



МЕДИЦИНА

СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

№ 1 (70), 2016

Медицина сьогодні і завтра

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *Л.В. Степаненко*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:

61022, Харків, пр. Науки, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 3 від 17.03.16)

Підписано до друку 18.03.16
Ум. друк. арк. 6,875
Обл.-вид. арк. 7,325
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 17-33345

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Медицина сьогодні і завтра.
ХНМУ, 2016

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.А. Капустник

Заступники головного редактора:
*В.В. Бойко, Л.В. Журавльова,
В.В. М'ясоєдов, Ю.В. Одинець*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*І.В. Завгородній, С.В. Кузнецов, В.А. Огнев,
Р.С. Назарян, О.В. Ніколаєва, В.М. Синайко,
І.В. Сорокіна, І.А. Тарабан, І.О. Тучкіна*

Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Російська Федерація),
О.М. Біловол (Харків), П.В. Волошин (Харків),
М.П. Воронцов (Харків), О.Я. Гречаніна (Харків),
В.М. Ждан (Полтава), Н.І. Жернакова (Бєлгород,
Російська Федерація), О.М. Ковальова (Харків),
М.О. Корж (Харків), В.О. Коробчанський (Харків),
П.Г. Кравчун (Харків), Ю.І. Кундієв (Київ),
О.Є. Лоскутов (Дніпропетровськ),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків), В.В. Ніконов (Харків),
В.О. Ольховський (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),
Л.В. Подрігало (Харків), М.Г. Проданчук (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Бондарев О.В., Мінухін В.В., Кузьменко А.М.</i> Чутливість до антибіотиків основних аеро- фільних збудників сечостатевих інфекцій у жінок	<i>Bondarev O.V., Minuhin V.V., Kuzmenko A.N.</i> Sensitivity to antibiotics of main aerophilic agents of urogenital infections in women
5	
<i>Гнатюк В.В., Кононенко Н.М., Божок Г.А.</i> Дослідження екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну у щурів-самців з вираз- ковим ураженням шлунка на тлі десинхро- нозу	<i>Hnatiuk V.V., Kononenko N.M., Bozhok G.A.</i> The study of extrapineal source of melatonin synthesis in male rats with gastric ulcer in de- synchronosis
10	
<i>Олейник Г.А., Григорьева Т.Г., Супрун А.С.</i> Выбор объема и тактики хирургического лечения больных со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей	<i>Oleynik G.A., Grigoryeva T.G., Suprun A.S.</i> Choice of a volume and tactics of surgical tre- atment in patients with scalped and combined injuries of extremities
15	
ПЕДІАТРІЯ	PEDIATRICS
<i>Атаманова О.В.</i> Патологія шлунково-киш- кового тракту у дітей з порушенням фібри- логенезу: особливості формування і перебігу	<i>Atamanova O.V.</i> The pathology of the gastro- intestinal tract in children with violation of fibrillogenesis: features of formation and course
23	
<i>Бородіна О.С.</i> Гендерні особливості рівня цитокінів залежно від рівня фізичного розвитку дітей, хворих на негоспітальну пневмонію	<i>Borodina O.S.</i> Gender peculiarities of the cyto- kines level depending on the physical develop- ment of children suffering from community- acquired pneumonia
29	
<i>Shmulich O.V.</i> Comparative assessment of the sig- nificance of domestic aeroallergens in the etio- logy of acute allergosis, urticaria in children	<i>Шмуліч О.В.</i> Порівняльна оцінка значу- щості аероалергенів оселі в етіології гост- рого алергозу, кропив'янки у дітей
36	
ХІРУРГІЯ	SURGERY
<i>Бойко В.В., Прасол В.О., Гільов Б.В., М'я- соєдов К.В.</i> Значення ендартеректомії в лі- куванні хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок з мультифокальним ураженням судинного русла	<i>Boiko V.V., Prasol V.O., Gilov B.V., Miasoie- dov K.V.</i> Significance of the endarterectomy in patients with critical limb ischemia with multifocal vascular lesions
42	

НЕЙРОХІРУРГІЯ

Аль-Травнех М.А. Послеоперационная адьювантная терапия у пациентов с метастатическими опухолями головного мозга

48

Сипитий В.И., Пагалов С.А., Чмут В.А., Кутовой И.А., Куцын В.Н., Сторчак О.А., Генкин А.В. Ранняя диагностика и хирургическое лечение паратрункальных неврином задней черепной ямки

56

УРОЛОГІЯ

Савенков В.І., Мальцев А.В., Щукін Д.В., Савенков А.В. Оцінка ендовідеохірургічного лікування хворих на гідронефроз, зумовлений нефроптозом

60

АКУШЕРСТВО

Кривопустов О.С. Прогнозування розвитку загрозового абортів у жінок з урахуванням поліморфізму гена прогестеронового рецептора

66

ОНКОЛОГІЯ

Кузьменко Е.В., Сорочан П.П., Кулинич Г.В., Кулинич В.С., Шевцов В.Г. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β_1 и регуляторных Т-лимфоцитов CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ при опухолевом росте

72

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Карчинський О.О. Диагностика запальных процесів навколоносових пазух за допомогою дистанційної інфрачервоної термографії (огляд літератури)

81

СТОМАТОЛОГІЯ

Григоров С.Н., Побережний Г.А., Григорова А.А., Рекова Л.П. Патология слизистой оболочки полости рта при сахарном диабете

87

Назарян Р.С., Ткаченко М.В. Властивості ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз

91

NEUROSURGERY

Al-Trawneh M.A. Post-operational adjuvant therapy in patients with metastatic brain tumors

Sipitiy V.I., Pagalov S.A., Chmut V.A., Kutovoy I.A., Kutsyn V.N., Storchak O.A., Genkin A.V. Early diagnosis and surgical treatment paratruncal neurinomas of postcranial fossa

UROLOGY

Savenkov V.I., Maltsev A.V., Shchukin D.V., Savenkov A.V. Evaluation of endovideosurgical treatment of patients with hydronephrosis caused by nephroptosis

OBSTETRICS

Kryvopustov O.S. Prediction of threatened abortion in accord with progesterone receptor gene polymorphism

ONCOLOGY

Kuzmenko E.V., Sorochan P.P., Kulinich G.V., Kulinich V.S., Shevtsov V.G. Role of transforming growth factor TGF- β_1 and regulatory T-lymphocytes CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ in tumor growth

OTORHINOLARYNGOLOGY

Karchynskiy O.O. Diagnosis sinuses inflammatory processes by remote infrared thermography (literature review)

STOMATOLOGY

Grigorov S.M., Poberezhnyk G.A., Grigорова A.A., Rekova L.P. Pathology of oral mucosa in diabetes mellitus

Nazaryan R.S., Tkachenko M.V. Properties of the mixed saliva in children with cystic fibrosis

Савельева Н.Н. Роль и место иммунных реакций в патогенезе генерализованного пародонтита I–II степени тяжести хронического течения у лиц с паразитарной инвазией

Saveleva N.N. Role and place of the immune responses in the pathogenesis of generalized periodontitis I–II severity of chronic course of persons with parasitic infestation 96

ГПІЕНА

Назарян Р.С., Искоростенська О.В. Показники гігієнічного статусу порожнини рота у дітей із синдромом Дауна

HYGIENE

Nazaryan R.S., Iskorostenska O.V. Indicators of hygienic status of the oral cavity in children with Down syndrome 105

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК [618.1:616.6]-022.7-085.33.015.8

*О.В. Бондарев, В.В. Мінухін, А.М. Кузьменко**Харківський національний медичний університет***ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ
ОСНОВНИХ АЕРОФІЛЬНИХ ЗБУДНИКІВ
СЕЧОСТАТЕВИХ ІНФЕКЦІЙ У ЖІНОК**

Проведено аналіз чутливості до антибіотиків 83 штамів основних аерофільних умовно-патогенних збудників сечостатевих інфекцій у жінок, які звернулися за поліклінічною допомогою. Доведено, що антибіотиками вибору для лікування інфекцій, спричинених бактеріями, є рифампіцин, цефтриаксон, гентаміцин та ципрофлоксацин. Для лікування інфекцій, зумовлених *Candida albicans*, слід рекомендувати ністатин, флуконазол та кетоконазол.

Ключові слова: аерофільні збудники сечостатевих інфекцій, *E. coli*, *S. epidermidis*, *Candida albicans*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*

Антибіотикотерапія займає одне з провідних місць у лікуванні сечостатевих інфекцій [1–3]. Для швидкого досягнення ефективного результату у лікуванні необхідно дотримуватися раціонального підбору препаратів, схеми застосування з урахуванням імунобіологічної реактивності хворого. У зв'язку з цим визначення чутливості збудників запальних ускладнень до антибіотиків, котрі найчастіше використовуються в клінічних умовах, є важливою проблемою медицини взагалі та мікробіології зокрема.

Метою дослідження було вивчення чутливості основних аерофільних умовно-патогенних збудників сечостатевих інфекцій до антибіотиків та протигрибкових засобів у хворих міської поліклініки м. Харкова.

Матеріал і методи. Вивчено чутливість 83 штамів умовно-патогенних збудників сечостатевих інфекцій: *E. coli* – 16 шт., *S. epidermidis* – 24 шт., *Corynebacterium spp.* – 10 шт., *E. faecalis* – 16 шт. та *Candida albicans* – 17 шт. – до рифампіцину, амікацину, гентаміцину, цефепіму, ванкоміцину, ципрофло-

ксацину, цефтриаксону, цефоперазону, ністатину, флуконазолу, кетоконазолу та клотримазолу.

Матеріал для дослідження брали з піхви та шийки матки. Ідентифікацію бактерій та визначення їх чутливості до антибіотиків проводили за загальноприйнятими методами [4–7]. В роботі використовували поживне середовище: агар Мюллера–Хінтона (ДП «Експериментальний завод медпрепаратів ІБОНХ НАНУ», Україна) та антибіотики виробництва HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Mumbai-400086, India) та НИЦФ (Санкт-Петербург, РФ). Диски містили у своєму складі рифампіцину, амікацину, цефепіму, ванкоміцину, цефтриаксону, цефоперазону – по 30 мкг, гентаміцину – 10 мкг, ципрофлоксацину – 5 мкг.

Результати та їх обговорення. Усі штам *E. coli* було виділено з каналу шийки матки та піхви (табл. 1). Переважна більшість штамів були чутливі до гентаміцину (93,8 %), ципрофлоксацину (81,3 %), амікацину (81,3 %) та цефтриаксону (75 %). Низьку активність

© О.В. Бондарев, В.В. Мінухін, А.М. Кузьменко, 2016

Таблиця 1. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *E. coli*, виділених від жінок з інфекцією сечостатевої системи

Антибіотик	Кількість чутливих штамів (n=16)	
	абс.	%
Гентаміцин	15	93,8
Ципрофлоксацин	13	81,3
Амікацин	13	81,3
Цефтриаксон	12	75,0
Цефоперазон	10	62,5
Гатіфлоксацин	10	62,5
Цефепім	9	56,25
Спектиноміцин	8	50,0
Левовфлоксацин	8	50,0

штами проявили до цефуроксиму, цефіксиму та азитроміцину – по 2 (12,5 %) штами, до амоксицилаву – 1 (6,3 %) штама. Чутливими до пefлоксацину та цефподоксиму були по 6 штамів до кожного (37,5 %). Чутливими до офлоксацину виявилися 5 (31,3 %) штамів. До цефазоліну були чутливими 4 (25 %) штами.

Отримані нами результати в цілому співпадають з результатами інших дослідників [7]. Нами також було підтверджено, що сприйнятливість *E. coli* до лікування амоксицилавом залежить від того, чи отримували раніше жінки антибактеріальну терапію з приводу інфекцій сечостатевої системи.

Нами проаналізована чутливість основних грампозитивних аерофільних умовно-патогенних мікроорганізмів до антибіотиків (табл. 2–4).

Усі культури *S. epidermidis* було виділено з піхви та виділень зовнішніх статевих органів. Найбільш активним у досліді *in vitro* виявився рифампіцин, до якого були чутливими 92 % виділених штамів, амікацин (83 %), гентаміцин (75 %) та цефепім (75 %). Трохи нижчою була ефективність цефоперазону – 17 (71 %) штамів, ципрофлоксацину – 16 (67 %) штамів та офлоксацину – 14 (58 %) штамів. Найбільшу стійкість *S. epidermidis* проявив до амоксициліну та левоміцетину – тільки по 3 (13 %) штами були чутливими до цих антибіотиків. Чутливими до цефуроксиму та цефподоксиму виявилися 9 (38 %) штамів. До пefлоксацину та спектиноміцину чутливі 8 (33 %) штамів.

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *S. epidermidis*, виділених від жінок з інфекцією сечостатевої системи

Антибіотик	Кількість чутливих штамів (n=24)	
	абс.	%
Рифампіцин	22	92
Амікацин	20	83
Гентаміцин	18	75
Цефепім	18	75
Ванкоміцин	18	75
Цефоперазон	17	71
Ципрофлоксацин	16	67
Офлоксацин	14	58
Доксициклін	14	58
Спіраміцин	13	54
Кларитроміцин	13	54
Тетрациклін	13	54
Цефтриаксон	13	54
Цефіксим	11	46
Цефазолін	11	46
Рокситроміцин	11	46
Азитроміцин	10	42
Кліндаміцин	10	42

Таблиця 3. Чутливість до антибіотиків штамів *Corynebacterium spp.*, виділених від жінок з інфекцією сечостатевої системи

Антибіотик	Кількість чутливих штамів (n=10)	
	абс.	%
Ципрофлоксацин	10	100
Гатіфлоксацин	8	80
Цефоперазон	8	80
Амікацин	8	80
Гентаміцин	8	80
Рифампіцин	8	80
Цефтриаксон	7	70
Цефепім	6	60
Тетрациклін	6	60
Доксициклін	6	60
Азитроміцин	6	60
Офлоксацин	5	50
Цефуксим	5	50
Ванкоміцин	5	50

Десять культур штамів, ідентифікованих як *Corynebacterium spp.*, було виділено з каналу шийки матки та піхви. Активними до цих бактерій у досліді *in vitro* були ципро-

Таблиця 4. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *E. faecalis*, виділених від жінок з інфекцією сечостатевого органу

Антибіотик	Кількість чутливих штамів (n=16)	
	абс.	%
Ванкоміцин	16	100
Рифампіцин	14	88
Ципрофлоксацин	14	88
Цефтриаксон	13	81
Офлоксацин	11	69
Левовфлоксацин	11	69
Цефоперазон	11	69
Азитроміцин	11	69
Кларитроміцин	11	69
Гатіфлоксацин	10	63

флоксацин, гатіфлоксацин та цефоперазон, що дорівнювало відповідно 10 (100 %), 8 (80 %) та 8 (80 %) чутливих штамів. Чутливими до спіраміцину, пefлоксацину та рокситроміцину виявилися по 4 (40 %) штами відповідно. Низька чутливість штамів *Corynebacterium spp.* відзначається до спектиноміцину, джозаміцину, кларитроміцину та левофлоксацину – по 3 (30 %) штами відповідно. Найменшу активність проявили кліндаміцин, цефіксим та цефазолін – по 1 (10 %) штаму чутливих культур цього збудника.

