нових випадків вірусного гепатиту В (ВГВ) реєструються щороку [1]. При цьому загальна кількість пацієнтів, які є носіями ВГВ, сягає 2 млрд, а наявна хронічна НВВ-інфекція проявляється майже у 350 млн людей [3; 7]. Дані інфікованості населення вірусним гепатитом С (ВГС) різняться в різних частинах світу і становлять від 0,5 до 10 % [1]. При цьому слід зазначити, що загальна кількість інфікованих хронічним ВГС у світі дорівнює 500–700 млн людей [2]. Потрібно наголосити, що в більшості стаціонарів при госпіталізації хворого рання діагностика хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) не є обов'язковою умовою [2; 4; 5].

Як свідчать дані літератури, серологічні реакції є основним класичним методом діагностики збудників ХВГ з їхньою ідентифікацією та виявленням специфічних антитіл [8; 9]. Водночас вони не відповідають сучасним вимогам діагностичних алгоритмів при госпіталізації хворого до стаціонару невідкладних станів [5].

Необхідно відмітити, що їхнє визначення потребує часу та не дозволяє встановити наявність інфекційного захворювання до проведення оперативного етапу лікування в умовах ургентних хірургічних клінік. Тому визначення збудника вірусного гепатиту потребує більш стислого терміну [9].

Зазначмо, що розробка методів, які б прискорювали виявлення антигенів і антитіл ХВГ, у світі триває постійно. При цьому використання таких методів дослідження, як полімеразна ланцюгова реакція та радіоімунний аналіз, потребують потужно обладнаних лабораторій з відповідним кваліфікованим персоналом [5].

Розробка та застосування швидких тестів, простих у використанні, чутливих і специфічних, створило б умови для активного розвитку цього напрямку лабораторної діагностики [9].

Експрес-тести базуються на тих самих принципах імунологічних реакцій, що і класичні тест-системи. Водночас використання їх для специфічної етіологічної лабораторної діагностики вірусних гепатитів дозволить отримати результат дослідження протягом кількох хвилин. Вони високочутливі та специфічні, не потребують застосування специфічного устаткування і висококваліфікованого персоналу [8; 9].

Світові організації охорони здоров'я підтримують і рекомендують до використання швидку діагностику вірусних гепатитів на основі імунохроматографічного аналізу [9].

У запропонованій статті авторами узагальнено сучасні матеріали, що представлені в науковій літературі, та власний досвід застосування експрес-тестів при госпіталізації хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ).

Мета роботи — покращити результати хірургічного лікування хворих на ГКХ у поєднанні з ХВГ шляхом комбінації опитування та експрес-тестів виявлення ХВГ.

Матеріали та методи дослідження

У період з 2012 по 2017 рр. у хірургічних відділеннях ВМКЦ ПР прооперовано 1832 хворих на ГКХ. При госпіталізації всіх хворих детально опитували з метою виявлення факторів ризику ймовірного зараження вірусами гепатиту В і С в минулому. З 2012 по 2014 рр. у 23 хворих на ГКХ встановлено ХВГ, тимчасом як з 2015 по 2017 рр. у 59 пацієнтів з ГКХ діагностовано ХВГ. Опитування належить до неспецифічних інструментів детального вивчення історії хвороби пацієнта і є важливим й обов'язковим при вивченні анамнезу життя [6]. До

основних факторів ризику зараження ХВГ можна зарахувати переливання крові, ін'єкції наркотичними препаратами, косметологічні маніпуляції без використання індивідуальних інструментів, хірургічні втручання, незахищені статеві контакти.

Обстежені нами пацієнти були розподілені на основну та контрольну групи.

У період з 2012 по 2014 рр. прооперовано 1010 (55,1 %) пацієнтів з ГКХ, які утворили контрольну групу. До основної групи включено 822 (44,9 %) хворих, прооперованих за період з 2015 по 2017 рр. (рис. 1).

Протягом 2012–2014 рр. проводилося тільки ретельне опитування, що дозволило встановити фактори ризику та наявність ХВГ, діагностованого в минулому. У період з 2015 по 2017 рр. у діагностичний алгоритм, крім ретельного опитування, було впроваджено експрес-тести визначення антигенів й антитіл ХВГ (табл. 1).

Як видно з табл. 1, у період з 2012 по 2014 рр. фактори ризику при опитуванні були виявлені у 753 (74,6 %) пацієнтів, а в період з 2015 по 2017 рр. — у 557 (67,8 %) хворих. Зауважмо, що очевидні фактори ризику ймовірного інфікування були відсутні у 257 (25,4 %) пацієнтів контрольної групи та у 265 (32,2 %) хворих основної.

Результати дослідження та їх обговорення

У період з 2012 по 2014 рр., завдяки ретельному опитуванню при госпіталізації, інфікованість ХВГ у минулому було встановлено у 19 (7,4 %) із 753 пацієнтів, у яких зафіксовано фактори ризику, тимчасом як 4 (2,5 %) пацієнти не змогли вказати причину інфікованості ХВГ.

Фактори ризику інфікованості ХВГ за період з 2015 по

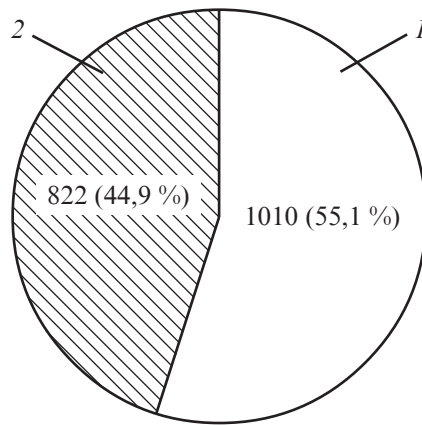


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на гострий калькульозний холецистит: 1 — хворі на ГКХ, прооперовані в період з 2012 по 2014 рр.; 2 — хворі на ГКХ, прооперовані в період з 2015 по 2017 рр.

2017 рр. виявлено у 557 (67,7 %) пацієнтів, серед яких у 14 (2,5 %) було в минулому діагностовано ХВГ. Серед 265 (32,3 %) досліджуваних пацієнтів не відмічали наявності факторів ризику можливого інфікування, водночас у 3 (1,1 %) хворих у минулому був підтверджений ХВГ. Впровадження в діагностичний алгоритм експрес-тестів визначення антигенів і антитіл ХВГ дозволило додатково діагностувати на передопераційному етапі ХВГ у 32 (5,7 %) пацієнтів з факторами ризику інфікованості та у 10 (3,8 %) хворих з групи, в якій були відсутні фактори ризику.

Висновки та перспективи подальших розробок

Запропонований нами удосконалений діагностичний ал-

горитм комбінації опитування з використанням імунохроматографічного аналізу у пацієнтів з ГКХ у передопераційному періоді дозволив збільшити виявлення хворих на ХВГ у 2,3 разу. Виділення хворих з факторами ризику інфікованості ХВГ серед пацієнтів з ГКХ сприяє підвищенню діагностичної уваги до них з метою визначення супровідної патології. Відсутність факторів ризику можливого інфікування у минулому не дає підстав бути цілковито впевненим у тому, що людина не має хронічного вірусного ураження печінки. Позитивні результати використання експрес-тестів у невідкладній хірургії дозволяють проводити адекватну щодо стану хворого з коморбідною патологією передопераційну підготовку з метою запобігання можливим інтраопераційним ускладненням. Використання експрес-тестів у передопераційному періоді сприяє зниженню ризику зараження медичних працівників, які надають медичну допомогу хворим.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, хронічні вірусні гепатити, експрес-тести.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ратникова Л. И. Вирусные гепатиты. Челябинск, 2013. 67 с.
2. Характеристика и тенденция развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А. П. Гураль и др. *Профілактична медицина*. 2011. № 1 (13). С. 9–17.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз хворих на гострий калькульозний холецистит з факторами ризику зараження хронічними вірусними гепатитами в минулому, абс. (%)

Група хворих	Хворі на ГКХ	
	З виявленими факторами ризику	Без виявлених факторів ризику
Контрольна (2012–2014), n=1010	753 (74,6 %)	257 (25,4 %)
Основна (2015–2017), n=822	557 (67,8 %)	265 (32,2 %)

3. Протокол діагностики і лічення больних вірусними гепатитами В і С / Н. Д. Юшук і др. *Російський журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології*. 2010. Т. 20, № 6. С. 4–60.

4. Туманський В. А., Шебеко Ю. А. Інтраопераційна імунохроматографічна експрес-діагностика вірусного гепатита С в тканинних трепанобіоптатах печені. *Патологія*. 2010. Т. 7, № 2. С. 107–109.

5. Рекомендації по діагностиці і ліченню вірусних гепатитів С: метод. рекомендації / В. Т. Івашкин і др. 2014. 91 с.

6. Лиознов Д. А., Николаенко С. Л., Горчакова О. В., Дьячков А. Г. Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии*. 2012. Т. 4, № 2. С. 56–59.

7. Белопольская М. А., Волокобинская Т. В., Фирсов С. Л., Яковлев А. А. Использование количественного определения HbsAg для прогноза течения хронического гепатита В у женщин во время беременности и после родов. *Журнал инфектологии*. 2013. Т. 5, № 2. С. 50–54.

8. Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження

на виявлення раку передміхурової залози та гепатиту В: метод. рекомендації / за ред. Г. О. Слабкого. Київ, 2011. 25 с.

9. Юшук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. *Російський журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології*. 2010. № 6. С. 4–60.

Надійшла до редакції 23.10.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Б. С. Запороженко,
дата рецензії 26.10.2018

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

А. О. Колотвін

СКРИНІНГ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПРИХОВАНИХ ФОРМ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В І С

Представлено набутий власний досвід комбінації опитування та імунохроматографічного аналізу для скринінгу хворих на гострий калькульозний холецистит з метою виявлення прихованих форм хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) В (VHB) і С (VHC) у клініці невідкладної хірургії в передопераційному періоді. Фактори ризику інфікованості ХВГ за період з 2015 по 2017 рр. виявлено у 557 (67,7 %) пацієнтів, серед яких у 14 (2,5 %) в минулому діагностовано ХВГ. Не відмічали наявності факторів ризику можливого інфікування 265 (32,3 %) пацієнтів, водночас у 3 (1,1 %) хворих у минулому був підтверджений ХВГ. Впровадження в діагностичний алгоритм експрес-тестів визначення антигенів і антитіл дозволило додатково діагностувати на передопераційному етапі ХВГ у 32 (5,7 %) пацієнтів з факторами ризику інфікованості та у 10 (3,8 %) хворих з групи, у якій були відсутні фактори ризику.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, хронічні вірусні гепатити, експрес-тести.

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

А. О. Kolotvin

SCREENING OF PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN ORDER TO DETECT THE LATENT FORMS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

The authors present their own experience of the combination of the survey and the immunochromatographic analysis (IChA) for screening patients with acute calculous cholecystitis (ACCh) in order to detect the latent forms of chronic viral hepatitis B (VHB) and C (VHC) in the emergency surgery unit in the preoperative period. The risk factors for ACCh infection in the period from 2015 to 2017 were found in 557 (67.7%) patients, of which 14 (2.5%) had been previously diagnosed with ACCh. 265 (32.3%) patients had no risk factors for possible infection, while 3 (1.1%) patients in the past were confirmed the presence of ACCh. The introduction of rapid tests for the determination of antigens and antibodies allowed detecting ACCh in the preoperative stage in 32 (5.7%) patients with risk factors of infection and 10 (3.8%) patients from the group with no risk factors.

Key words: acute calculous cholecystitis, chronic viral hepatitis, express tests.

УДК 616.233-002.2-08

Н. А. Мацегора, д-р мед. наук, проф.,
О. Є. Шпота, канд. мед. наук, доц.

САНОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ТРИЙОДТИРОНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Доведено, що тиреоїдні гормони мають здатність стимулювати репаративну регенерацію,

активізувати прокоагулянтну і фібринолітичну активність (включаючи лімфоцитозалежну) [1; 4; 6; 7]. Установлено, що у хворого при тривалому пере-

бігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а також вимушеному частому застосуванні антибактеріальної терапії у зв'язку із загостренням процесу змінюються синтез і функціональна активність гор-

© Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота, 2018

монів щитоподібної залози (ЩЗ) [2].

Між рівнем секреції гормонів тиреоїдної лінії, розвитком і перебігом ХОЗЛ виявлена взаємозалежність. З одного боку, дефіцит тиреоїдних гормонів сприяє як розвитку, так і підтримці хронічного запалення в бронхах при бронхіальній астмі (БА) [3], а з другого — у хворих на БА після 40 років виявлено знижений вміст тироксину при фізіологічному рівні T_3 [4].

Незважаючи на численність робіт про механізми дії тиреоїдних гормонів, досі залишаються недостатньо висвітленими особливості їхнього впливу на перебіг ХОЗЛ у стадії загострення в поєднанні зі зниженим рівнем трийодтироніну, а також вплив замісної терапії на ефективність лікування цього коморбідного стану.

Вищесказане зумовлює доцільність проведення досліджень в даному напрямі.

Мета роботи — провести патофізіологічне і клінічне обґрунтування використання замісної терапії гормонами ЩЗ у хворих на ХОЗЛ у стадії загострення в поєднанні з гнійно-некротичними формами неспецифічної патології бронхолегеневої системи та синдромом низького вмісту трийодтироніну для корекції гормонозалежної функціональної активності лімфоцитів (включаючи фібринолітичну і прокоагулянтну) й репаративної регенерації слизової оболонки бронхів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 112 хворих на ХОЗЛ у стані загострення в поєднанні з гнійно-некротичними формами неспецифічної патології бронхолегеневої системи та синдромом низького вмісту трийодтироніну, що лікувалися

в легенево-хірургічному та пульмонологічному центрах.

Визначали такі параметри: рівні тиреотропного гормону у сироватці крові, загального T_4 і загального T_3 у сироватці крові, показники біологічної активності тималіну, фібринолітичної активності (ФА) лейкоцитів крові, значення $CD4^+$ і $CD8^+$ [5].

Матеріал дослідження — кров і бронхоальвеолярні змиви, отримані при проведенні бронхоскопії, а також зразки слизової оболонки бронхів з біопсійних ділянок бронхолегеневої тканини.

Усі хворі були розподілені на три групи. У 1-шу групу включено 42 хворих (7 — на хронічний абсцес легені, 10 — на бронхоектатичну хворобу, 2 — на кістозну хворобу легень, 18 — на хронічний гнійний бронхіт і 5 — з кістою легені) з фізіологічним рівнем секреції тиреоїдних гормонів. До 2-ї групи увійшли 38 хворих (9 — на хронічний абсцес легені, 9 — на бронхоектатичну хворобу, 2 — на кістозну хворобу легень, 13 — на хронічний гнійний бронхіт і 5 — з кістою легені) зі зниженим рівнем секреції гормонів ЩЗ, до лікувального комплексу яких у передопераційному періоді не включали замісну терапію трийодтироніном. У 3-й групі було 32 хворих (4 — на хронічний абсцес легені, 5 — на бронхоектатичну хворобу, 1 — на кістозну хворобу легень, 17 — на хронічний гнійний бронхіт і 5 — з кістою легені) зі зниженим рівнем секреції гормонів ЩЗ, до лікувального комплексу у них включалась замісна терапія трийодтироніном. Як засіб контролю використовували кров 24 здорових донорів.

Діагноз установлювали на підставі даних комплексного

клініко-рентгенологічного обстеження, з урахуванням показників функції зовнішнього дихання. Вимірювання та реєстрацію параметрів зовнішнього дихання вивчали при проведенні спірограми, пневмотахограми, потік-об'ємної діаграми з автоматичним розрахунком пульмонологічних показників, що здійснювалися на комп'ютеризованому комплексі «ТОН-І» виробництва Харківського науково-виробничого об'єднання ТОН. У всіх пацієнтів у період обстеження було діагностовано загострення ХОЗЛ.

Захворювання ЩЗ після комплексного обстеження були виключені в усіх обстежених хворих. Тому знижений рівень T_3 розцінюється нами не як симптом гіпотиреозу, а як прояв псевдодисфункції ЩЗ, що нерідко має місце при тяжких нетиреоїдних захворюваннях, що характеризуються зниженням рівнів загального та вільного T_3 у сироватці крові [5].

Для замісної терапії нами використовувався ліотиронін (синтетичний T_3 — трийодтироніну гідрохлорид) по 25 мкг двічі на день курсом 7–10 днів. Препарат не має «синдрому відміни» [6; 7]. Доза препарату становила близько 50 % добової, використовуваної при замісній гормональній терапії у хворих зі зниженим рівнем T_3 . При цьому враховувалося, що основною метою лікування було досягнення повної замісної дози препарату, а стимуляція репаративної регенерації тканин бронхів і зменшення дисбалансу функціональної інтеграції системи клітинного імунітету, а також системи гемокоагуляція/фібриноліз у період загострення ХОЗЛ, включаючи (у частини хворих) передопераційну підготовку.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами встановлено, що у хворих 1, 2 та 3-ї груп рівень тиреотропного гормону гіпофіза і вміст загального тироксину в сироватці крові не виходили за межі діапазону фізіологічних коливань. Вміст загального трийодтироніну у хворих 1-ї групи істотно не відрізнявся від відповідного показника в групі здорових осіб, а у хворих 2-ї та 3-ї груп був знижений в 1,2 разу ($p < 0,01$; $p_1 < 0,05$).

Вміст загального тироксину в тканинних екстрактах слизової оболонки бронхів у хворих 2-ї та 3-ї груп, порівняно з хворими 1-ї групи, рееструвався достовірно зниженим, на 26,1–21,2 % ($p < 0,05$). Зареєстровано відсутність T_3 (у діапазоні чутливості тест-системи) в екстрактах тканин слизової оболонки бронхів у хворих 2-ї та 3-ї груп. В останніх визначався системний дефіцит T_3 , що поєднувалося зі зниженням концентрації T_3 і T_4 у тканинах слизової оболонки бронхів. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ у стані загострення вміст тиреоїдних гормонів у периферичному кровотоку характеризував порушення місцевого (тканини бронхів) ендокринного балансу (табл. 1).

Також встановлено, що показник ПТЛ у хворих 1-ї групи не виходив за межі діапазону його фізіологічних коливань. У хворих 2-ї та 3-ї груп при надходженні до стаціонару досліджуваній показник був знижений відповідно на 46,0 і 48,8 % ($p < 0,01$).

Виявлені істотні відмінності у впливі лейкоцитів на фібринолітичну активність аутологічної плазми у здорових і хворих осіб. Так, якщо у групі здорових людей додавання лейкоцитів до еуглобулінового згустка при-

Рівні тиреотропного гормону, трийодтироніну та тироксину в сироватці крові хворих досліджуваних груп при надходженні до стаціонару

Таблиця 1

Група	Статистичний показник	ТТГ, мМО/л	T_4 , нмоль/л	T_3 , нмоль/л
1-ша	$M \pm m$ n p	$2,10 \pm 0,09$ 42 < 0,5	$95,5 \pm 4,3$ 42 < 0,1	$1,80 \pm 0,08$ 42 < 0,5
2-га	$M \pm m$ n p p_1	$2,00 \pm 0,08$ 38 < 0,1 < 0,5	$93,9 \pm 5,5$ 38 < 0,1 > 0,5	$1,60 \pm 0,05$ 38 < 0,01 < 0,05
3-тя	$M \pm m$ n p p_1 p_2	$2,00 \pm 0,09$ 32 < 0,1 < 0,5 > 0,5	$94,7 \pm 5,7$ 32 < 0,1 > 0,5 > 0,5	$1,60 \pm 0,06$ 32 < 0,01 < 0,05 > 0,5
Здорові особи	$M \pm m$ n	$2,20 \pm 0,07$ 24	$108,2 \pm 5,5$ 24	$1,90 \pm 0,08$ 24

Примітка. Достовірність відмінностей показників: p — від здорових осіб; p_1 — між нормою та показником дослідження; p_2 — до та після лікування.

скорювало його лізис на ($22,9 \pm 1,3$) %, то у хворих 2-ї та 3-ї груп, навпаки, лейкоцити сповільнювали лізис еуглобулінового згустка (знак «-») відповідно на ($3,0 \pm 0,1$) % ($p < 0,001$) і ($2,8 \pm 0,1$) % ($p < 0,001$). У хворих 1-ї групи фібринолітична ак-

тивність лейкоцитів була нижчою за фізіологічний рівень його коливань у 4,2 разу ($p < 0,001$; табл. 2).

Крім того, визначено, що під впливом тималіну у хворих як 2-ї, так і 3-ї груп лейкоцити відновлювали здатність потенцію-

Динаміка функціональної активності клітин епітелію бронхів хворих 2-ї та 3-ї груп під впливом курсу ліотироніну

Таблиця 2

Показник	Статистичний показник	2-га група		3-тя група	
		1-й етап	2-й етап	1-й етап	2-й етап
ПАЕ (ПІ)	$M \pm m$ n p p_1	$9,1 \pm 0,6$ 31 — —	$9,4 \pm 0,5$ 31 > 0,5 —	$9,3 \pm 0,5$ 28 — > 0,5	$11,4 \pm 0,6$ 28 < 0,01 < 0,02
ЧР культурально-го середовища, %	$M \pm m$ n p p_1	$61,5 \pm 3,2$ 31 — —	$63,5 \pm 4,0$ 31 > 0,5 —	$62,8 \pm 3,3$ 28 — > 0,5	$76,8 \pm 4,5$ 28 < 0,02 < 0,05
ФА культурально-го середовища, %	$M \pm m$ n p p_1	$150,3 \pm 5,9$ 31 — —	$163,8 \pm 6,6$ 31 < 0,2 —	$155,0 \pm 6,0$ 28 — > 0,5	$189,0 \pm 7,1$ 28 < 0,001 < 0,01
ПАЕ + лімфоцити, ПІ	$M \pm m$ n p p_1	$9,1 \pm 0,6$ 31 — —	$9,7 \pm 0,5$ 31 < 0,5 —	$9,3 \pm 0,5$ 28 — > 0,5	$11,7 \pm 0,6$ 28 < 0,01 < 0,02

Примітка. Достовірність відмінностей: p — стосовно показників здорових осіб; p_1 — до та після лікування; ПАЕ — проліферативна активність клітин епітелію; ПІ — проліферативний індекс; ЧР — час рекальцифікації; ФА — фібринолітична активність.

вати фібринолітичну активність (L): у хворих 2-ї групи показник L зростав до $(5,1 \pm 0,2) \%$, у хворих 3-ї групи — до $(4,9 \pm 0,2) \%$ ($p_3 < 0,001$). Під дією гормону ЩЗ досліджуваний показник достовірно зростав у групах хворих з низьким системним рівнем T_3 : у хворих 2-ї групи на $66,7 \%$ ($p_4 < 0,001$), у хворих 3-ї групи — на $57,1 \%$ ($p_4 < 0,001$).

У концентрації 1 : 5000 тканинні екстракти зберігали свою інгібуючу експресію поверхневих клітинних ідентифікаційних маркерів лише у хворих 2-ї групи: показник $CD4^+$ був знижений на $18,6 \%$ ($p < 0,02$). У загальному кровотоку показник $CD8^+$ у хворих 1, 2 і 3-ї груп також визначався як знижений, відповідно на $24,2 \%$ ($p < 0,01$), $28,4 \%$ ($p < 0,001$) і $32,7 \%$ ($p < 0,001$).

Таким чином, спостерігався сумарний імуноактивний вплив тканинних факторів, спрямований на формування відносного (гіпер) супресорного варіанта імунного дисбалансу.

У здорових осіб рецептори до тканинного активатора плазміногену експресували $(20,8 \pm \pm 0,5) \%$ лімфоцитів, а у хворих на ХОЗЛ цей показник знижений на $50,5–47,1 \%$ ($p < 0,001$).

При вивченні процесів репаративної регенерації тканин бронхів нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ при надходженні до стаціонару проліферативний індекс (ПІ) був знижений на $58,4–56,5 \%$ ($p < 0,001$), а під впливом тималіну зростав на $48,3–40,7 \%$ ($p_1 < 0,001$). Виявлена здатність тиреоїдного гормону потенціювати тималін-залежну проліферативну активність: показник зростав у хворих 1, 2 та 3-ї груп відповідно на $28,0 \%$ ($p_2 < 0,001$), $28,1 \%$ ($p_2 < 0,01$) і $25,6 \%$ ($p_2 < 0,01$). Отже, наявність гнійно-деструктивних процесів у бронхолегеневій тканині та гіпотиреоз бу-

ли істотним «фактором обтяження» порушень репаративної регенерації бронхіального епітелію у хворих на ХОЗЛ у стані загострення.

У досліджуваних хворих виявлене підвищення регіонарного коагуляційного потенціалу, що перешкоджало завершенню запального процесу в слизовій оболонці бронхів і було основою для хронізації захворювання та розвитку пневмосклеротичних змін. Так, час рекальцифікації (ЧР) культурального середовища у більшості хворих був скороченим на $27,5–38,5 \%$ ($p < 0,001$), а під впливом тималіну він достовірно зростав на $14,5–19,5 \%$ ($p_1 < 0,05$). Причому істотного впливу тироксину на тималін-залежну прокоагулянтну активність епітеліальних клітин у хворих 1-ї групи не виявлено, а у хворих 2-ї та 3-ї груп цей показник зростав на $12,5–12,4 \%$ ($p_2 < 0,05$).

Гіперкоагуляційні зрушення на рівні тканин бронхів у хворих на ХОЗЛ у стані загострення поєднувалися зі зміною місцевого протеолітичного потенціалу. Так, у хворих 1, 2 і 3-ї груп при надходженні до стаціонару відмічалось підвищення активаторної активності культурального середовища відповідно на $69,0$; $50,3$ і $55,0 \%$ ($p < 0,001$).

Тималін здійснював потенціюючий вплив на ФА культурального середовища тільки у хворих 1-ї групи: ФА зросла на $11,9 \%$ ($p_1 < 0,05$). Достовірна динаміка ФА під впливом тироксину виявлена у хворих усіх груп, що свідчило про модулюючий вплив тиреоїдного гормону на ФА клітин бронхіального епітелію.

У цілому гормони ЩЗ приводили до формування тимусопосередкованого «збалансованого» зрушення в системі коагуляція/фібриноліз у бік пере-

ваги фібринолізу. Останній, виконуючи регулювальну функцію, сприяє ефективній реканалізації бронхів і лізису депозитів фібрину.

На підставі проведених досліджень зроблені такі **висновки**:

1. Надане патофізіологічне обґрунтування використання замісної терапії гормонами щитоподібної залози для корекції гормоно(тималін- і тиреоїд)-залежної функціональної активності лімфоцитів (включаючи фібринолітичну і прокоагулянтну) у хворих на ХОЗЛ у стадії загострення з синдромом низького трийодтироніну.

2. Процеси репаративної регенерації бронхіального епітелію (включаючи його прокоагулянтний і фібринолітичний потенціал) у хворих на ХОЗЛ у стані загострення у поєднанні з гнійно-некротичними формами неспецифічної патології бронхолегеневої системи та синдромом низького вмісту трийодтироніну знаходяться під контролем тимічних факторів (тимусіндукована проліферація), гормонів ЩЗ (тиреоїд-опосередкована проліферація), а також клітинного імунітету (лімфоцитарно-опосередкований гормонозалежний пластичний ефект).

3. Доведено клінічну ефективність і саногенетичне значення використання замісної терапії трийодтироніном як екстраімунного (включаючи тиреоїд- і тималін-залежні ефекти) імунокоректора у хворих на ХОЗЛ із синдромом низького рівня трийодтироніну, яка відбувається завдяки стимуляції репаративної регенерації тканин бронхів і зменшення дисбалансу функціональної інтеграції системи гемокоагуляція/фібриноліз в період загострення ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, щитоподібна залоза, три-

йодтиронін, гіпотиреоз, фібринолітична активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Овчаренко С. И., Галецкайте Я. К. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии. *Лечащий врач*. 2014. № 1. С. 75–80.

2. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди): матеріали з'їзду / Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, О. Я. Дзюблик та ін. *Український*

пульмонологічний журнал. 2013. № 3. Додаток. С. 7–12.

3. Ждан В. М., Потяженко М. М., Соколюк Н. Л., Хайменова Г. С. Використання статинів при коморбідній патології у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2015. № 3 (59). С. 145–147.

4. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология*. 2013. № 3. С. 5–19.

5. Клінічна біохімія: підручник / за заг. ред. Г. Г. Луньової. Київ: Атіка, 2013. 1156 с.

6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.

7. Comorbidities of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravittles, D. Price, K. F. Rabe et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol. 10. P. 549–564.

Надійшла до редакції 25.09.2018

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. С. Вастьянов,
дата рецензії 26.09.2018*

УДК 616.233-002.2-08

Н. А. Мацегора, О. Є. Шпота

САНОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ТРИЙОДТИРОНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у стані загострення, ускладнене гнійно-некротичним ураженням бронхолегеневої системи на фоні зниженого синтезу ендогенного трийодтироніну, процеси репаративної регенерації бронхіального епітелію перебувають під контролем тимічних чинників, гормонів щитоподібної залози, а також клітинного імунітету. Надане патофізіологічне обґрунтування використання замісної терапії гормонами щитоподібної залози для корекції гормон(тималін- і тиреоїд)-залежної функціональної активності лімфоцитів. Доведено клінічну ефективність використання замісної терапії трийодтироніном як екстраімунного (включаючи тиреоїд- і тималін-залежні ефекти) імунокоректора у хворих на ХОЗЛ із синдромом низького трийодтироніну в періоді загострення.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, щитоподібна залоза, трийодтиронін, гіпотиреоз, фібринолітична активність.