Усі штами *E. faecalis* було виділено з каналу шийки матки, піхви та сечівника. Ізольовані культури *E. faecalis* були чутливі в досліді *in vitro* до ванкоміцину, рифампіцину, ципрофлоксацину – 16 (100 %), 14 (88 %) та 14 (88 %) штамів відповідно. До офлоксацину чутливими виявилися 11 (69 %) штамів, до гатіфлоксацину – 10 (63 %). До пefлоксацину чутливими були 9 (56 %) штамів, до амоксиклаву – 8 (50 %). Трохи нижчою була ефективність доксицикліну та цефепіму – 7 (44 %) та 4 (25 %) штами відповідно. До цефуроксиму та джозаміцину чутливими виявилися 3 (19 %) штами. Чутливими до спіраміцину та кліндаміцину виявилися по 2 (12,5 %) штами. Найменша чутливість *E. faecalis* відзначається до цефазоліну, рокситроміцину та цефподоксиму – по 1 (6,3 %) штаму чутливих бактерій.

Усі штами *Candida albicans* було виділено з каналу шийки матки, піхви та сечівника. Найбільш активними препаратами в досліді *in vitro* виявилися ністатин, флуконазол та

кетоконазол, до яких чутливими були 88 % виділених штамів [3]. Трохи нижчою була ефективність клотримазолу – 12 (70 %) штамів. Значно нижчою була ефективність ітраконазолу – тільки 2 (11 %) штами чутливі до цього протигрибкового препарату (табл. 5).

Таблиця 5. Чутливість до протигрибкових препаратів клінічних штамів *Candida albicans*, виділених від жінок з інфекцією сечостатевого органу

Протигрибковий препарат	Кількість чутливих штамів (n=17)	
	абс.	%
Ністатин	15	88
Флуконазол	15	88
Кетоконазол	15	88
Клотримазол	12	70
Ітраконазол	2	11

Таким чином, проаналізувавши чутливість основних аерофільних умовно-патогенних збудників сечостатевої інфекції у жінок до антибіотиків та протигрибкових препаратів, ми дійшли висновку про різну чутливість основних мікроорганізмів – збудників запальних ускладнень до антибіотиків та протигрибкових препаратів. Так, найвищу активність до антибіотиків у досліді *in vitro* проявили клінічні штами *E. coli*. Із 17 антибіотиків (фторхінолони, цефалоспорины, аміноглікозиди), активність яких вивчалася по відношенню до *E. coli*, до одного відмічено більше 90 % чутливих штамів, а саме: до гентаміцину – 93,8 %. Понад 80 % штамів кишкової палички були чутливі до ципрофлоксацину та амікацину. Меншу антибактеріальну активність мали цефтриаксон (75 % чутливих штамів) та гатіфлоксацин (62,5 %), резистентними до амоксиклаву (амоксициліну) були 93,8 % штамів.

Нами було доведено, що до рифампіцину були чутливими 92 % виділених штамів *S. epidermidis*. Трохи нижчою була ефективність амікацину – 20 (83 %) штамів, гентаміцину – 18 (75 %) штамів. Чутливими до ванкоміцину та цефепіму також були 18 штамів (75 %). Тільки 5 штамів (20,8 %) *S. epidermidis* виявилися чутливими до амоксиклаву. Зазначене дозволяє стверджувати, що антибіотиками вибору для лікування захворювань, викликаних *S. epidermidis*, є антибіотики групи макролідів та аміноглікозиди.

При вивченні чутливості грампозитивних бактерій до антибіотиків встановлена їхня висока чутливість до ципрофлоксацину – 14 (88 %) штамів *E. faecalis*, 10 (100 %) штамів *Corynebacterium spp.*, до рифампіцину – 22 (92 %) штамів *S. epidermidis*, 8 (80 %) штамів *Corynebacterium spp.* та 14 (88 %) штамів *E. faecalis*. Більшу активність проявив ванкоміцин по відношенню до штамів *E. faecalis*, а саме: 16 (100 %) штамів були чутливими до цього антибіотика. До амоксиклаву виявилися чутливими 8 (50 %) штамів. Найменш активними антибіотиками виявилися цефазолін, рокситроміцин та цефподоксим – по 1 (6,3 %) штаму до кожного препарату.

Із даних [8, 9] відомо, що антибіотиками вибору для лікування захворювань, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, є аміноглікозиди. В наших досліджах чутливість штамів *E. coli* до амікацину та гентаміцину коливається в діапазоні 81,3–93,8 %. При захворюваннях, спричинених грампозитивними мікроорганізмами, а саме: *S. epidermidis*, *Corynebacterium spp.* та *E. faecalis*, як антибіотики вибору необхідно рекомен-

дувати аміноглікозиди, фторхінолони та макроліди, чутливість до яких становила 88–100 %.

Отримані результати свідчать про необхідність постійного моніторингу антибіотикочутливості мікроорганізмів – збудників сечостатевої інфекції за умов поліклінічного відділення, звертаючи увагу на певний вид клінічного матеріалу, що в перспективі дозволить більш ефективно лікувати хворих з інфекційними ускладненнями.

Висновки

1. Антибіотиками вибору для лікування сечостатевої інфекції у жінок, спричинених *E. coli*, є гентаміцин, ципрофлоксацин та амікацин.

2. Для раціональної антибіотикотерапії сечостатевої інфекції, зумовлених *S. epidermidis*, *E. faecalis* та *Corynebacterium spp.*, слід рекомендувати ципрофлоксацин, рифампіцин, гентаміцин та ванкоміцин.

3. З метою проведення ефективної проти-грибкової терапії сечостатевої інфекції, зумовлених *Candida albicans*, слід рекомендувати флуконазол та кетоконазол.

Список літератури

1. Березняков И. Г. Инфекции и антибиотики / И. Г. Березняков. – Харьков : Константа, 2004. – 447 с.
2. Методические рекомендации по микробиологической диагностике и профилактике стафилококковой инфекции / [сост. В. А. Знаменский, Н. В. Дегтяр, С. Н. Кузьминский и др.]. – К., 1979. – 11 с.
3. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Бином, 2008. – 480 с.
4. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : методичні вказівки, затверджені МОЗ України, від 05.04.07. – К., 2007. – 9 с.
5. Инновационные технологии в диагностике и выборе лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы / М. Р. Рахматулина, Н. В. Фриго, Н. Н. Цыликова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 5. – С. 77–82.
6. Цыганенко А. Я. Роль микроорганизмов в развитии эрозии шейки матки при воспалительных заболеваниях органов малого таза / А. Я. Цыганенко, Ю. С. Паращук, Е. В. Конь // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2006. – № 4. – С. 54–56.
7. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями : Приказ МЗ СССР от 17.04.84 № 04-723/3-84. – М., 1984. – 23 с.
8. Asymptomatic bacteriuria treatment is associated with a higher prevalence of antibiotic resistant strains in women with urinary tract infections / T. Cai, G. Nesi, S. Mazzoli [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Dec. 1, v. 61 (11). – P. 1655–1661.
9. Березняков И. Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов / И. Г. Березняков // Клиническая антибиотикотерапия. – 2002. – № 5 (19). – С. 18–24.
10. Посохова К. А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія) / К. А. Посохова, О. П. Вікторов. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – С. 93–115.

О.В. Бондарев, В.В. Минухин, А.Н. Кузьменко

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ОСНОВНЫХ АЭРОФИЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
МОЧЕПОЛОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН**

Проведен анализ чувствительности к антибиотикам 83 штаммов основных аэрофильных условно-патогенных возбудителей мочеполовых инфекций у женщин. Доказано, что антибиотиками выбора для лечения мочеполовых инфекций, вызванных *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *Corynebacterium spp.*, являются рифампицин, цефтриаксон, гентамицин и ципрофлоксацин. Для лечения инфекций, вызванных *Candida albicans*, необходимо рекомендовать нистатин, флуконазол и кетоконазол.

Ключевые слова: аэрофильные возбудители мочеполовых инфекций, *E. coli*, *S. epidermidis*, *Candida albicans*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*

O.V. Bondarev, V.V. Minuhin, A.N. Kuzmenko

**SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF MAIN AEROPHILIC AGENTS OF UROGENITAL INFECTIONS
IN WOMEN**

The analysis of sensitivity to antibiotics of 83 main strains of aerophilic opportunistic agents of urinary infections in women was done. It was proved, that the antibiotics as a choice for treatment of urogenital infections caused by *E. coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* and *Corynebacterium spp.* are Rifampicin, Ceftriaxone, Gentamicin and Ciprofloxacin. For the treatment of infections caused by *Candida albicans*, there should be recommended Nistatin, Fluconazole and Ketoconazole.

Keywords: aerophilic agents of urogenital infections, *E. coli*, *S. epidermidis*, *Candida albicans*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*

Поступила 29.02.16

УДК 616.33-002.44:616-008.63:616-018

*В.В. Гнатюк, Н.М. Кононенко, Г.А. Божок**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків*

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАПІНЕАЛЬНОГО ДЖЕРЕЛА СИНТЕЗУ МЕЛАТОНІНУ У ЩУРІВ-САМЦІВ З ВИРАЗКОВИМ УРАЖЕННЯМ ШЛУНКА НА ТЛІ ДЕСИНХРОНОЗУ

Досліджено мелатонін-позитивно-мічені клітини слизової оболонки шлунка з виразковим ураженням на тлі десинхронозу у щурів-самців віком 9, 15 та 20 міс, що відповідає віку людини 29–30, 43–44 та 55–56 років. Визначено достовірне зниження загальної кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин у щурів-самців з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу порівняно з показником тварин інтактного контролю та щурів з десинхронозом усіх вікових груп. Встановлено наявність різних типів клітин, відмінних за морфологічною будовою, що дозволяє припустити можливість різної їх функції в нормі та в захисті слизової оболонки шлунка при пошкодженнях різної етіології. Найбільші структурно-морфологічні зміни визначено у тварин віком 9 та 15 міс з виразковим ураженням на тлі десинхронозу, що може бути підґрунтям високої захворюваності на виразкову хворобу у чоловіків у віці 20–45 років.

Ключові слова: десинхроноз, виразка шлунка, стать, вік.

Основним джерелом синтезу мелатоніну є епіфіз, де він утворюється із амінокислоти триптофан під контролем супрахізматичних ядер гіпоталамуса залежно від інтенсивності сигналу від фоторецепторів сітківки ока [1]. Однак окрім епіфіза синтез мелатоніну відбувається і в так званих екстрапінєальних джерелах – сітківці ока, плаценті, тучних клітинах, тканинах легень та ін. [2, 3]. При цьому в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) його утворюється в 400 разів більше, ніж в інших джерелах. Місцем синтезу мелатоніну в ШКТ є ентерохромафінні клітини, які широко представлені в слизовій оболонці шлунка (СОШ) [4, 5]. Порушення сну, яке на сьогодні в популяції досягає 80–95 %, призводить до неадекватності фізіологічних біоритмів секреції епіфізарного мелатоніну та розвитку десинхронозу [6]. Доведено, що десинхроноз є причиною зміни будови тканин організму та розвитку захворювань внутрішніх органів [7–9].

Одним із таких захворювань, у патогенезі якого важливу роль відіграє дефіцит мелато-

ніну, є виразкова хвороба [10, 11], високу захворюваність на яку відмічають у чоловіків переважно молодого віку [12]. При цьому відомості щодо досліджень морфофункціонального стану ентерохромафінних клітин, які продукують мелатонін, так звані мелатонін-продукуючі, або мелатонін-позитивно-мічені клітини, з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу у тварин або людей різного віку в сучасній доступній літературі відсутні.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення мелатонін-позитивно-мічених клітин СОШ у щурів-самців різного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу.

Матеріал і методи. Робота виконана на 688 зрізах слизової оболонки пілоричного відділу шлунка щурів-самців віком 9, 15 та 20 міс, що відповідає віку людини 29–30, 43–44 та 55–56 років. Зразки отримано від тварин, які були розподілені на дев'ять груп: 1-ша–3-тя – інтактний контроль – самці у віці 9, 15 та 20 міс відповідно; 4–6-та – самці відповідного віку з десинхронозом; 7-ма–9-та –

© В.В. Гнатюк, Н.М. Кононенко, Г.А. Божок, 2016

самці відповідного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу. Тварини 1–3-ї груп знаходилися в умовах природного освітлення з вільним доступом до води та їжі. Тварин 4–6-ї груп утримували протягом 14 днів в умовах цілодобового освітлення з вільним доступом до їжі та води – у стані десинхронозу [13]. Тваринам 7–9-ї груп після 14 днів цілодобового освітлення на 15-ту добу досліду моделювали виразки шлунка методом спирто-преднізолонового ушкодження: внутрішньошлунково вводили преднізолон у дозі 20 мг/кг, що був розчинений у 80 % етиловому спирті в дозі 6 мл/кг [14]. Забір зразків з пілоричного відділу СОШ у тварин 1–6-ї груп проводили на 15-ту добу від початку експерименту, у тварин 7–9-ї груп – на 3-тю добу після моделювання виразкового ушкодження (на 18-ту добу експерименту). Слизову оболонку шлунка досліджували методом імуногістохімічного забарвлення з первинними антитілами до мелатоніну (Biorbyt, Великобританія) та вторинними Alexa Fluor 488 кон'югованими антитілами (Abscam, Великобританія). Ядра були забарвлені пропідію йодидом (Sigma, США). Флюоресценцію спостерігали на флюоресцентному мікроскопі Olympus IX-71 (Японія) при довжині хвилі для Alexa Fluor 488 – 519 нм, для пропідію йодиду – 617 нм. Клітини у зразках підраховували при збільшенні: окуляр 10, об'єктив 40. Аналіз серійних зрізів виконували за допомогою програми для аналізу й обробки зображення ImageJ 1.48a (NIH) та перераховували на 1 мм². Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської

конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Статистичну достовірність оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу, достовірними вважали різницю при $p < 0,05$ [15]. Використовували програмне забезпечення «Statistica 7.0» та Excel.

Результати дослідження. Загальна кількість мелатонін-позитивно-мічених клітин (МПК) у щурів-самців з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу достовірно ($p \leq 0,05$) нижча, ніж у групах інтактного контролю та груп з десинхронозом усіх вікових категорій (таблиця). Так, при десинхронозі загальна кількість МПК знижується у самців віком 9 міс на 30 %, у самців віком 15 міс – на 36 %, у самців віком 20 міс – на 27 % ($p \leq 0,05$). На тлі виразкового ураження шлунка кількість МПК відносно контролю відповідного віку знижується у 2,6; 2,7 і 0,7 рази ($p \leq 0,05$). Відносно показника тварин з десинхронозом у тварин відповідного віку з виразковим ураженням на тлі десинхронозу зниження було на 45; 43 та 8 % ($p \leq 0,05$).

При аналізі морфологічної картини встановлено, що в зразках інтактних тварин МПК представлені трьома типами клітин: 1-й – дрібні клітини діаметром 3,8–7,6 мкм, що знаходяться переважно в базальному відділі шлункової залози, 2-й – великі клітини діаметром від 11 до 17 мкм без гранул у цитоплазмі та 3-й – великі клітини з гранулами в цитоплазмі, які займають базальний і середній відділи залози. При цьому в зразках усіх тварин представлені всі види клітин з переважанням клітин 1-го та 2-го типів, за

Загальна кількість МПК у СОШ щурів-самців різного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу

Умова експерименту	Вік, міс		
	9	15	20
Інтактний контроль	720,8±40,5 n=76	856,3±45,2 n=69	507,6±30,0 n=83
Десинхроноз	508,1±47,3* n=64	50,2±32,2* n=106	368,2±25,1* n=56
Виразкове ураження на тлі десинхронозу	278,8±21,1*# n=44	314,9±33,3*# n=28	339,2±31,5*# n=58

Примітки: 1. $p \leq 0,05$; різниця достовірна при порівнянні з показником: * інтактного контролю; # щурів з десинхронозом.

2. n – кількість зразків, у яких підраховували МПК.

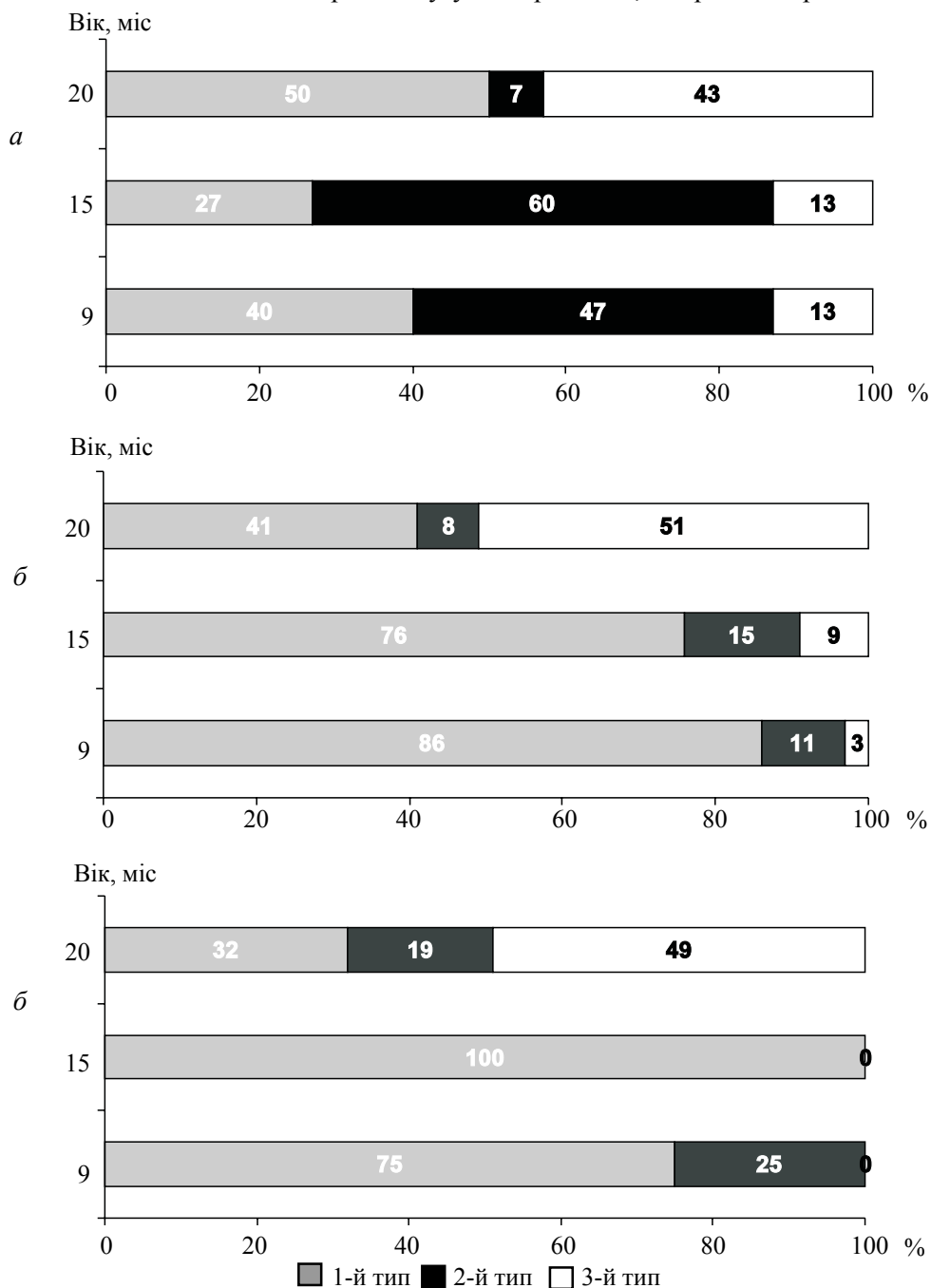
винятком самців віком 20 міс, у яких спостерігались переважно 1-й та 3-й типи МПМК (рисунок, *a*).

На тлі десинхронозу відбувається перерозподіл клітин (рисунок, *б*).

У зразках щурів віком 9 і 15 міс збільшується кількість клітин 1-го типу на 46 і 49 % відповідно і знижується кількість клітин 3-го типу на 10 та 4 % відповідно. При цьому у

щурів 20 міс, навпаки, кількість клітин 1-го типу знижується на 9 %, а 3-го типу – збільшується на 8 %.

Мелатонін-позитивно-мічені клітини у СОШ у тварин з виразковим ураженням на тлі десинхронозу вивчали у 130 зразках із 234. У 104 зразках підрахунок здійснити було неможливо у зв'язку з наявним запальним процесом, набряком ворсин та деструктив-



Співвідношення різних типів МПМК у щурів-самців різного віку в нормі (*a*), із десинхронозом (*б*) та з виразковим ураженням на тлі десинхронозу (*в*)

ними змінами, що спостерігалися. При вивченні співвідношення клітин у досліджених зразках встановлено, що у самців віком 9 та 15 міс клітини 3-го типу відсутні, а переважають клітини 1-го типу – 75 і 100 % відповідно. У самців віком 20 міс відбулося зниження кількості клітин 1-го типу на 9 % відносно показника у тварин з десинхронозом та на 18 % відносно інтактного контролю, при цьому кількість МПМК 3-го типу збільшилась на 6 % відносно інтактного контролю, але зменшилась на 2 % відносно такої у щурів з десинхронозом.

Обговорення результатів дослідження.

Мелатонін-позитивно-мічені клітини СОШ вважають одним із головних джерел екстрапінеального мелатоніну [2]. Зниження загальної кількості МПМК у тварин з десинхронозом усіх вікових груп свідчить про вплив пінеального мелатоніну, дефіцит якого має місце в організмі в цьому випадку, на проліферативні процеси в організмі, а саме в СОШ. При виразковому процесі відбувається достовірне зниження кількості МПМК як унаслідок порушення центральних механізмів регуляції, так і через деструктивні процеси, що відбуваються в СОШ.

Наявність клітин, відмінних за морфологічною будовою, свідчить про можливість різної їх функції в нормі та в захисті СОШ при пошкодженнях різної етіології [16]. Так, збільшення кількості МПМК 3-го типу у щурів віком 20 міс у групі інтактного контролю та при десинхронозі дозволяє припустити, що утворення цих клітин є реакцією на зниження рівня загального мелатоніну в сироватці крові, що спостерігається при віковій інволюції епіфіза та десинхронозі [1, 2, 6].

При цьому на тлі десинхронозу у молодих і зрілих самців клітини цього типу в зразках відсутні, що, вірогідно, пов'язано з екзокринним та інтерстиціальним викидом мелатоніну із клітин 3-го типу для реалізації захисних механізмів СОШ та периферичних нейрогормональних взаємозв'язків [16]. А збільшення кількості клітин 1-го та 2-го типів у щурів 9 та 15 міс є проявом процесів, що відбуваються як результат функціонального напруження на систему МПМК у СОШ. Визначені нами значні зміни в кількості МПМК та у співвідношенні різних типів у тварин 9 та 15 міс з виразковим ураженням на тлі десинхронозу свідчать про наявні структурно-морфологічні зміни, що відбуваються в СОШ, та можуть бути підґрунтям високої захворюваності на виразкову хворобу у чоловіків у віці 20–45 років [12].

Висновки

1. Виразкове ураження слизової оболонки шлунка на тлі десинхронозу призводить до достовірного зниження кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин у щурів-самців усіх вікових груп.

2. Структурно-морфологічні зміни мелатонін-позитивно-мічених клітин, що спостерігаються у щурів віком 9 та 15 міс, дозволяють віднести чоловіків віком 20–45 років до групи ризику з виразкової хвороби.

Перспективи досліджень. У подальшому планується вивчення взаємозв'язку між кількістю мелатонін-позитивно-мічених клітин та рівнем мелатоніну в крові.

Список літератури

1. Suprachiasmatic control of melatonin in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms / S. Perreault-Lentz, A. Kalsbeek, M. L. Garidou [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – V. 17. – P. 221–228.
2. Мелатонин: теория и практика / [под ред. С. И. Рапопорт, В. А. Голиченкова]. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2009. – 99 с.
3. Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role / I. G. Kvetnoy, I. E. Ingel, T. V. Kvetnaia [et al.] // *Neuroendocrinology Letters.* – 2002. – V. 23. – P. 121–132.
4. Bubenik G. A. Gastrointestinal melatonin: localization, function and clinical relevance / G. A. Bubenik // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2002. – V. 47, № 10. – P. 2336–2348.
5. Konturek S. J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and healing of chronic gastric ulcers / S. J. Konturek, P. C. Konturek, T. Brzozowski // *J. of Physiology and Pharmacology.* – 2006. – V. 57, supp. 5. – P. 51–66.
6. Rodriguez J. C. Sleep problems in the elderly / J. C. Rodriguez, J. M. Dzierzewski, C. A. Aleesi // *Med. Clin. North. Am.* – 2015. – V. 99, is. 2. – P. 431–439.
7. Костенко Е. В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е. В. Костенко, Т. М. Малевич, Н. А. Разумов // *Лечебное дело.* – 2013. – № 2. – С. 104–116.

8. Князькин И. В. Пинеальная железа и экстрапинеальные источники мелатонина в висцеральных органах при естественном старении человека / И. В. Князькин // Успехи герантологии. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 83–85.
9. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome / P. Jain, M. Jain, C. Haldar [et al.] // Journal of Human Reproductive Sciences. – 2013. – V. 6, № 4. – P. 253–258.
10. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А. А. Опарин, О. Е. Шаповалова, Ю. И. Двошкина, Н. В. Лаврова // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 68–72.
11. Опарин А. А. Роль нарушений мелатонинового метаболизма в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хронической бронхолегочной патологией / А. А. Опарин, А. Е. Новохатняя // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 1. – С. 15–20.
12. Исламова Е. А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. А. Исламова // Саратов. науч.-мед. журн. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 569–571.
13. Влияние экспериментального десинхроноза на органы иммунной системы у крыс WAG и НИСАГ / А. В. Шурлыгина, Е. В. Мельникова, Н. Г. Пантелеева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 611–615.
14. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 323 с.
15. Методы статистической обработки медицинских данных : метод. рекомендации для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / [А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. П. Масенко и др.]. – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.
16. Руководство по гистологии : в 2 т. / под ред. Р. К. Данилова. – [Изд-во 2-е, испр. и доп.]. – СПб. : СпецЛит, 2011. – Т. 2. – С. 186–203.

В.В. Гнатюк, Н.М. Кононенко, Г.А. Божок

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАПИНЕАЛЬНОГО ИСТОЧНИКА СИНТЕЗА МЕЛАТОНИНА У КРЫС-САМЦОВ С ЯЗВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ДЕСИНХРОНОЗА

Исследованы мелатонин-положительно-меченные клетки слизистой оболочки желудка с язвенным поражением на фоне десинхроноза у крыс-самцов в возрасте 9, 15 и 20 мес, что соответствует возрасту человека 29–30, 43–44 и 55–56 лет. Определено достоверное снижение общего количества мелатонин-положительно-меченных клеток у крыс-самцов с язвенным поражением желудка на фоне десинхроноза в сравнении с показателем животных интактного контроля и крыс с десинхронозом во всех возрастных группах. Установлено наличие различных типов клеток, различающихся по морфологическому строению, что позволяет предположить возможность различных их функций в норме и при защите слизистой оболочки желудка при повреждениях разной этиологии. Наибольшие структурно-морфологические изменения определены у животных в возрасте 9 и 15 мес с язвенным поражением на фоне десинхроноза, что может быть основой для высокой заболеваемости язвенной болезнью у мужчин в возрасте 20–45 лет.