UDC 616.233-002.2-08

N. A. Matsegora, O. Ye. Shpota

THE IMPORTANCE OF ALTERNATIVE TRIIODOTHYRONINE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE STAGE OF EXACERBATION IN COMBINATION WITH HYPOTHYROIDISM

The processes of reparative regeneration of the bronchial epithelium are controlled by thymic factors, thyroid hormones, and cellular immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a stage of exacerbation. It is complicated by purulent necrotic disorders of the bronchopulmonary system amid a decrease of reduce synthesis of endogenous triiodothyronine. We gave pathophysiological rationale for use of thyroid hormone replacement therapy for correction of hormone (thymalin and thyroid)-dependent functional activity of lymphocytes. We proved the clinical effectiveness of the using alternative triiodothyronine therapy as an extra-immune immunocorrector. It includes thyroid and thymalin-dependent effects in patients with COPD with low triiodothyronine syndrome in the period of exacerbation.

Key words: COPD, thyroid, triiodothyronine, hypothyreosis, fibrinolytic activity.

УДК 616.895.8-008.42:616.45

Є. В. Опря, канд. мед. наук, доц.

СПЕЦИФІКА РОЗЛАДІВ СПРИЙНЯТТЯ ТА ЕМОЦІЙ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Одеський національний медичний університет

Хворі на шизофренію входять до групи ризику розвитку метаболічних порушень, зокрема цукрового діабету. Розповсюдженість цукрового діабету

серед хворих на шизофренію у 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції [6; 8]. Ускладнення цукрового діабету значно збільшують рівень смертності серед хворих на шизофренію [3; 6].

Сьогодні причиною розвитку та поширення цукрового діабету у хворих на шизофренію є не тільки наслідки антипсихотичної терапії, а й особливості вроджених порушень вуглеводного обміну [4; 5; 7]. Згідно з

© Є. В. Опря, 2018

даними сучасних досліджень, у пацієнтів з первинно діагностованою шизофренією спостерігаються патологічний рівень глюкози натще, порушення толерантності до глюкози та інсуліно-резистентність [7]. Підтверджено наявність позитивного зв'язку між тривалістю шизофренії та дебютом цукрового діабету, а також зв'язок між тривалістю лікування шизофренії та змінами рівня глюкози натще [3]. Відомо також, що прогноз і діабету, і шизофренії щодо ускладнень, терапевтичної резистентності та смертності у разі коморбідності значно негативніший, ніж при їхньому окремому перебігу [1; 6; 8].

Основна увага в дослідженнях, присвячених поєднанню цукрового діабету та шизофренії, приділяється передусім факторам і механізмам формування цукрового діабету при шизофренії, ролі антипсихотичної терапії у цьому процесі, однак дані відносно специфіки клінічних проявів психозу при його поєднанні з цукровим діабетом поодинокі та потребують комплексного дослідження.

Мета — дослідити наявність і особливості розладів відчуття, сприйняття та емоційного функціонування хворих на шизофренію при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2).

Матеріали та методи дослідження

Проводили клініко-психопатологічне обстеження з використанням клінічної рейтингової шкали позитивної та негативної симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS) [2].

У дослідження залучено 92 хворих на шизофренію (F20), з яких основна група — 42 хворих на шизофренію з діагнозом ЦД 2, контрольна — 50 хворих на шизофренію без хронічної соматичної патології.

Залучені у дослідження хворі відповідали загальним критеріям включення: наявність верифікованого діагнозу шизофренії (F20) відповідно до МКХ-10 тривалістю не менше трьох років; вік хворого від 18 до 60 років; здатність пацієнтів брати участь у дослідженні, адекватно розуміти вимоги та інструкції, що пред'являються відповідно до завдань дослідження, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні. Загальними критеріями виключення були: органічні захворювання ЦНС; виразні когнітивні та психопатологічні порушення, що ускладнюють засвоєння та виконання інструкцій; відповідність стану критеріям постшизофренічної депресії (F20.4).

Критерії включення в основну групу дослідження такі: наявність ЦД 2 тривалістю не менше трьох років без ожиріння (ІМТ < 30). Критерієм включення хворих до контрольної групи дослідження була відсутність хронічних соматичних захворювань.

Результати дослідження та їх обговорення

Сформовані групи дослідження за основними соціо-демогра-

фічними показниками достовірно не відрізнялися. Обидві групи хворих були представлені переважно жінками (61,9 % — в основній групі та 52 % — у групі контролю) віком від 30 до 50 років. Середній вік обстежених осіб основної групи становив 39,6 року, контрольної — 37,8 року.

За даними клініко-психопатологічного дослідження розлади відчуттів і сприйняття відзначались у 80,95 % хворих основної та 72 % хворих контрольної групи. Серед розладів відчуттів і сприйняття в обстежених хворих обох груп найбільш розповсюдженими були галюцинації, наявність яких відмічалась у 38,1 % хворих основної групи й у 44 % хворих групи контролю (рис. 1), а також сенестопатії, гіперстезії та гіпостезії. При цьому гіперстезії виявилися більш притаманними хворим основної групи (33,3 %), порівняно з контрольною групою (18 %); $p \leq 0,05$. Проявлялися вони загостренням сприйняття звичайних зовнішніх подразників. Сенестопатії також частіше фіксувались у хворих основної групи (26,2 %), порівняно з контрольною (20 %), тимчасом як гіпостезії були більш властиві хворим контрольної

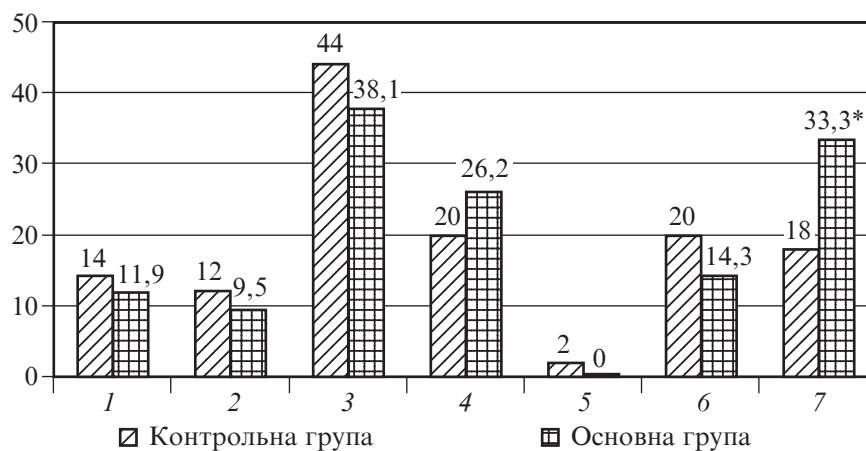


Рис. 1. Розлади відчуттів і сприйняття у хворих досліджуваних груп: 1 — деперсоналізація; 2 — дереалізаційні розлади; 3 — галюцинації; 4 — сенестопатії; 5 — анестезії; 6 — гіпостезії; 7 — гіперстезії; * — показники статистично достовірні ($p \leq 0,05$)

групи (20 %), на відміну від основної групи (14,3 %).

Таким чином, особливості розладів відчуттів і сприйняття у хворих на шизофренію при її поєднанні з ЦД 2 проявляються гіперстезіями та сенестопатіями, формування і виникнення яких можуть продукувати соматовегетативні прояви, зумовлені патологічними ендокринними процесами, що асоційовані з ЦД 2.

Для оцінки виразності клініко-психопатологічних порушень використовували шкалу PANSS, у рамках якої розлади сприйняття представлено шкалою P3 (галюцинаторна поведінка). Виявлено, що хворі основної групи характеризувалися більш вираженою галюцинаторною поведінкою ($4,10 \pm 0,16$), порівняно з контрольною групою ($3,42 \pm 0,18$); $p \leq 0,05$. У структурі галюцинацій за рівнем складності у хворих обох груп були представлені переважно складні (комплексні) галюцинації, у яких задіяні кілька аналізаторів (рис. 2).

Найбільше хворих обох груп мали слухові галюцинації, однак частка слухових галюцинацій у структурі галюцинаторних розладів у хворих основної групи виявилася дещо меншою (34 % від загальної кількості хворих з галюцинаціями по групі), порівняно з контрольною групою (49 % від загальної кількості хворих з галюцинаціями по групі). Окрім слухових галюцинацій, у хворих основної групи найпоширенішими виявилися зорові (19 % від загальної кількості хворих з галюцинаціями по групі), вісцеральні (16 % від загальної кількості хворих з галюцинаціями по групі) та галюцинації шкірного відчуття (13 % від загальної кількості хворих з галюцинаціями по групі). У хворих контрольної гру-

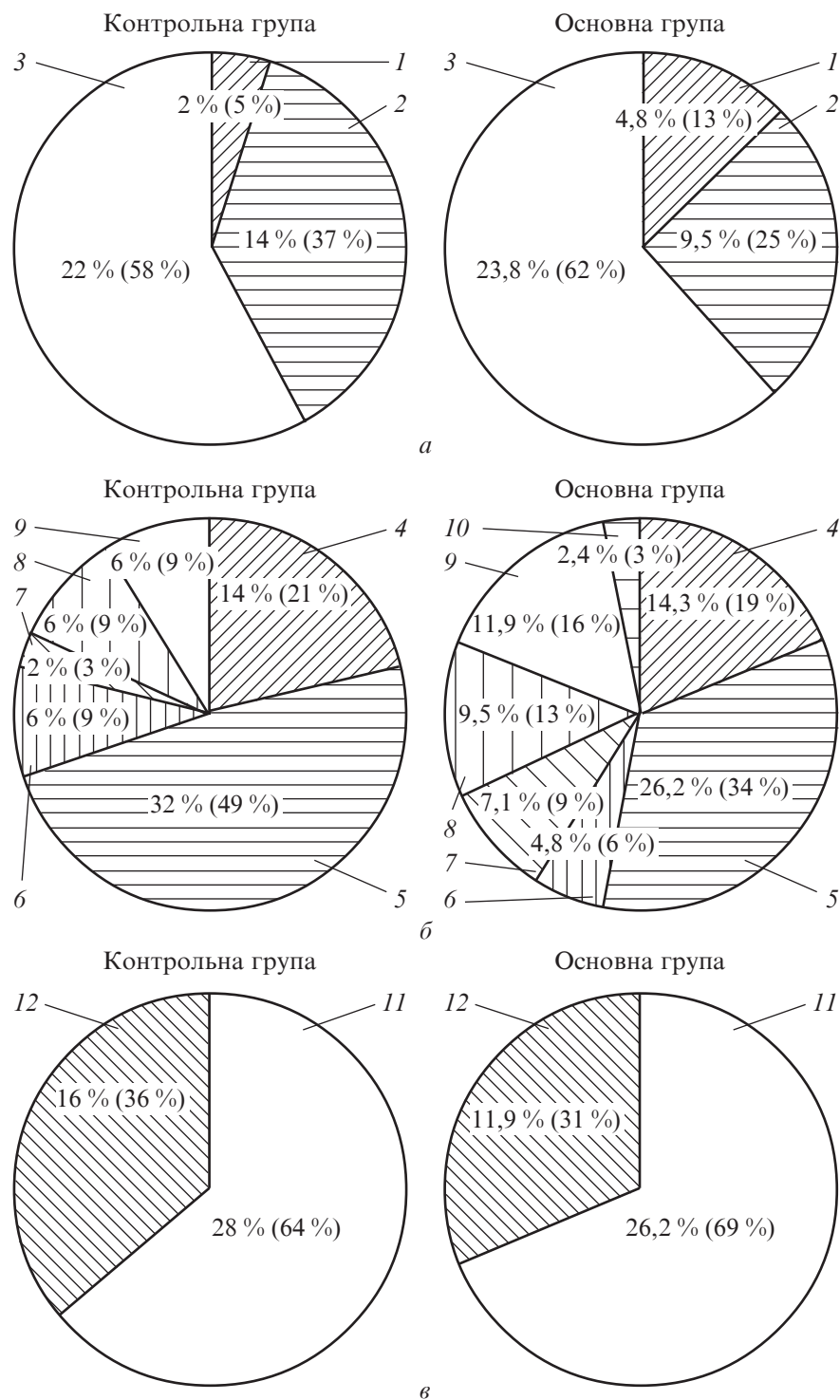


Рис. 2. Структурні особливості виявлених галюцинацій у хворих за групами дослідження (%): а — за ступенем складності (1 — елементарні; 2 — прості; 3 — складні); б — за аналізаторами (4 — зорові; 5 — слухові; 6 — нюхові; 7 — смакові; 8 — шкірного відчуття; 9 — вісцеральні; 10 — моторні); в — за типом проєкції, механізмом сприйняття (11 — істинні галюцинації; 12 — псевдогалюцинації). Дані наведено у форматі: частка від загальної кількості обстежених хворих за групою дослідження, у дужках — частка від кількості хворих з галюцинаціями в клінічній картині

пи, окрім слухових, також найпоширенішими були зорові галюцинації (21 %). Галюцинації, що стосуються інших аналіза-

торних систем: вісцеральні, нюхові та шкірного відчуття — у хворих контрольної групи були представлені однаково (9 % від

загальної кількості хворих з галюцинаціями по групі).

За типом проекції в структурі галюцинацій хворих обох досліджуваних груп достовірних відмінностей між групами порівняння не відмічалось, у структурі галюцинаторних розладів хворих обох груп спостерігалося превалювання істинних галюцинацій (69 % від загальної кількості хворих основної групи з галюцинаціями та 64 % від загальної кількості хворих контрольної групи з галюцинаціями) над псевдогалюцинаціями (31 і 36 % відповідно).

Загалом, згідно з отриманими результатами, клініко-психопатологічна картина шизофренії, поєднаної з ЦД 2, характеризується розладами відчуттів і сприйняття у вигляді гіперстезій та сенестопатій, наявності й виразності переважно складних (комплексних) галюцинацій (слухові, зорові, вісцеральні та галюцинації шкірного відчуття).

Наявність емоційних порушень відзначалась у 100 % хворих обох груп дослідження. Представленість і структура емоційних порушень хворих досліджуваних груп відображені на рис. 3 і 4. Розлади емоційних реакцій у хворих основної групи виявлялися переважно та достовірно частіше експлозивністю (35,75 %), порівняно з контрольною групою (18 %); $p \leq 0,05$, та дефіцитарністю (збідненням) емоцій (30,95 %), які дещо частіше були представлені у хворих контрольної групи (42 %).

Серед розладів настрою в обох групах найчастіше були представлені гіпотимії та тривога, до яких у хворих основної групи додавалася ще й дисфорія, що була більш представлена (28,57 %), порівняно з контрольною групою (14 %); $p \leq 0,05$.

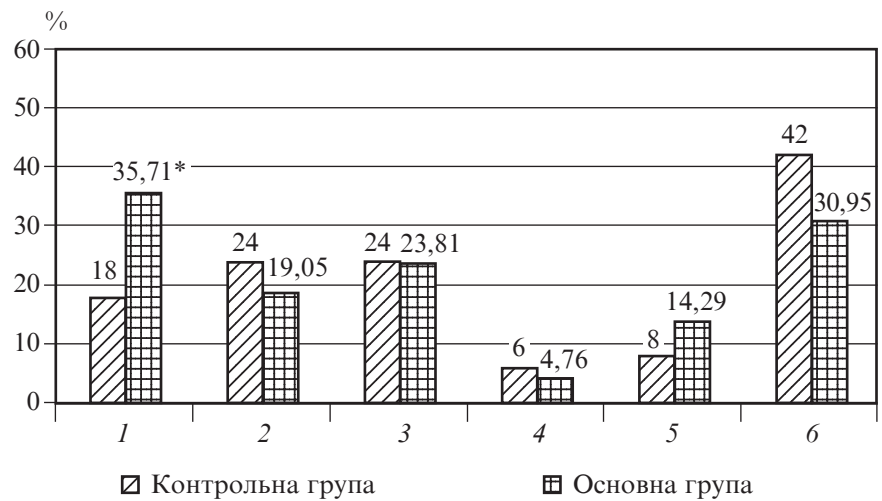


Рис. 3. Розлади емоційних реакцій у хворих на шизофренію за групами дослідження: 1 — експлозивність; 2 — лабільність; 3 — в'язкість; 4 — парадоксальність (неадекватність); 5 — амбівалентність; 6 — дефіцитарність/сплощення емоцій. На рис. 3, 4: * — статистично достовірні відмінності ($p \leq 0,05$)

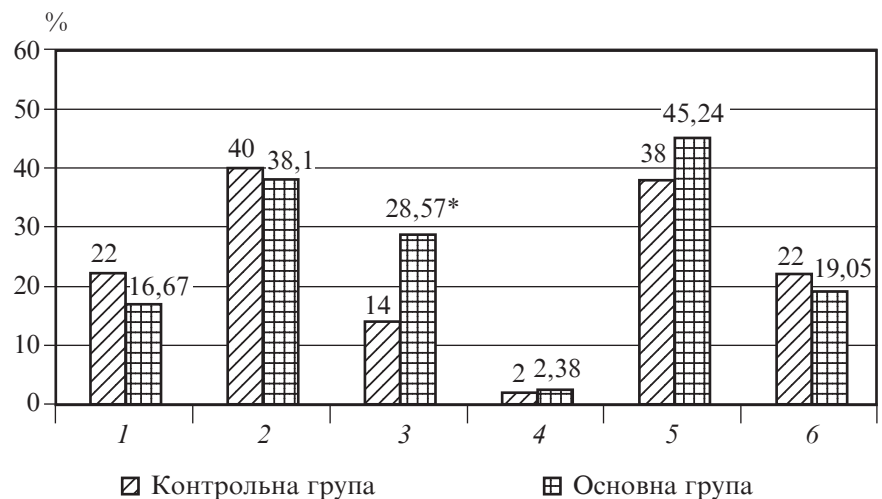


Рис. 4. Розлади настрою у хворих на шизофренію за групами дослідження: 1 — страх; 2 — тривога; 3 — дисфорія; 4 — гіпертимія; 5 — гіпотимія; 6 — апатія

Хворі основної групи характеризувалися поєднанням кількох варіантів розладів настрою одночасно, здебільшого поєднанням розладів депресивного спектра (гіпотимії, дисфорії, апатії) з тривогою та страхами. Гіпертимічні розлади у обстежених хворих обох груп були представлені в поодиноких випадках.

Для кількісної оцінки виразності емоційних порушень використовувалися результати обстеження за окремими субшкалами шкали PANSS, що окрес-

люють особливості функціонування емоційно-вольової сфери хворих (табл. 1). Згідно з отриманими даними, у хворих основної групи емоційні порушення були не тільки частіше представлені, а й більш вираженими, серед емоційних розладів значно виразнішими виявилися депресивні прояви ($3,32 \pm 0,12$) та імпульсивність ($2,80 \pm 0,12$), порівняно з контрольною групою ($2,56 \pm 0,14$ та $1,70 \pm 0,12$ відповідно); $p \leq 0,05$.

Таким чином, дані проведеного дослідження свідчать про

Виразність порушень в емоційно-вольовій сфері хворих досліджуваних груп (за даними обстеження хворих за шкалою PANSS), $M \pm m$

Порушення в емоційно-вольовій сфері	Основна група, n=50	Контрольна група, n=50
N1 Сплощення афекту	2,34±0,16	2,68±0,12
N2 Емоційна відчуженість	2,75±0,14	2,56±0,12
G2 Тривожність	3,10±0,12	2,95±0,18
G4 Внутрішнє напруження	2,84±0,16	2,40±0,14
G6 Депресія	3,32±0,12*	2,56±0,14
G13 Вольові порушення	2,40±0,12	1,86±0,14
G14 Імпульсивність	2,80±0,12*	1,70±0,12

Примітка. * — показники статистично достовірні ($p \leq 0,05$). Дані наведено у форматі: середня арифметична \pm помилка середньої арифметичної ($M \pm m$).

те, що поєднання шизофренії з цукровим діабетом характеризується певними особливостями та специфікою патології відчуттів і сприйняття, що проявляються гіперстезіями, сенестопатіями та вираженими переважно комплексними галюцинаціями (що разом зі слуховими та зоровими включають також вісцеральні галюцинації та галюцинації шкірного відчуття). Особливості емоційного функціонування хворих на шизофренію з цукровим діабетом характеризуються експлозивністю емоційних реакцій, наявністю виразних емоційних порушень у вигляді симптомів депресивного спектра в поєднанні з імпульсивністю та формуван-

ням дисфоричних розладів настрою.

Отримані результати дослідження вважаємо за доцільне враховувати та використовувати при розробці стратегій терапії хворих на шизофренію.

Ключові слова: шизофренія, цукровий діабет, розлади відчуттів і сприйняття, емоційні порушення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / С. Н. Мосолов и др. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 15. С. 1028. URL: http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Metabolicheskie_narusheniya_pri_lechenii_bolnyh_shizofreniy/?50#ixzz44rcusWON
2. Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики

шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. Москва, 2001. 238 с.

3. Yllka Themeli, Fecor Agaci. Нарушения уровня гликемии у больных шизофренией в Албании. *Международный эндокринологический журнал*. 2009. № 4 (22). С. 15–20. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/9487>

4. Сінайко В. М., Земляніцина О. В. Роль нейролептичної терапії у розвитку метаболічного синдрому у хворих на шизофренію (огляд літератури). *Архів психіатрії*. 2010. Т. 16, № 2 (61). С. 175–181.

5. Impaired Glucose Homeostasis in First Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Pillinger et al. *JAMA Psychiatry*. 2017. Vol. 74 (3). P. 261–269. URL: <http://internist.ru/publications/detail/shizofreniya-i-sakharnyy-diabet-prichinnostvedstvennye-svyazi/>

6. Барденштейн Л. М., Мкртумян А. М., Алешкина Г. А. Шизофрения и сахарный диабет типа 2 (вопросы коморбидности и психофармакотерапии): учеб. пособие. Москва: ИНФРА-М, 2013. – 83 с. URL: <http://docplayer.ru/55855163-Shizofreniya-i-saharnyy-diabet-tipa-2.html>

7. Meduna L. J. A hyperglycemic factor in the urine of so-called schizophrenics. *Dis. Nerv. System*. 1994. № 9. P. 248–250.

8. David J. Castle, Peter F. Buckley, Fiona P. Gaughran. *Physical Health and Schizophrenia*. Oxford University Press. 2017. 136 p.

Надійшла до редакції 10.09.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. М. Стоянов,
дата рецензії 28.08.2018

УДК 616.895.8-008.42:616.45

Є. В. Опря

СПЕЦИФІКА РОЗЛАДІВ СПРИЙНЯТТЯ ТА ЕМОЦІЙ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Проведено дослідження наявності та виразності розладів відчуттів і сприйняття, а також емоційних порушень у клінічній структурі шизофренії, що поєднана з цукровим діабетом 2 типу. Виявлено, що поєднання шизофренії з цукровим діабетом характеризується певними особливостями та специфікою патології відчуттів і сприйняття, що проявляються гіперстезіями, сенестопатіями та вираженими переважно комплексними галюцинаціями. Особливості емоційного функціонування хворих на шизофренію з цукровим діабетом включають експлозивність емоційних реакцій, наявність виразних емоційних порушень у вигляді симптомів депресивного спектра в поєднанні з імпульсивністю та формуванням дисфоричних розладів настрою.

Ключові слова: шизофренія, цукровий діабет, розлади відчуттів і сприйняття, емоційні порушення.

UDC 616.895.8-008.42:616.45

Ye. V. Oprya

SPECIFICITY OF PERCEPTION AND EMOTIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

It was conducted the investigation of the presence and severity of disorders of sensations and perception, as well as emotional disturbances in the clinical structure of schizophrenia, which is combined with diabetes mellitus type 2. It was revealed that the combination of schizophrenia with diabetes mellitus is characterized by specific features and specific pathology of sensations and perceptions, which are expressed by the presence of hyperesthesia, senestopathia and moderate, predominantly complex, hallucinations. Peculiarities of emotional functioning of schizophrenic patients with diabetes mellitus include explosive emotional reactions, the presence of severe emotional disorders in the form of symptoms of the depressive spectrum in combination with impulsiveness and the formation of dysphoric mood disorders.

Key words: schizophrenia, diabetes mellitus, sensory and perceptual disorders, emotional disorders.

PERIODS OF UNEXPLAINED HIGHER DEATHS AND MEDICAL ADMISSIONS COEXIST WITH CHANGES IN STAFF SICKNESS ABSENCE

Healthcare Analysis & Forecasting, Worcester, UK

Key Points

1. Unexplained periods of higher deaths and medical admissions are an international phenomenon.
2. These are accompanied by periods of higher healthcare worker sickness absence.
3. Sickness absence shows spatiotemporal movement.
4. "Policy-based evidence" may have acted to deflect research from this area.

Introduction

Four recent studies have highlighted unexplained periods of higher death and medical admissions occurring in the UK [1–4]. Both deaths and medical admissions show curious on/off switching for extended periods of approximately one year. However, these patterns originate in identical behaviour at very small area level which has all the characteristics of an infectious phenomena [5–7].

Common infections are recognised to trigger acute exacerbation of a host of medical conditions. For example, asthma is exacerbated by a range of common pathogens which infect the lung [8]. If an agent is capable of precipitating unexplained periods of higher deaths and medical admissions, and if it is infectious, then the health of care staff should likewise be affected.

This study will investigate the evidence for the spatiotemporal spread of sickness absence among NHS staff in England.

Methods

Analysis presented here uses data for English NHS staff sickness absence provided by NHS Digital [9]. Analysis uses a rolling 12-month average of sickness absence. Step-like changes in average sickness absence are detected by comparing successive 12-month periods, i. e. January to December 2016 is compared to January to December 2015, move forward one month and repeat the comparison.

Results

On/off switching can be detected in a time series by constructing a rolling (moving) 12-month average. This largely removes the underlying seasonal behaviour. If a switch-on has occurred leading to a 12-month period of higher deaths/admissions/sickness absence, say a 5% increase starting at January 2016, then average sickness absence for the period ending December 2016 will be 5% higher than the previous 12-month period ending at December 2015.

The issue of potential spatial spread of an infectious agent is pursued in Fig. 1 where data is taken from several large health care organisations all with roughly the same maximum percentage increase in sickness absence. The same reasoning applied to Table 1

applies to interpreting Fig. 1. As can be seen different locations experience these switch-on/off events at slightly different times and with slightly different magnitude. This replicates similar behaviour for deaths (all-cause mortality) demonstrated using local authority data from the entire UK [10].

Table 1 shows the largest on/off switches leading to periods of maximum/minimum sickness absence across 14 regions with approximately 85,000 staff in each region. Regions are sorted by the date of the largest maximum 12-month period of sickness absence. Hence in Table 1 South London shows a 2.5% increase in sickness absence for the 12-month period ending May-12 compared to the previous 12-months ending May-11, etc. Minimum sickness absence and associated switch-off can be interpreted in the same way.

Discussion

It is important to correctly interpret the results from a rolling (running or moving) 12-month average analysis. Clearly sickness absence will show a seasonal peak during the winter, hence, always having 12-months in the average effectively removes a large part of this seasonal behaviour. If the 12-month average of sickness absence shows a sudden step-up to a higher level, then the running 12-month average will start with 12-months of the lower sickness absence rate. Immediately after

Successive 12-month difference, %

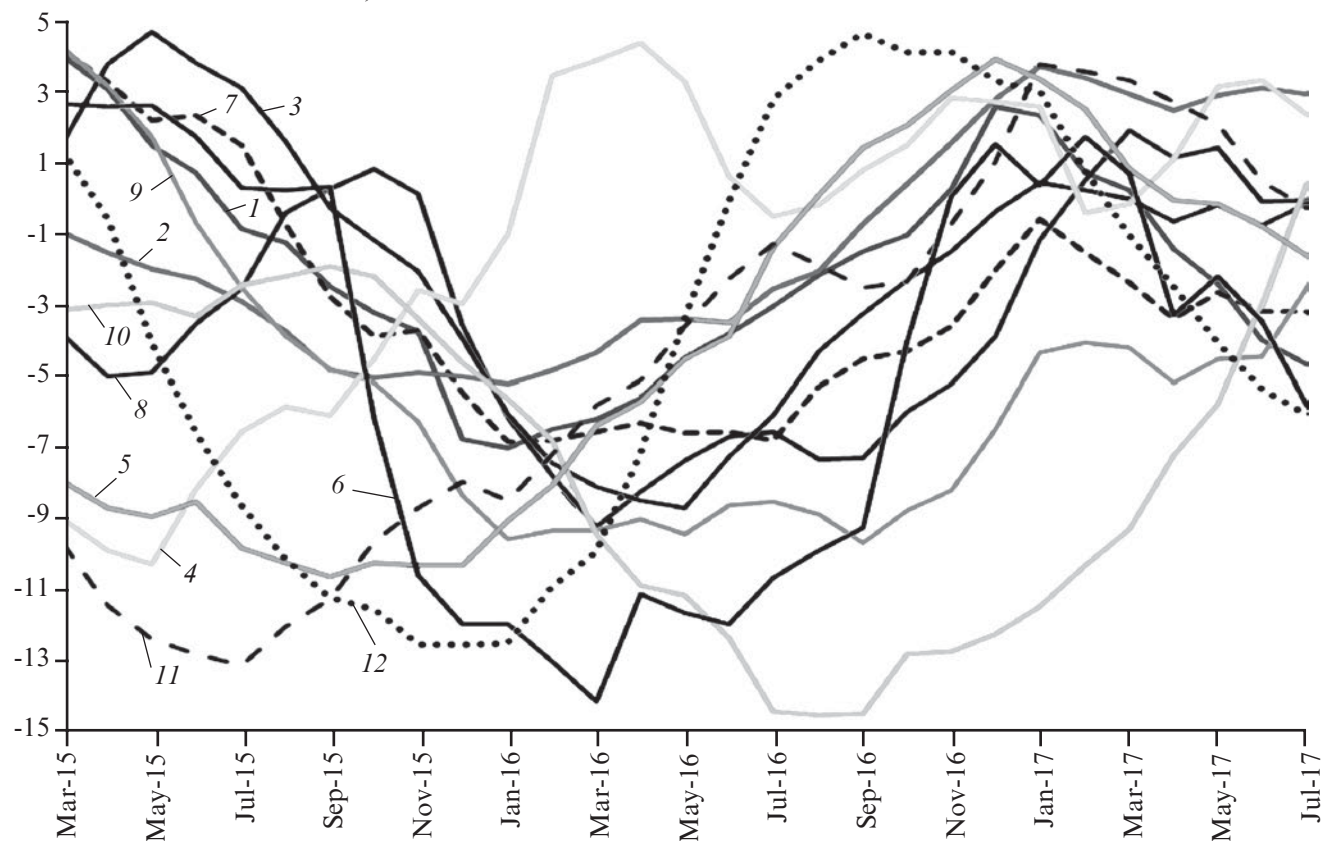


Fig. 1. Rolling (moving) difference between successive 12-month average sickness absence rates for a random selection of large NHS organisations: 1 — Northampton General Hospital; 2 — Leeds Teaching Hospitals; 3 — Northumberland, Tyne and Wear; 4 — Ashford and St. Peter’s Hospitals; 5 — Epsom and St Helier University Hospitals; 6 — Yeovil District Hospital; 7 — Royal Free London; 8 — Sussex Partnership; 9 — Imperial College Healthcare; 10 — Central London Community Healthcare; 11 — Norfolk and Suffolk; 12 — East of England Ambulance Service

the step-like increase the rolling average will contain 11 months of the old and lower rate plus 1 month of the new and higher rate. The rolling 12-month average will then steadily rise with a slope equal to the magnitude of the step change. The full extent of the step-change will be revealed 12 months later when the rolling 12-month average will contain 12 months of the new and higher rate. Switch-off then generates a downward sloping trend. Switch on/off then create the saw-tooth patterns seen in Fig. 1.