Ключевые слова: десинхроноз, язва желудка, пол, возраст.

V.V. Hnatiuk, N.M. Kononenko, G.A. Bozhok

THE STUDY OF EXTRAPINEAL SOURCE OF MELATONIN SYNTHESIS IN MALE RATS WITH GASTRIC ULCER IN DESYNCHRONOSIS

Melatonin-positive-labeled cells of the gastric mucosa with ulcerative lesions in desynchronosis was studied in male rats at the age of 9, 15 and 20 months that corresponds to the age of the person 29–30, 43–44 and 55–56 years. A significant decrease in the total number of melatonin-positive-labeled cells in male rats with ulcerative lesions of the stomach in desynchronosis was found compared to the intact control and the rats in desynchronosis all ages. The presence of different types of cells that differ in morphological structure, that suggests the existence of a variety of functions in health and protection of the gastric mucosa with injuries of different etiology. The most structural and morphological changes determined in animals with ulcerative lesions in desynchronosis ages 9 and 15 months that can be the basis for the high incidence of peptic ulcer disease on men aged 20–45 years.

Keywords: desynchronosis, gastric ulcer, sex, age.

Поступила 05.02.16

УДК 617.57/.58-001-089.035

Г.А. Олейник, Т.Г. Григорьева, А.С. Супрун

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ВЫБОР ОБЪЕМА И ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СКАЛЬПИРОВАННЫМИ И КОМБИНИРОВАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ

В работе представлены результаты экспериментального исследования 12 кожно-мышечных лоскутов и определены временные параметры жизнеспособности для кожи – 30 часов, подкожно-жировой клетчатки – 13 часов и мышц – 3 часа, которые внедрены в клиническую практику лечения 30 пациентов со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей. Полученные результаты лечения данной категории больных с учетом определения жизнеспособности тканей на основании их электропроводности позволили повысить приживление лоскута или аутодермотрансплантата после первичного оперативного вмешательства с выполнением первичной кожной пластики на 30 %, снизить сроки стационарного лечения на 13 дней, уменьшить количество операций на одного больного в 1,35 раза. Таким образом, внедрение в практику легкодоступного метода ранней диагностики жизнеспособности тканей на основе изучения ее электропроводности дало возможность проведения качественной объективной первичной хирургической обработки ран при скальпированных и комбинированных повреждениях конечностей и улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: скальпированные и комбинированные повреждения, диагностика жизнеспособности и лечение, электропроводность тканей.

По данным ВОЗ, летальность в результате травм занимает 3-е место после летальности вследствие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и имеет тенденцию к увеличению. Ежегодно в результате механических травм в Украине гибнет 16,5 тысячи человек, из них в 70 % случаев лица трудоспособного возраста. При этом смертность в результате травматических повреждений в Украине в 4 раза выше, чем в США, и составляет 132 человека на 100 тыс. населения. Летальность при сочетанных и комбинированных травматических повреждениях конечностей составляет 30–35 %, что занимает первое место среди причин смерти в возрасте до 40 лет. В структуре травматизма 60–65 % приходится на травмы конечностей, у 50–60 % пострадавших повреждения занимают один сегмент конечности, у 27–29 % – два

сегмента, у 9–14 % – три сегмента и больше [1–7]. По данным разных авторов, качество оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим с травматическими повреждениями конечностей остается недостаточным, не уделяется должного внимания скальпированным и комбинированным повреждениям конечностей, о чем свидетельствуют высокая летальность в Украине и странах СНГ [1–5, 8], длительная утрата трудоспособности – до 30 % пациентов, высокая инвалидизация – у 28 % пострадавших [6, 7, 9–16]. С позиции выбора лечения и прогноза скальпированные и комбинированные повреждения конечностей считаются одними из наиболее тяжелых видов травм [11–13, 17–19]. Многообразие открытых и закрытых повреждений конечностей, структурные нарушения, анатомо-физиологические особенности предо-

© Г.А. Олейник, Т.Г. Григорьева, А.С. Супрун, 2016

пределяют разнообразие клинических проявлений, затрудняют диагностику и выбор адекватной хирургической тактики [20–28], что непосредственно связано с отсутствием объективных методов определения жизнеспособности поврежденных тканей при скальпированных и комбинированных ранах конечностей в urgentных ситуациях [6, 7, 11, 29–33].

Цель работы – улучшение результатов лечения больных со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей путем внедрения в практику разработанного способа определения жизнеспособности тканей, раннего хирургического лечения данного контингента пострадавших.

Материал и методы. На базе Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А.И. Мещанинова проведено экспериментальное исследование фрагментов 12 кожно-мышечных лоскутов, иссеченных в пределах здоровых тканей при ампутации нижней конечности, путем изучения электропроводности тканей в динамике (в течение 50 часов) на частотах 20 и 200 кГц переменного тока амплитудой напряжения 3 В с помощью разработанного и предложенного нами устройства. Цифровые показатели исследования подтверждались гистологически. Кроме того, проанализированы результаты лечения 60 пострадавших с механическими повреждениями конечностей и дефектами кожных покровов в возрасте от 18 до 80 лет, однородных по полу и возрасту, за период с 2009 по 2016 г.

Больные были разделены на две группы – сравнения и исследования. В группу сравнения вошли 30 больных: 9 (30 %) пострадавших женского пола, 21 (70 %) – мужского. Из них с повреждением верхних конечностей было 6 пациентов (20 %), с повреждением нижних конечностей – 24 (80 %). Больные были распределены по наличию или отсутствию лоскута: с наличием лоскута – 20 (67 %) пациентов и без лоскута – 10 (33 %). В свою очередь, скальпированные раны с наличием лоскута распределялись по составу лоскута на кожный – 3 (10 %) пациента, кожно-жировой – 14 (47 %) больных, кожно-мышечный – 3 (10 %) пострадавших. В группе

сравнения использовались традиционные методы лечения и определения жизнеспособности тканей: визуальная оценка жизнеспособности тканей, первичная хирургическая обработка ран, реплантация скальпированных лоскутов на свое место, пластика местными тканями или аутодермопластика. В группу исследования вошли 30 пациентов: 10 (33 %) пострадавших были женского пола, 20 (67 %) – мужского, пролеченных по предложенной нами методике: первичная хирургическая обработка раны с использованием предложенного способа определения жизнеспособности тканей с последующим ранним реконструктивно-восстановительным оперативным лечением. С поражением верхних конечностей было 11 (37 %) пациентов, с повреждением нижних конечностей – 19 (63 %) больных. Больные были распределены по наличию лоскута – 21 (70 %) пациент или отсутствию лоскута – 9 (30 %) больных. В свою очередь, скальпированные раны с наличием лоскута распределялись по составу лоскута на кожный – 4 (13 %) человека, кожно-жировой – 13 (43 %), кожно-мышечный – 4 (13 %) человека. Сроки госпитализации больных в стационар варьировали от 20 мин до 7 суток.

На основании полученных данных исследования жизнеспособности тканей решали вопрос о выборе хирургической тактики и объеме первичной хирургической обработки раны, переходящей в один из видов хирургического лечения или их комбинации в виде «индийской», «итальянской», свободной аутодермопластики, обработки лоскута по Крассовитову, острой дерматензии.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов экспериментального исследования установлено, что на 20 кГц с увеличением времени от момента нарушения кровоснабжения диэлектрическая проницаемость увеличивалась. При этом на частотах 200 кГц вне зависимости от времени и жизнеспособности ткани амплитуда напряжения цепи на выходе не изменялась, а диэлектрическая проницаемость была наивысшая, обусловленная отсутствием емкостной составляющей импеданса тканей и работы клеток в виде «живых конденсаторов». Амплитуду напряжения на 200 кГц считали постоянной величиной, однако для разных тканей

она была различной и составляла для кожи – $(1,94 \pm 0,03)$ В, для подкожной клетчатки – $(1,030 \pm 0,032)$ В, для мышечной ткани – $(0,760 \pm 0,019)$ В, а амплитуду напряжения на частоте 20 кГц – переменной. При этом процентное соотношение между постоянной и переменной величинами трактовалось как качественная оценка жизнеспособности мышечной ткани, подкожно-жировой клетчатки, кожи, что подтверждено морфологически. Выделялось три интервала: 31 % и выше – жизнеспособные ткани с обратимыми морфофункциональными изменениями (кожа – в течение первых тридцати часов, подкожно-жировая клетчатка – 13 часов, мышца – 3 часов), рис. 1; интервал 14–30 % – ткани с морфофункциональными изменениями с воз-

можным частичным восстановлением функции (кожа – с 31-го по 40-й час, подкожно-жировая клетчатка – с 14-го по 17-й час, мышца – с 3-го по 4-й час), рис. 2, – условно-жизнеспособные ткани, что требовало решения вопроса об удалении лоскута или его специальной обработке; интервал от 0 до 13 % – нежизнеспособная ткань (кожа – с 41-го часа и дольше, подкожно-жировая клетчатка – с 18-го часа и дольше, мышца – с 5-го часа и дольше, рис. 3, – характеризовал нежизнеспособную ткань, что требовало радикального иссечения.

Результаты экспериментального исследования жизнеспособности тканей послужили основанием для внедрения их в клиническую практику, что повлекло за собой рас-

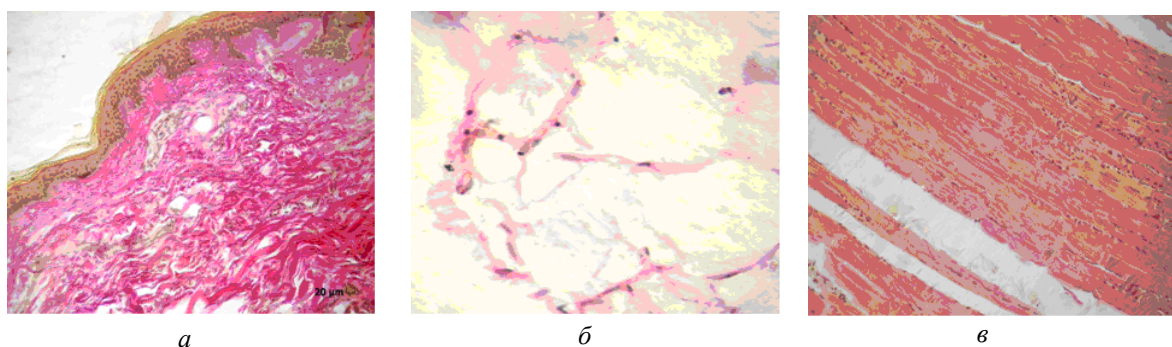


Рис. 1. Микроскопия в интервале свыше 31 %: *а* – кожа – эпидермис и дерма кожи, включающая сосочковый и сетчатый слои, ув. 200; *б* – подкожно-жировая клетчатка – волокнистая строма и единичные кровеносные сосуды с узкими просветами, ув. 400; *в* – мышца – пучки мышечных волокон, цепочки ядер по периферии мышечного волокна, ув. 100. Окраска по ван Гизону

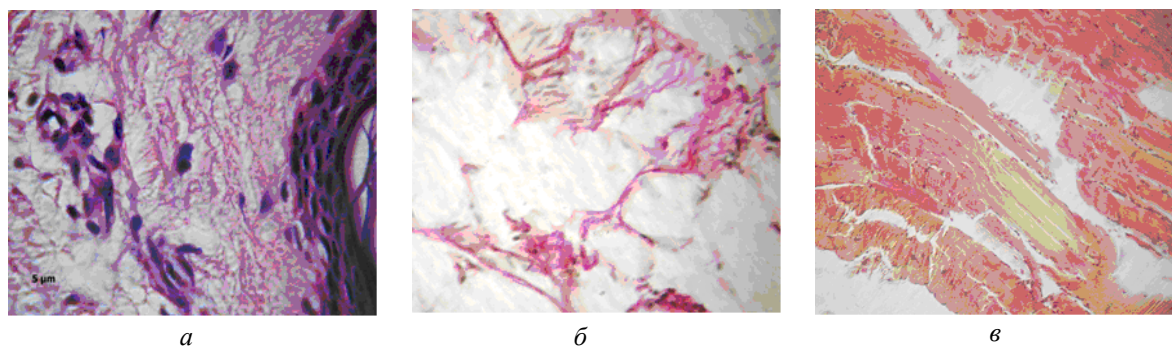


Рис. 2. Микроскопия в интервале 14–30 %: *а* – кожа – кератиноциты уплощены, ядра выражено базофильны; гомогенизация сосочкового слоя; фибробласты в дерме с пикнозом ядер, ув. 1000; *б* – подкожно-жировая клетчатка – компактизация волокон соединительнотканной стромы; утолщение стенки сосудов; пикноз клеток, ув. 400; *в* – мышца – зигзагоподобная форма мышечных волокон с фрагментацией на участках и разрывами; неравномерная фуксинофилия; протяженная нитеподобная структура, сформированная из поврежденных ядер; продольная исчерченность мышечных волокон; участки волокон с сохраненной поперечной исчерченностью, ув. 100. Окраска по ван Гизону, гематоксилином и эозином

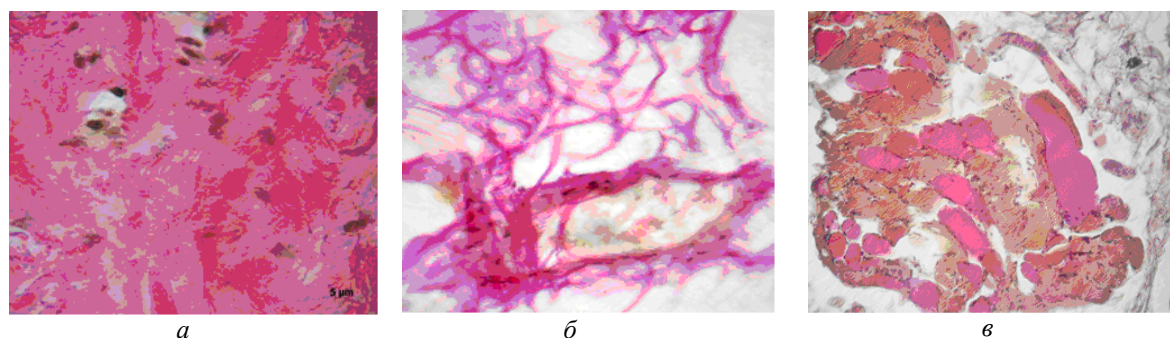


Рис. 3. Микроскопия в интервале от 0 до 13 %: *а* – кожа – узкий эпидермис с уплощенными кератиноцитами; выраженная гомогенизация сосочкового слоя с разрушением клеток, ув. 1000; *б* – подкожно-жировая клетчатка – компактизация волокон соединительнотканной стромы; утолщение стенки сосудов; пикноз клеток, ув. 400; *в* – мышца – укорочение, фрагментация и набухание мышечных волокон; выраженная фуксинофилия набухших волокон; очаги полной деструкции мышечных волокон; лизис мышечных ядер, ув. 100. Окраска по ван Гизону

ширение объема первичной хирургической обработки раны больных группы исследования в сторону уменьшения размера лоскута у 10 (33 %) больных, состава лоскута с переводом последнего в более простой у 9 (30 %) больных или его полного удаления у 6 (20 %) больных и увеличение глубины раны у 24 (80 %) и площади у 12 (40 %) больных. На завершающем этапе первичной хирургической обработки ран всем больным был выполнен один из вариантов кожно-пластического замещения. Особое внимание уделялось открытым скальпированным ранам области функционально активных зон, при которых проводили комбинированную пластику в целях минимизации послеоперационных осложнений. При этом нами предложен алгоритм хирургического лечения скальпированных и комбинированных повреждений конечностей (рис. 4).

Оценивая результаты лечения больных со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей, основное внимание обращали на приживление лоскута или аутодермотрансплантата после первичного оперативного вмешательства с выполнением кожной пластики, количество оперативных вмешательств на одного больного, длительность лечения пациента в стационаре до полной ликвидации раны.

При анализе результатов лечения выявлено, что в группе сравнения полное приживление лоскутов или аутодермотрансплантата было достигнуто у 12 (40 %) больных, а в

группе исследования – у 21 (70 %) больного. При этом среднее количество оперативных вмешательств на одного больного в группе сравнения составило $(2,17 \pm 8,20)$ операции, а в группе исследования – $(1,60 \pm 0,65)$ операции. При анализе сроков стационарного лечения установлено, что средний койко-день больных группы сравнения составил $(37,12 \pm 17,90)$, а больных группы исследования – $(24,35 \pm 8,20)$.

Выводы

1. На основании результатов экспериментального исследования электропроводности тканей определены временные параметры жизнеспособности фрагментов сложных лоскутов кожи: для кожи – 30 часов, для подкожно-жировой клетчатки – 13 часов, для мышц – первые три часа. Предложен алгоритм превентивных, органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных хирургических вмешательств при проведении первичной хирургической обработки раневых дефектов у больных со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей.

2. Внедрение в практику разработанной комплексной программы раннего объективного обследования, основанной на определении жизнеспособности кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышц у больных со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей позволило улучшить результаты хирургического лечения, снизить сроки стационарного лечения на 13 дней, ко-

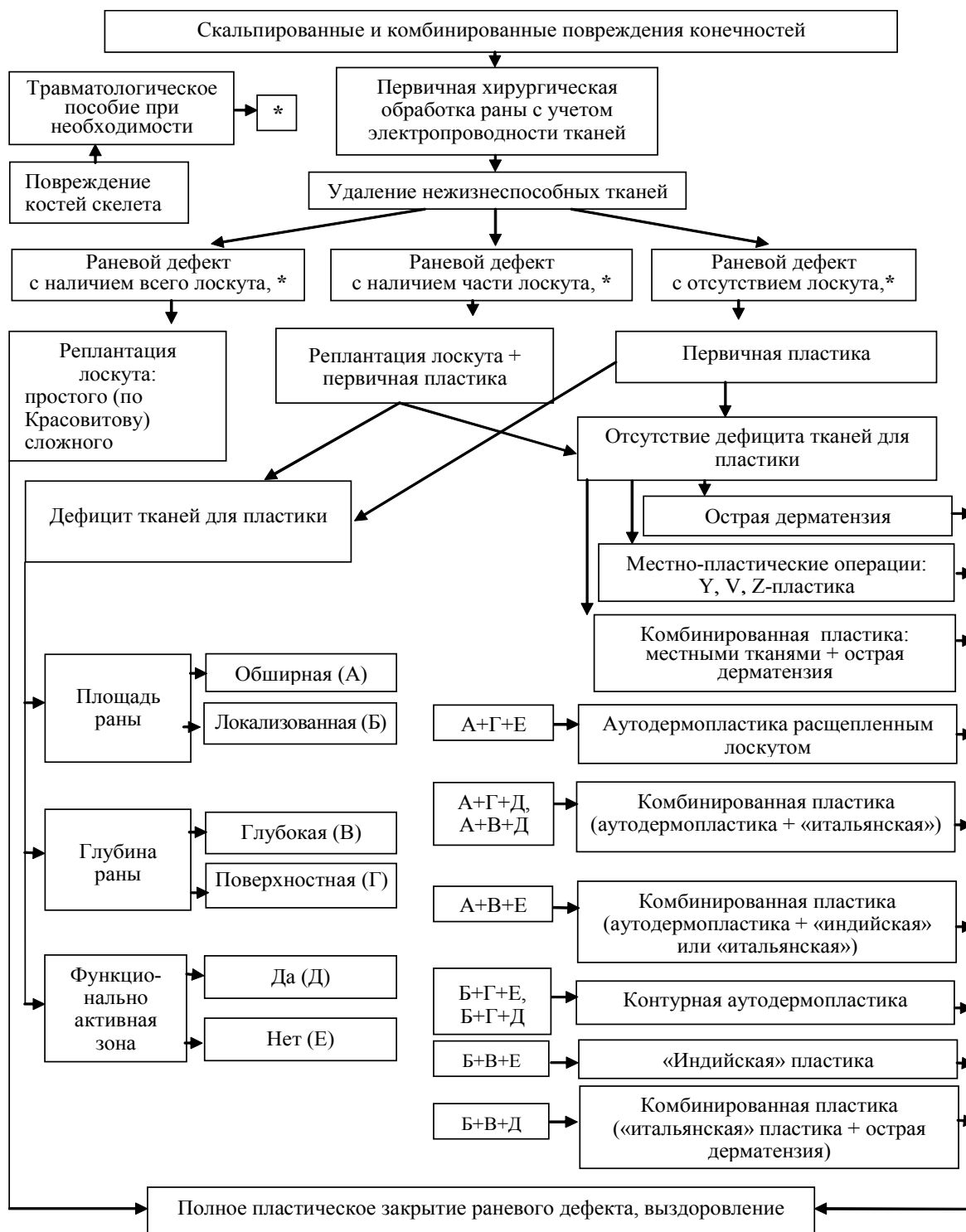


Рис. 4. Алгоритм раннего хирургического лечения больных со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей

личество осложнений на 30 %, уменьшить количество операций на одного больного в 1,35 раза.

Перспективы исследования. Усовершенствование доступных методов опреде-

ления жизнеспособности тканей дает возможность улучшить результаты оказания помощи больным со скальпированными и комбинированными повреждениями конечностей.

Список литературы

1. Acute care surgery and trauma: evidence based practice / [Russ B., Price M. A., Villarreal C. L. et al.] ; ed. by S. M. Cohn. – London : Informa, 2009. – 611 p.
2. American thoracic society // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* – 2010. – V. 173. – P. 1730–1754.
3. Commits on Trauma Research, National Research Council Injury in America; Washington. – DC, NAP, 2009. – 398 p.
4. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children and adolescent / P. M. Kochanek, N. Carney, P. D. Adelson [et al.] // *Pediatric Crit. Care Med.* – 2012. – V. 13, № 1. – P. S1–S2.
5. National center for injury prevention and control «Data elements for Emergency Department system». – USA, Atlanta, CDCP, 2011. – 180 p.
6. Another mechanism of decollement / P. Strejc, J. Sachl, A. Vlckova [et al.] // *Soud Lek.* – 2010. – № 55 (4). – P. 51–53.
7. *Wójcicki P.* Severe lower extremities degloving injuries-medical problems and treatment results / P. Wójcicki, W. Wojtkiewicz, P. Drozdowski // *Pol. Pirzegl. Chir.* – 2011. – № 83 (5). – P. 276–282.
8. *Сергеев К. Н.* Использование системы лечения ран отрицательным давлением у пациентов с осложненной костной травмой / К. Н. Сергеев, А. В. Жаглин // *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка.* – 2014. – № 2. – С. 44–50.
9. *Белоусов А. Е.* Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Е. Белоусов. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 744 с.
10. *Горохов В. Г.* Первичная реконструкция на кисти и пальцах при сочетанных повреждениях : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.27 «Хирургия» / В. Г. Горохов. – Смоленск, 2008. – 18 с.
11. *Королёва А. М.* Комплексное лечение больных с травматическими повреждениями конечностей, осложненных воспалительными и некротическими процессами, с обширными дефектами тканей : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия», 14.01.15 «Травматология и ортопедия» / А. М. Королёва. – Барнаул, 2011. – 45 с.
12. *Матвеев Р. П.* Вопросы классификации и терминологии открытых повреждений кисти / Р. П. Матвеев, А. Л. Петрушин // *Травматология и ортопедия России.* – 2011. – № 2 (60). – С. 191–198.
13. *Осепян И. А.* К вопросу о классификации открытых повреждений кисти / И. А. Осепян, В. П. Айвазян // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 1979. – № 11. – С. 66–68.
14. *Krishnamoorthy R.* Degloving injuries of the hand / R. Krishnamoorthy, G. Karthikeyan // *Indian J. Plast. Surg.* – 2011. – № 44 (2). – P. 227–236.
15. The therapeutic challenges of degloving soft-tissue injuries / R. Latifi, H. El-Hennawy, A. El-Menyar [et al.] // *J. Emerg. Trauma Shock.* – 2014. – № 7. – P. 228–232.
16. Car-to-pedestrian accident with a unique decollement injury / V. Stemberga, A. Petaros, A. Barisic [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – № 228. – P. 67–70.
17. Free-fillet flap harvested in «severe, high-energy landmine explosion» injuries of lower extremity: a case report / K. Keklikc, F. Uygur, F. C. Bayram [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2010. – № 63 (1). – P. 58–61.
18. Surgical management of soft tissue lesions associated with pelvic ring injury / S. A. Kottmeier, S. C. Wilson, C. T. Born [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1996. – № 329. – P. 46–53.
19. Management of soft tissue extremity degloving injuries with full-thickness grafts obtained from the avulsed flap / Özgür Pilanci, F. A. Saydam, K. Başaran [et al.] // *Ulus Travma Acil. Cerr. Derg.* – 2013. – № 19 (6). – P. 516–520.
20. *Гуманенко И. М.* Ранения и травмы конечностей / И. М. Гуманенко // *Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов : [руководство для врачей / под ред. Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалова].* – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Гл. 21. – С. 453–507.

21. Клинические рекомендации в области медицины катастроф / Л. В. Борисенко, М. В. Быстров, Ю. Н. Саввин, А. В. Акиншин // Всероссийскому центру медицины катастроф «Защита» Минздрава России – 20 лет : сб. науч. тр. – М. : ФГБУ ВЦМК «Защита», 2013. – С. 50–54.
22. Травматология : [национальное руководство / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 808 с.
23. *Пиров Р. Р.* Хирургическое лечение и профилактика гнойно-некротических осложнений открытых повреждений конечностей у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.17 «Хирургия», 14.01.19 «Детская хирургия» / Р. Р. Пиров. – Душанбе, 2010. – 19 с.
24. *Пейпл А. Д.* Пластическая и реконструктивная хирургия лица / Пейпл А. Д. ; [под ред. А. Д. Пейпла ; пер. с англ.]. – [2-е изд.] – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 951 с.
25. Реконструктивно-пластические операции при лечении обширных дефектов покровных тканей кисти / К. Г. Абалмасов, Е. И. Гарелик, Т. Ю. Сухинин [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2009. – № 1. – С. 53–58.
26. Morel-Lavallee syndrome of the lower leg / E. Archier, J. C. Grillo, S. Fourcade [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2012. – № 139 (3). – P. 216–220.
27. *Gitto L.* A traffic accident resulting in a degloving injury of the passenger: case report and biomechanical theory / L. Gitto, A. Maiese, G. Bolino // *Rom. J. Leg. Med.* – 2013. – № 21. – P. 165–168.
28. Morel-Lavallee lesion: a closed degloving injury that requires real attention / A. V. Nair, P. K. Nazar, R. Sekhar [et al.] // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2014. – № 24. – P. 288–290.
29. *Бусоедов А. В.* Определение жизнеспособности кожного лоскута при открытых переломах / А. В. Бусоедов, В. А. Сизоненко // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2006. – № 4. – С. 9–11.
30. Повреждения опорно-двигательного аппарата. Клиника, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации / С. В. Рынденко, А. Э. Феськов, А. Л. Чернов [и др.] // *Медицина неотложных состояний : спец. науч.-практ. журн.* – 2010. – № 5 (30). – С. 25–31.
31. Хирургическое лечение термомеханических повреждений конечностей с идентичной локализацией повреждающих составляющих / Э. Я. Фисталь, В. В. Олейник, В. В. Арефьев, В. М. Оксимец // *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаява.* – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 72–77.
32. *Фисталь Э. Я.* Определение метрической характеристики обширных механических ран конечностей в зависимости от локализации поражения / Э. Я. Фисталь, Я. А. Роспопа, В. Г. Гурьянов // *Украинский журнал хирургии.* – 2013. – № 2 (21). – С. 41–45.
33. *Prasham S.* Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia / S. Prasham, K. S. Ashok, S. Sambhav // *Indian J. Orthop.* – 2011. – № 45 (4). – P. 376–379.