The NHS employs around 1.2 million people in England and hence the resulting analysis is based on very large numbers with high statistical significance. It has already been established that

Switch-on and Switch-off in NHS Staff Sickness Absence across 14 English Regions (2011 to 2017)

Table 1

Location	Maximum from switch-on		Minimum from switch-off	
	Date	Size, %	Date	Size, %
South London	May-12	2.5	Mar-11	-7.3
All England	Jan-13	4.8	May-11	-6.0
East Midlands	Jan-13	5.4	Jun-11	-7.1
East of England	Jan-13	5.4	Mar-11	-6.7
Yorkshire and the Humber	Jan-13	4.8	Jan-14	-5.2
Wessex	Jan-13	7.1	May-11	-7.5
Kent, Surrey and Sussex	Jan-13	4.6	Apr-11	-6.2
South West	Jan-13	5.5	May-11	-7.0
Thames Valley	Apr-15	7.4	Apr-14	-4.7
North West London	Mar-15	5.0	Sep-16	-8.4
Other statutory bodies	Jan-15	8.3	Jan-14	-14.1
North West	Mar-15	7.7	May-11	-5.7
North East	May-15	7.3	Apr-11	-7.7
North Central and East London	Jun-15	4.8	Jul-16	-5.5
West Midlands	Jun-15	4.8	May-11	-6.5

medical admissions and bed occupancy are higher during these periods of higher sickness absence [11-14], and therefore staff workload is compounded by higher simultaneous sickness absence. An accompanying article in this edition investigates the issue regarding whether deaths lag sickness absence, i. e. population illness precedes the death of susceptible members of the population.

Fig. 1 and Table 1 both demonstrate that the switch on/off behaviour occurs at slightly different times in different locations. This precludes the effects of winter infectious outbreaks, i. e. the agent responsible is capable of 'outbreak' like behaviour in both summer and winter. Temperature can likewise be excluded since differences in timing and magnitude are occurring in immediately adjacent locations.

The fact that the magnitude of switch on/off is different in different locations is entirely consistent with the highly stochastic behaviour observed in disease outbreaks [15].

While on/off switching of this type has not been reported before, this is largely because no one thought such behaviour possible and therefore did not look [10].

Based upon the types of conditions affected during these outbreaks it has been tentatively proposed that the sub-acute effects of the immune modifying virus cytomegalovirus (CMV) is the most likely aetiology [16-22].

Ключові слова: смерть, смертність від усіх причин, засновані на політиці докази, прогнози, аналіз тенденцій.

REFERENCES

1. Jones R. 2017. A reduction in acute thrombotic admissions during a period of unexplained increased deaths and medical admissions in the UK. *Eur J Int Med*

46: e31-e33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.007>

2. Jones R. 2017. Age-specific and year of birth changes in hospital admissions during a period of unexplained higher deaths in England. *Eur J Int Med* 45: 2-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.039>

3. Jones R. 2017. Deaths and medical admissions in the UK show an unexplained and sustained peak after 2011. *Eur J Int Med* 47: e14-e16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.021>

4. Jones R. 2017. Periods of unexplained higher deaths and medical admissions have occurred previously — but were apparently ignored, misinterpreted or not investigated. *Eur J Int Med* 50: e18-e20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.004>

5. Jones R. Small area spread and step-like changes in emergency medical admissions in response to an apparently new type of infectious event. *FGNAMB* 2015; 1(2): 42-54. doi: 10.15761/FGNAMB.1000110

6. Jones R. Infectious-like spread of an agent leading to increased medical hospital admission in the North-East Essex area of the East of England. *FGNAMB* 2015; 1(3): 98-111. doi: 10.15761/FGNAMB.1000117

7. Jones R. Deaths in English Lower Super Output Areas (LSOA) show patterns of very large shifts indicative of a novel recurring infectious event. *SMU Medical Journal* 2016; 3(2): 23-36. <https://pdfs.semanticscholar.org/c3aa/71a1b78e053cba4a871093dd43aa896d9ef6.pdf>

8. Pelaia G, Vatrella A, Gallelli L, et al. Respiratory infections and asthma. *Respiratory Medicine* 2006; 100 (5): 775-784. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.025>

9. NHS Digital. NHS sickness absence rates August 2017 monthly tables. <http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB30166>

10. Jones R. 2017. Outbreaks of a presumed infectious pathogen creating on/off switching in deaths. *SDRP J Infectious Dis Treatment and Therapy* 1(1): 1-6. <http://www.openaccessjournals.sift-desk.org/articles/pdf/Outbreaks-of-a-presumed-infectious-pathogen-creating-on-off-switching-in-deaths20170606102727.pdf>

11. Jones R. Are emergency admissions contagious? *Brit J Healthc Manage* 2015; 21(5): 227-235.

12. Jones R. Recurring outbreaks of an infection apparently targeting immune function, and consequent unprecedented growth in medical admission and costs in the United Kingdom: A review. *Brit J Medicine Medical Res* 2015; 6(8): 735-770. doi: 10.9734/BJMMR/2015/14845

13. Jones R. 2018. Do outbreaks of 'Disease X' regulate NHS beds and

costs? *Brit J Healthc Manage* 24(4): 204-205.

14. Jones R. 2018. Clinical workload trends. *Brit J Healthc Manage* 24(6): 308-309.

15. Caudron Q, Mahmud A, Metcalf C, et al. 2014. Predictability in a highly stochastic system: final size of measles epidemics in small populations. *J R Soc Interface* 12: 20141125. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.1125>.

16. Jones R. 2013. Could cytomegalovirus be causing widespread outbreaks of chronic poor health? In *Hypotheses in Clinical Medicine*, pp 37-79, Eds M. Shojja, et al. New York: Nova Science Publishers Inc. Available from: http://www.hcaf.biz/2013/CMV_Read.pdf

17. Jones R. 2014. A Study of an Unexplained and Large Increase in Respiratory Deaths in England and Wales: Is the Pattern of Diagnoses Consistent with the Potential Involvement of Cytomegalovirus? *Brit J Med Medical Res* 4(33): 5179-5192. doi: 10.9734/BJMMR/2014/11382

18. Jones R, Goldeck D. 2014. Unexpected and unexplained increase in death due to neurological disorders in 2012 in England and Wales: Is cytomegalovirus implicated? *Medical Hypotheses* 83(1): 25-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.04.016>

19. Jones R. 2015. Roles for cytomegalovirus in infection, inflammation and autoimmunity. In *Infection and Autoimmunity*, 2nd Edition, Eds: N Rose, et al. Elsevier: Amsterdam. Chapter 18, pp 319-357. doi:10.1016/B978-0-444-63269-2.00068-4

20. Jones R. 2015. An unexpected increase in adult appendicitis in England (2000/01 to 2012/13): Could cytomegalovirus (CMV) be a risk factor? *Brit J Med Medical Res* 5(5): 579-603. doi: 10.9734/BJMMR/2015/13302

21. Jones R. 2016. Is cytomegalovirus involved in recurring periods of higher than expected death and medical admissions, occurring as clustered outbreaks in the northern and southern hemispheres? *Brit J Med Medical Res* 11(2): 1-31. doi: 10.9734/BJMMR/2016/20062

22. Jones R. 2017. International outbreaks of a novel type of infectious immune impairment: A call to action. *Achievements in Biology and Medicine* 29(1): 75-81. http://files.odmu.edu.ua/biomed/2017/01/d171_75.pdf

Submitted 26.09.2018

Reviewer cand. of med. sciences,
docent A. I. Ponomarenko,
date of review 26.09.2018

ПЕРІОДИЧНЕ ПІДВИЩЕННЯ СМЕРТНОСТІ
ТА ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ЗБИГАЄТЬСЯ З ПЕРІОДАМИ
ВІДСУТНОСТІ ЗАХВОРЮВАНОСТІ МЕДИЧНОГО
ПЕРСОНАЛУ

Дослідження динаміки захворюваності працівників Національної служби охорони здоров'я Англії свідчить про наявність унікального «переключення» тривалих періодів високої та низької захворюваності, які залежать від часу та географічної локалізації, а виразність їхніх «спалахів» має стохастичну варіативну залежність від місця, де вони виникають. Подібні залежності не детерміновані сезонними змінами та коливаннями температури. Автор пояснює визначені закономірності роллю певних інфекційних чинників. Так, можливе провідне значення має інфікування цитомегаловірусом.

Ключові слова: смерть, смертність від усіх причин, засновані на політиці докази, прогнози, аналіз тенденцій, медичне навантаження, відсутність хвороби.

PERIODS OF UNEXPLAINED HIGHER DEATHS
AND MEDICAL ADMISSIONS COEXIST WITH CHANGES
IN STAFF SICKNESS ABSENCE

National Health Service (NHS) staff sickness absence in England shows unique on/off switching leading to successive and prolonged periods of higher and lower sickness absence. This on/off switching shows evidence for spatiotemporal spread and the expected stochastic-based variation in the magnitude of the 'outbreak' in different locations. Effects due to summer/winter and temperature can be excluded. A unique type of infectious event is proposed. Based on the range of conditions affected the sub-acute effects of the immune modifying virus cytomegalovirus may be involved.

Key words: death, all-cause mortality, policy-based evidence, forecasts, trend analysis, medical work load, staff sickness absence.

УДК 616.65-006.6-089.87-074

Л. Г. Роша,
В. В. Лисенко

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАСТРАЦІЙНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

*Одеський національний медичний університет,
Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка)*

Вступ

Одним зі складних завдань сучасної онкоурології залишається лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози (КРРПЗ), який незмінно розвивається у пацієнтів з поганим прогнозом після короткого періоду успішної гормональної терапії [1]. Терапія КРРПЗ досі не має чітких стандартів і обґрунтування, не дає стійкої ремісії. Дотепер не вивчені шляхи розвитку цього феномена. Те, що даний стан більш характерний для малодиференційованих пухлин і взаємопов'язаний з біохімічними процесами синтезу статевих гормонів, дозволяє припустити наявність особливостей метаболіч-

них процесів у тканині РПЗ. Відомо також, що в нормі холестерин міститься в тканині печінки, стінках судин і жировій клітковині [2]. Залози здорової простати не містять холестерину, у літературі не знайдено даних про склад ліпідів у тканині РПЗ. Вивчення даних характеристик аденокарциноми простати може бути цікавим для подальшого клінічного застосування.

З метою покращання діагностики і лікування у подальшому пацієнтів з РПЗ зі схильністю до розвитку кастраційної резистентності проведено патоморфологічне дослідження і глибокий аналіз для способу виявлення даного стану і ступеня його прогресування відповідно до гормональної активності РПЗ. Так, схильність до розвитку кастраційної резистентності вияв-

ляється шляхом урахування гістохімічних особливостей пухлини, а саме встановлення наявності холестерину в тканині РПЗ. Метод заснований на забарвленні заморожених зрізів тканини РПЗ за методикою Меркулова і Луппа [3; 4]. Як прогностичний фактор схильності до розвитку кастраційної резистентності РПЗ є присутність холестерину в тканині новоутворення, що було покладено в основу винаходу [5]. Саме цей показник дозволяє подовжити канцероспецифічне виживання і суттєво вплинути на вибір тактики лікування.

Мета роботи — визначити всі жири і жироподібні речовини, а також якісно розрізнити їхні фракції у тканинах РПЗ із різним ступенем диференціювання і порівняти отримані дані

з біохімічними характеристиками тканини простати при доброякісних патологіях.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено вивчення наявності ліпідів і ліпоїдних речовин у залозах ПЗ з доброякісною патологією (доброякісна гіперплазія простати, хронічний простатит), $n=10$, у залозах з простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПН) і атиповою гіперплазією (ASAP), $n=7$, залозах латентного РПЗ (локальний процес, за шкалою Глісона ≤ 6 балів), $n=10$, у залозах агресивного РПЗ (місцеворозповсюджений процес, за шкалою Глісона ≥ 7 балів, $n=10$), у залозах КРРПЗ, $n=5$. Середній вік пацієнтів 67,2 року (наймолодшому було 56 років, найстаршому 81 рік). Усім пацієнтам виконано трансректальну поліфокальну біопсію передміхурової залози.

Для виявлення ліпідів і ліпоїдних речовин у тканинах передміхурової залози використано гістохімічне забарвлення Суданом III [3; 4]. Судан III дозволяє визначити всі жири і жироподібні речовини, а також якісно розрізнити їхні фракції. Так, найбільш інтенсивно забарвлюються нейтральні жири — у

яскраво-червоний колір, холестерин і його ефіри — у жовтувато-червоний (помаранчевий) колір, а фосфатиди і цереброзиди — у блідо-жовтий. Для забарвлення використовувалися заморожені зрізи біопатів передміхурової залози, отриманих при трансректальній поліфокальній біопсії. Біоптати тканини простати заморожувалися в мікротомі-кріостаті Leica при температурі $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Зрізи завтовшки 6 мкм дозабарвлювали за загальноприйнятою методикою [4] Суданом III. Внутрішнім контролем якості реакції були великі артерії з ознаками атеросклерозу.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх досліджуваних тканинах передміхурової залози не було виявлено забарвлення у жовтий, яскраво-червоний колір. У групах з РПЗ та ПН високого ступеня в залозах задокументовано забарвлення цитоплазми клітин у помаранчево-червоний колір. Така реакція оцінена як позитивна на холестерин та його ефіри.

Далі було порівняно ступінь забарвлення у помаранчево-червоний колір (що можна розцінювати як рівень холестерину та його ефірів) у залозах перед-

міхурової залози із ПН високого ступеня та дрібноацинарною атиповою гіперплазією, у залозах агресивного РПЗ і залозах КРРПЗ. У чоловіків із ПН високого ступеня відмічалось вогнищеве помаранчеве забарвлення залоз передміхурової залози незначної інтенсивності. У залозах з доброякісними змінами реакцію було розцінено як негативну.

В осіб з латентним РПЗ спостерігалася незначна вогнищева концентрація холестерину в залозах пухлини. Яскраве виразне дифузне забарвлення холестерину в клітинах пухлини за відсутності забарвлення у стромі виявлено у пацієнтів з агресивним РПЗ (рис. 1). Даний спосіб, завдяки оригінальному підходу, дозволяє підвищити якість прогнозування розвитку кастраційної резистентності пухлини з метою розробки індивідуального підходу під час моніторингу хворих, а також своєчасно змінити тактику лікування в окремих випадках.

Така сама гістохімічна картина спостерігалась у всіх хворих на КРРПЗ, причому у помаранчево-червоний колір найяскравіше були забарвлені клопи пухлинних клітин, які не мали ознак лікувального патоморфозу (рис. 2).

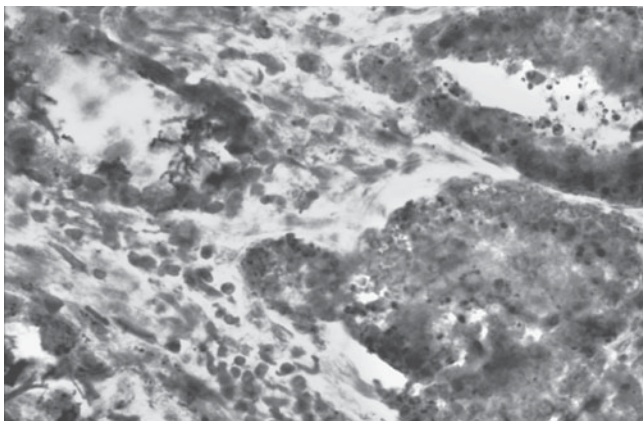


Рис. 1. Аденокарцинома передміхурової залози за шкалою Глісона 6 (3+3) балів, клінічно значущий рак передміхурової залози у пацієнта віком 49 років. Забарвлення — гістохімічний метод, Судан III. $36. \times 400$

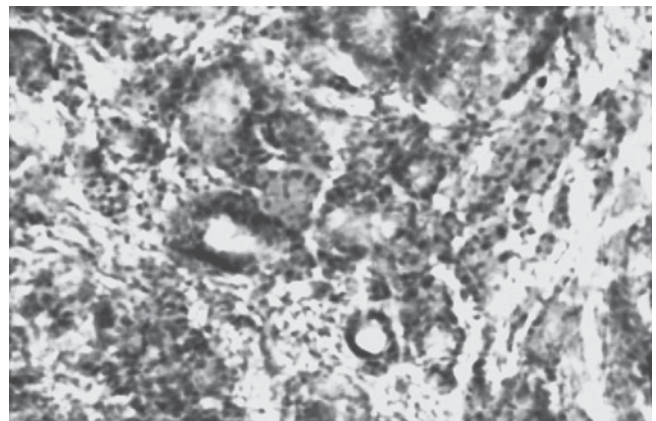


Рис. 2. Аденокарцинома передміхурової залози за шкалою Глісона 9 (4+5) балів. Забарвлення — гістохімічний метод, Судан III. $36. \times 200$

Виявлені особливості РПЗ (вміст холестерину та його ефірів у залозах) можуть призводити до автономного пухлинного росту на тлі кастраційного рівня тестостерону в периферичній крові. Оскільки попередником усіх стероїдних гормонів є холестерин, можна припустити, що його джерела в організмі пацієнта можуть бути донаторами тестостерону, необхідного для прогресії пухлини, за умови відсутності належної його концентрації в периферичній крові на тлі постійної гормональної депривації, яка, як відомо, швидше призводить до розвитку КРРПЗ, ніж інтермітуюча гормональна терапія.

Також вміст холестерину у залозах передміхурової залози при ПН високого ступеня може свідчити про початок канцерогенезу у даних залозах.

Висновки

1. У всіх пацієнтів з РПЗ та ПН високого ступеня у залозах

передміхурової залози виявлено позитивну реакцію на холестерин та його ефіри. Інших фракцій ліпідів і ліпоїдних речовин не виявлено в усіх групах дослідження.

2. У пацієнтів з агресивним РПЗ у клітинах пухлини завжди наявна висока концентрація холестерину порівняно із пацієнтами з доброякісною та передпухлинною патологією і латентним раком.

3. Результати дослідження свідчать про те, що наявність холестерину в клітинах пухлини може бути критерієм агресивності РПЗ і маркером початку канцерогенезу у залозах з ПН.

4. Надвисока концентрація холестерину в клітинах РПЗ може бути головною ланкою в ендогенному синтезі стероїдних гормонів, необхідних для автономного пухлинного росту, незалежно від рівня статевих гормонів у крові.

Ключові слова: кастраційно-резистентний рак передміхуро-

вої залози, гістохімічне забарвлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens / S. W. Fine, M. B. Amin, D. M. Berney et al. *Eur. Urol.* 2012. № 62. P. 20–39.

2. Кнорре Д. Г., Годовикова Т. С., Мызина С. Д., Федорова О. Биоорганическая химия: учеб. пособие. Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2011. 480 с.

3. Луппа Х. Основы гистохимии. Москва: Мир, 1980. 332 с.

4. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Ленинград: Медгиз, 1961. 343 с.

5. Лисенко В. В., Роша Л. Г. Спосіб виявлення раку передміхурової залози з несприятливим прогнозом: пат. 95562 Україна. № u2014 08179; заявл. 21.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. 3 с.

Надійшла до редакції 03.10.2018

*Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. Л. Холодкова,
дата рецензії 05.10.2018*

УДК 616.65-006.6-089.87-074

Л. Г. Роша, В. В. Лисенко

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КАСТРАЦІЙНО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Наявність особливостей метаболічних процесів у тканині раку передміхурової залози (РПЗ) може сприяти автономному пухлинному зростанню.

Мета роботи — вивчити особливості вмісту ліпідів і ліпоїдних речовин у тканинах РПЗ, їхній якісний склад, порівняти одержані дані з характеристиками тканини простати при доброякісних патологіях. Використовували гістохімічне забарвлення Суданом III. При латентному РПЗ спостерігалася мізерна осередкова концентрація холестерину в залозах пухлини, при агресивному РПЗ — яскраве дифузне забарвлення холестерину в клітинах пухлини за відсутності його в стромі. Схожа картина — при кастраційно-резистентному раку.

Наявність холестерину в клітинах пухлини може бути критерієм агресивності РПЗ і свідчити про автономне пухлинне зростання.

Ключові слова: кастраційно-резистентний рак передміхурової залози, гістохімічне забарвлення.

UDC 616.65-006.6-089.87-074

L. G. Rosh, V. V. Lysenko

MORPHOLOGICAL FEATURES OF CASTRATION-RESISTENT PROSTATE CANCER

The purpose of the work is to study the peculiarities of the level of lipids and lipid substances in the tissues of prostate cancer, their qualitative composition, to compare the data obtained with the characteristics of the prostate tissue for benign pathologies. Histochemical staining with Sudan III of the prostate biopsy was used. In patients with latent prostate gland there was a slight focal concentration of cholesterol in the glands of the tumor. A vivid distinct diffuse staining of cholesterol in tumor cells in the absence of stromal staining was found in patients with aggressive cancer.

The presence of cholesterol in tumor cells may be a criterion for aggressiveness of prostate cancer.

Key words: castration-resistant prostate cancer, histochemical staining.

НЕГОСПІТАЛЬНА НЕУСКЛАДНЕНА ПНЕВМОНІЯ У ДІТЕЙ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ЦИТОКІНОВОЮ ВІДПОВІДДЮ ТА ФІЗИЧНИМ РОЗВИТКОМ

Харківський національний медичний університет

Вступ

Респіраторні вірусні інфекції досить часто є ініціаторами цілого каскаду подій, які призводять до розвитку негоспітальної пневмонії (НП) [1]. Щороку близько 33,8 на 10 000 дітей у віці до 5 років і 14,4 на 10 000 дітей віком після 5 років надходять до стаціонарів різних країн Європи з діагнозом пневмонії [2; 3].

Проте незважаючи на безумовну актуальність питання та велику кількість робіт, присвячених дослідженням етіології, патогенезу та лікування НП, даних, що стосуються особливостей цитокінової профілю дитини при запальному процесі в легенях, у дітей з різним рівнем фізичного розвитку (ФР) є досить обмеженою [4; 5]. Відомо, що тяжкість перебігу НП має тісний взаємозв'язок з динамікою рівня ІЛ-6 протягом захворювання [6]. Існують дані щодо більш інтенсивного продукування ІЛ-1 β у відповідь на запалення у хлопчиків, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію (ННП), та більш істотне залучення ІЛ-4 до імунної відповіді у дівчаток; установлені фактори прогнозування перебігу пневмонії у дітей, які мали дефіцит маси тіла [7; 10].

Проте не існує вірогідних даних щодо особливостей перебігу НП у дітей, які мають різний

рівень ФР, а також динаміки показників основних інтерлейкінів, які беруть участь в імунній відповіді, що й зумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження — установити взаємозв'язок між рівнем фізичного розвитку й особливостями цитокінової відповіді на запалення легень у дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією.

Робота є фрагментом НДР кафедр педіатричного профілю ХНМУ «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією у сучасних екологічних умовах», № державної реєстрації 0114U003393.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з дизайном дослідження, обстежено 151 дитину віком 3–14 років, хворих на ННП (80 дівчаток і 71 хлопчик), які були розподілені на групи з урахуванням рівня ФР: I група — 50 дітей з надмірною масою тіла (НМТ), II група — 50 дітей з дефіцитом маси тіла (ДМТ); III група — 51 дитина з середнім рівнем фізичного розвитку (СРФР). Контрольна група — 21 практично здорова дитина відповідного віку, які мали СРФР. Обстеження проводили в динаміці захворювання: на 3-тю–4-ту добу від початку захворювання (перше дослідження, до лікування) та на 7–8-му добу (друге дослідження, після лікування).

Верифікацію діагнозу та лікування хворих на ННП проводили згідно з наказом МОЗ України «Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія”» (Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р.) [8]. Рівень ФР у дітей вікової групи 2–5 років оцінювали згідно з наказом МОЗ України № 149 «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» від 20.03.2008 р. [9], у дітей вікової групи 5–14 років — згідно з наказом МОЗ України № 802 від 13.09.2013 р. «Про погодження матеріалів критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» та відповідно до рекомендацій ВООЗ (Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services and European Childhood Obesity Group, 2007) [11].

Вміст цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α) у сироватці крові хворих було визначено імуноферментними методами за допомогою стандартних наборів реагентів: «ИФА-TNF-ALPHA»; «ИФА-IL-4»; «ИФА-ИЛ-1 β » ТОВ «Цитокин» (Санкт-Петербург) на 3-тю–4-ту та 7–8-му добу від початку захворювання.

Одержані результати дослідження оброблено за допомогою комп'ютерних пакетів Statistica Stat Soft Inc. та Excel XP для Windows на комп'ютері. Аналіз отриманих результатів

було проведено методами непараметричної статистики за допомогою пакета загального призначення. Для виявлення залежності між рівнем фізичного розвитку, статтю та цитокіновою відповіддю на запалення у дітей з ННП використовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу — критерії Крускала — Уолліса та медіанний тест. Для попарного порівняння результатів дослідження використовували критерії Манна — Уїтні. Тест Уїлкоксона виконувався з метою порівняння досліджуваних параметрів до та після лікування. Кореляційний аналіз було проведено з використанням критеріїв Спірмана [12; 13].

Дослідження виконували у відповідності з принципами Гельсінської декларації прав людини, Європейської конвенції щодо захисту прав і гідності людини в аспекті біомедицини та відповідних законів України з мінімальними психологічними

втратами з боку пацієнтів та отриманням згоди батьків на участь дитини в обстеженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлені статистично вірогідні зміни вмісту всіх показників концентрації інтерлейкінів: зменшення ІЛ-1 β ($p=0,000$) і ФНП- α ($p=0,000$) та зростання ІЛ-4 ($p=0,000$). У дітей, хворих на ННП, установлена певна залежність концентрації протизапального цитокіну ІЛ-4 від рівня ФР. Як до, так і після лікування вміст ІЛ-4 був найнижчим у дітей І групи порівняно з дітьми II ($p=0,015$; $p=0,025$ відповідно) та III груп ($p=0,016$; $p=0,041$ відповідно). Вірогідних змін рівня інтерлейкіну ІЛ-4 у дітей II та III груп у динаміці захворювання не встановлено.

Виявлено, що у хлопчиків, хворих на ННП, до лікування спостерігався вищий, порівняно зі здоровими хлопчиками, вміст ФНП- α ($p=0,044$; табл. 1).

У хлопчиків, хворих на ННП, під час другого дослідження визначено залежність показника ІЛ-1 β від рівня ФР, а саме: концентрація ІЛ-1 β у II групі була найбільшою порівняно з хлопчиками III та I груп (67,57 [15,01; 94,05] пкг/мл проти 34,30 [27,30; 50,30] пкг/мл та 25,20 [14,33; 38,68] пкг/мл; $p<0,05$).

Проте потрібно зазначити, що статистично вірогідної різниці за показником рівня ІЛ-1 β у хлопчиків II та III груп не виявлено (рис. 1).

Також з'ясовано, що у дітей, хворих на ННП, виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ФР і показниками ІЛ у динаміці захворювання (табл. 2).