Г.А. Олійник, Т.Г. Григор'єва, О.С. Супрун

ВИБІР ОБ'ЄМУ І ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ЗІ СКАЛЬПОВАНИМИ І КОМБІНОВАНИМИ ПОШКОДЖЕННЯМИ КІНЦІВОК

У роботі подано результати експериментального дослідження 12 шкірно-м'язових клаптів та визначено часові параметри життєздатності для шкіри – 30 годин, підшкірно-жирової клітковини – 13 годин і м'язів – 3 години, які впровадженні у клінічну практику лікування 30 хворих зі скальпованими та комбінованими пошкодженнями кінцівок. Отримані результати лікування даної категорії хворих з урахуванням визначення життєздатності тканин на підставі їхньої електропровідності дозволили підвищити приживлення клаптя чи аутодермотрансплантата після первинного оперативного втручання з виконанням первинної шкірної пластики на 30 %, знизити терміни перебування на стаціонарному лікуванні на 13 діб, зменшити кількість оперативних втручань на одного хворого у 1,35 разу. Таким чином, впровадження у практику легкодоступного методу ранньої діагностики життєздатності тканин на підставі вивчення їхньої електропровідності створило можливість проведення якісної об'єктивної первинної хірургічної обробки ран при скальпованих і комбінованих пошкодженнях кінцівок та поліпшити результати лікування хворих з даною патологією.

Ключові слова: скальповані та комбіновані пошкодження, діагностика життєздатності та лікування, електропровідність тканин.

G.A. Oleynik, T.G. Grigoryeva, A.S. Suprun

CHOICE OF A VOLUME AND TACTICS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH SCALPED AND COMBINED INJURIES OF EXTREMITIES

In the work data of an experimental study of an electrical conductivity of fragments of 12 musculo-cutaneous flaps are presented and there are determined the temporary parameters of viability: for skin – 30 hours, for subcutaneous fat – 13 hours and for muscles – 3 hours, with histological confirmation in dynamics of observation. The received results are inserted in clinical practice of treatment of 30 patients with scalped and combined injuries of extremities that has allowed to increase percent of engraftment of flaps and autotransplantations after an initial surgical involvement with a primary skin grafting to 30 %, to reduce hospitalization terms to 13 days, to diminish the quantity of operations by one patient in 1.35 times. Introduction into practice of easily accessible method of early preliminary treatment of tissue viability on the basis of studying the electrical conductivity has given the chance to perform the qualitative objective initial surgical debridement of wounds in scalped and combined injuries of extremities and to enrich outcomes of treatment of patients with the given pathology.

Keywords: *scalped and combined injuries, diagnostics of viability, surgical treatment, an electrical conductivity of tissues.*

Поступила 05.02.16

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.33/.34-053.2-018.23-092

*О.В. Атаманова**Харківський національний медичний університет***ПАТОЛОГІЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ
У ДІТЕЙ З ПОРУШЕННЯМ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ:
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ**

В роботі висвітлені особливості залучення травної системи до диспластичного процесу. Встановлено, що у прогресуванні диспластичного процесу суттєва роль належить розвитку патології з боку травної системи, частота залучення якої у дітей збільшується у два рази – з 24,0 до 48,5 %. Найбільш поширеними диспластичними проявами з боку травної системи у дітей з порушенням фібрилогенезу є малі аномалії розвитку жовчного міхура (78,6 %), доліхосигма (41,2 %) та рефлюкси (40,0 %). Впливовими фенотипічними маркерами щодо ураження шлунково-кишкового тракту у дітей з порушенням фібрилогенезу є астенічна конституція, гіпереластоз шкіри, гіпогнатія, гіпермобільність суглобів та арахнодактилія. При цьому астенічна статура у дітей з порушенням фібрилогенезу є своєрідним компенсаторним механізмом щодо зменшення диспластичних проявів з боку органів травлення, а саме: у розвитку гастроезофагеального рефлюкса ($r=-0,797$), доліхосигми ($r=-0,926$), перетинок жовчного міхура ($r=0,750$). Отримані результати дають можливість розробити комплекс превентивних заходів щодо профілактики залучення органів травлення до патологічного процесу у пацієнтів цієї групи.

Ключові слова: діти, дисплазія сполучної тканини, патологія шлунково-кишкового тракту.

Незважаючи на відсутність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у МКХ-X, існування цього стану неможливо заперечити, а його розповсюдженість, за даними різних авторів, становить від 30 до 80 % [1, 2]. Одна з основних характеристик НДСТ як дисморфогенетичного феномена така: ознаки диспластичного процесу можуть бути відсутні при народженні або мати дуже незначну вираженість, тобто функціонально неповноцінні волокна на початку життя дитини ніяк не виявляються, а виникають протягом життя людини. У кожній дитини патологічні ушкодження сполучної тканини (СТ) проявляються індивідуально і при цьому саме поширення в організмі СТ визначає поліорганність патологічних змін при НДСТ

[3]. Однією з систем організму, яка найбільш уразлива щодо диспластичних порушень, є шлунково-кишковий тракт (ШКТ). При НДСТ виявляється висока частота езофагітів, гастродуоденітів, патології товстого кишечника, холециститів, аномалій жовчного міхура і рефлюксів, рідше зустрічається виразкова хвороба дванадцятипалої кишки [4, 5]. При цьому ряд патологічних станів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ): рефлюкси, аномалії жовчного міхура, доліхосигма та ін. – розглядаються як диспластикозалежна патологія (ДЗП), а такі патологічні стани, як гастрити, дуоденіти, виразкова хвороба та ін., – як диспластикоасоційована патологія. Отже, НДСТ може бути посилюючим фактором вираженості клінічних проявів з боку ШКТ і є

© О.В. Атаманова, 2016

основою формування різних хронічних захворювань [6, 7]. Саме тому, визначивши фенотипічні ознаки, які корелюють з ДЗП травної системи, ми можемо розробити превентивні заходи щодо її формування, що, безсумнівно, покращить життя даних пацієнтів та є актуальною проблемою сучасної педіатрії.

Мета дослідження – визначити особливості залучення травної системи до диспластичного процесу, фенотипічні маркери ураження шлунково-кишкового тракту у дітей з порушенням фібрилогенезу.

Матеріал і методи. Обстежено 307 дітей 8–17 років з синдромом НДСТ. Верифікацію НДСТ здійснювали за зовнішніми та вісцеральними (внутрішніми) ознаками. Зовнішні фенотипічні ознаки встановлювали при об'єктивному обстеженні, внутрішні – за висновками спеціалістів та за результатами інструментальних досліджень. Діти з НДСТ були оглянуті такими фахівцями: окулістом, ортопедом, гастроентерологом, кардіологом та психоневрологом. На підставі отриманих даних були виділені основні клінічні синдроми НДСТ у дітей. Залежно від ступеня залучення вісцеральних органів і систем до диспластичного процесу форми НДСТ були розподілені на ізольовані (54 дитини), поєднані (140 дітей) та генералізовані (113 дітей).

Статистичний аналіз проведено на підставі параметричних і непараметричних критеріїв (критерій Ст'юдента–Фішера, Ван-дер-Вардена та ін.), імовірнісного розподілу ознак і кореляційного аналізу.

Дослідження виконано з урахуванням міжнародних біоетичних стандартів щодо погодження батьків на участь дитини в комплексному обстеженні.

Результати та їх обговорення. За результатами дослідження, у дітей з порушенням фібрилогенезу, які постійно мешкають у Харківському регіоні, ізольовані форми НДСТ на 72 % представлені ДЗП з боку серцево-судинної системи, на 24 % – ДЗП з боку травної системи та на 4 % – залученням до диспластичного процесу інших органів та систем організму дитини. Звертає на себе увагу той факт, що у прогресуванні диспластичного процесу до поєднаних форм суттєва роль належить розвитку патології з боку ШКТ, частота залучення якої у дітей збільшується у два рази – з 24,0 до 48,5 % ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що поєднані форми синдрому НДСТ у дітей Харківського регіону на 58,95 % представлені одночасним залученням серцево-судинної системи і ШКТ, на 8,2 % – сечовидільної і травної систем та на 4,5 % випадків – іншими варіантами поєданого залучення вісцеральних органів і травної системи у диспластичний процес.

При аналізі результатів розповсюдженості диспластичних проявів з боку травної системи у дітей з порушенням фібрилогенезу встановлено, що найбільш поширеними є малі аномалії розвитку (МАР) жовчного міхура (78,6 %), при цьому структурні МАР (перетинки) зустрічаються частіше, ніж МАР форми жовчного міхура (71,8 та 54,8 % відповідно, $p < 0,005$). У 21,6 % дітей діагностували поєднання структурних МАР і МАР форми жовчного міхура. Друге місце серед найбільш поширених диспластичних проявів з боку ШКТ займає доліхосигма, яка зустрічається у 41,2 % дітей з порушенням фібрилогенезу. Третє місце займають рефлюкси, а саме: гастроєзофагеальний (24,6 %) і дуоденогастральний (16,4 %). З частотою залучення до диспластичного процесу не більше 10 % у дітей з порушенням фібрилогенезу виявляються птози органів ШКТ, дискінезія органів травлення, неспроможність сфінктерів, грижі стравохідного отвору діафрагми. Дивертикули стравоходу діагностували лише у 3,2 % обстежених дітей.

З метою визначення фенотипічних маркерів диспластичного ураження ШКТ проведено аналіз частоти зустрічальності головних рис дисморфогенезу СТ та стигм дизембріогенезу. У 30,6 % дітей виявлено від 4 до 6 стигм дисморфогенезу СТ, 69,4 % дітей мають більше 6 стигм і/або ознак дисплазії СТ. Найбільш поширеними проявами дисморфогенезу СТ у дітей є астенична статура – (72,4±4,1) %, деформація вухної раковини і/або завитка, прирощена мочка вуха – (63,9±2,5) %, готичне піднебіння – (61,8±3,6) %, епікантус – (44,2±2,1) % (табл. 1).

При аналізі взаємозв'язку найпоширеніших фенотипічних ознак НДСТ у дітей і МАР органів травлення та ДЗП з боку ШКТ достовірно встановлено, що перше місце за впливом займає астенична конституція (0,79; $p < 0,0001$), друге місце – гіпереластоз шкіри і гіпогнатія з однаковими коефіцієнтами впли-

Таблиця 1. Поширеність ознак дисморфогенезу сполучної тканини у дітей, %

Стигми дизембріогенезу і фенотипічні ознаки дисплазії сполучної тканини	Поширеність
Астенічна статура	72,4±4,1
Готичне піднебіння	61,8±3,6
Гіпереластоз або дряблість шкіри	22,5±2,4
Арахнодактилія	19,7±2,1
Другий палець довше четвертого	43,05±2,80
Деформація нижніх кінцівок	38,2±2,2
Опуклий пупок	24,60±1,75
Низьке зростання волосся на чолі, шиї	22,9±1,6
Стрії (не пов'язані з ожирінням або ендокринною патологією), рубці	14,2±1,4
Деформації вушної раковини / завитка	63,9±2,5
Роздвоєння підборіддя	17,4±1,4
Пігментація (невуси, веснянки, плями)	26,6±2,4
Сандальовидна щілина	33,30±2,45
Деформація черепа	9,7±0,6
Епікантус	44,2±2,1
Мікрогнатія	11,10±1,75
Макрогнатія	8,3±0,8
«Птахоподібне обличчя»	6,90±0,55
Доліхоцефалія	6,3±0,5

ву на вісцеральні прояви (0,68; $p < 0,0001$). Гіпермобільність суглобів з арахнодактилією посідає третє місце, що може бути зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями гіперрухливості суглобів у дитячому віці, і має однаковий загальний коефіцієнт впливу із сколіотичною поставою (0,64; $p < 0,0001$). Найменший взаємозв'язок встановлено з боку таких фенотипічних ознак, як деформація вушної раковини, плоскостопість та готичне піднебіння (табл. 2).

Таким чином, за показником сумарного коефіцієнта залежності вісцеральних проявів від рівня стигматії встановлено, що рівень стигматії є діагностично значущим щодо наявності МАР форми жовчного міхура (II). Найменшу залежність від рівня стигматії мають структурні МАР жовчного міхура (I) та гастроєзофагеальний рефлюкс (IV).

Стосовно астенічної конституції було встановлено, що ця диспластична ознака не тільки є маркером НДСТ, а і має своєрідний компенсаторний характер щодо формування ДЗП з боку органів травлення, зокрема таких, які знаходяться на межі з анатомо-фізіологічними особливостями дитячого віку (рефлюкси, доліхосигма та ін.).

Впливовий компенсаторний механізм прискорення темпів зростання проявляється у

розвитку гастроєзофагеального рефлюкса ($r = -0,797$; $p < 0,05$), клінічні прояви доліхосигми значно зменшуються за умови астенічної статури у дитини з НДСТ ($r = -0,926$; $p < 0,05$). При цьому компенсаторна дія астенічної конституції має більш суттєве значення у старшому шкільному віці, коли ризик розвитку даних патологічних станів найбільш вірогідний. Достовірно встановлено різноспрямований вплив астенічної статури у межах МАР жовчного міхура, який має позитивний зв'язок з перетинками жовчного міхура, тобто структурними МАР ($r = 0,750$), і негативний – у разі МАР форми жовчного міхура ($r = -0,662$). Даний факт пояснюється тим, що перш за все астенічна будова тіла повинна забезпечити максимально адекватний рівень функціонування органів і систем дитини з НДСТ, зокрема при наявності МАР органів.