У хлопчиків, залежно від рівня ФР, спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між показником ІЛ-1 β і співвідношенням ІЛ-1 β /ІЛ-4: до лікування III група $r=+0,66$ ($p<0,05$); I група $r=+0,58$ ($p<0,05$); II група $r=+0,87$ ($p<0,05$); після лікування: III група $r=+0,64$ ($p<0,05$);

Таблиця 1

Вміст про- та протизапальних цитокінів (пкг/мл) та їхнє співвідношення у сироватці крові хлопчиків і дівчаток з різним рівнем фізичного розвитку, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, до та після лікування

Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %	Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %
До лікування (перше дослідження)					
Хлопчики I групи (з НМТ), n=32			Дівчатка I групи (з НМТ), n=28		
ІЛ-1 β	24,8	20,43; 45,41	ІЛ-1 β	21,40	17,42; 35,42
ІЛ-4	25,33	9,20; 35,15	ІЛ-4	16,29	13,56; 25,34
ФНП- α	0,25	0,03; 4,61	ФНП- α	0,53	0,06; 7,41
ІЛ-1 β /ІЛ-4	1,22	0,87; 3,39	ІЛ-1 β /ІЛ-4	1,09	0,83; 2,03
Хлопчики II групи (з ДМТ), n=14			Дівчатка II групи (з ДМТ), n=25		
ІЛ-1 β	67,66	15,14; 94,55	ІЛ-1 β	27,92	17,05; 34,11
ІЛ-4	19,75	16,70; 31,70	ІЛ-4	31,90	20,31; 54,50
ФНП- α	0,08	0,06; 0,87	ФНП- α	0,08	0,05; 13,70
ІЛ-1 β /ІЛ-4	1,85	1,13; 5,03	ІЛ-1 β /ІЛ-4	0,84	0,69; 1,05
Хлопчики III групи (з СРФР), n=25			Дівчатка III групи (з СРФР), n=27		
ІЛ-1 β	30,60	23,00; 33,75	ІЛ-1 β	23,75**	14,23; 0,30
ІЛ-4	31,12	21,85; 31,80	ІЛ-4	27,76*, **	14,75; 35,20
ФНП- α	0,11	0,03; 2,49	ФНП- α	0,09**	0,03; 3,75
ІЛ-1 β /ІЛ-4	1,07	0,92; 1,60	ІЛ-1 β /ІЛ-4	0,83**	0,57; 1,05

Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %	Досліджувані параметри	Медіана Ме	Квартили 25 %; 75 %
У динаміці лікування (друге дослідження)					
Хлопчики I групи (з НМТ), n=32			Дівчатка I групи (з НМТ), n=28		
ІЛ-1β	25,20**	14,33; 38,68	ІЛ-1β	17,10##	8,80; 35,15
ІЛ-4	26,5**	13,2; 35,30	ІЛ-4	17,81##	14,15; 28,32
ФНП-α	0,15**	0,02; 1,30	ФНП-α	0,08##	0,02; 3,75
ІЛ-1β/ІЛ-4	0,96**	0,74; 2,28	ІЛ-1β/ІЛ-4	0,91##	0,57; 1,43
Хлопчики II групи (з ДМТ), n=14			Дівчатка II групи (з ДМТ), n=25		
ІЛ-1β	67,57***	15,01; 94,05	ІЛ-1β	27,00###	14,10; 30,20
ІЛ-4	19,75***	16,74; 31,89	ІЛ-4	33,60###	22,30; 55,10
ФНП-α	0,05***	0,01; 0,68	ФНП-α	0,07###	0,05; 9,10
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,85***	1,13; 4,97	ІЛ-1β/ІЛ-4	0,74###	0,51; 0,86
Хлопчики III групи (з СРФР), n=25			Дівчатка III групи (з СРФР), n=27		
ІЛ-1β	34,30*	27,30; 50,30	ІЛ-1β	25,66#	16,40; 32,10
ІЛ-4	24,0*	18,6; 32,0	ІЛ-4	31,40#	22,00; 37,20
ФНП-α	0,06*	0,02; 2,62	ФНП-α	0,09#	0,04; 2,00
ІЛ-1β/ІЛ-4	1,27*	1,12; 1,81	ІЛ-1β/ІЛ-4	0,89#	0,73; 1,05

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з хлопчиками III групи до лікування; ** — $p < 0,05$ порівняно з хлопчиками I групи до лікування; *** — $p < 0,05$ порівняно з хлопчиками II групи до лікування; # — $p < 0,05$ порівняно з дівчатками III групи до лікування; ## — $p < 0,05$ порівняно з дівчатками I групи до лікування; ### — $p < 0,05$ порівняно з дівчатками II групи до лікування.

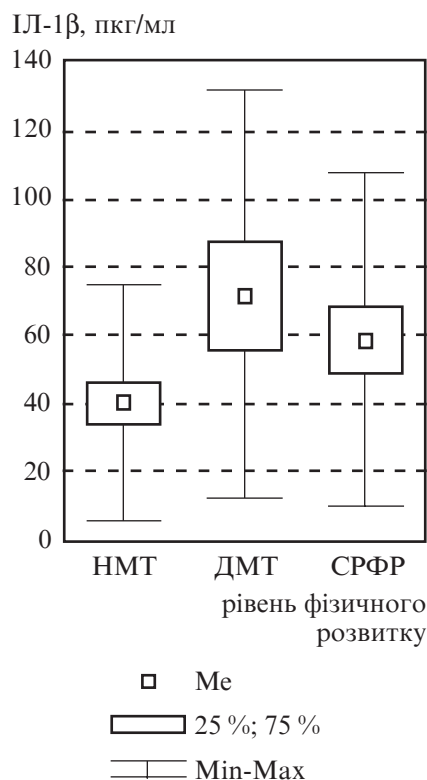


Рис. 1. Вміст ІЛ-1β (пкг/мл) у сироватці крові хлопчиків, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, залежно від рівня фізичного розвитку на тлі лікування (Ме [25 %; 75 %], мінімальне та максимальне значення)

I група $r = +0,64$ ($p < 0,05$); II група $r = +0,85$ ($p < 0,05$). Проте тільки у хлопчиків III групи виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-1β та ІЛ-4: до лікування $r = +0,42$; $p < 0,05$; після лікування $r = +0,41$; $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз виявив тісну функціональну залежність між рівнем ФР і цитокіновою відповіддю у хворих хлопчиків, що дозволяє зробити висновок про взаємозв'язок спільності впливу рівня ФР і концентрації про- та проти-запальних інтерлейкінів у механізмі розвитку запалення у хлопчиків з ННП. Отримані дані збігаються з результатами дослідження Saghafian-Hedengren et al. щодо дорослих, хворих на ННП [14].

Після лікування вірогідні зміни концентрації досліджуваних інтерлейкінів спостерігалися у хлопчиків I та III груп: зменшення показників ІЛ-1β і ФНП-α та зростання рівня ІЛ-4 (див. табл. 2).

У дівчаток, хворих на ННП, у динаміці лікування встановлено тісну залежність між рівнем ФР, показниками ІЛ-4 та співвідношенням ІЛ-1β/ІЛ-4 (див. табл. 2).

У хворих дівчаток I групи вміст ІЛ-4 був нижчим порівняно з дівчатками II та III груп (до лікування 16,29 [13,56; 25,34] пкг/мл проти 31,90 [20,31; 54,50] та 20,70 [17,10; 30,70] пкг/мл, $p < 0,05$); після лікування 17,81 [14,15; 28,32] пкг/мл проти 33,60 [22,30; 55,10] та 31,40 [22,00; 37,20] пкг/мл; $p < 0,05$) (рис. 2).

У дівчаток, хворих на ННП, I та II груп до і після лікування та у дівчаток I групи після лікування виявлені сильні позитивні кореляційні зв'язки між ІЛ-1β та ІЛ-4. Між показниками ІЛ-1β та ФНП-α визначено такі кореляційні зв'язки: у дівчаток I та II груп — до і після лікування, а у дівчаток III групи — після лікування (див. табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між про-, протизапальними цитокінами та їхніми співвідношеннями у дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією з урахуванням рівня фізичного розвитку і статі до та після лікування

				ІЛ-4, пкг/мл					
		ІЛ-1β	ІЛ-4	ФНП-α			ІЛ-1β	ІЛ-4	ФНП-α
Хлопчики I групи (з НМТ), n=32					Дівчатка I групи (з НМТ), n=28				
До лікування (перше дослідження)									
ІЛ-1β	—	—	—	ІЛ-1β	—	—	—	—	—
ІЛ-4	+0,22	—	—	ІЛ-4	+0,34	—	—	—	—
ФНП-α	+0,46*	+0,79*	—	ФНП-α	+0,48*	+0,65*	—	—	—
ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,58*	-0,63*	-0,29	ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,72*	-0,28	+0,21	—	—
Після лікування (друге дослідження)									
ІЛ-1β	—	—	—	ІЛ-1β	—	—	—	—	—
ІЛ-4	+0,17	—	—	ІЛ-4	+0,47*	—	—	—	—
ФНП-α	+0,42*	+0,75*	—	ФНП-α	+0,43*	+0,30	—	—	—
ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,64*	-0,60*	-0,23	ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,73*	-0,20	+0,27	—	—
Хлопчики II групи (з ДМТ), n=14					Дівчатка II групи (з ДМТ), n=25				
До лікування (перше дослідження)									
ІЛ-1β	—	—	—	ІЛ-1β	—	—	—	—	—
ІЛ-4	+0,33	—	—	ІЛ-4	+0,84*	—	—	—	—
ФНП-α	-0,21	+0,67*	—	ФНП-α	+0,61*	+0,60*	—	—	—
ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,87*	+0,02	-0,38	ІЛ-1β/ІЛ-4	-0,35	-0,71*	-0,19	—	—
Після лікування (друге дослідження)									
ІЛ-1β	—	—	—	ІЛ-1β	—	—	—	—	—
ІЛ-4	+0,29	—	—	ІЛ-4	+0,66*	—	—	—	—
ФНП-α	-0,29	+0,72*	—	ФНП-α	+0,76*	+0,46*	—	—	—
ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,85*	-0,04	-0,48	ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,24	-0,47*	+0,20	—	—
Хлопчики III групи (з СРФР), n=25					Дівчатка III групи (з СРФР), n=27				
До лікування (перше дослідження)									
ІЛ-1β	—	—	—	ІЛ-1β	—	—	—	—	—
ІЛ-4	+0,42*	—	—	ІЛ-4	+0,66*	—	—	—	—
ФНП-α	+0,29	+0,08	—	ФНП-α	+0,42*	+0,14	—	—	—
ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,66*	-0,22	-0,06	ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,51*	-0,20	+0,13	—	—
Після лікування (друге дослідження)									
ІЛ-1β	—	—	—	ІЛ-1β	—	—	—	—	—
ІЛ-4	+0,41*	—	—	ІЛ-4	+0,67*	—	—	—	—
ФНП-α	+0,10	+0,17	—	ФНП-α	+0,22	+0,20	—	—	—
ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,64*	-0,28	-0,34	ІЛ-1β/ІЛ-4	+0,41*	-0,29	-0,03	—	—

Примітка. * — $p < 0,05$ кореляційні зв'язки статистично значущі.

У хворих дівчаток I та III груп, на відміну від дівчаток II групи, відмічалися також позитивні кореляційні зв'язки між показниками ІЛ-1β та співвідношенням ІЛ-1β/ІЛ-4. Окрім того, у дівчаток II групи в динаміці лікування спостерігався

негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-4 та співвідношенням ІЛ-1β/ІЛ-4 (див. табл. 2).

Отримані результати дослідження збігаються з даними інших науковців щодо значення рівнів ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-4 як важливих прогностичних кри-

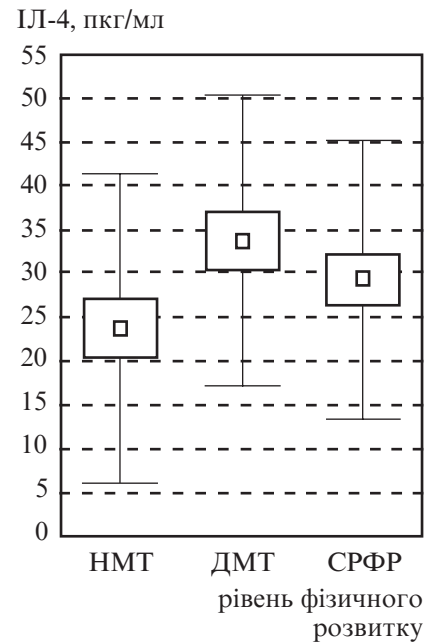


Рис. 2. Вміст ІЛ-4 (пкг/мл) у сироватці крові дівчаток, хворих на пневмонію, залежно від рівня фізичного розвитку на тлі лікування (Me [25 %; 75 %], мінімальне та максимальне значення)

теріїв реакції на гостроту запалення [15–19].

Висновки

1. У дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, з середнім рівнем фізичного розвитку та дефіцитом маси тіла характер цитокинової відповіді на запалення відрізняється від хворих з надмірною масою тіла.

2. У хлопчиків з дефіцитом маси тіла, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, на відміну від дівчаток відповідної групи, зафіксовано підвищення вмісту ІЛ-1β та зменшення вмісту ІЛ-4.

3. У дівчаток, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, які мають надмірну масу тіла, після лікування спостерігається зниження рівня ІЛ-4 на відміну від його показ-

ників у дівчаток з дефіцитом маси тіла та середнім рівнем фізичного розвитку.

4. Отримані дані свідчать про необхідність урахування рівня фізичного розвитку та статі дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію при аналізі результатів ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α в динаміці захворювання.

Ключові слова: негоспітальна неускладнена пневмонія, діти, фізичний розвиток, інтерлейкіни.

ЛІТЕРАТУРА

1. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. *The Journal of Infection*. 2006. Vol. 72. P. 29. Doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.019.
2. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital / J. E. Clark et al. *Epidemiol Infect.* 2007. Vol. 356. P. 262–269. doi: 10.1017/S0950268806006741 pmid:17291362.
3. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway / A. C. Senstad et al. *Acta Paediatr.* 2009. Vol. 356. P. 332–336. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01088.xpmid:19006533
4. Local and systemic cytokine profiles in nonsevere and severe community-acquired pneumonia / M. S. Paats et al. *European respiratory journal*. 2013. Vol. 41 (6). P. 1378–1388.
5. Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Никулина А. А. Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 3. *Современная педиатрия*. 2016. № 6 (78). С. 60–67.
6. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia / R. C. de Brito et al. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016. Vol. 16 (1). P. 170. doi: 10.1186/s12890-016-0324-z.
7. Бородина О. С. Негоспітальна неускладнена пневмонія у дітей: особливості змін цитокінових маркерів у хлопчиків і дівчат в динаміці лікування. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 6. С. 10–16.
8. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією». URL: http://pediatr.zt.ua/protokoli_nadannya_medichnoi_dnistyu_dityacha_pulmonologiya_n18_vid_13012005
9. Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: Наказ МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149. URL: <http://www.moz.gov.ua>.
10. Factors That Negatively Affect the Prognosis of Pediatric Community-Acquired Pneumonia in District Hospital in Tanzania / S. Caggiano et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 13; 18; 3. P. 623.
11. Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку: Наказ МОЗ України від 13.09.2013 р. № 802. URL: <http://www.moz.gov.ua>.
12. Унгуриян Т. Н., Гржибовский А. М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Крускала — Уоллиса в программе Stata. *Экология человека*. 2014. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnienie-treh-i-bolee-nezavisimyh-grupp-s-ispolzovaniem-neparametricheskogo-kriteriya-kraskela-uollisa-v-programme-stata> (дата обращения: 27.04.2018).
13. Боровиков В. П. «Популярное введение в современный анализ данных в системе “STATISTICA”»: учеб. пособие для вузов. Москва: Горячая линия — Телеком, 2013. 288 с.
14. Assessment of Cytokine and Chemokine Signatures as Potential Biomarkers of Childhood Community-acquired Pneumonia Severity: A Nested Cohort Study in India / S. Saghafian-Hedengren et al. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, № 1. P. 102–107.
15. Microbial aetiology, outcomes, and costs of hospitalisation for community-acquired pneumonia; an observational analysis / S. M. C. Spoorenberg et al. *BMC infectious diseases*. 2014. Vol. 14 (1). P. 335.
16. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation / P. C. Heinrich et al. *Biochemical journal*. 2003. T. 374, № 1. С. 1–20.
17. Dinarello C. A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological reviews*. 2018. T. 281, № 1. С. 8–27.
18. Shin J. H., Kim J. H., Lee W. Y., Shim J. Y. The Expression of Adiponectin Receptors and the Effects of Adiponectin and Leptin on Airway Smooth Muscle Cells. *Yonsei Med J*. 2008 Oct. T. 49 (5). P. 804–810.
19. Effects of adiponectin in TNF- α , IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophage / E. Kyriazi et al. *Horm. Metab. Res*. 2011. Vol. 43, № 8. P. 537–544.

Надійшла до редакції 07.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. О. Старець,
дата рецензії 09.11.2018

УДК 616.24-002-053.4/.66-056.1-078:612.017.1

О. С. Бородина

НЕГОСПІТАЛЬНА НЕУСКЛАДНЕНА ПНЕВМОНІЯ У ДІТЕЙ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ЦИТОКІНОВОЮ ВІДПОВІДДЮ ТА ФІЗИЧНИМ РОЗВИТКОМ

Робота присвячена вивченню взаємозв'язків між динамікою показників вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α у сироватці крові та рівнем фізичного розвитку у дітей з негоспітальною неускладненою пневмонією (ННП). Установлено, що для дітей, хворих на ННП, які мають середній рівень фізичного розвитку (СРФР) та дефіцит маси тіла (ДМТ), характерні гендерні особливості показників цитокінової відповіді на запальний процес у легенях. У хворих хлопчиків з ДМТ, на відміну від дівчаток відповідної групи, зафіксовано підвищення рівня ІЛ-1 β та зменшення ІЛ-4 після лікування. У хворих хлопчиків з СРФР відмічалось підвищення вмісту ІЛ-1 β порівняно з дівчатками відповідної групи. У хворих дівчаток з надмірною масою тіла вміст ІЛ-4 був нижчим, порівняно з показниками у хворих дівчаток з СРФР та ДМТ.

Ключові слова: негоспітальна неускладнена пневмонія, діти, фізичний розвиток, інтерлейкіни.

UDC 616.24-002-053.4/.66-056.1-078:612.017.1

O. S. Borodina

COMMUNITY-ACQUIRED UNCOMPLICATED PNEUMONIA OF CHILDREN: INTERACTION WITH CYTOKIN RESPONSE AND PHYSICAL DEVELOPMENT

The paper is devoted to the study of the relationship between the dynamics of IL-1 β , IL-4 and TNF- α levels in serum and the level of physical development (PD) of children with community-acquired uncomplicated pneumonia (CAUP). It has been established that for children with CAUP who have an average physical development (APD) and body weight deficiency (BWD), gender features of the cytokine response to the inflammatory process in the lungs are typical. Boys with BWD, unlike girls in the corresponding group, have an increase in IL-1 β and a decrease in IL-4 after treatment. Boys with APD have an increase in the content of IL-1 β compared with girls in the corresponding group. Girls with overweight have lower content of IL-4 compared to those with APD and BWD.

Key words: community-acquired pneumonia, infants, physical development, cytokines.

СИСТЕМНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Сьогодні накопичено велику кількість знань про загальні принципи організації нервової системи, молекулярно-клітинні механізми її діяльності, зроблені важливі кроки на шляху розкриття базисних механізмів життєдіяльності мозку, закладені основи для розуміння нейропатологічних механізмів виникнення і розвитку хвороб мозку. У розкриття цих нейрофізіологічних механізмів останніми роками внесли великий вклад вітчизняні вчені — П. Г. Костюк, О. А. Кришталь, М. Ф. Шуба, І. С. Магура, а також численні закордонні колеги. Однак залишається безліч «білих плям» у розумінні патологічних механізмів і, як результат, у лікуванні хронічних захворювань нервової системи, які в багатьох країнах сьогодні випереджають за поширеністю захворювання серцево-судинної системи.

Основною висхідною силою в експериментальній і клінічній нейробіології є визнання того факту, що патологічний процес демаскує інфраструктуру регуляторних механізмів взаємодії різних нервових центрів і систем та дозволяє, таким чином, досліджувати шляхи організації нормальних функцій мозку. Різні форми ураження мозку можуть слугувати моделлю для вивчення тих чи інших, у тому числі, фундаментальних основ структурно-функціональної організації не тільки змінених хворобою, а й нормальних функцій мозку.

Епілепсії в цьому відношенні належить особливе місце. Епілепсія — одне з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи (ЦНС) — у світі більше ніж 65 млн хворих на епілепсію — головним чином, серед дітей та осіб молодого віку. Кількість хворих зростає з року в рік у зв'язку з погіршенням екологічних умов, зростанням травматизму, стресів, різних інфекцій. З іншого боку, такі особливості захворювання, як поєднання пароксизмальних і сталих постійних змін окремих функцій дозволяє отримати унікальні дані про функціональні властивості мозку. Епілепсія, за влучним висловом видатного канадського невролога Г. Джаспера, є «... вікном, що дозволяє стежити за роботою мозку...».

Існує багато препаратів, які застосовуються для припинення епілептичних нападів (протисудомні, транквілізатори, антидепресанти та ін.). Але нерідко після припинення застосування ліків напади знову повертаються. Тому постає питання щодо нейрофізіологічних механізмів епілепсії. З того часу, як англійський невролог Дж. Х. Джексон і російський лікар О. Я. Кожевников описали вогнищеві форми цієї хвороби, вважали, що при епілепсії виникає епілептичне вогнище і моно- або полісинаптичні шляхи для розповсюдження епілептичної активності (ЕпА). Це була відповідь. Втім, якщо нейрохірург видаляє епілептичне вогнище, чи завжди припиняються напади? Ні. Часто напад

ди залишаються. Якщо лауреат Нобелівської премії Р. Сперрі перетинав міжпівкульові комісури — шляхи розповсюдження епілептичних розрядів, то чи завжди спостерігалось припинення нападів? Ні. Приблизно в одній третині хворих нейрохірургічне лікування не привело до успіху. Ефективність медикаментозного лікування також є вкрай низькою. Якщо у світі 70 % хворих живуть без нападів за умов підбору ефективного препарату, то у нас ця цифра — не більше ніж 10–15 %. Проте понад 30 % хворих є резистентними, тобто нечутливими до терапії, у тому числі до нових протиепілептичних препаратів третього покоління. Це мільйони хворих. Про що це може свідчити? Це говорить про те, що епілепсія зумовлена не лише епілептичним вогнищем або вогнищами, і це не просто безліч вогнищ, а надзвичайно складна система, яка має у своїй структурі різні мозкові утворення, включаючи практично весь мозок.

Уявлення мого вчителя академіка Г. М. Крижановського про роль гіперактивних детермінантних структур у патології нервової системи і про генераторні механізми нейропатологічних синдромів, що характеризуються гіперактивністю систем [1], дозволили пояснити низку важливих патологічних особливостей цих синдромів, відтворити багато з них у експерименті та розробити нові підходи в їхній терапії. З зазначених позицій здійснено теперішній аналіз, присвячений з'ясу-

ванню ролі епілептичних систем (ЕС) у патогенетичних механізмах епілепсії. Вихідною передумовою для дослідження була оцінка провідного епілептичного вогнища як гіперактивної детермінантної структури, яка патологічно змінює систему, визначає її поведінку, стимулює інші осередки збудження й об'єднує їх у комплекси, що являють собою ЕС різного ступеня складності. Як відомо, епілепсія — це захворювання, яке може мати не тільки різні клінічні прояви та лікувальні підходи, а й механізми, які лежать в її основі. Добрим прикладом виникнення різних видів судом є посттравматичні епілепсії, які класифікуються за часом виникнення після черепно-мозкової травми як найбільш ранні, ранні та пізні. При цьому час варіює від кількох хвилин до кількох років. Для виникнення таких судомних нападів необхідний різний час.

Їхні прояви мають різні механізми і нейронні мережі, що формують різні ЕС. Це було переконливо продемонстровано за умов моделювання епілепсії різними способами, у тому числі формуванням моделей вогнищевої епілепсії. Так, використовуючи класичну модель вогнищевої епілепсії у котів, запропоновану ще Н. Matsumoto і С. Ajmone-Marsan (1964), нами було виявлено, що вогнища збудження, викликані локальною аплікацією стрихніну на кору головного мозку, являли собою фокуси ЕпА і в них реєструвалися характерні пікові потенціали. При застосуванні відносно слабких розчинів епілептогену активність у них була невисокою та характерною особливістю цих вогнищ було те, що вони генерували потенціали асинхронно і незалежно один від одного. При створенні но-

вого вогнища в суміжній зоні неокортекса за допомогою більш сильного розчину або кришталіка стрихніну в його фокусі реєструвалася значна ЕпА у вигляді характерних трифазних потенціалів. У міру її формування підвищувалась амплітуда ЕпА в раніше створених осередках і збільшувалась синхронізація їхньої активності з генерацією потенціалів у новому вогнищі. Таким чином, виникав єдиний функціональний комплекс ЕпА, який складався з усіх трьох осередків, у якому організуючу роль відіграло найбільш потужне вогнище.

Для того щоб переконатися, що саме цей осередок відіграє детермінуючу роль в утворенні такої ЕС і визначенні характеру її роботи, були проведені дослідження з фармакологічним гальмуванням або хірургічним видаленням цього та інших вогнищ. Експериментальні дослідження виявили, що пригнічення активності в найбільш потужному осередку або екстирпація даного вогнища приводили до зменшення потенціалів у інших осередках і розпаду епілептичного комплексу. Якщо ж пригнічували активність у будь-якому іншому вогнищі, то комплекс зберігався і осередки функціонували в єдиному режимі, нав'язаному найбільш потужним вогнищем ЕпА, яке відіграло роль детермінантного провідного осередку. Детермінантні властивості осередку не можна було пов'язати з його локалізацією у тій чи іншій зоні кори головного мозку. Більш того, детермінантні та залежні осередки могли бути створені у різних півкулях мозку, що виключало дифузю епілептогена по неокортексу. Зазначені особливості взаємодії між епілептичними вогнищами не залежали також від нейрохімічної приро-

ди вогнищ. Наочним прикладом такого роду гетерогенних комплексів можуть бути дослідження, у яких вогнища створювалися за допомогою різних епілептогенів, які викликають різні патерни ЕпА (рис. 1).

На висоті розвитку процесу всі осередки комплексу генерували синхронний патерн ацетилхолін-подібної активності в режимі детермінантного вогнища. З наведених даних випливає, що основною властивістю вогнища, яке перетворює його на детермінантну структуру, є високий рівень генерованого ним збудження. Як показали наші дослідження, один з механізмів детермінації полягає в тому, що структура з високим рівнем збудження генерує інтенсивну імпульсацію, яка досягає за допомогою моно- і полісинаптичних шляхів інших відділів неокортекса і долає в цих ділянках кори механізми регулювання власної активності. Цей висновок про механізми визначального впливу детермінантного вогнища узгоджується з уявленнями про роль інтенсивності імпульсації з первинного вогнища до індукованих вторинних, а також з даними про роль об'єднання мікродомів епілептичних нейронів у макродомени та трансформації мікросудом у макросудоми. Висловлено думку про участь інших механізмів у подібних перетвореннях, зокрема, у зростанні рівня позаклітинного калію і втрати механізмів гальмівного контролю [2; 3].

Показано, що гальмівні механізми парадоксальним чином можуть посилювати синхронізацію ЕпА, наприклад, порушення балансу хлору може спричинити ГАМК-ергічну деполаризацію нейронів або в результаті синхронного відновлення активності великих по-

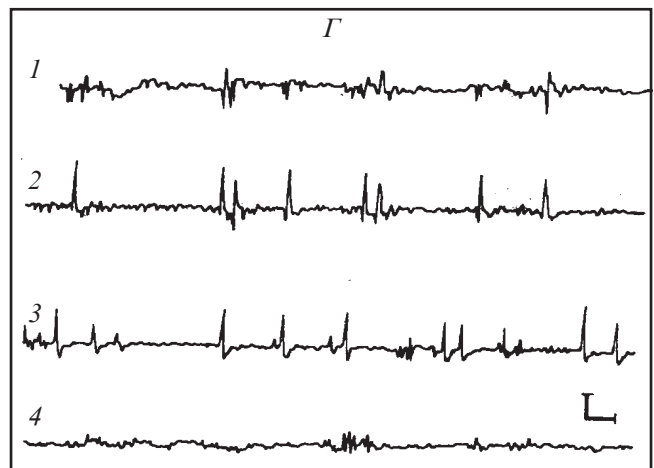
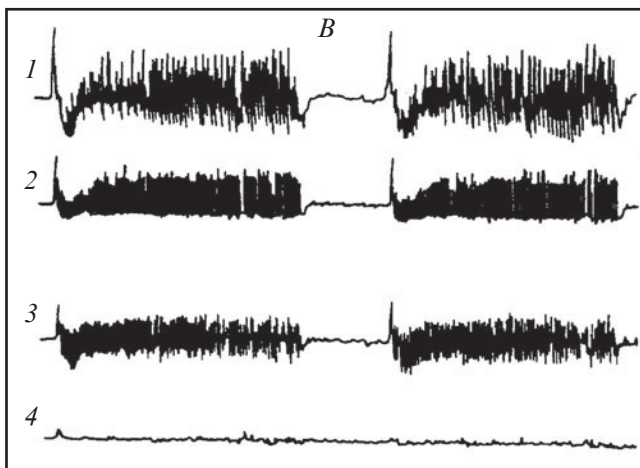
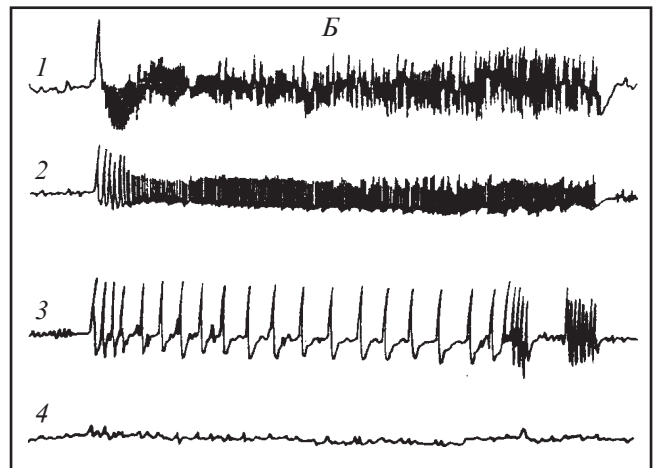
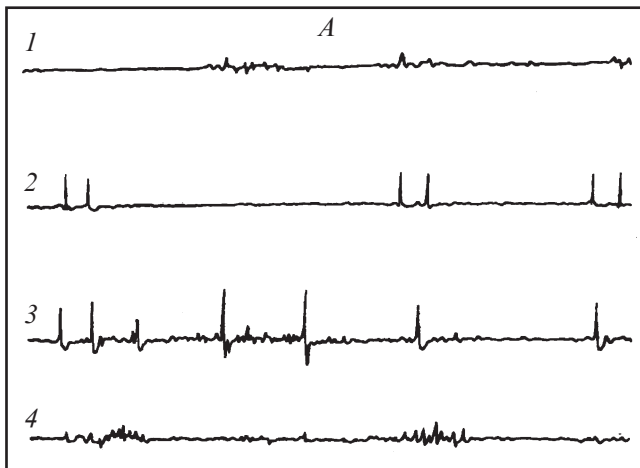


Рис. 1. Формування у корі головного мозку kota комплексу епілептогенних вогнищ під впливом детермінантного вогнища і розпад комплексу за умов пригнічення цього вогнища:

А — розрізнені вогнища зі слабкою епілептичною активністю у різних ділянках кори, викликані аплікацією різних конвульсантів: зона 1 — орбітальна кора до нанесення конвульсантів; зона 2 — коронарна звивина, аплікація 0,5 % розчину натрієвої солі пеніциліну; зона 3 — задня сигмоподібна звивина, аплікація 0,1 % розчину стрихніну; зона 4 — передня сигмоподібна звивина, конвульсант не додавався;

Б — 1 хв після аплікації 10 % розчину ацетилхоліну і 0,5 % розчину прозерину на зону 1. Поява характерних для ацетилхоліну судомних розрядів у вигляді гіперсинхронізованого пікового розряду і подальшого тривалого високоамплітудного і високочастотного судомного асинхронного розряду; трансформація патерна активності в осередку у зоні 2; виникнення

характеристик, подібних до ацетилхолінової активності; трансформація патерна активності у зоні 3; збільшення частоти окремих пік-хвильових комплексів і зростання їхньої амплітуди у порівнянні з попередньою активністю (рис. 3, *а*); в зоні 3, яка не піддавалася попередньо слабкій дії конвульсанту, характер активності не змінений;

В — заключна стадія формування комплексу епілептичних вогнищ зон 1, 2 і 3 з єдиним ацетилхоліновим патерном активності, індукованим вогнищем у зоні 1, який відіграє роль детермінантного вогнища; у зоні 4 електрична активність не змінена, вплив детермінантного вогнища не виявляється;

Г — розпад комплексу та виникнення розрізнених осередків слабкої епілептичної активності в зонах 2 і 3 за умов пригнічення активності детермінантного вогнища у зоні 1. У зоні 4 активність, подібна до висхідної (рис. 3, *а*).

Калібрування — 500 мкВ, 1 с

пуляцій нейронів після їхнього гальмування. У механізмах синхронізації ЕпА нейронів важливу роль відіграють також ефаптичні механізми [2–4].

Таким чином, такі багато-вогнищеві функціональні комплекси є моделями найпростішої ЕС, що складається з динаміч-

но взаємозалежних частин, які працюють у єдиному режимі під впливом детермінантного вогнища. Термін «епілептична система» не новий. Вона містить структури, осередки, джерела генерації ЕпА і нейронні шляхи, якими відбувається поширення розрядів до інших ді-

лянок мозку і які не обов'язково належать до єдиної мозкової системи. Проте за таких умов залишаються нез'ясованими особливості взаємодії між ланками, частинами системи та їхня роль, що і визначає нові властивості, характерні для їхньої інтеграції та системи в цілому.

Ми виходимо з уявлень, що ЕС є одним із прикладів більш загального поняття — патологічної системи, яка являє собою, згідно з визначенням академіка Г. М. Крижановського, нову патологічну інтеграцію на рівні нейрональних і системних взаємодій. Головною біологічною ознакою патологічної системи, що відрізняє її від фізіологічної системи, є дезадаптивне або пряме патогенне значення її діяльності для організму. Нам уявляється, що такий підхід до визначення ЕС, її критеріїв як окремого прояву патологічної системи є ближчим до визначення поняття «система», яке використовується в техніці, математиці та інформаційних технологіях. Згідно з цими уявленнями, система — це сукупність, або набір, різних елементів, які разом володіють властивостями або дозволяють отримати результати, неможливі для окремих елементів, що входять до складу системи. Елементи або частини можуть складатися з людей, обладнання, програмного забезпечення, засобів, політики, тобто всього, що потрібно для отримання результатів на рівні системи [5]. Результати, отримані системою, можуть містити функції, поведінку, якості, які виникають на системному рівні, властивості, характеристики та прояви. У результаті переходу від часткового до загального у системі з'являються нові якості, зумовлені та викликані, насамперед, взаємодіями між окремими складовими частинами системи (E. Rechtin, 2000). Хоча це визначення в основному пов'язане з людською діяльністю, тим не менше, воно дозволяє зрозуміти суть поняття «система» — як наявність динамічних взаємодій між її частинами і загальною поведінкою, що вини-

кає внаслідок цих взаємодій, коли всі частини системи працюють разом. Наприклад, годинник є повноцінно працюючим пристроєм для вимірювання часу тільки в разі, коли всі його складові деталі зібрані разом і злагоджено функціонують. Концептуально близьке до наведеного вище розуміння ЕС, яке викладене G. Avanzini et al. (2006) для системного аналізу деяких клінічних форм епілепсії [6].

Наведені вище приклади формування багатоговогніщевих епілептичних комплексів чітко продемонстрували, що детермінантне вогніще є системоформуючим фактором і ключовою керуючою ланкою ЕС, яка значною мірою визначає характер її діяльності. Дані про особливості формування таких простих ЕС ґрунтувалися на аналізі ЕЕГ-характеру нейрональної активності вогніщ ЕпА в неокортексі. Разом з тим обмеження можливої кількості імплантованих електродів і, відповідно, кількості реєстрованих структур, слугувало стимулом до розробки нових систем аналізу, які базуються на використанні більшої кількості електродів і комбінування ЕЕГ з МРТ [7].

Ефективність використання таких систем продемонстрована не тільки для поліпшення виявлення локалізації вогніщ ЕпА у пацієнтів — кандидатів на нейрохірургічне втручання, але і дозволяє з високою точністю ідентифікувати зони, у яких починається генерація ЕпА. Проте в експериментальних дослідженнях застосування таких методів вельми обмежене і рутинна ЕЕГ з використанням, за можливості, більшої кількості електродів залишається одним з основних і досить інформативних методів аналізу.

Прикладом останнього може бути те, що в низці експери-

ментальних досліджень було відзначено, що формування багатоговогніщевих функціонального комплексу, як порівняно простої ЕС із єдиним режимом роботи її частин, під впливом детермінантного вогніща може здійснюватися досить складним чином. Після утворення розрізнених осередків ЕпА аплікацією слабкого розчину стрихніну, створення потужного вогніща збудження нанесенням кристаліка стрихніну викликало посилення активності в одних осередках і гальмування та зникнення активності в іншому вогніщі. Таким чином, по відношенню до даного фокуса ЕпА сильніше вогніще проявило себе як домінантна структура. Надалі, за умов збільшеної активності останнього, з'явилися розряди і в раніше загальмованому вогніщі, причому вони відразу стали синхронізованими з розрядами в інших осередках, і таким чином, виник функціональний комплекс, що складався з кількох вогніщ з єдиним режимом роботи.

З викладеного видно, що один і той же осередок ЕпА, як функціональна структура, може поводити себе по-різному по відношенню до інших осередків: по відношенню до одного з них він є домінантним, тобто пригнічує активність цього вогніща, по відношенню до іншого — детермінантним, тобто підсилює активність цього вогніща і визначає його характер. Дослідження показали також, що домінантні відносини можуть бути тимчасовими, являючи собою етап у здійсненні впливів детермінанти. Дуже складні впливи з проявами різних форм домінантних відносин описані й на інших моделях вогніщевої активності в корі головного мозку, наприклад, у лабораторії В. С. Русінова.

Клінічні спостереження, у тому числі з використанням багатьох внутрішньомозкових електродів, демонструють, що такі співвідношення можуть спостерігатися за умов багатоголищцевої епілепсії у пацієнтів [3; 4].

Очевидно також, що назва провідного вогнища ЕпА як домінуючого є принципово невірною у строгому сенсі слова, тому що домінуючою є функціональна структура, яка пригнічує активність інших структур, що і забезпечує її домінування. Провідний же епілептичний осередок не пригнічує, а навпаки, індукує і посилює активність інших вогнищ, детермінуючи при цьому їхню поведінку на певних етапах процесу епілептизації. Тому його слід називати не домінуючим, а детермінуючим. Ці термінологічні уточнення мають принципове значення, бо з ними пов'язані істотні відмінності не тільки в оцінці процесу, а й у лікувальній тактиці. Очевидно, якщо вогнище є детермінуючим, його слід ліквідувати, для того щоб ліквідувати ЕС (комплекс вогнищ). Якщо ж вогнище є домінуючим, то його видалення може сприяти організації та прояву інших вогнищ (раніше загальмованих) і всього комплексу [8; 9].

Виникло питання про роль власне кортикальних механізмів і субкортикальних структур у реалізації цих процесів під час формування епілептичних комплексів вогнищ. З цією метою були проведені дослідження з вивчення особливостей формування епілептичних комплексів за умов вимкнення різних мозкових структур у реалізації досліджуваних процесів. Використовували препарати так званого сплячого і несплячого мозку, а також «ізолюваної» кори. На препаратах *encephalé isolé* (пе-

рерізання на рівні С1) та після перетинання варолієвого мосту відзначався стійкий фон різко десинхронізованої активності ЕЕГ. На таких препаратах були отримані подібні результати у формуванні комплексів — ЕС. Після перетинання середнього мозку (препарат *cerveau isolé*) на ЕЕГ рееструвалися чітко виражені генералізовані спалахи веретен — «сплячий мозок». За цих умов різко підвищувалася чутливість кори мозку до дії судомних агентів: вогнища виникали за умов аплікації слабших концентрацій судомних речовин (рис. 2).

Такі вогнища формувалися швидше і легше об'єднувалися у комплекс, який працює в єдиному режимі. При цьому прискорювалася взаємодія з віддаленими кірковими зонами. Крім того, на відміну від комплексу в корі інтактного мозку або на тлі спінальної деаферентації, багатоголищцевий функціональний комплекс еволюціонував у генералізовану ЕпА, яка охоплювала різні, у тому числі, і не оброблені епілептогеном, ділянки кори. За цих умов судомні пароксизми виникали повторно без спеціальної провокації (рис. 2). Таким чином, посилення синхронізації ЕЕГ після мезенцефалічного перерізання підвищувала здатність кори до виникнення гіперсинхронних потенціалів і розвитку судомних нападів.

В ізолюваному неокортексі також зберігалася здатність до формування функціонального комплексу, який працює в режимі гіперактивної детермінанти. Отже, повне вимкнення аферентної імпульсації і таламокортикальних взаємодій (*cortex isolé*) не перешкоджає гіперсинхронізації нейронних елементів кори, формуванню складних функціональних комплексів, що

працюють за жорстко програмним типом під впливом гіперактивної детермінанти і генерації ЕпА в корі. У прикладному плані ці факти свідчать про те, що синдром багатоголищцевої епілепсії може мати принципово кірковий генез і визначатися власними внутрішньокірковими механізмами синхронізації.

Підкірково-стовбурові структури при цьому синдромі відіграють, головним чином, модулюючу роль. Вельми важливо те, що як і за умов інтактного мозку, виявлено значення співвідношення між інтенсивністю збудження, що генерується в детермінуючому вогнищі та станом механізмів саморегуляції в інших ділянках кори у реалізації ефектів, які викликаються детермінуючим вогнищем. Вплив останнього виявлявся, насамперед у ділянках кори, оброблених епілептогеном і не виявлявся в інтактних зонах кори. Таким чином, формування в тих чи інших кіркових зонах вторинних вогнищ ЕпА під впливом детермінуючого вогнища, що видається зовні як випадковий процес, насправді, зумовлено, крім особливостей морфофункціональних взаємозв'язків між різними ділянками кори, відмінностями у рівні збудливості, станом гальмівного контролю і механізмами регулювання інтенсивності збудження у цих ділянках кори [8].

Дані про функціональну нерівноцінність детермінуючого і залежних осередків багатоголищцевого епілептичного комплексу слугували передумовою для проведення досліджень з диференційованого виявлення цих вогнищ. Виявлено, що гальмування активності кори в умовах ефірного або фторотанового наркозу, викликає зменшення і подальше зникнення ЕпА спочатку у залежних осе-

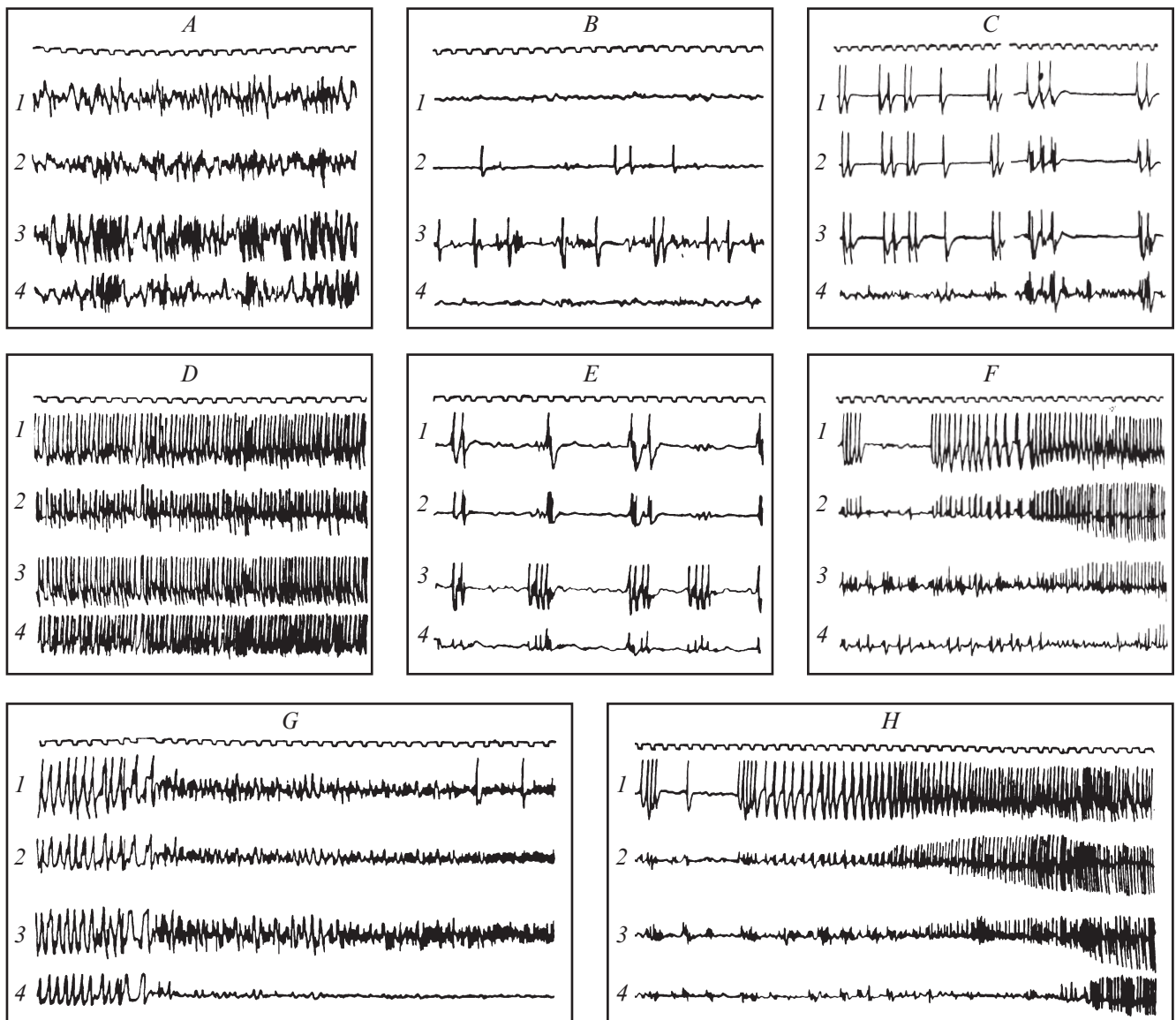


Рис. 2. Формування функціонального комплексу вогнищ і виникнення генералізованої судомної активності під впливом детермінантного вогнища в умовах *serveau isolé*: *A* — вихідний фон ЕКоГ через 3 год після перетинання; *B* — через 5 хв після аплікації 0,05 % розчину стрихніну на зони 2 і 3; *C* — формування детермінантного вогнища шляхом аплікації 1 % розчину стрихніну на зону 1 та формування функціонального комплексу; *D* — через 20 хв з моменту утворення детермінантного вогнища; *E* — через 21 хв після формування детермінантного вогнища, виникнення генералізованої судомної активності з залученням інтактних від стрихніну ділянок кори (зона 4); *F, G, H* — динаміка змін режиму активності епілептичного комплексу в наступні інтервали часу (*F* — 14,50; *G* — 15,00; *H* — 15,08); 1 — орбітальна, 2 — ектосільвієва, 3 — коронарна, 4 — передня сигмоподібна звини. Калібрування — 100 і 500 мкВ, відмітка часу — 1 с

редках і збереження у детермінантному. Подібна закономірність гальмування ЕПА спочатку у залежних осередках, а потім у детермінантному відзначалася також під час застосування різних протисудомних препаратів (рис. 3).

Якщо ж на стадії гальмування ЕПА в усіх осередках комп-

лексу тварині вводили бемеGRID, який підвищує загальний рівень збудливості мозку, то зазначалася поява ЕПА спочатку в ділянці колишнього детермінантного вогнища, а потім у зонах колишніх залежних осередків і відновлення активності всього комплексу. Таким чином, наведені дані свідчать про можли-

вість диференційованого визначення детермінантного і залежних вогнищ комплексу. Функціональне посилення патологічної детермінанти слабшає за умов її поширення ЦНС. Тому найбільш віддалені від детермінантного вогнища залежні осередки відчувають відносно менший його вплив. Цим поясню-

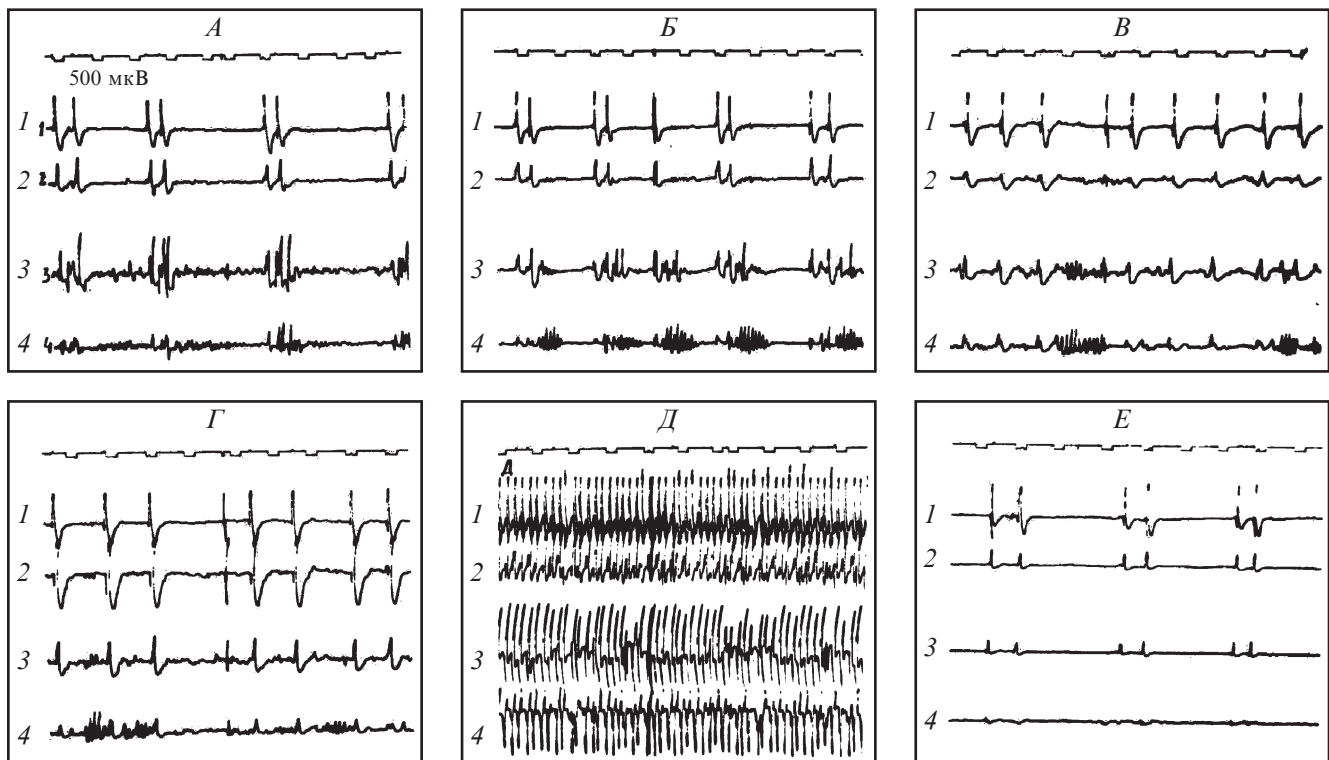


Рис. 3. Вплив фторотану і бемегриду на епілептичний комплекс у корі головного мозку: А — стан комплексу до, Б — через 2 хв, В — через 12 хв після припинення останньої інгаляції фторотану; Г — через 12 с; Д — через 3 хв після внутрішньовенного введення 1,0 % бемегриду; Е — через 3 хв після інгаляції фторотану; 1 — середня, 2 — передня, 3 — задня сигмоподібна; 4 — коронарна звивини; параметри електростимуляції: 220 імп/с; 0,5 мс; 4,5 В; відмітка часу: 1 с, калібрування — 500 мкВ

ється той факт, що гальмування ЕС як в умовах природної ліквідації, так і під час дії фармакологічних засобів або під впливом електростимуляції відповідних структур мозку, починається з віддалених її ланок (рис. 4). Поряд з цим зазначені експериментальні дослідження є у відомому відношенні моделлю лікувальних втручань і демонструють, що тільки ліквідація активності детермінантного вогнища здатна викликати розпад епілептичного комплексу як єдиної ЕС. Ліквідація залежних осередків не давала такого ефекту.

Разом з тим це були гострі досліди, гострі осередки ЕпА. З клінічної точки зору, найбільший інтерес становлять такі моделі, що імітують процес епілептогенезу, який повільно розвивається. Хотілось би зауважи-

ти, що виникнення судом — це ще не епілепсія. Судоми можна легко спровокувати як у людей, так і у тварин, але це не є епілепсія. Епілепсія може бути визначена як хронічний стан мозку, за умов розвитку якого епілептичні напади виникають стійко, спонтанно або без видимих причин.

Модель кіндлінгу сьогодні є однією з найбільш загальноприйнятих релевантних моделей хронічної епілепсії, яка створюється за допомогою електричних або хімічних стимуляцій структур ЦНС. Вивчення послідовності розвитку поведінкових і електрографічних судомних проявів під час розвитку кіндлінгу показало, що процес підготовки мозку до нападу за умов кіндлінгу починається задовго до його маніфестації і складається з двох етапів. На

першому етапі — латентній, доклінічній стадії організації ЕС знижуються пороги збудливості, зростає рівень активності в усе більшій кількості структур мозку, в цей час розширюються внутрішньо- і міжпівкульові функціональні зв'язки. Інакше кажучи, розгортаються події, які готують мозок до відтворення активності, яка нав'язана йому провідним епілептичним вогнищем. Не випадково, автор моделі Г. Годдард назвав цей феномен «кіндлінг», що в перекладі означає «займання», «розгойдування», «розпалення».

Другий етап характеризується поширенням епілептичного збудження мозком і посиленням процесів синхронізації біоелектричної активності. У підсумку, зони мозку, які залучені до формування ЕС як комплементарних ланок, перестають

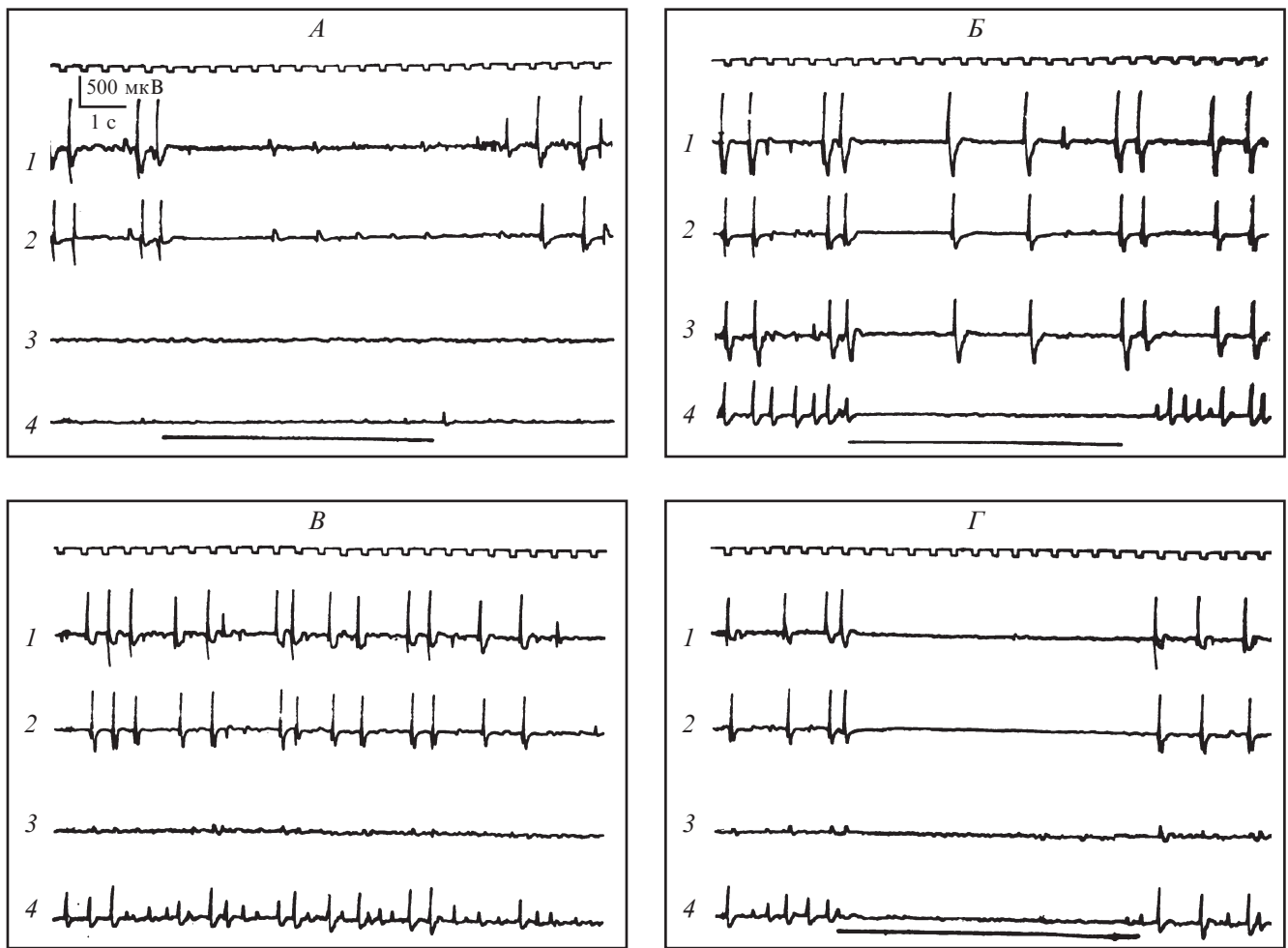


Рис. 4. Вплив електростимуляції каудального ядра мосту на епілептогенні вогнища у комплексі та поза комплексом: А — гальмування ЕпА в комплексі з двох вогнищ у зоні 1 (аплікація 1 % розчину стрихніну) і в зоні 2 (аплікація 0,1 % розчину стрихніну під час електростимуляції каудального ядра); Б — додаткові вогнища в зонах 3 і 4 (аплікація 0,1 % розчину стрихніну); пригнічення ЕпА в зоні 4 (ізолюване вогнище) і зміна частоти розрядів у вогнищах комплексу (зони 1, 2 і 3) під час електростимуляції каудального ядра; В — виключення з комплексу вогнища в зоні 3 локальною аплікацією 6 % розчину нембуталу (2 хв після аплікації); Г — пригнічення ЕпА в осередках комплексу (зони 1 і 2) і в ізолюваному вогнищі (зона 4) за умов електростимуляції каудального ядра; 1 — середня, 2 — передня, 3 — задня сигмоподібна; 4 — коронарна звивини; параметри електростимуляції: 220 імпл/с; 0,5 мс; 4,5 В; відмітка часу: 1 с, калібрування — 500 мкВ

реагувати на аферентні сигнали різної модальності. Тривалістю і просторовим малюнком першого етапу, швидкістю організації другого визначається, чи буде локальним початок клінічного пароксизму або розвинується швидка вторинна білатеральна синхронізація з генералізованим епілептичним нападом.