Таким чином, з одного боку, астенічна статура, яка притаманна дітям з синдромом НДСТ, є своєрідним компенсаторним механізмом щодо зменшення окремих проявів МАР вісцеральних органів, особливо тих, що знаходяться на межі з анатомо-фізіологічними особливостями зростаючого організму дитини. Проте, з іншого боку, астенічна конституція також є ознакою структурно-функціональних порушень колагену та його скла-

Таблиця 2. Взаємозв'язок фенотипічних ознак і диспластико залежної патології шлунково-кишкового тракту у дітей із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Фенотипічна ознака	I	II	III	IV	KB _Ф	ρ _с
Сколіотична постава	0,77	0,66	0,57	0,89	0,64	3
Сколіоз	0,43	0,63	0,87	0,54	0,58	6
Кулеподібна деформація груднини	0,41	0,72	0,48	0,25	0,59	5
Воронкоподібна деформація груднини	0,91	0,18	0,13	0,38	0,49	9
Готичне піднебіння	0,12	0,86	0,43	0,24	0,47	10
Симптом «цигаркового паперу»	0,65	0,41	0,69	0,51	0,61	4
Наявність невусів, плям	0,47	0,71	0,18	0,68	0,55	7
Епікантус	0,45	0,90	0,61	0,65	0,59	5
Плоскостопість	0,89	0,49	0,15	0,32	0,46	11
Сандальовидна щілина	0,62	0,58	0,20	0,10	0,53	8
Гіпермобільність суглобів з арахнодактилією	0,20	0,60	0,72	0,60	0,64	3
Порушення зору	0,56	0,42	0,69	0,20	0,53	8
Порушення прикусу та росту зубів	0,66	0,51	0,57	0,94	0,58	6
Гіпереластоз шкіри	0,63	0,68	0,94	0,27	0,68	2
Гіпогнатія	0,96	0,42	0,83	0,51	0,68	2
Деформації вушної раковини	0,46	0,67	0,53	0,10	0,43	12
Астенічна конституція	0,80	0,60	0,75	0,93	0,79	1
ΣФ _с	9,99	10,04	9,34	8,11	0,58	
ρ _с	VI	V	VII	VIII		9,85

Примітка. I – структурні МАР жовчного міхура; II – МАР форми жовчного міхура; III – доліхосигма; IV – гастроєзофагеальний рефлюкс. Ф_с – сумарний коефіцієнт залежності вісцеральних проявів від фенотипічного фактора; KB_Ф – коефіцієнт впливу фенотипічного фактора; ρ_с – рангове місце фенотипічного фактора; ρ_с – рангове місце вісцеральних проявів.

дової – еластину і, відповідно, виражена астенічна будова тіла може бути своєрідним маркером ступеня вираженості порушень фібрилогенезу.

Висновки

1. У прогресуванні диспластичного процесу суттєва роль належить розвитку патології з боку травної системи, частота залучення якої у дітей збільшується у два рази – з 24,0 до 48,5 %.

2. Найбільш поширеними диспластичними проявами з боку травної системи у дітей з порушенням фібрилогенезу є малі аномалії розвитку жовчного міхура (78,6 %), доліхосигма (41,2 %) та рефлюкси (40,0 %). Найменш поширеними диспластичними проявами з боку травної системи є птози органів шлунково-кишкового тракту, дискінезія органів травлення, неспроможність сфінктерів, грижі стравохідного отвору діафрагми (до 10 %), дивертикули стравоходу (3,2 %).

3. За показником сумарного коефіцієнта залежності вісцеральних проявів від рівня стигмації встановлено, що рівень стигмації є діагностично значущим щодо наявності аномалії розвитку форми жовчного міхура, найменший зв'язок мають перетинки жовчного міхура та гастроєзофагеальний рефлюкс.

4. Астенічна статура у дітей з синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини є своєрідним компенсаторним механізмом щодо зменшення окремих диспластичних проявів з боку органів травлення, а саме: у розвитку гастроєзофагеального рефлюкса ($r=-0,797$), доліхосигми ($r=-0,926$), перетинок жовчного міхура ($r=0,750$), проте саме збільшення зростання має негативний вплив у разі аномалій форми жовчного міхура ($r=-0,662$).

Перспективи подальших досліджень.

Результати дослідження, зокрема взаємозв'язок фенотипічних ознак дисморфогенезу

сполучної тканини та диспластичного ураження органів травлення, дають можливість розробити комплекс превентивних заходів щодо профілактики залучення шлунково-киш-

кового тракту до патологічного процесу та дозволить попередити хронізацію патології, що є пріоритетним напрямком подальших досліджень.

Список літератури

1. Сорокман Т. В. Епідеміологія та структура дисплазій сполучної тканини в дітей / Т. В. Сорокман, І. В. Ластівка // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16). – С. 57–61.
2. Популяційний ризик виникнення порушень фібрилогенезу у дітей / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна, Ю. В. Сороколат, К. Г. Коліушко // Експерим. і клін. медицина. – 2013. – № 1 (58). – С. 131–135.
3. Макарова Л. П. Актуальные проблемы формирования здоровья школьников / Л. П. Макарова, А. В. Соловьёв, Л. И. Сыромятникова // Молодой ученый. – 2013. – № 12. – С. 494–496.
4. Фролова Т. В. Результати незалежного популяційного моніторингу сучасного стану здоров'я дітей Харківського регіону / Т. В. Фролова, О. В. Охупкіна // Problems and ways of modern public health development : XVI Internat. Scientific and Practical Conference, 21–26 Dec. 2011, London–Kiev. – London, 2012. – P. 102–104.
5. Пересипкіна Т. В. Динаміка стану здоров'я підлітків України / Т. В. Пересипкіна // Здоровье ребенка. – 2014. – № 1 (52). – С. 12–15.
6. Steinmann B. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects / B. Steinmann, P. M. Royce, A. Superti-Furga. – New York, 2013. – P. 351–407.
7. Гнусаев С. Ф. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / С. Ф. Гнусаев // Педиатрия, журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 10–15.

А.В. Атаманова

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФИБРИЛЛОГЕНЕЗА: ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ

В работе освещены особенности вовлечения пищеварительной системы в диспластический процесс. Установлено, что в прогрессировании диспластического процесса существенная роль принадлежит развитию патологии со стороны пищеварительной системы, частота вовлечения которой у детей увеличивается в два раза – с 24,0 до 48,5 %. Наиболее распространенными диспластическими проявлениями со стороны пищеварительной системы у детей с нарушением фибриллогенеза являются аномалии развития желчного пузыря (78,6 %), долихосигма (41,2 %) и рефлюксы (40,0 %). Значимыми фенотипическими маркерами поражения желудочно-кишечного тракта у детей с нарушением фибриллогенеза являются астеническая конституция, гиперэластоз кожи, гипогнагия, гипермобильность суставов и арахнодактилия. При этом астеническое телосложение у детей с нарушением фибриллогенеза является своеобразным компенсаторным механизмом по уменьшению диспластических проявлений со стороны органов пищеварения, а именно: в развитии гастроэзофагеального рефлюкса ($r=-0,797$), долихосигмы ($r=-0,926$), перегородок желчного пузыря ($r=0,750$). Полученные результаты дают возможность разработать комплекс превентивных мер по профилактике вовлечения органов пищеварения в патологический процесс у пациентов этой группы.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, патология желудочно-кишечного тракта.

О.У. Atamanova

THE PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN WITH VIOLATION OF FIBRILLOGENESIS: FEATURES OF FORMATION AND COURSE

The work highlighted the features of involving the digestive system in the dysplastic process. It was established, that in the progression of dysplastic process in children the significant role belongs to the development of the pathology of the digestive system, the rate of which increased in two times – from 24.0 to 48.5 %. The most common dysplastic manifestations of the digestive system in children with impaired fibrillogenesis disorders were: malformations of the gallbladder (78.6 %), dolichosigma (41.2 %), refluxes

(40.0 %). Significant phenotypic markers of the gastrointestinal tract in children with fibrillogenesis disorders are: asthenic constitution, skin hyperelastosis, hypognathia, joint hypermobility, arachnodactyly. This asthenic constitution of children in violation of fibrillogenesis is a kind of compensatory mechanism concerning of the reduction of dysplastic manifestations of the digestive system, as in the development of gastroesophageal reflux ($r=-0,797$), dolichosigma ($r=-0,926$), partition walls of the gallbladder ($r=0,750$). The results serve to design a complex of preventive measures on the prevention of digestive system involvement in the pathological process in this group of patients.

Keywords: *children, connective tissue dysplasia, pathology of the gastrointestinal tract.*

Поступила 16.03.16

УДК 616.24-002-078-053.4/.5-055.1/.3-056.2:613.73:612.017.1

О.С. Бородіна

Харківський національний медичний університет

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Досліджено вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α в сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, з різним рівнем фізичного розвитку. За допомогою багатофакторного аналізу встановлено підвищення рівня ІЛ-1 у пацієнтів чоловічої статі з середнім рівнем фізичного розвитку і хлопчиків, що мають дефіцит маси тіла, а також у дівчаток, що мають надлишкову масу тіла. Показано, що активність бронхолегеневого запального процесу при підвищенні рівня ІЛ-4 менш виражена у дівчаток з дефіцитом маси тіла, хворих на негоспітальну пневмонію, ніж у хлопчиків аналогічної групи. Отримані результати доводять необхідність активізації подальшого вивчення імунорегуляторних механізмів у відповідь на запальний процес бронхолегеневого дерева залежно від рівня фізичного розвитку дитини, хворої на негоспітальну неускладнену пневмонію, і розробки інформативних способів прогнозування перебігу захворювання.

Ключові слова: фізичний розвиток дітей, негоспітальна пневмонія, цитокіни.

Відомо, що в багатьох країнах світу пневмонія є однією з головних причин смертності дітей у віці до 5 років життя [1]. Саме тому, незважаючи на численні дослідження, що проводяться науковцями, вивчення чинників ризику несприятливого перебігу пневмонії, аналіз стану захворюваності, своєчасного та правильного поставлення діагнозу, адекватного призначення лікування залишається актуальним для педіатрів, пульмонологів та лікарів сімейної практики.

За даними чл.-кор. НАМН України, проф. О.П. Волосовця, суттєвий вплив на перебіг соматичної патології в дітей різного віку справляє рівень фізичного розвитку дитини. Отже, порушення формування гармонійного фізичного розвитку може стати серйозним чинником, що впливає на стан здоров'я дитячої популяції в цілому [2].

Окрім цього останнім часом значно підвищився інтерес до вивчення впливу сано-генезу щодо відповіді організму дитини на дію бактеріальних агентів. Становлення таких процесів відбувається по-різному і детерміну-

ється як ендогенними, так і екзогенними факторами. Так, інтерлейкіни є характерними маркерами запального процесу, його настання або ефективності лікування [3–6]. Проте ще й досі немає чітких даних щодо особливостей перебігу гострого запального процесу легень та імунологічної відповіді дитячого організму залежно від рівня фізичного розвитку (ФР) дитини, що й зумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження – вивчення особливостей імунної відповіді на запальний процес у пацієнтів дитячого віку, які хворіють на гостру негоспітальну пневмонію та мають різний рівень фізичного розвитку.

Матеріал і методи. Обстежено 171 дитину віком від 3 до 14 років з діагнозом негоспітальна неускладнена пневмонія (ННП), з яких 53,22 % – дівчатка і 46,78 % – хлопчики. Групу контролю становили 20 умовно здорових дітей такого самого віку з середнім рівнем фізичного розвитку.

Для верифікації діагнозу ННП використано клінічні, рентгенологічні, біохімічні,

© О.С. Бородіна, 2016

мікроскопічні та мікробіологічні методи дослідження згідно з протоколом обстеження дітей за наказом МОЗ України від 13.01.05 № 18 «Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» [7].

Рівень ФР дітей віком від 2 до 5 років оцінювали за показником індексу маси тіла (ІМТ) та згідно з наказом МОЗ України від 20.03.08 № 149 «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [8]. Рівень ФР дітей віком від 5 до 19 років оцінювали за показником ІМТ та згідно з наказом МОЗ України від 13.09.13 № 802 «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 і European Childhood Obesity Group, 2007) [9].

З урахуванням рівня фізичного розвитку всі діти основної групи були розподілені таким чином: 1-а групу становили 26 дітей віком 3–7 років, 1-б – 24 дитини віком 7–14 років з надлишковою масою тіла (НМТ); 2-а групу – 28 дітей віком 3–7 років та 2-б групу – 22 дитини 7–14 років з дефіцитом маси тіла (ДМТ); 3-а групу – 26 дітей віком 3–7 років та 3-б – 25 дітей 7–14 років із середніми показниками фізичного розвитку (СПФР).

Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α) у сироватці крові визначали в гострий період захворювання (на 3-тю–4-ту добу від початку) методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті «BioTek» ELx800 (США, 2012) і стандартних наборів реагентів: «ІФА-TNF-ALPHA»; «ІФА-IL-4» та «ІФА-IL-1 β » (ООО «Цитокин», м. Санкт-Петербург).

Для статистичного аналізу результатів дослідження порівнювали середні значення за допомогою параметричних методів (t-критерію Ст'юдента) за умов нормального розподілу даних та непараметричних методів (U-критерію Манна-Уїтні). Результати, отримані при дослідженні, з метою оптимізації математичної обробки були введені до бази даних, побудованої за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel (2010). Для статистичного та інформаційного аналізу застосовували статистичні пакети прикладних програм «Stadia-6» (серійний номер ліцензійного паспорта

1218 від 24 травня 2000 р., Версія «Проф») «Excel for Windows» і «STATISTICA 6.0 для Windows». Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS for WINDOWS 9.0 [10, 11].

Дослідження проводили відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.86), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.86), закону України «Про лікарські засоби» (1996, ст. 7, 8, 12), принципів ICH GCP (2008), GLP (2002), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України від 12.07.12 № 523 та від 03.08.12 № 616.

Результати та їх обговорення. Проаналізувавши результати дослідження цитокінів у дітей з ННП, ми встановили, що рівень прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ФНП- α) вищий, ніж у дітей контрольної групи, в середньому на (23,5 \pm 6,8) %, тоді як рівень протизапального інтерлейкіну (ІЛ-4) вищий у середньому на (40,2 \pm 7,1) % та залежить від рівня ФР дитини.