Особливий інтерес викликає той факт, що підвищена судомна готовність, яка виникла після завершення формування кінд-

лінгу, зберігається протягом багатьох місяців. Ніяка інша модель хронічної епілепсії не дає такого тривалого збереження стану підвищеної схильності до судомних нападів. Виникло питання — що лежить в основі виникнення тривалого збереження ЕпА під час кіндлінгу? Сьогодні ми прийшли до переконання, що в основі стійких змін під час епілепсії, у тому числі за умов кіндлінгу, лежить формування ЕС. Ми вважали,

що зможемо з'ясувати, де в мозку відбуваються первинні зміни, що зумовлюють формування детермінантної структури, яка індукує розвиток ЕС за умов кіндлінгу.

Проведені нами дослідження часу появи ЕпА у різних структурах мозку шляхом ЕЕГ-аналізу в процесі розвитку кіндлінгу показали, що перші ознаки ЕпА, з яких починається генералізація, спостерігалися у гіпокампі. Інтеріктальні спайкові розряди

також з'являлись, у першу чергу, у гіпокампі і були в ньому максимально виражені (рис. 5). У багатьох дослідженнях на різних моделях ЕпА нами та іншими авторами було показано, що епілептичний осередок, вогнище, яке відіграє роль провідного, детермінантного вогнища, є найбільш резистентним і при загальному гальмівному впливі він зберігається на тій стадії, коли всі інші осередки ЕпА вже гальмувалися. Подібний підхід був використаний і щодо визначення локалізації детермінантної структури за умов хімічного кіндлінгу. Виявлено, що введення діазепаму кіндлінговим тваринам призводить до зниження інтенсивності поведінкових і електрографічних судом. Однак у всіх випадках у гіпокампі реєструвалася виражена ЕпА, тимчасом як в інших структурах епілептичні розряди були відсутні. Таким чином, ці дані свідчать про те, що за умов коразолового кіндлінгу гіпокамп є, мабуть, першою структурою, у якій формується ЕпА. Звідси «заводиться» вся ЕС. Можна припустити, що гіпокамп відіграє роль патологічної детермінанти, з якою пов'язане подальше формування всієї ЕС, яка викликає синдром генералізованої ЕпА. Цей висновок підтверджується результатами наших досліджень, які виявили, що попереднє руйнування гіпокампа веде до значної затримки виникнення судомного ефекту, зумовленого кіндлінгом, а додаткова стимуляція гіпокампа прискорює формування кіндлінгу [10; 11]. У дослідженнях групи J. O. McNamara, T. Sutula et al. також показано, що гіпокамп є ключовою структурою, зміни в якій лежать в основі кіндлінгу, викликаного електричною стимуляцією енторинальної кори.

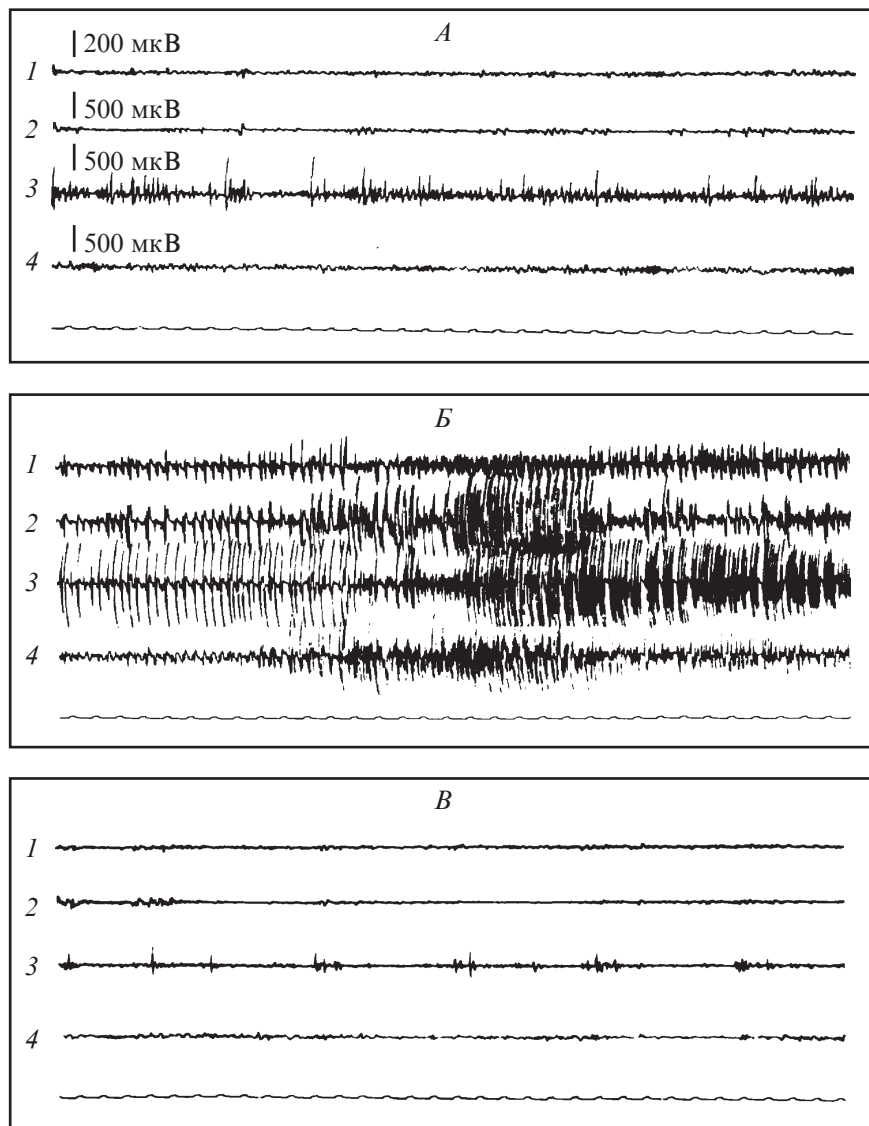


Рис. 5. Зміна електричної активності мозку щура з розвинутим кіндлінгом під час генералізованого судомного нападу: А — електрична активність мозку через 24 год після 1-ї ін'єкції коразолу; Б — через 4 хв після 19-ї ін'єкції коразолу; В — через 1,5 хв після Б; 1 — сенсомоторна кора; 2 — хвостате ядро; 3 — дорзальний гіпокамп; 4 — зубчасте ядро мозочка; відмітка часу — 1 с

Вивчення особливостей електричної активності зрізів гіпокампа виявило, що у кіндлінгових тварин відзначається: скорочення у 4–5 разів латентного періоду викликаних потенціалів до 1–2 мс (у контролі 4–5 мс); зниження порога виникнення судомних розрядів у системі гіпокампальних пірамід поля СА1 при стимуляції колатералей Шаффера. Це виявлялось у появі судомних розрядів у відповідь на меншу (2–16 мкА) у порівнянні з контрольною групою

(25–50 мкА) силу стимулювального струму, і судомні розряди продовжували генеруватися після припинення стимуляції та являли собою численні додаткові розряди. Такий характер відповіді свідчить про те, що зміни реактивності нейронів, які супроводжують кіндлінг, можуть бути виявлені в окремому гіпокампальному сегменті, що дає можливість вивчення цього феномена на синаптичному і молекулярному рівнях. Результати цих досліджень свідчать

ЛІТЕРАТУРА

про формування у гіпокампі патологічної детермінанти під час хімічного кіндлінгу, а її підвищена активність викликає утворення патологічної системи, яка зумовлює тривалі та виражені ефекти. Ці дані узгоджуються з одержаними у наступних морфологічних дослідженнях даними, які виявили спрутинг мохоподібних волокон у полі СА3 гіпокампа і нейрогенез у зубчастій звивині у тварин, що викликано внутрішньоочеревинним введенням пентилететразолу, а їхня вираженість корелювала з прогресуванням поведінкових судом [12; 13]. Цікаво, що виявлені нейроморфологічні зміни у нейронах і астроцитах у гіпокампі зберігалися протягом 6 міс. після завершення процедури кіндлінгу. Відомо, що в клініці епілепсії гіпокамп відіграє ключову роль у генерації та розповсюдженні ЕпА. Так, гіпокампальний склероз і синаптична реорганізація є загальноприйнятими структурними порушеннями у пацієнтів з фармакорезистентною скроневою епілепсією.

Сьогодні відомо, що хімічний кіндлінг може бути сформований також шляхом повторних локальних ін'єкцій карбахолу, бікукуліну до мигдалини, багаторазового системного введення коразолу, пеніциліну, кокаїну, анестетиків — лідокаїну, хлордимеформу, діелдрину, флуротилу, В-карболіну та інших речовин. У низці досліджень виявлено, що за умов хімічного й електростимуляційного кіндлінгу відзначається перехресна чутливість до дії різних судомних агентів. Кіндлінг міг бути викликаний у тварин різних видів, у тому числі людиноподібних мавп. Висловлюю безперечну думку, що хімічний кіндлінг за способом впливу має певні переваги перед елек-

тростимуляційним кіндлінгом. Певні порушення метаболізму, наприклад триптофану, можуть супроводжуватися постійною циркуляцією і впливом на мозок ендогенних речовин, таких як кінуреніни, що призводить до підвищення збудливості мозку і розвитку епілептичних нападів за механізмом хімічного кіндлінгу. Однією з умов кіндлінгу є періодичність і тривалість хімічної стимуляції. Подібні умови можуть виникати після черепно-мозгової травми. У процесі формування кіндлінгу для виникнення більш частих і сильних судом необхідне все менше подразнення. У разі посттравматичної епілепсії стимулювальним фактором може стати подразнення від уламків кісток черепа, чужорідних тіл, загиблих або частково ушкоджених нейронів, продуктів розпаду, крововиливу або порушень метаболізму, що виникає у результаті місцевого ушкодження гематоенцефалічного бар'єру. Особливу роль у патогенезі посттравматичної епілепсії відіграє нейрозапалення [14].

Таким чином, наведені дані свідчать, що в процесі епілептизації мозку формується складний комплекс мозаїчної функціональної гіперактивації нейронних структур, що зумовлює утворення ЕС. У межах одного повідомлення не виявляється можливим розглянути різні сторони складної проблеми нейропатології епілепсії. Проте з викладеного видно, що подальше багатопланове вивчення механізмів формування ЕС представляє безперечний інтерес як для загальної патології нервової системи, так і для практичної медицини.

Ключові слова: епілептична активність, епілепсія, епілептична система, кіндлінг.

1. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 1980. 358 с.

2. Jefferys J. G. R., Juruska P., de Curtis M., Avoli M. Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy; in Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies by ed. J. Noebels et al. [4th edition]. US: National Center for Biotechnology Information, 2012. 536 p.

3. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses / P. Jiruska et al. *J. Physiol.* 2013. № 591 (Pt 4). P. 787–797.

4. De Curtis M., Avoli M. Initiation, Propagation, and Termination of Partial (Focal) Seizures. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2015. № 5 (7). P. 223–268.

5. Rechten E. Systems Architecting of Organizations: Why Eagles Can't Swim. FI CRC Press: Boca Ration, 2000. 280 p.

6. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis / G. Avanzini et al. *Epilepsia.* 2012. № 53 (5). P. 771–778.

7. Combining EEG and fMRI: a multimodal tool for epilepsy research / J. Gotman et al. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006. № 23 (6). P. 906–920.

8. Образование в коре головного мозга комплексов эпилептической активности под влиянием детерминантного очага, вызванного ацетилхолином / Г. Н. Крыжановский и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1979. № 2. С. 117–122.

9. Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А. Принципы детерминанты и образование комплексов эпилептической активности. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 1978. Т. 78, вып. 4. С. 547–556.

10. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности / Г. Н. Крыжановский и др. *Успехи физиологических наук.* 1988. Т. 19, № 4. С. 12–32.

11. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Астропринт, 1999. 274 с.

12. Franke H., Kittner H. Morphological alterations of neurons and astrocytes and changes in emotional behavior in pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2001. № 70. P. 291–303.

13. Dentate granule cell neurogenesis after seizures induced by pentylenetetrazol in rats / W. Jiang et al. *Brain Res.* 2003. № 977 (2). P. 141–148.

14. Посттравматична епілепсія / О. А. Каченко та ін. *Досягнення біології та медицини.* 2018. № 1. С. 52–60.

Надійшла до редакції 22.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 26.11.2018

3 позицій системних механізмів нейропатологічних синдромів розглянуті умови і механізми формування епілептичних систем (ЕС), що лежать в основі патогенезу деяких форм вогнищевої та генералізованої епілепсії. На прикладі простих ЕС у формі моделі багатовогнищевих епілептичних комплексів продемонстрована роль детермінантного і залежних вогнищ у формуванні та припиненні активності ЕС, обговорюється роль підкіркових структур у модуляції активності ЕС. Експериментально обґрунтовано підходи до діагностики детермінантного і залежних вогнищ ЕС, а також принципи ліквідації ЕС. Наводяться дані літератури та результати власних досліджень, які показують, що в основі розвитку епілептичної активності за умов кіндлінгу різної природи лежить формування детермінантних структур, які викликають формування ЕС. Показано, що стабілізація ЕС лежить в основі хронізації епілепсії та розвитку фармакорезистентності. Уявлення про епілептичні системи як базисний патофізіологічний механізм епілепсії є підходом до розуміння її патогенезу, створення моделей і розробки нових підходів у лікуванні.

Ключові слова: епілептична активність, епілепсія, епілептична система, кіндлінг.

There are reviewed conditions and mechanisms of the epileptic systems (ES) formation that are basis for pathogenesis of some forms of focal and generalized epilepsy in this work. It is shown the role of the determinant and dependent foci in the formation and elimination of ES using the example of simple ES in the form of multifocal epileptic complexes model. It is discussed the role of subcortical structures in the modulation of ES activity. There are experimentally justified diagnostic approaches of the determinant and dependent foci of ES, as well as the principles of the elimination of ES in this lecture. It is presented the data of the literature and the results of our own researches, showing that the basis for the development of epileptic activity during the different nature kindling is the formation of determinantal structures that cause the formation of ES. It is shown that stabilization of ES is the basis for the chronization of epilepsy and the pharmacoresistance development. The concept of an epileptic system as the basic pathophysiological mechanism of epilepsy is an approach to understanding its pathogenesis, creating models and developing new approaches to treatment.

Key words: epileptic activity, epilepsy, epileptic system, kindling.

УДК 618.396-084-085.272

І. З. Гладчук, *д-р мед. наук, проф.*,

Е. А. Панчук

ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Одеський національний медичний університет

Передчасні пологи посідають важливе місце в сучасному акушерстві, оскільки визначають рівень перинатальної захворюваності та смертності [1]. Актуальність даної проблеми має чимале соціальне та демографічне значення у зв'язку зі значною частотою ускладнень і негативних перинатальних наслідків.

У розвинених країнах світу частота передчасних пологів становить 6,0–12,0 %. За даними Н. Vlencowe et al., приблизно кожна десята вагітність у

2010 р. закінчилася передчасними пологами, у результаті чого близько 15 млн дітей народилися недоношеними, з яких більше 1 млн померло від ускладнень, пов'язаних з передчасними пологами [2]. За даними L. Liu et al., саме ускладнення, зумовлені передчасними пологами, посіли перше місце за ступенем поширеності серед причин смертності дітей у віці до 5 років [3]. Перинатальна смертність недоношених дітей коливається від 60,0 до 80,0 %, що майже у 30 разів вище порівняно з дітьми, які народилися вчасно, а мертвороджуваність спостерігається у

8–13 разів частіше, ніж при термінових пологах [4–7].

Незважаючи на зусилля дослідників і практиків, частота передчасних пологів не має тенденції до зниження. Впровадження сучасних допоміжних репродуктивних технологій підвищило кількість багатоплідних вагітностей, що, у свою чергу, сприяє зростанню передчасних пологів, оскільки тісно пов'язане з ризиком невиношування таких вагітностей. Ризик передчасних пологів при багатоплідній вагітності збільшується майже в 10 разів порівняно з одноплідною вагітністю [8], а

показники захворюваності та смертності в 4–11 разів вищі [9; 10].

Ейкозапентаєнову та докозагексаєнову кислоти, які входять до складу омега-3 поліненасичених жирних кислот (омега-3 ПНЖК) застосовують з метою профілактики та лікування багатьох акушерських ускладнень, а саме: звичне невиношування, передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку, тромбофілічні порушення з розвитком плацентарної недостатності, а також для лікування післяпологових депресій [11–14]. Вживання омега-3 ПНЖК у вагітних сприяє покращенню кровообігу в системі мати-плацента-плід, поліпшує реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, запобігає розвитку прееклампсії та впливає на зменшення перинатальних ускладнень. Простациклін 3, який утворюється з омега-3 ПНЖК, надає вазодилатаційного впливу та знижує артеріальний тиск, а тромбоксан 3 має виражений антиагрегаційний ефект. Ученими було з'ясовано, що рівень периферичного судинного опору в матково-плацентарному і плодово-плацентарному кровотоках є значно нижчим у вагітних із високим ризиком виникнення прееклампсії, які приймали омега-3 ПНЖК, ніж у вагітних, які отримували тільки традиційне лікування [15]. Омега-3 ПНЖК мають протизапальну, антитромботичну, антиагрегаційну, антиоксидантну дію, здатність регулювати тонус судин і нормалізують ліпідний обмін [16–20].

Проблема вибору лікування загрози передчасних пологів продовжує залишатися дискусійною, складною та багатокомпонентною, чим пояснюється відсутність єдиного алгоритму лікування. Вчасна профілакти-

ка та лікування загрози передчасних пологів — ось основна мета запобігання передчасним пологам.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність застосування метаболічної терапії омега-3 поліненасиченими жирними кислотами в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі перинатального центру обласної клінічної лікарні м. Одеси, який є третім рівнем надання допомоги. У дослідженні взяли участь 100 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні гестації 28–34 тиж. Критеріями виключення були: вагітність, яка настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, багатоплідна вагітність, тяжка екстрагенітальна патологія, передчасний розрив навколоплідних оболонок, вроджені вади розвитку плода.

Усі вагітні були розподілені на дві коректно підібрані групи. До I групи увійшли 50 жінок із загрозою передчасних пологів, які отримували стандартну комплексну базову терапію у поєднанні з метаболічною терапією у вигляді 300 мг омега-3 ПНЖК на добу; II група — 50 вагітних із загрозою передчас-

них пологів, які отримували лише стандартну комплексну базову терапію. Вагітні обох груп отримали профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода дексаметазоном у сумарній дозі 24 мг згідно з Наказом МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Передчасні пологи»».

Результати дослідження та їх обговорення

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 41 року і в середньому становив (28,4±6,8) року у I групі та (29,4±6,3) року у II групі.

Структура гінекологічної захворюваності жінок обох груп суттєво не відрізнялася: переважали запальні захворювання органів малого таза, бактеріальний вагіноз і захворювання шийки матки. В акушерському анамнезі переважали штучні аборти та завмерла вагітність (табл. 1).

Частота екстрагенітальної патології у вагітних обох груп не відрізнялася, переважали такі захворювання: нирок — у 17 (34,0 %) I і 15 (30,0 %) II груп; серцево-судинної системи — у 6 (12,0 %) I та 7 (14,0 %) II груп; дихальної системи — по 1 (2,0 %) випадку в обох групах; захворювання шлунково-кишкового

Таблиця 1
Структура акушерсько-гінекологічної захворюваності, абс. (%)

Нозологічна форма	I група, n=50	II група, n=50
Запальні захворювання органів малого таза	22 (44,0)	20 (38,0)
Бактеріальний вагіноз	17 (34,0)	15 (30,0)
Захворювання шийки матки	12 (24,0)	13 (26,0)
Штучні аборти	17 (34,0)	16 (32,0)
Завмерла вагітність	9 (18,0)	11 (22,0)
Лейоміома матки	4 (8,0)	4 (8,0)

тракту — у 5 (10,0 %) і 4 (8,0 %) у I та II групах відповідно; варикозне розширення вен нижніх кінцівок — у 5 (10,0 %) I та 6 (12,0 %) II груп.

Перебіг даної вагітності характеризувався низкою таких ускладнень: загроза переривання спостерігалась у 20 (38,0 %) жінок I та 22 (44,0 %) II груп; ранній токсикоз — у 17 (34,0 %) I та 18 (36,0 %) II груп; анемія вагітних — у 20 (38,0 %) I і 23 (46,0 %) II груп; плацентарна недостатність і затримка росту плода — у 13 (26,0 %) I та 12 (24,0 %) II груп. Під час даної вагітності 23 (46,0 %) жінки I та 24 (48,0 %) II груп хворіли на гострі респіраторні захворювання.

При вивченні характеру менструальної функції з'ясовано, що вік менархе у всіх вагітних обох груп статистично не відрізнявся і в середньому становив $(13,5 \pm 1,4)$ року. Шкідливі звички, такі як тютюнопаління, спостерігалися майже у кожній третій вагітній обох груп — у 16 (32,0 %) I та 15 (30,0 %) II груп. Першовагітних у I групі було 19 (38,0 %), а в II групі — 23 (46,0 %).

Пацієнтки обох груп дослідження були взяті на облік до жіночої консультації протягом I триместру вагітності та регулярно її відвідували.

Передчасні пологи відбулися у 9 (18,0 %) жінок I групи у терміні гестації 32–35 тиж., тимчасом як у II групі цей показник становив 17 (34,0 %) у терміні 30–34 тиж. Вагітні II групи майже удвічі частіше народили дітей передчасно. У решти жінок вагітність закінчилася терміновими пологами.

Середня маса новонароджених недоношених дітей I групи дорівнювала (2133 ± 193) г і була достовірно більшою за відповідний показник у II групі —

(1761 ± 158) г. Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар: у I групі $(7,6 \pm 0,5)$ бала на 1-й хвилині та $(8,0 \pm 0,5)$ бала на 5-й; у II групі — $(5,9 \pm 0,8)$ бала на 1-й хвилині та $(6,9 \pm 0,4)$ бала на 5-й. Потреба у штучній вентиляції легень відмічена лише у 3 (17,6 %) недоношених новонароджених II групи. Серед ускладнень у недоношених дітей переважали такі: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія — 2 (22,2 %) випадки у I і 15 (88,2 %) у II; некротичний ентероколіт — 1 (11,1 %) у I, 6 (35,3 %) — у II; внутрішньошлуночкові крововиливи — 10 (58,8 %) у II групі; синдром дихальних розладів — 3 (33,3 %) у I та 15 (88,2 %) у II групі, асфіксія — 3 (17,6 %) у II групі, затримка росту — 9 (52,9 %) у II групі. У II групі померло 2 (11,8 %) дитини з низкою оцінкою за шкалою Апгар, ознаками гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та внутрішньошлуночкового крововиливу, які потребували інтенсивного лікування у відділенні реанімації новонароджених.

Висновки

Отримані результати вказують на кращі перинатальні наслідки у вагітних, які вживали омега-3 ПНЖК у поєднанні з комплексною терапією загрози передчасних пологів, порівняно з пацієнтками, які її не приймали. Майже удвічі частіше вагітні, які не отримували метаболічну терапію, народили дітей передчасно — 17 (34,0 %) проти 9 (18,0 %).

Добра переносимість, відсутність тератогенної та ембріотоксичної дії, а також побічних ускладнень дозволяє використовувати омега-3 ПНЖК в акушерсько-гінекологічній практиці.

Кращі перинатальні наслідки у вагітних, які вживали омега-3 ПНЖК (зменшення проявів

гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, дихальних розладів, внутрішньошлуночкових крововиливів) дозволяє рекомендувати використання метаболічної терапії у комплексному лікуванні загрози передчасних пологів.

Ключові слова: загроза передчасних пологів, передчасні пологи, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, метаболічна терапія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Евсюкова И. И. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. № 3. С. 183–189.
2. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe et al. *The Lancet*. June 2012. Vol. 379, № 9832. P. 2162–2172.
3. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu et al. *The Lancet*. December 2016. Vol. 388, № 10063. P. 3027–3035.
4. Scholl T. O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81. P. 1218S–1222S.
5. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Панасенко А. Н., Горук П. С. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности — что делать? *Здоровье женщины*. 2012. № 1 (67). С. 99–104.
6. Радзинский В. Е. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики. *Здоровье Украины*. 2013. № 1 (9). С. 03–04.
7. Макаров И. О., Боровкова Е. И. Возможности применения сульфата магния в качестве нейропротектора при развитии преждевременных родов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013. Т. 7, № 1. С. 41–44.
8. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project / V. Blondel et al. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006. Vol. 113 (5). P. 528–535.

9. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 / C. V. Ananth et al. *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. P. 1084–1091.

10. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. С. 536.

11. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women / I. B. Helland et al. *Pediatrics.* 2011. Vol. 108, № 5. P. 82–92.

12. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study / M. van Eijsden et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87, № 4. P. 887–895.

13. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy / C. M.

Smuts et al. *Obstet Gynecol.* 2003. Vol. 101, № 3. P. 469–479.

14. Elias S. L. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73, № 4. P. 807–814.

15. Серов В. Н., Сидельникова В. М. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в практике врача акушера-гинеколога. Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики. 2010. 24 с.

16. Benatti P., Peluso G., Nicolai R., Calvani M. Polyunsaturated Fatty Acids: Biochemical, Nutritional and Epigenetic Properties. Review. *Journal of the American College of Nutrition.* 2004. Vol. 23, № 4. P. 345–370.

17. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-

dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Frontiers in Bioscience.* 2006. № 11. P. 59–80.

18. Сидельникова В. М. Применение Омега-3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромботических нарушений при беременности. *РМЖ.* 2008. Т. 16, № 6. С. 1–6.

19. Громова О. А., Торшин И. Ю., Сонина Н. П., Керимкулова Н. В. Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной? *Земский врач.* 2013. № 3 (20). С. 39–46.

20. Hagfors L., Nilsson I., Skoldstam L., Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids. *Nutrition & Metabolism.* 2013. Vol. 2. P. 2–26.

Надійшла до редакції 28.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська,
дата рецензії 30.11.2018

УДК 618.396-084-085.272

I. З. Гладчук, Е. А. Панчук

ЗАСТОСУВАННЯ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Метою дослідження було вивчити клінічну ефективність застосування метаболічної терапії в комплексному лікуванні загрози передчасних пологів. Установлено, що у вагітних, які вживали омега-3 поліненасичені жирні кислоти у поєднанні з комплексною терапією загрози передчасних пологів, перинатальні результати виявилися кращими порівняно з пацієнтками, які її не вживали, оскільки метаболічна терапія дозволила вдвічі зменшити частоту передчасних пологів.

Ключові слова: загроза передчасних пологів, передчасні пологи, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, метаболічна терапія.

UDC 618.396-084-085.272

I. Z. Gladchuk, E. A. Panchuk

APPLICATION OF OMEGA-3 PUFA IN PREVENTION AND THERAPY OF PRETERM BIRTH

The aim of the study was to examine the clinical efficacy of the use of metabolic therapy in the complex treatment of preterm birth. It was found that in pregnant women who received omega-3 PUFAs in combination with the complex therapy of the preterm birth, perinatal outcomes turned out to be better compared with patients who did not receive it, because metabolic therapy reduced the frequency of preterm births by 2 times.

Key words: the threat of preterm birth, preterm birth, omega-3 PUFA, metabolic therapy.

УДК 616.5-001-02:[617.54+617.57/58]-001-089.844

О. В. Пономаренко, канд. мед. наук, доц.

ШКІРНА ПЛАСТИКА В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ПОЄДНАНИХ УШКОДЖЕНЬ ТУЛУБА ТА КІНЦІВОК

Запорізький державний медичний університет

Останніми роками у світі відмічається невпинний ріст травматизму серед населення. Тяжка механічна травма є однією з

трьох основних причин смертності, а у пацієнтів до 40 років цей показник виходить на перше місце [1; 2].

На результати лікування, насамперед, впливає організація

медичної допомоги, своєчасність та етапність її надання [3; 4]. Поєднані ушкодження опорно-рухового апарату є високоенергетичними, супроводжуються специфічними усклад-

© О. В. Пономаренко, 2018

неннями, високою інвалідизацією та летальністю. Тяжкість загального стану пацієнта вуалює симптоматику локальних ушкоджень, що призводить до несвоєчасного хірургічного лікування та реабілітації, а череда ранніх і пізніх ускладнень у постраждалих зумовлює недооцінку ушкодження м'яких тканин [5; 6].

Використання складних реконструктивних втручань для закриття дефектів покривних тканин, які потребують мікрохірургічного обладнання та тривалого часу, недоцільні в умовах тяжких поєднаних ушкоджень [7; 8]. Травма супроводжується ішемією та інфікуванням м'яких тканин, що потребує максимально швидкого та простого способу закриття ранової поверхні як окремого етапу лікування.

Мета роботи — оцінити роль шкірної пластики в комплексі лікування тяжких поєднаних ушкоджень тулуба та кінцівок травматичного генезу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі проаналізовано дані про 242 хворих з дефектами покривних тканин тулуба та кінцівок, які виникли внаслідок механічного ушкодження, за період 2008–2016 рр. Пацієнтам було виконано 697 оперативних втручань, із них 492 (70,6 %) операції з приводу відновлення ушкоджених тканин.

Усі хворі були розподілені на 4 групи залежно від розмірів, глибини та ступеня ушкодження м'яких тканин та інших структур тулуба й кінцівок. У I групі було 44 (44/242; 18,2 %) хворих з обмеженою (до 5 см у діаметрі) ділянкою ушкодження шкіри та підлеглих тканин до глибокої фасції. Їм було виконано 61 (61/693; 8,8 %) втручан-

ня, з них 10 — первинна хірургічна обробка рани на етапі госпіталізації до стаціонару, 51 (51/492; 10,4 %) втручання з відновлення шкіри.

До II групи увійшли 67 (67/242; 27,7 %) хворих з великою та надвеликою рановою поверхнею й ушкодженням м'яких тканин нижче глибокої фасції. У цій групі виконано 144 (144/697; 20,7 %) оперативних втручання, з них 28 — операції з первинної хірургічної обробки ран, розтину та дренивання гематом, в 1 випадку — фасціотомія, 114 (114/492; 23,2 %) операцій із закриття дефектів покривних тканин.

До III групи включено 90 (90/242; 37,2 %) хворих з дефектами покривних тканин, які виникли разом або внаслідок ушкодження кістково-суглобового апарату. Було виконано 272 (272/697; 39 %) операції, з них 31 — з первинної хірургічної обробки ран, 5 — із розтину та дренивання гематом, в 1 випадку — фасціотомія, 43 — операції з відновлення кісток, 1 — торакоскопія, 3 — лапароцентези, 189 (189/492; 38,4 %) — операції з закриття ранових поверхонь і дефектів покривних тканин.

Пацієнти IV групи — 41 (41/242; 16,9 %) хворий з поєднаною або множинною травмою, що супроводжується ушкодженням магістральних судин, нервів, частковим або повним відокремленням кінцівки. У цій групі було виконано 220 (220/697; 31,6 %) операцій, з них на першому етапі — 24 первинних хірургічних обробок рани, 1 — дренивання гематом, 2 — ревізії рани, 6 — фасціотомії, 25 — операції з відновлення кісток.

У 6 випадках виконано лапароцентез, у 4 — торакоцентез, у 4 — дренивання плевральної порожнини, в 1 випадку — браш-

біопсію, в 1 — розтин і дренивання поддіафрагмального абсцесу, у 2 — епіцистостомію.

У 138 (138/492; 28 %) хворих виконано втручання з відновлення судин, нервів, закриття ранових дефектів.

Критерії включення у дослідження: хворі віком понад 17 років обох статей з встановленим діагнозом «Дефект шкіри та підлеглих м'яких тканин тулуба й кінцівок після травми», що потребувало відновлення форми та функції тіла.

Критерії невключення в дослідження: вік менше 17 років, дефекти в ділянці обличчя та голови, виразкові дефекти, які утворилися внаслідок хронічної судинної або неврологічної патології, а також є наслідками гнійно-запальних захворювань або злоякісних новоутворень шкіри.

У I групі (невеликі ранові дефекти до фасції) чоловіків було 24 (24/44; 54,5 %), жінок — 20 (20/44; 45,5 %), середній вік — 54 роки. У II групі (дефект покривних тканин глибше фасції) чоловіків було 31 (31/67; 46,3 %), жінок — 36 (36/67; 53,7 %), середній вік становив 54,4 року. У III групі (дефект покривних тканин з ушкодженням кістково-суглобового апарату) чоловіків було 65 (65/90; 72,2 %), жінок — 25 (25/90; 27,8 %), середній вік — 46,8 року. У IV групі (дефекти покривних тканин з поєднаною та множинною травмою, ушкодженням судин, нервів) чоловіків було 36 (36/41; 87,8 %), жінок — 5 (5/41; 12,2 %), середній вік — 38,8 року.

За складом тканин клаптів розподіляються на дві групи. До простих клаптів належать комплекси тканин, які утворені однорідною тканиною, складні — двома й більш видами тканин.

У нашому дослідженні з усієї когорти простих клаптів були застосовані лише шкірні як найбільш легкі та ефективні у використанні. Дефекти покривних тканин, зумовлені механічними факторами, вирізняються великими анатомічними та функціональними змінами, що супроводжуються кровотечею, крововиливами в тканини, розривами та розтрощеннями органів, частковим або повним відокремленням сегментів або частин тіла. Ця травма супроводжується ішемією тканин, контамінацією бактерій, тому потребує максимально швидкого й ефективного способу закриття ранової поверхні, яким є використання простого вільного розщепленого автодермотрансплантата (табл. 1).

Вільна шкірна пластика розщепленим трансплантатом використовувалася у хворих усіх груп (I, II, III, IV) з поверхневими гранулюючими рановими поверхнями різних розмірів (табл. 2). Товщина трансплан-

татів коливалася від 0,25 до 0,6 мм.

При розмірі ранової поверхні 1 % (розмір долоні хворого) і менше використовувалася методика автодермопластики за Тіршем, коли один або кілька трансплантатів отримували за допомогою одноразового леза бритви (товщина шару 0,25–0,3 мм).

При правильному взятті шкірного трансплантата (товщина трансплантата не перевищувала двох третин дерми) загоєння донорської зони перебігало без функціонального й естетичного дефіциту. В усіх групах (I, II, III, IV) хворих ускладнень при загоєнні в донорській ділянці не було.

На етапі підготовки до операції проводили очищення рани від некротичних тканин, усунення крайових порожнин, додаткове дренивання гематом. Етапні некретомії виконували хірургічним способом або з використанням пов'язок, кремів, мазей для видалення ранового вмісту й боротьби з мікрофлорою.

Протягом виконання роботи в клініці була впроваджена методика ксенодермопластики для лікування дефектів покривних тканин на етапі первинної хірургічної обробки. Ксеноімплантати із шкіри свині ліофілізовані використовують як тимчасові заміники шкіри при лікуванні опікових, донорських і скальпованих ран і трофічних виразок.

У групах виконано 11 ксенопластик (1 — у I, 1 — у II, 5 — у III, 4 — у IV) в ургентному порядку разом з первинними оперативними втручаннями. Тривалість знаходження ксеношкіри на рановій поверхні 7–9 діб. Наступним етапом після стабілізації загального стану, підготовки рани виконувалися оперативні втручання з приводу закриття дефекту покривних тканин.

Трансплантацію виконували за стандартною методикою. Автодермотрансплантат розкладали на рановій поверхні. При двох і більше трансплантатах їхні краї ретельно зіставляли, за необхідності фіксували одиничними швами по краях.

У 3 (3/238; 1,3 %) випадках (2 — у II групі та 1 — у III) виник частковий лізис автодермотрансплантатів, що потребувало додаткових оперативних втручань. Ускладнень після повторних операцій не було.

Автодермопластика також використовувалась у комбінації з іншими видами пластики.

За допомогою пересадження вільних розщеплених шкірних трансплантатів максимально швидко й у короткі строки закривали поверхневі гранулюючі ранові поверхні, різні за площею. Особливо важливо це було у пацієнтів з множинними та

Таблиця 1

Кількість пластик вільним розщепленим шкірним трансплантатом у пацієнтів з дефектами покривних тканин, абс. (%)

Група хворих	Кількість пластик вільним розщепленим шкірним трансплантатом	Загальна кількість відновних оперативних втручань
I, n=44	43 (18,1)	51 (10,4)
II, n=67	57 (23,9)	114 (23,2)
III, n=90	98 (41,2)	189 (38,4)
IV, n=41	40 (16,8)	138 (28)
Усього	238 (100)	492 (100)

Таблиця 2

Кількість вільних шкірних пластик у хворих з дефектами покривних тканин залежно від ділянки ушкодження, абс. (%)

Регіон ушкодження	I група, n=44	II група, n=67	III група, n=90	IV група, n= 41
Верхня кінцівка	13 (30,2)	7 (12,3)	10 (10,2)	11 (27,5)
Нижня кінцівка	30 (69,8)	49 (86)	87 (88,8)	19 (47,5)
Тулуб	—	1 (1,7)	1 (1)	10 (25)
Усього	43 (100)	57 (100)	98 (100)	40 (100)

поєднаними ушкодженнями, які потребували багатоетапних втручань на різних анатомічних структурах. Основним недоліком цієї методики було формування неповноцінного, структурно й естетично, шкірного покриву в ділянці ушкодження.

Висновки

1. Автодермопластика як метод коригувального втручання для закриття дефектів покривних тканин, зумовлених механічними факторами, є максимально швидким та ефективним способом закриття ранової поверхні в умовах великих анатомічних і функціональних змін, що супроводжуються кровотечею, крововиливами в тканини, частковим або повним відокремленням кінцівок.

2. Використання шкірної пластики для закриття дефектів покривних тканин у ділянці ушкодження дозволило отримати позитивний результат у 98,3 % випадків втручання.

Перспективи подальшого дослідження знаходяться у сфері

впровадження в клінічну практику пластичних реконструктивних втручань для раннього закриття дефектів покривних тканин в ургентних умовах як етапу в лікуванні тяжких поєднаних ушкоджень.

Ключові слова: травма, дефект покривних тканин, рана поверхня, шкірна пластика, автодермотрансплантат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гринь А. А., Данилова А. В., Сергеев К. С. Опыт использования FAST-протокола у пациента с политравмой, сопровождающейся переломами костей таза и бедра. *Политравма*. 2018. № 1. С. 60–64.

2. Илюхин В. И. Повреждения опорно-двигательного аппарата. Клиника, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации. *Врач скорой помощи*. 2016. № 9. С. 37–47.

3. Проблемы оказания помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях / Б. Ш. Минасов и др. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 1. С. 85–88.

4. The evolution and impact of the “damage control orthopedics” paradigm in combat surgery: a review / G. Kalinterakis et al. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 Oct 13. doi: 10.1007/s00590-018-2320-x.

5. Mauffrey C., Hake M. E., Chadayammuri V., Masquelet A. C. Reconstruction of Long Bone Infections Using the Induced Membrane Technique: Tips and Tricks. *J Orthop Trauma*. 2016 Jun. Vol. 30 (6). P. e188–193. doi: 10.1097/BOT.0000000000000500.

6. Mühlhäusser J., Winkler J., Babst R., Beeres F. J. P. Infected tibia defect fractures treated with the Masquelet technique. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May. Vol. 96 (20). P. e 6948. doi: 10.1097/MD.0000000000006948.

7. Pan X., Wang G., Lui T. H. Transplantation Treatment of Extensive Soft-Tissue Defects in Lower Extremities with a Combination of Cross-Bridge Flap and Combined Free-Tissue Flap Covered by Vacuum Sealing Drainage: One Case Report. *Open Orthop J*. 2017 Jul 31. Vol. 11. P. 704–713. doi: 10.2174/1874325001711010704.

8. Tissue flap combined with sequential bone lengthening technique for repairing severe soft tissue and bone defects of lower extremity after burn injury / Y. Shen et al. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2017 Feb 1. Vol. 31 (2). P. 160–164. doi: 10.7507/1002-1892.201609117.

Надійшла до редакції 06.12.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. М. Р. Баязітов,
дата рецензії 06.12.2018

UDC 616.5-001-02:[617.54+617.57/.58]-001]-089.844

О. В. Пономаренко

ШКІРНА ПЛАСТИКА В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ТЯЖКИХ ПОЄДНАНИХ УШКОДЖЕНЬ ТУЛУБА ТА КІНЦІВОК

Мета роботи — оцінити роль шкірної пластики в комплексі лікування тяжких поєднаних ушкоджень тулуба та кінцівок травматичного генезу. У роботі проаналізовано дані про 242 хворих з дефектами покривних тканин тулуба та кінцівок, які виникли внаслідок механічного ушкодження. Пацієнтам було виконано 697 оперативних втручань, з них 238 операцій з приводу відновлення ушкоджених тканин методом автодермопластики.

Автодермопластика як метод коригувального втручання для закриття дефектів покривних тканин, зумовлених механічними факторами, є максимально швидким та ефективним способом закриття ранової поверхні в умовах великих анатомічних і функціональних змін, що супроводжуються кровотечею, крововиливами в тканини, частковим або повним відокремленням кінцівок.

Ключові слова: травма, дефект покривних тканин, рана поверхня, шкірна пластика, автодермотрансплантат.

UDC 616.5-001-02:[617.54+617.57/.58]-001]-089.844

O. V. Ponomarenko

SKIN GRAFTING IN THE COMPLEX TREATMENT OF SEVERE COMBINED DAMAGES OF THE TRUNK AND EXTREMITIES

Objective: to assess the role of skin grafting in the complex treatment of severe combined injuries of the trunk and extremities of traumatic genesis. The article analyzed data of 242 patients with defects in the integumentary tissues of the trunk and extremities, which resulted from mechanical damages. 697 surgical interventions were performed to patients, of which 238 operations were performed with autodermoplasty to repair damaged tissues.

Autodermoplasty, as a method of correcting intervention to close the defects of the epithelial tissues caused by mechanical factors, is the fastest and most effective way to close the wound surface in conditions of large anatomical and functional changes that are accompanied by bleeding, hemorrhages in the tissue, or partial or complete separation of the limb.

Key words: trauma, defective integumentary tissue, wound surface, skin grafting, autodermal graft.

О. М. Зачеславський¹, канд. мед. наук,
Д. О. Попов¹, канд. мед. наук,
Маріо Таха²,
Ю. М. Дехтяр¹, канд. мед. наук, доц.,
А. О. Савельєв¹

НЕСТАНДАРТНИЙ ВИПАДОК РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

¹ Одеський національний медичний університет,

² Медичний центр «Медкор Юг», Одеса

Сьогодні актуальність проблеми раку передміхурової залози (РПЗ) не викликає ніякого сумніву. Відомо, що РПЗ посідає друге місце за частотою у чоловіків, його чисельність у 2012 р. сягає 1,1 млн випадків по всьому світі, що становить 15 % усіх діагностованих злоякісних пухлин. Проте відповідно до даних систематичного огляду автопсійних досліджень, розповсюдженість РПЗ значно більша [1–3].

Однак частота РПЗ широко варіюється в залежності від географічної зони. Це робить проблему ще більш актуальною для нашого регіону внаслідок того, що показники скринінгу простатоспецифічного антигену (ПСА) у Східній і Південній Європі, які історично були низькими, поступово збільшуються [1; 2].

Не стоїть на місці й науково-технічний прогрес, розвиток якого дозволяє верифікувати РПЗ на максимально ранніх стадіях. Удосконалення діагностичної медичної апаратури тільки розширює можливості сучасної урології. Сьогодні вивчаються нові методи ультразвукового дослідження (УЗД), включаючи соноеластографію і УЗД з контрастним підсиленням, проте в літературі відсутні дані, які свідчать про користь рутинного їх використання [4]. Досконалість методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволяє достатньо швидко включити і його в алгоритм діагностики доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Порівняно з результатами морфологічного дослідження після радикальної простатектомії виявлено, що МРТ у режимі Т2-підсилення, включаючи дифузне зависле зображення, динамічне контрастування і/або Р1-спектроскопію, має добру чутливість щодо визначення локалізації РПЗ з індексом Глісона 7 балів і вище [5–8].

Проте незважаючи на вищеперераховані факти, нині скринінг РПЗ є однією з найбільш суперечливих тем в урологічній літературі. Особливий інтерес, на нашу думку, становитиме клінічна картина випадків, які виходять за межі норми.

Нижче наводимо опис клінічної картини та даних клініко-лабораторних і рентгенологічних досліджень пацієнта з нетиповою клінічною картиною РПЗ.

Пацієнт Д., 1937 р. народження, був госпіталізований до урологічного відділення 10-ї міської клінічної лікарні зі скаргами на кровотечу з уретри, яка виникає поза актом сечовипускання, дискомфорт унизу живота, загальну слабкість. При зборі анамнезу пацієнт повідомив, що вищеперераховані скарги він відмічає протягом більше ніж півроку. Відмічалось збільшення частоти епізодів уретрорагії та підсилення больового синдрому, тому пацієнт звернувся до уролога поліклініки, який направив його до урологічного відділення для дообстеження та лікування.

На догоспітальному етапі пацієнт був частково обстежений в обсязі клініко-лабораторних досліджень сечі та крові, ультразвукового дослідження нирок, сечового міхура, передміхурової залози. За даними клініко-лабораторних досліджень крові основні біохімічні показники знаходяться в межах норми, ПСА крові 5,9 нг/мл.

За висновком поліклінічного УЗД передміхурової залози, тканина простати візуалізується у вигляді вузької смужки по периферії органа, майже повністю заміщена утворенням неправильної форми з неоднорідною структурою (кальцифі-

кати, конкременти і рідинні включення) загальним розміром 73 × 78 × 97 мм. Об'єм приблизно 300 см³. Сім'яні міхурці не візуалізуються. Конкрементів і об'ємних утворень у просвіті сечового міхура немає. Визначається виражене потовщення стінок сечового міхура. Об'єм залишкової сечі 10 мл (рис. 1).

В умовах урологічного відділення проведено повне комплексне обстеження пацієнта. За даними клініко-лабораторних досліджень, змін у біохімічному й загальному аналізі крові немає. У загальному аналізі сечі визначається гематурія (еритроцити збережені 50–60, змінені 10–15), протеїнурія (0,165 г/л).

Ультразвукове дослідження нирок (від 09.04.2016 р.)

Права нирка: розмір 116 × 46 мм. Форма правильна, контури рівні. Паренхіма збережена. Чашково-мискова система не розширена. Передньозадній розмір миски 9 мм. Максимальний розмір чашечки 5 мм. Співвідношення паренхіма/чашково-мискова система не порушене. Кіст не виявлено. Об'ємних утворень немає. Розміщення правої нирки звичайне. Правий сечовід у верхній третині 5 мм.

Ліва нирка: розмір 114 × 46 мм. Форма правильна, контури рівні. Паренхіма збережена. Чашково-мискова система не розширена. Передньозадній розмір миски 8 мм. Максимальний діаметр чашечки 4 мм. Співвідношення паренхіма/чашково-мискова система не порушене. Конкрементів не виявлено. Кіст немає. Об'ємних утворень не виявлено. Розміщення лівої нирки звичайне. Лівий сечовід у верхній третині 4 мм. Інше: стінки чашково-мискової системи нирок ущільнені, в її проекції є гіперехогенні включення.

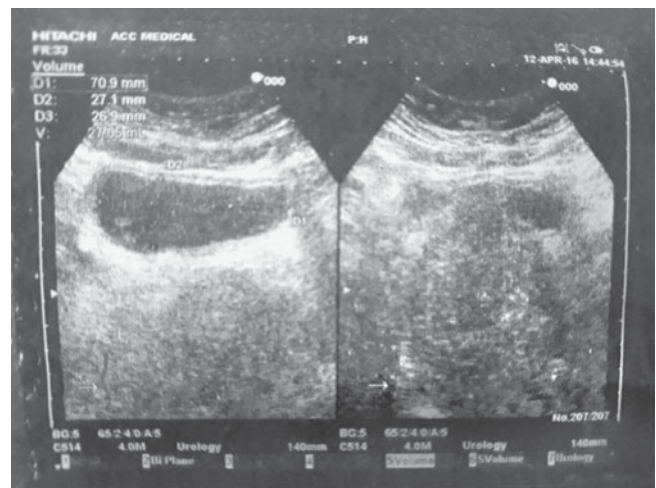
Електрокардіографія (від 11.04.2016 р.)

Ритм синусовий, ритмічний, 73 уд./хв. Електрична вісь серця відхилена вліво. Неповна блокада правої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Гіпертрофія лівого шлуночка.

Ультразвукове дослідження передміхурової залози (від 12.04.2016 р.)

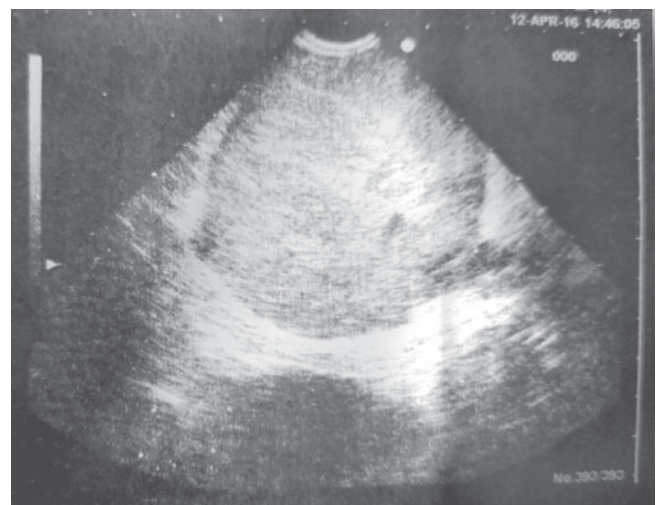
Контур виражено нерівний/нечіткий. Форма неправильна, овоїдна, асиметрична; капсула залози не ущільнена, візуалізується фрагментарно.

Лінійні розміри значно збільшені. Фронтальний 87 мм, передньозадній 75 мм, вертикальний 78 мм, об'єм 280 мм³. Залога виступає в просвіт



а

б



в

Рис. 1. Хворий Д., УЗ-картина об'ємного утворення (а–в)

сечового міхура на 1/3 величини. Ехоструктура виражена неоднорідно, з нечіткими оконтурованими вогнищами зниженої та підвищеної ехогенності, а також з аехогенними порожнинами в структурі 20 мм. Утворення ізоехогенні (вузли гіперплазії), достовірно не диференціюються. Розширені ацинуси множинні до 2 мм. Гіперехогенні включення: типу «А» (дрібні, 0,5–2,0 мм, не дають ехотіні) в значній кількості, дифузно і в скупченнях; петрифікати типу «В» (великі вогнища, дають ехотіні) в значній кількості, дифузно і в скупченнях до 8 мм. Сім'яні міхурці достовірно не візуалізуються. Сім'явидні протоки не розширені білатерально. Уретра в простатичній частині звужена. Вени простатичного сплетення не розширені, максимальний діаметр 4 мм. Залишкова сеча: на момент огляду в сечовому міхурі 30 мл сечі, останнє сечовипускання близько години тому.

УЗ-ознаки на момент огляду: *susp cr* простати.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (від 13.04.2016 р.)

Печінка: ліва частка збільшена до 70 мм (Н до 6 см). Права частка збільшена до 155 мм (Н до 14 см). Контур нерівний. Структура помірно неоднорідна. Ехогенність підвищена. Печінкові вузли звужені. Жовчний міхур: розміри не збільшені. Стінка ущільнена, потовщена до 3–4 мм, у товщі латеральної та медіальної стінок сітчаста форма холестерозу. Деформація в шийці, вигин і перетяжка. Вміст негомогенний, підвищеної щільності. Конкрементів не виявлено. Duc. Hol. 5–6 мм, V. porta 11–12 мм/V. cav. Inf. 17–18 мм.

Підшлункова залоза: головка не збільшена, 30 мм. Тіло не збільшене, 15 мм. Хвіст збільшений, 27 мм. Контур нерівний. Структура дифузно-неоднорідна. Ехогенність підвищена.

Селезінка: розміри не збільшені. Площа 41 см². Структура однорідна. Контур рівний. Ехогенність не підвищена. Селезінкова вена 7 мм.

Пацієнт був проконсультований суміжними спеціалістами.

Консультація терапевта: в анамнезі гіпертонічна хвороба, вживає Еналаприл 10 мг на добу. Частота дихання 18 за хвилину. Над легеньми перкуторно легеневий звук. Аускультативно жорстке дихання, ЧСС 76 за хвилину, АТ 110/70 мм рт. ст. Серцеві тони притуплені. Периферичних набряків немає. Діагноз: ІХС, кардіосклероз атеросклеротичний, СН ІІА, ГХ ІІІ. 2 ст. ІV ст. ризику.

Консультація проктолога: скарг з боку прямої кишки немає. Випорожнення без крові, кал у нормі. Об'єктивно при зовнішньому огляді та пальцевому дослідженні визначається збільшена передміхурова залоза, яка стискає кишку. RRS (на 15 см вище ректоскоп провести немає можливості). На 3–7–11 годин візуалізуються гемороїдальні вузли. Рекомендована іригоскопія.

Консультація невролога: об'єктивно рефлексів живі, рухових порушень немає. Рекомендований контроль АТ, динамічні спостереження і КТ головного мозку.

За даними МРТ органів малого таза від 12.04.2016 р.: у порожнині таза визначається солідне утворення гетерогенної структури з ділянками некрозу, яке щільно прилягає до стінки прямої та сигмоподібної кишки позаду і передміхурової залози спереду. У проксимальній частині утво-

рення неможливо диференціювати від стінки прилеглої кишки, спереду визначається збережена стиснена капсула передміхурової залози. Дистально по лівому краю утворення щільно прилягає до шийки сечового міхура і проксимальної уретри. Розміри утворення 82 × 57 × 72 мм, краї чіткі, часточкоподібні. Прилегла жирова клітковина без ознак інфільтрації, визначаються поодинокі лімфатичні вузли, розмірами до 10 мм. Передміхурова залоза збільшена, відтиснена спереду, розмірами 70 × 54 × 35 мм. Середня частка залози збільшена, з множинними вузлами гіперплазії та ділянками кістозної перебудови. Середня частка пролабує в просвіт сечового міхура, визначається гетерогенність періуретральної зони. Сім'яні міхурці не визначаються. Сечовий міхур не туго заповнений, стінки його не потовщені, у просвіті визначається кров. Шийка сечового міхура деформована. Кістково-деструктивних змін не визначається. Ознаки набряку кісткового мозку не візуалізуються.

Висновок: солідне новоутворення таза, щільно прилягає до передміхурової залози та товстої кишки. Діагноз: ГІСУ? Утворення сім'яних міхурців? Позаорганна пухлина? (рис. 2, 3).

З метою верифікації діагнозу пацієнту було виконано трансректальну біопсію і дренажування новоутворення малого таза. При виконанні трансректальної пункції пункційною голкою 18 СН отримано приблизно 200 мл геморагічних виділень зі старими згустками крові та фібрину. Враховуючи відсутність чіткої візуалізації тканини простати, взято три достовірних фрагменти тканини передміхурової залози для гістологічного дослідження.

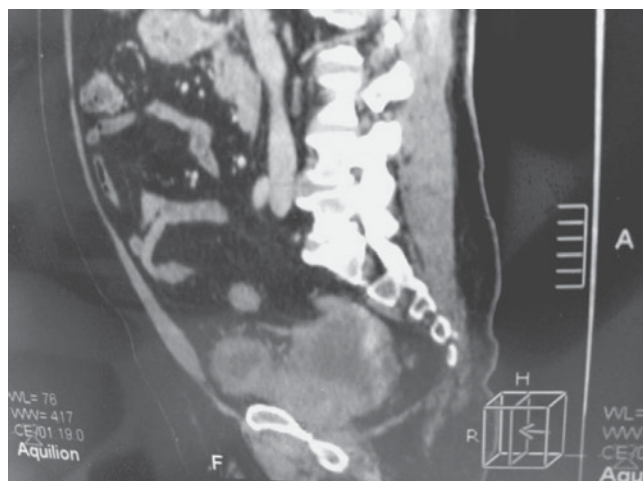


Рис. 2. Хворий Д. МРТ-картина новоутворення малого таза

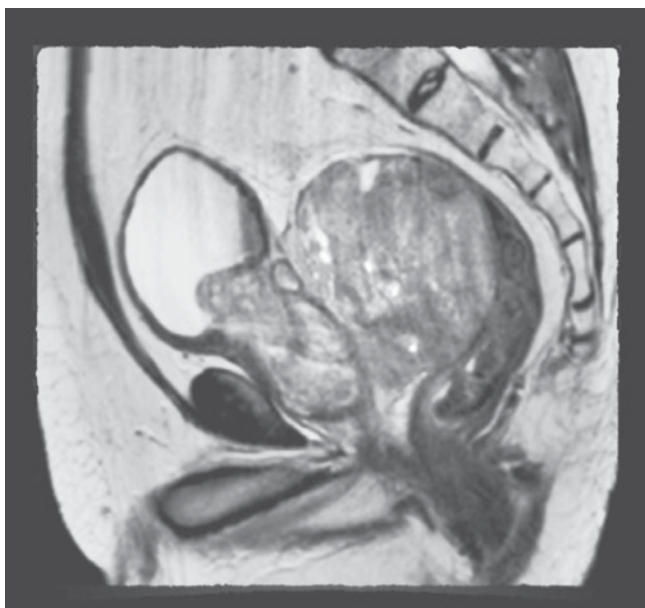


Рис. 3. Хворий Д. Збільшена гетерогенна структура з центральним фіброзом

Гістологічний висновок: дрібний фрагмент низькодиференційованої (G3) злоякісної епітеліальної пухлини, солідної будови (перехідно-клітинний рак з плоскоклітинною метаплазією, або плоскоклітинний незроговілий рак). Рекомендуються клінічне дообстеження і диференційна діагностика між уротеліальним і плоскоклітинним раком.

Післяопераційний період перебігав добре, по дренажу геморагічна рідина відходила протягом двох діб (сумарно виділилося більше 550,0 мл). Дренаж був видалений після припинення по ньому виділень.

Протягом наступних днів загальний стан пацієнта значно покращився, він був переведений на самостійне сечовипускання. Проте в подальшому хворий виявив бажання продовжити лікування в умовах ООД, у зв'язку з чим і був виписаний з урологічного відділення 20.04.2016 р. з діагнозом «Позаорганна пухлина малого таза. Хронічна мікційна недостатність, ІХС, кардіосклероз атеросклеротичний, СН ІА, ГХ ІІІ. 2 ст. ІV ст. ризику».

26.04.2016 р. пацієнт був госпіталізований до урологічного відділення ООД, де у зв'язку з появою, за даними УЗД, залишкової сечі (більше 300 мл) йому знову було встановлено уретральний дренаж.

Проведено повторне дослідження: А(ІІІ) Rh(+)_{поз}.

RW — негативна від 26.04.2016 р.; ПСА загальний 8,98 нг/мл від 13.05.2016 р. Тестостерон 0,2 ммоль/л від 13.05.2016 р.

КТ ОГК від 05.05.2016 р. — вогнищевих та інфільтративних змін у легенях не виявлено.

Дослідження органів малого таза 05.05.2016 р.: КТ-картина об'ємного утворення передміхурової залози з проростанням у сечовий міхур, відтиснення і деформація прямої кишки. Лімфоаденопатія.

В онкоурологічному відділенні проведена повторна біопсія пухлини з подальшим імуногістологічним дослідженням. Патоморфологічний висновок: аденокарцинома передміхурової залози, індекс Глісона 4+4=8 балів, пухлина займає 80 % біоптату.

За результатами імуногістохімічного дослідження — позитивна реакція androgenreceptor.

1. № 1787/16 від 17.05.2016 р. androgenreceptor — позитивна реакція. Висновок: аденокарцинома простати. Індекс Глісона 4+4=8 балів, пухлина займає 80 % біоптату.

2. № 7330–45 від 27.04.2016 р.: аденокарцинома залозисто-солідної будови (G2–3) з вираженою клітинною аплазією та інфільтративним характером росту. Індекс Глісона 8 балів (4+4).

Хворому можна було провести оперативне лікування в обсязі як радикальної простатектомії, так і паліативної ТУР (з метою усунення інфравезикулярної обструкції), від проведення яких пацієнт категорично відмовився.

Пацієнт був проконсультований радіологом і хіміотерапевтом, їхній висновок: ТГТ та ІХТ на даний момент не показані через інвазію пухлини в стінку сечового міхура і постійну уретрорагію.

Проведено мультидисциплінарний консиліум, на якому прийнято рішення про проведення пацієнту єдиного можливого варіанта лікування: гормональної терапії.

Остаточний діагноз: «Рак передміхурової залози pT4N1M0 G3 Cr IV, Кл. гр. ІІ. Макрогематурія. Уретрорагія. Хронічна мікційна недостатність. ІХС. Дифузний кардіосклероз. Пароксизмальна форма фібриляції передсердь. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., СН-І, ФК-І. Анемія І ст. ХНН І ст.».

Хворий почав гормонотерапію агоністами ЛГРГ і симптоматичну гемостатичну терапію.

Гормональна депривація антагоністами гонадотропін-релізінг гормону: Дегарлікс 80 мг. 27.05.2016 р. (29.04.2016 р. проведена стартова доза в 240 мг) АКК по 1 порошку 4 рази на добу — 10 днів.

У подальшому на фоні проведення гормональної терапії стан хворого значно покращився. Пацієнт був переведений на самостій-

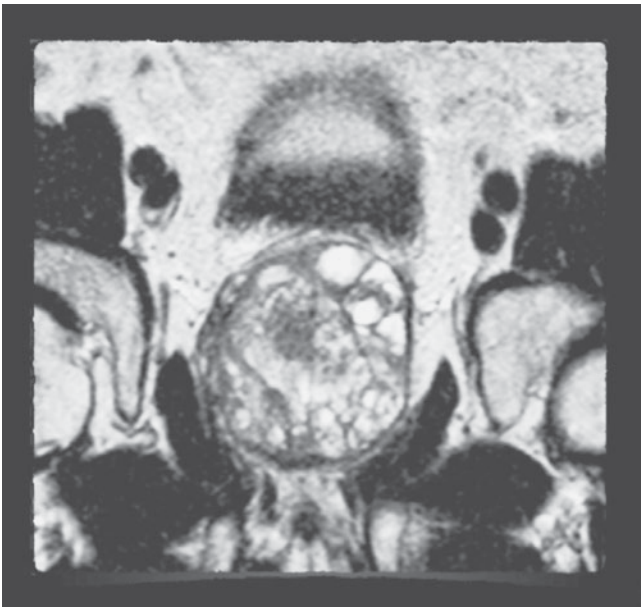


Рис. 4. Хворий Д., МРТ. Гетерогенна транзиторна зона з типовими вузлами регенерації

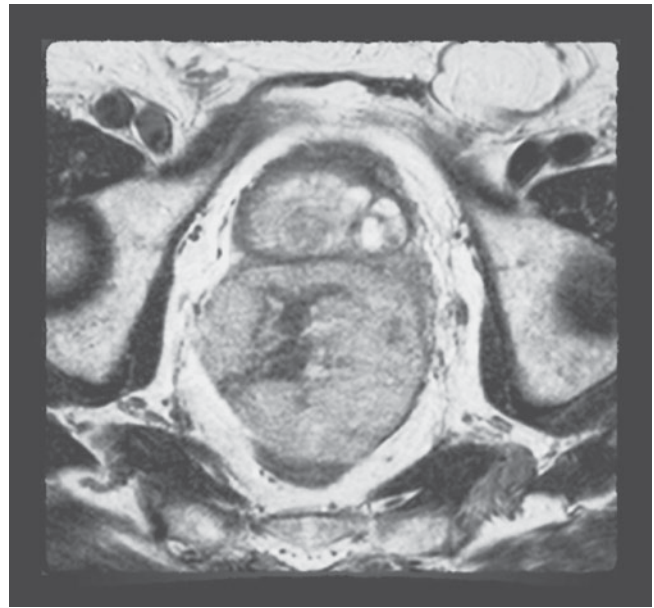


Рис. 5. Хворий Д., МРТ. Гіперінтенсивне утворення периферичної ділянки з центральною зоною фіброзу

не сечовипускання, припинились епізоди уретрорагії.

Спостерігалися деякі розходження у висновку МРТ від 12.04.2016 р. і остаточним діагнозом, тому нами був проведений ретроспективний аналіз даних, отриманих при МРТ 12.04.2016 р. Визначена типова презентація раку передміхурової залози, при МР-візуалізації ці ділянки зниженого сигналу периферичної або транзиторної зони — ознака мазка вуглем — з обмеженням дифузії в режимі DWI & ADC й наявністю прямої кореляції між вираженістю зниження сигналу при дифузії та ступенем злоякісності пухлини (рис. 4, 5).

Також на користь РПЗ свідчать виявлені при МР-візуалізації ознаки прямої інвазії капсули, судинно-нервового пучка, сім'яних міхурців, сечоводів, виражена регіональна аденопатія.

Висновки

1. Наведений у статті клінічний випадок РПЗ дозволяє розширити уявлення про клінічну і рентгенологічну картину перебігу раку цієї локалізації.

2. Наявність досвіду ведення пацієнтів з нетиповою картиною захворювання дозволяє спеціалісту покращити ефективність діагностики і лікування даного захворювання в майбутньому.

Ключові слова: рак передміхурової залози, діагностика, лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBACAN 012 / J. Ferlay

et al. *Int. J. Cancer*. 2015 Mar 1. Vol. 136 (5). P. 359–386.

2. The worldwide epidemiology of prostate cancer : A systematic review of autopsy studies / G. P. Haas et al. *Can. J. Urol.* 2008 Feb. Vol. 15 (1). P. 3866–3871.

3. Prevalence of incidental prostate cancer. A systematic review of autopsy studies / K. J. Bell et al. *Int. J. Cancer*. 2015 Oct 1. Vol. 137. P. 1749–1757.

4. EAU Guidelines on prostate cancer. 2017. P. 1224.

5. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds / B. Turkbey et al. *J Urol.* 2011 Nov. Vol. 1869 (5). P. 1818–1824.

6. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T : unbiased cancer identification by matching to histopathology / K. M. Selnaes et al. *Invest. radiol.* 2012 Nov. Vol. 47 (11). P. 624–633.

7. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localization on multiparametric MRI: a prospective study / F. Bratan et al. *Eur Radiol.* 2013 Jul. Vol. 23 (7). P. 2019–2029.

8. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology / J. D. Le et al. *Eur. Urol.* 2015 Mar. Vol. 67 (3). P. 569–576.

Надійшла до редакції 12.12.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 14.12.2018

УДК 616.65-006.6-022.348

О. М. Зачеславський, Д. О. Попов, Mario Takha, Ю. М. Дехтяр, А. О. Савельєв

НЕСТАНДАРТНИЙ ВИПАДОК РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

У статті представлено клінічний випадок раку передміхурової залози, який дозволяє розширити уявлення про клінічну та рентгенологічну картину року цієї локалізації. Досвід, набутий у процесі ведення пацієнтів з нетиповою картиною захворювання, сприятиме підвищенню ефективності діагностики та лікування даної недуги.

Ключові слова: рак передміхурової залози, діагностика, лікування.

UDC 616.65-006.6-022.348

O. M. Zacheslavskyu, D. O. Popov, Mario Takha, Yu. M. Dekhtyar, A. O. Savelyev

NON-STANDARD CASE OF CANCER OF PROSTATE GLAND (CLINICAL CASE)

The clinical case of cancer of prostate gland, which allows to extend the picture of clinical and roentgenologic picture of year of this localization, is represented in the article. The experience acquired in the process of conduct with the untypical picture of disease will be instrumental in the increase of efficiency of diagnostics and treatment of this illness.

Key words: cancer of prostate gland, diagnostics, treatment.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616-002.5;616-022.1

Н. А. Мацегора, д-р мед. наук, проф.,
Л. П. Омелян

ОСНОВНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАКЦИНАЦІЇ БЦЖ І ДОЦІЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ЇХНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Нині понад 1/3 населення планети інфіковане мікобактерією туберкульозу (МБТ). Збільшилася не лише захворюваність на туберкульоз, а й смертність від нього [9; 10]. Україна посідає 4-те місце в світі за поширеністю хіміорезистентних форм туберкульозу серед хворих із новими випадками захворювання [1; 2].

В умовах загострення епідеміологічної ситуації один із найголовніших компонентів програми боротьби з туберкульозом — це імунізація як метод, який підвищує стійкість здорової людини до туберкульозної інфекції та є наймасовішим медичним втручанням, що проводиться практично всім здоровим людям, починаючи з моменту народження. Разом із тим введення вакцини, яка являє собою штам ослаблених живих МБТ, викликає розвиток низки ускладнень, частота їх, за даними різних авторів, знаходиться у межах 0,004–2,5 % і навіть перевищує показник захворюваності дітей на туберкульоз [2; 3].

Отже, актуальність теми полягає у тому, що ситуацію з ту-

беркульозу в усьому світі приборкати не вдається, натомість зростає кількість дітей молодшого віку з ускладненнями внаслідок щеплення проти туберкульозу. Тому особливо гостро постає таке діагностичне питання: чому мільйони дітей у змозі майже безсимптомно переносити вакцинацію, тимчасом як у інших розвиваються тяжкі післявакцинальні ускладнення?

Мета роботи — вивчити основні причини розвитку ускладнень вакцинації БЦЖ і встановити доцільність дослідження клітинної ланки імунного захисту в їхній діагностиці.

Матеріали та методи дослідження

Проведено всебічний аналіз опублікованих джерел літератури щодо протитуберкульозної імунізації та причин розвитку БЦЖ-ускладнень.

Результати дослідження та їх обговорення

На сучасному етапі розвитку медичної науки вакцина БЦЖ, незважаючи на свою понад 100-річну історію, залишається

єдиним дієвим заходом у профілактиці туберкульозу. Вона є обов'язковою у 64 державах і офіційно рекомендована у 118 країнах світу. Імунізація проти туберкульозу проводиться всім здоровим доношеним новонародженим на 4–5-ту добу життя. Вакцина БЦЖ вводиться суворо внутрішньошкірно дозою 0,05 мг в об'ємі 0,1 мл розчинника (натрій хлорид 0,9 %) на межі верхньої та середньої третини зовнішньої поверхні лівого плеча [1; 3; 4].

Надійшовши в організм дитини, мікобактерії БЦЖ частково потрапляють у лімфу і кров у складі макрофагів і, природно, розмножуються, хоча й ослаблені. Щодо кількості штамів БЦЖ подвоюється. Вакцина містить у собі мінімум 500 тис. живих бактерій. Через добу їх буде вже мільйон, через дві доби — 2 млн і так далі. Іншими словами, в організмі новонароджених має місце БЦЖ-бактеріємія [3]. При цьому в імунній системі відбуваються зміни, характерні для формування клітинного імунітету: проліферація лімфоцитів у Т-залежних ділянках лімфоїдної тканини, активація фагоцитарної активності макрофагів, формування Т-ефекторів, посилення сек-

реції цитокінів. Врешті-решт, стимуляція клітинного імунітету приводить до того, що через певний час у дитини «збуджується» своя реакція підвищеної чутливості сповільненого типу [6].

Саме з метою формування цієї спадково детермінованої реакції проводиться протитуберкульозна вакцинація, яка викликає формування набутого нестерильного імунітету. Механізм дії такого захисту полягає у тому, що у вакцинованих інфікування екзогенними мікобактеріями не призводить до їх гематогенного і лімфогенного розповсюдження — відбувається пригнічення розмноження мікобактерій, що проникли. Таким чином, вакцинація БЦЖ формує здатність організму локалізувати збудника, запобігаючи тим самим розповсюдженню МБТ по всьому організму.

Відомо, що антитіла, які виробляються організмом до МБТ, не впливають на розвиток мікобактерій, головну ж роль у пригніченні розвитку МБТ відіграє фагоцитоз, тобто активність клітинного імунітету. Імунітет при туберкульозі називають нестерильним, клітинним, опосередкованим Т-лімфоцитами. За сприятливих умов через 4–8 тиж. після БЦЖ-вакцинації або інфікування в організмі з'являється клон навчених Т-лімфоцитів, і так формується імунітет. При цьому клітинний імунітет не є довготривалим, його потрібно постійно підтримувати. Стимуляція імунітету здійснюється саме за рахунок його нестерильності після вакцинації БЦЖ. Поняття нестерильності уособлює в собі постійну наявність в організмі збудника, що підтримує імунітет на достатньому рівні [7; 9].

Розглядаючи БЦЖ як профілактику туберкульозу, маємо

розуміти, що дана вакцина містить живі авірулентні бактерії, тому в результаті її використання не виключений розвиток низки побічних реакцій та ускладнень як місцевого, так і генералізованого характеру.

Несприятливі наслідки щеплення БЦЖ прийнято називати БЦЖ-інфекцією, або БЦЖитами (BCG disease, BCGitis). Згідно з класифікацією ВООЗ, ускладнення БЦЖ підрозділяють на чотири категорії:

1) локальне шкірне ураження: підшкірні інфільтрати (1,5 % від усіх ускладнень), холодні абсцеси (37,8 %), виразки (3,3 %) і регіонарний лімфаденіт (49,1 %);

2) персистуюча і дисемінована БЦЖ-інфекція без летального кінця (кісткові ураження — 4,9 %);

3) дисемінована БЦЖ-інфекція з летальним кінцем, що відмічається при природженому імунodefіциті (0,8 %);

4) післявакцинальний синдром автоалергійного характеру (вузлувата еритема — 4,6 %) [4; 6].

Більшість ускладнень належать до першої категорії. Вони розвиваються протягом 8 міс. після щеплення. Останнім часом особливо зросла частка кісткових уражень, так званих БЦЖ-оститів та остеомієлітів. Деякі автори [4; 5] навіть указують на підвищення їхнього рівня до 6,6 на 100 000 щеплень.

Згідно з науковими джерелами, сьогодні виділяють такі основні причини ускладнень імунізації проти туберкульозу: біологічні властивості штаму БЦЖ, порушення техніки введення вакцини, неправильний відбір педіатрами і неонатологами дітей для вакцинації, зміну реактивності імунної системи вакцинованих і наявність супровідної патології. Науково до-

ведено, що третина всіх ускладнень пов'язана з вакциною, 30–40 % — з порушеннями техніки вакцинації і близько 30 % — зі станом організму дитини [3; 4].

Активність протитуберкульозної вакцини залежить від двох основних чинників: імуногенності штаму БЦЖ і кількості життєздатних бактерій у прищеплювальній дозі. Ці фактори визначають як ефективність, так і реактогенність вакцини та впливають на частоту розвитку післявакцинальних ускладнень. Наприклад, в Україні у 2008 р. головною причиною прогресуючого збільшення кількості ускладнень вакцинації БЦЖ був перехід протитуберкульозної служби на клінічне застосування вакцини БЦЖ SSI (Датського штаму), яка виявилася більш реактогенною порівняно з попередніми аналогами [6].

Подібна ситуація виникла і в Казахстані у лютому 2004 р., коли відмічалось зростання частоти БЦЖитів після проведення імунізації вакцинним препаратом виробництва «Белград». Вакцину було вилучено та направлено на дослідження її якості. На запит МОЗ Казахстану була отримана інформація, відповідно до якої з 1998 по 2001 рр. на введення цієї вакцини спостерігались ускладнення в інших країнах із частотою 0,1–0,14 %, у зв'язку з чим у Казахстані заборонено використання цього препарату [7].

Як уже зазначалося, кількість життєздатних клітин у прищеплювальній дозі БЦЖ безпосередньо впливає на реактогенність вакцини. У деяких країнах з метою зниження частоти ускладнень почали застосовувати для імунізації 1/2 або 1/4 звичайної дози БЦЖ. Так, у Чехії в 1990 р. використали вакцину БЦЖ, після застосування якої відмічали випадки оститів. Коли для щеп-

лення новонароджених використовували половинну дозу цієї вакцини, кісткові ураження не виявлялися [3; 4].

Порушення техніки внутрішньошкірного введення протитуберкульозної вакцини найчастіше є причиною розвитку підшкірних холодних абсцесів. Згідно з науковими даними, серед дітей, вакцинованих медичним персоналом поліклінік, БЦЖ-ускладнення у вигляді холодних абсцесів трапляються у 50,8 % випадків, регіонарні лімфаденіти — у 38,1 %, а у немовлят після вакцинації в пологовому будинку лімфаденіти реєструються з частотою 71,4 % випадків, холодні абсцеси — 17,8 %. Це доводить більш професійне володіння технікою вакцинації БЦЖ персоналом пологового будинку [4].

Сьогодні серед науковців побутує думка, що на розвиток ускладнень протитуберкульозної вакцинації впливає наявність генетичних дефектів, при яких спостерігається висока сприйнятливості дитини до патогенних або атипичних мікобактерій, схильність до ускладненого і важкого перебігу БЦЖ-вакцинації. Це, наприклад, діти з хронічною гранулематозною хворобою. У них є мутації в генах, що кодують субодиниці NADPH-оксидазного комплексу, необхідного фагоцитам для переварювання поглинутих мікроорганізмів. У таких дітей на вакцинний штам БЦЖ розвиваються ускладнення, які частіше мають дисемінований характер [7; 8].

Поряд із цим деякі автори надають важливого значення ще одній причині формування неадекватної відповіді на протитуберкульозну вакцинацію — зміні імунологічної реактивності, яку все частіше пов'язують із зростанням патології вагіт-

них і перинатальної патології новонароджених, що призводить до збільшення вантажу генетичних чинників і, як наслідок, зростання кількості дітей зі зниженим протиінфекційним імунним захистом. Тобто мова йде про так звані первинні імунодефіцитні стани (ІДС) у дітей [7; 8].

Первинні імунодефіцитні стани — це генетично детерміновані захворювання, зумовлені порушенням складного каскаду реакцій, необхідних для елімінації сторонніх агентів з організму і розвитку адекватних захисних імунних реакцій. Нині описано більше 80 форм ІДС, частота яких становить від 1 : 1000 до 1 : 500 000 [6–8].

Грунтуючись на наявних нині відомостях про механізми розвитку ІДС, ці стани можна розподілити на чотири основні групи:

1) переважно гуморальні або В-клітинні (становлять близько 50 % від загальної кількості ІДС);

2) комбіновані — при всіх Т-клітинних імунодефіцитах, в результаті порушень регуляції яких страждає функція В-клітин (приблизно 30 % випадків);

3) дефекти фагоцитозу (18 %);

4) дефекти системи комплекменту (2 %) [7; 8].

Основною загальною рисою усіх ІДС є неадекватна, набагато частіша сприйнятливості до інфекцій, ніж у нормальній дитячій популяції. Як відомо, наявність будь-якого імунодефіциту є протипоказанням до проведення протитуберкульозної вакцинації, але на 3-тю–5-ту добу після народження дитини, коли проводиться вакцинація БЦЖ, установити наявність ІДС дуже складно [7].

Отже, новонароджені з первинними імунодефіцитами, зі значними дефектами клітинно-

го імунітету за відсутності клінічних ознак захворювання з народження або з раннього дитинства більш схильні до інфекцій та мають високий ризик розвитку ускладнень вакцинації. Це свідчить про доцільність комплексного дослідження стану клітинної ланки імунітету новонароджених як перед щепленням проти туберкульозу, так і в післявакцинальному періоді.

Згідно з літературними джерелами, на зміну імунологічної реактивності також впливає і введення самого вакцинного штаму БЦЖ, унаслідок чого відбувається розвиток післявакцинального вторинного транзиторного Т-клітинного імунодефіциту, який перебігає тим тяжче, чим більше виразні імунні порушення в осіб, у яких він розвивається [6; 8; 9].

Зміни в імунній системі при введенні вакцини часто мають двофазний характер. Перша фаза — імуностимуляція, яка супроводжується збільшенням кількості циркулюючих лімфоцитів, Т-хелперів, В-лімфоцитів. Друга — фаза транзиторного імунодефіциту. Вона розвивається через 2–3 тиж. після введення вакцини і характеризується зниженням чисельності всіх субпопуляцій лімфоцитів, зменшенням їхньої функціональної активності, тобто настає втрата здатності відповідати на мітогени, синтезувати антитіла. При цьому у більшості вакцинованих відзначається виражений імунодефіцит тривалістю до 4–5 міс. [7; 8].

Окрім зміни чисельності та функціональної активності різних субпопуляцій лімфоцитів, вакцинація викликає зміни і в системі неспецифічної реактивності — пригнічення активності комплекменту, пропердину, лізоциму, бактерицидних властивостей крові, фагоцитарної ак-

тивності лейкоцитів, що особливо виражено в перші 15 днів після щеплення, а також інтерферонові гіпореактивність та пригнічення функції НК-клітин тривалістю до 6 міс. [6–8].

Про таку дію повідомляє також імунолог проф. В. В. Городилова: «БЦЖ, як і живі мікобактерії туберкульозу, пригнічують активність Т-системи у новонароджених, викликаючи вторинну імунологічну недостатність — синдроми набутих імунодефіцитів. Вторинну імунологічну недостатність слід розцінювати як кінцевий результат функціонального розладу і патологічних змін в імунній системі дітей» [6; 7; 9].

Дослідження дії живих вакцин на імунну систему і генетику людини вивчали фахівець з генетики проф. Н. Н. Ільїнських, фахівець з мікробіології проф. І. Н. Ільїнських [8]. Під час досліджень було встановлено, що з позицій порушення цитогенетичного гомеостазу як мутагенної небезпеки особливу увагу привертають бактерійні захворювання, що чинять на організм людини тривалу дію, зокрема туберкульоз. Отримані дані свідчили про збільшення кількості лімфоцитів з цитогенетичними аномаліями вже через дві доби після імунізації БЦЖ. Було також доведено, що протитуберкульозна вакцина здатна викликати зміни в хромосомному апараті лейкоцитів. Установлена закономірність проявлялась у крові як хворих на туберкульоз, так і у вакцинованих БЦЖ [8].

Висновки

Проведений аналіз літературних джерел дозволив зробити такі висновки:

1. Ускладнення вакцинації БЦЖ, згідно з даними світової літератури, є відносно поширеним явищем, що коливається у

різних регіонах від 0,004 до 2,5% вакцинованих дітей.

2. Збільшення частоти ускладнень БЦЖ-етиології при патології вагітних і перинатальної патології новонароджених свідчить про доцільність проведення імунологічного дослідження у дітей, матері яких в анамнезі мали ускладнений перебіг вагітності та пологів.

3. Новонароджені з первинними імунодефіцитними станами, що мають значні дефекти клітинного імунітету за відсутності клінічних ознак захворювання, з народження або з раннього дитинства сприйнятливі до інфекцій, для них характерний більш високий ризик розвитку ускладнень вакцинації. Це вказує на необхідність дослідження клітинної ланки імунного захисту новонароджених як перед щепленням проти туберкульозу, так і в післявакцинальному періоді.

4. Унаслідок введення вакцинного штаму БЦЖ відбувається розвиток післявакцинального вторинного транзиторного Т-клітинного імунодефіциту, що перебігає тим тяжче, чим більшому впливу імунокомпрометуючих факторів у післявакцинальному періоді піддаються вакциновані. Клінічно це може проявлятися збільшенням частоти БЦЖ-ускладнень.

5. Потрібний ретельний аналіз стану здоров'я дитини як під час проведення вакцинації БЦЖ у пологовому будинку, так і протягом 6 міс. після імунізації, враховуючи, що у більшості вакцинованих відзначається виражений імунодефіцит тривалістю до 4–5 міс.

Ключові слова: БЦЖ, ускладнення, діти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізо-

ваної) медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ № 620 від 4.09.2014 р.

2. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення України. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 3, дод. С. 66–70.

3. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації / Т. А. Біломеря, Г. М. Коломійцева, Т. А. Кирилова та ін. *Інфекційні хвороби*. 2011. № 1 (63). С. 53–55.

4. Севостьянова Т. А. Аналіз причин ускладнень після вакцинації БЦЖ. *Туберкульоз і хвороби легень*. 2013. № 6. С. 80–81.

5. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике / И. П. Журило и др. *Хірургія дитячого віку*. 2012. № 4. С. 70–74.

6. Осложнения вакцинации БЦЖ, Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней / Д. Т. Леви и др. *Тез. докл.* Москва, 2010. С. 67.

7. Минаева Н. В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоиной защиты: диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2006. 44 с.

8. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, 2012. С. 128.

9. Migliori G. B., Ambrosetti M. Epidemiology of tuberculosis in Europe. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 1998. Vol. 53, № 6. P. 681–687.

10. Victoria M. S., Shah B. R. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1985. Vol. 4. P. 295–296.

Надійшла до редакції 25.09.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 26.09.2018

**ОСНОВНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ
ВАКЦИНАЦІЇ БЦЖ І ДОЦІЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ
КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ЇХНІЙ ДІАГНОС-
ТИЦІ**

Згідно з даними світової літератури, частота ускладнень вакцинації БЦЖ коливається у різних регіонах від 0,004 до 2,5 % випадків. Збільшення частоти ускладнень БЦЖ-етіології пов'язують із біологічними властивостями штаму БЦЖ, порушенням техніки введення вакцини, зміною реактивності імунної системи вакцинованих. Новонароджені з первинними імунodefіцитними станами, що мають значні дефекти клітинного імунітету за відсутності клінічних ознак захворювання, з народження або з раннього дитинства сприйнятливі до інфекцій і наражаються на більш високий ризик розвитку ускладнень вакцинації. Згідно з джерелами літератури, на зміну імунологічної реактивності може впливати введення самого вакцинного штаму БЦЖ, унаслідок чого відбувається розвиток післявакцинального вторинного транзиторного Т-клітинного імунodefіциту, що перебігає тим тяжче, чим у більше імунокомпromетованих осіб він розвивається. Отже, потрібний ретельний аналіз стану здоров'я дитини як перед проведенням вакцинації БЦЖ, так і після імунізації, враховуючи, що у більшості вакцинованих відзначається виражений вторинний імунodefіцит.

Ключові слова: БЦЖ, ускладнення, діти.

**MAIN CAUSES OF DEVELOPMENT OF BCG VAC-
CINATION COMPLICATIONS AND ACCURACY OF
THE INVESTIGATION OF THE CELLULAR PROBLEM
OF IMMUNITY IN THEIR DIAGNOSIS**

According to the world literature, the frequency of complications of BCG vaccination varies in different regions from 0.004% to 2.5% of cases. The increase in the frequency of complications of BCG-etiology is associated with the biological properties of the BCG strain, the violation of the technique of administration of the vaccine, the change in the reactivity of the immune system of the vaccine. Newborns with primary immunodeficiency states that have significant defects in cellular immunity in the absence of clinical signs of the disease, from birth or from an early age are susceptible to infections and accordingly have a higher risk of developing complications of vaccination. According to literary sources, the introduction of the BCG strain itself may be affected by the change in immunological reactivity, resulting in the development of the post-vaccine secondary transient T-cell immunodeficiency, which proceeds heavier than the more immunocompromised individuals it develops. Therefore, careful analysis of the child's health status is required both before BCG vaccination and after immunization, given that the majority of the vaccinees have a marked secondary immunodeficiency.

Key words: BCG, complication, children.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ **для журналу «Досягнення біології та медицини»**

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій. Окремо додається підписана усіма авторами Декларація щодо оригінальності тексту статті (див. додаток до Правил).

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біо-

логічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілей». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (ав-

торів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загальною підрахунком вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворот-

ному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ 8302:2015, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582–97 та ГОСТ 7.12–93 і 7.11–78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. 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.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

ДЕКЛАРАЦІЯ
щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів — указують-ся всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що в статті *(назва наукової статті)* наявним є оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не міститься елементів плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної Установи.

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌÌ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor L. S. GODLEVSKY

Executive Secretary

MD, professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, Yu. I. Bazhora, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, A. I. Gozhenko,
M. Ya Golovenko, D. I. Zabolotnyy, O. O. Zelinskyy, M. A. Kashtalyan,
V. Y. Kresyun, A. P. Levytskyy, O. O. Mardashko, M. S. Regeda, Yu. G. Romanova,
A. S. Son, O. O. Starets, O. A. Shandra, T. O. Filipova

Editorial Council

S. A. Andronati (Odesa), G. M. Butenko (Kyiv), D. D. Zerbino (Lviv),
Aneliya Dimitrova Klisarova (Bulgaria), V. M. Kovalenko (Kyiv),
M. M. Korda (Ternopil), V. A. Kordyum (Kyiv), O. O. Kryshtal (Kyiv),
Jose Alejandro Madrigal (Great Britain), O. G. Reznikov (Kyiv),
A. M. Romanenko (Kyiv), M. D. Tronko (Kyiv), Ralf Huss (Germany),
V. F. Chekhun (Kyiv)

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**