Порівнявши рівень ІЛ-1 у дітей з різним рівнем ФР, ми виявили, що середні значення ІЛ-1 у дітей із СПФР становили (34,90 \pm 4,23) пкг/мл, у дітей з ДМТ мало місце збільшення його рівня до (48,47 \pm 5,73) пкг/мл ($p > 0,05$), у пацієнтів з НМТ – достовірне збільшення в 1,4 рази ($p < 0,05$) до (50,07 \pm 6,04) пкг/мл порівняно з показником у хворих з СПФР. Між показниками хворих з ДМТ і НМТ достовірних відмінностей не встановлено ($p > 0,05$), табл. 1.

При аналізі показників рівня ІЛ-1 виявлено гендерні особливості підвищення рівня цитокіну у дітей з різним рівнем ФР. Так, у групі з ДМТ підвищення рівня цитокіну характерно для хлопчиків [(50,0 \pm 1,9) %], тоді як у дівчаток підвищення рівня цього показника не відмічалось (0 %; $p < 0,001$). Подібна закономірність характерна і для хворих з СПФР: у хлопчиків підвищення рівня ІЛ-1 мало місце у (21,4 \pm 1,7) % і не притаманне для дівчаток (0 %; $p < 0,05$).

Таблиця 1. Розподіл дітей по групах з підвищеним рівнем ІЛ-1 залежно від статі та рівня фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Хлопчики	18	9	50,0±1,9	18	2	11,1±1,2 [#]	14	3	21,4±1,7*
Дівчатка	22	0	0 p<0,001	23	8	34,80±4,21 [@] p<0,05	9	0	0 [^] p<0,05

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні з показником: p – хлопчиків і дівчаток; при ДМТ: * p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001; при НМТ: ^ p<0,01.

Інша закономірність встановлена для хворих з НМТ: частота підвищення вмісту цитокінів у дівчаток [(34,80±4,21) %; p<0,05] у 3,3 разу перевищувала таку у хлопчиків [(11,1±1,2) %; p<0,05]. Отримані дані свідчать про суттєві гендерні відмінності метаболізму ІЛ-1 у відповідь на запальний процес у легенях і залежать від рівня фізичного розвитку.

Привертає на себе увагу той факт, що середній рівень ІЛ-1 у всіх групах не перевищував 50 пкг/мл, проте у (14,5±2,7) % хворих відмічалось його збільшення (рис. 1). Так,

НМТ у (56,1±4,7) %, у пацієнтів групи з ДМТ – у (47,5±3,2) %. Збільшення цього показника у дітей із СПФР визначено у (39,1±2,7) % хворих дітей на ННП. Достовірних відмінностей між групами виявлено не було (p>0,05).

При аналізі результатів дослідження у хворих на ННП з підвищеним рівнем ФНП-α залежно від статі (табл. 2) достовірних відмінностей встановлено не було (p>0,05), що вказує на те, що стать хворих не впливає на метаболізм даного цитокіну.

У дітей, хворих на ННП, максимальне збільшення вмісту ІЛ-4 у крові (рис. 1) спосте-

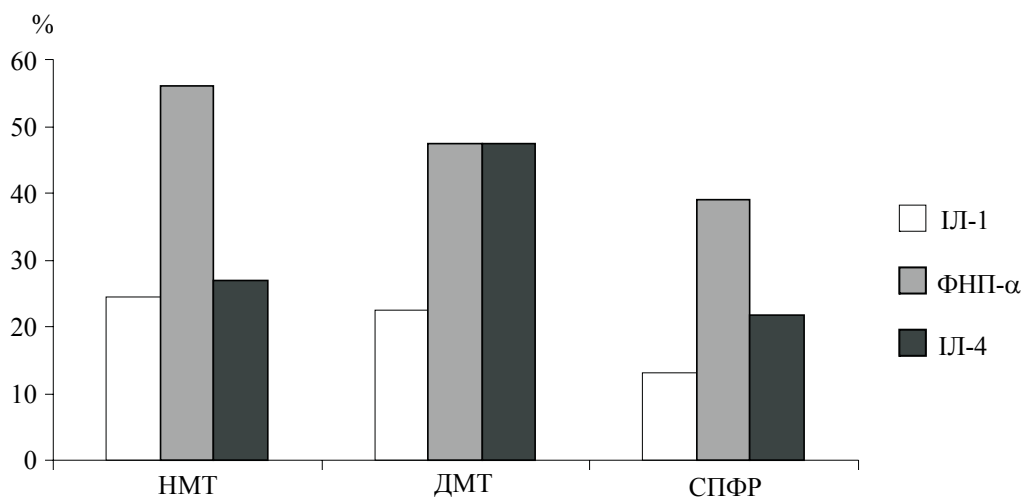


Рис. 1. Розподіл хворих зі збільшенням рівня цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП-α) залежно від рівня фізичного розвитку

підвищення рівня цитокіну залежно від рівня ФР виявлено у (24,4±2,9) % хворих дітей з НМТ, у (22,5±2,2) % з ДМТ і лише у (13,0±2,1) % відмічено збільшення рівня ІЛ-1 у крові дітей з СПФР. Проте достовірних відмінностей між групами не встановлено (p>0,05).

При аналізі результатів дослідження хворих на ННП дітей з підвищеним рівнем ФНП-α встановлено (рис. 1), що збільшення вмісту цитокінів мало місце в групі хворих з

рігасться в групі хворих з ДМТ [(47,5±3,2) %]. У хворих з НМТ збільшення ІЛ-4 виявляється достовірно менше (в 1,7 разу; p<0,05), у (26,8±2,2) % хворих, проте підвищений рівень цитокіну в групі хворих з СПФР виявляється у (21,7±1,9) %, що у 2,2 разу менше (p<0,01), ніж у хворих з ДМТ, та у 1,2 разу менше, ніж у дітей з НМТ. Щодо хворих з НМТ ці відмінності виступають лише як тенденція (p>0,05).

Таблиця 2. Розподіл хворих дітей по групах з підвищеним рівнем ФНП- α залежно від статі та рівня фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Хлопчики	18	10	55,6 \pm 4,6	18	10	55,6 \pm 4,6	14	5	35,7 \pm 2,6
Дівчатка	22	0	40,9 \pm 3,7 p>0,05	23	13	56,5 \pm 5,1 p>0,05	9	4	44,4 \pm 3,5 p>0,05

Примітка. p – достовірна різниця при порівнянні показника хлопчиків і дівчаток.

При аналізі підвищеного рівня ІЛ-4 встановлено (табл. 3), що достовірні гендерні відмінності мають місце лише в групі з ДМТ: частота збільшення вмісту ІЛ-4 у хлопчиків [(72,2 \pm 8,2) %] у 2,6 разу більше (p<0,001), ніж у дівчаток.

Порівнявши показники окремих про- та протизапальних цитокінів (табл. 4), ми встановили, що при запальних процесах поряд з підвищенням продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α) відбувається компенсаторне збільшення їх контрагентів, тобто протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-4. Важливим є врахування балансу цих двох систем регуляторів запального процесу. З цією метою проаналізовано комплексний показник, що відображає співвідношення про- і протизапальних цитокінів ІЛ-4/ІЛ-1 і ФНП- α (рис. 2).

У хворих з ДМТ і НМТ криві різко асиметричні із зсувом вліво з модою, відповідною діапазону $\leq 0,60$, що свідчить про дефіцит протизапальних систем регуляції запалення і наявність дисбалансу регуляторів запалення на користь переважання прозапальних факторів.

Таблиця 3. Розподіл хворих дітей по групах з підвищеним рівнем ІЛ-4 залежно від статі та фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Хлопчики	18	13	72,2 \pm 8,2	18	6	33,3 \pm 3,2*	14	2	14,3 \pm 1,7#
Дівчатка	22	6	27,7 \pm 2,3 p<0,05	23	5	21,7 \pm 2,2 p>0,05	9	3	33,3 \pm 3,1 p<0,05

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні показника: p – хлопчиків і дівчаток; при ДМТ: * p<0,05; # p<0,01.

Таблиця 4. Розподіл хворих дітей по групах з вираженим дисбалансом про- і протизапальних цитокінів залежно від статі та фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Хлопчики	18	11	61,1	18	9	50,0	9	3	33,3
Дівчатка	22	2	27,3 p<0,05	23	9	39,1 p>0,05	14	1	19,2 p>0,05

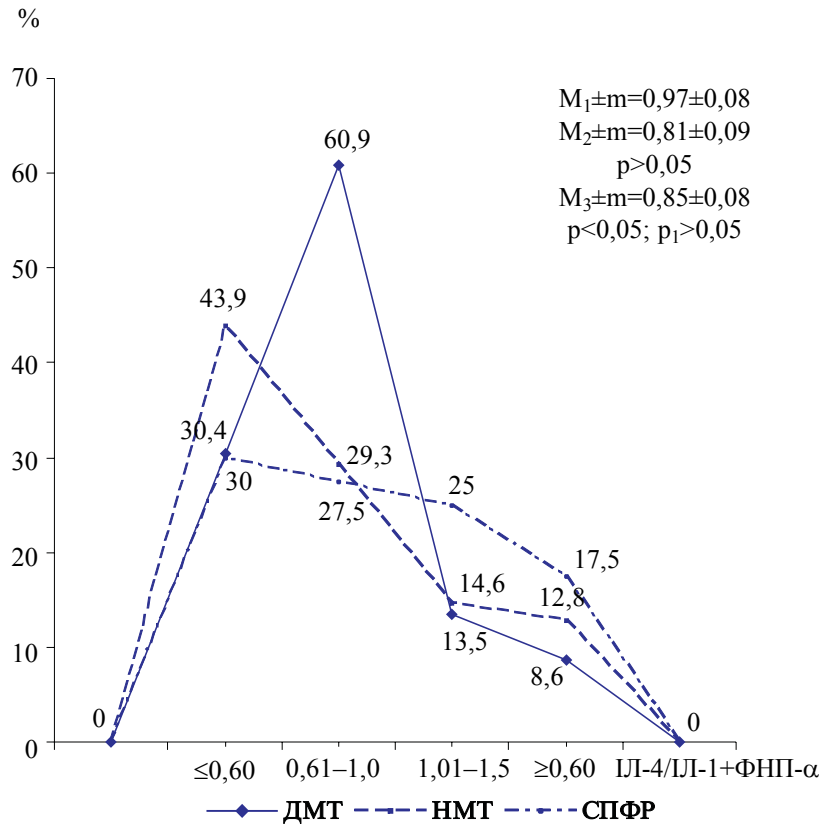


Рис. 2. Профілі розподілу значень ІЛ-4/ІЛ-1 + ФНП- α по групах: M_1 – СПФР; M_2 – НМТ; M_3 – ДМТ; p – достовірна різниця відносно показника при СПФР; p_1 – при НМТ

Таким чином, у дітей, хворих на ННП, відбувається підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α) з найбільшим значенням рівня ІЛ-1 у дівчаток у групі з ДМТ та НМТ. У свою чергу, це дозволяє розглядати дівчаток з відхиленнями рівня ФР у той чи інший бік як групу ризику щодо тяжкого перебігу ННП. Підвищення рівня протизапального цитокіну (ІЛ-4) у хлопчиків з ДМТ свідчить про адекватні компенсаторні механізми при ННП.

Висновки

1. У дітей, хворих на неускладнену негоспітальну пневмонію, в гострий період захворювання відбувається підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α).

2. Характерне збільшення рівня ІЛ-1 у сироватці крові у пацієнтів, хворих на неускладнену негоспітальну пневмонію, віком від 3 до 14 років відмічалось у хлопчиків з дефіцитом маси тіла і середнім рівнем фізич-

ного розвитку та у дівчаток з надлишковою масою тіла.

3. У дітей, хворих на неускладнену негоспітальну пневмонію, в гострий період захворювання відмінностей у ступені підвищення рівня прозапального цитокіну ФНП- α залежно від рівня фізичного розвитку та статі не встановлено.

4. На тлі підвищення рівня ІЛ-4 активність запального процесу була значно нижча (у 2,6 разу) у дівчаток, хворих на негоспітальну пневмонію, з дефіцитом маси тіла, ніж у хлопчиків відповідної групи ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень.

Результати дослідження свідчать про необхідність активізації подальшого вивчення проблеми імунорегуляторних механізмів у відповідь на запальний процес легень залежно від рівня фізичного розвитку дитини, хворої на негоспітальну неускладнену пневмонію, та розробки інформативних способів прогнозування перебігу захворювання.

Список літератури

1. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2015 г.). – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
2. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, М. Т. Макуха, А. В. Купкіна // Здоровье ребенка. – 2015. – № 8. – С. 51–55.
3. Вплив харчування на стан здоров'я дітей раннього віку / С. Л. Няньковський, О. С. Івахненко, Д. О. Добрянський, О. Г. Шадрин // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8 (35). – С. 30–34.
4. *Fordyce C. B.* Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain: clinical implications from SCOT-HEART and PROMISE / С. В. Fordyce, D. E. Newby, P. S. Douglas // J. Amer. College of Cardiology. – 2016. – Т. 67, № 7. – С. 843–852.
5. *Agnelli G.* Acute pulmonary embolism / G. Agnelli, C. Becattini // N. Engl. J. Med. – 2010. – V. 363. – P. 266–274.
6. *Острополец С. О.* Проблема саногенеза в педиатрии / С. С. Острополец // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1 (1). – С. 30–34.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» : Наказ МОЗ України від 13.01.05 № 18 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
8. Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років : Наказ МОЗ України від 20.03.08 № 149 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
9. Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку : Наказ МОЗ України від 13.09.13 № 802 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
10. Наглядная статистика в медицине / под ред. А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 144 с.
11. *Леонов В. П.* Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. П. Леонов. – Режим доступа : http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm.–2012.

О.С. Бородина**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

Исследовано содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотке крови детей, больных негоспитальной неосложненной пневмонией, с разным уровнем физического развития. С помощью многофакторного анализа установлено повышение уровня ИЛ-1 у пациентов мужского пола со средним уровнем физического развития и мальчиков, имеющих дефицит массы тела, а также у девочек, имеющих избыточную массу тела. Показано, что активность бронхолегочного воспалительного процесса при повышении уровня ИЛ-4 менее выражена у девочек с дефицитом массы тела, больных негоспитальной пневмонией, чем у мальчиков аналогичной группы. Полученные результаты доказывают необходимость активизации дальнейшего изучения иммунорегуляторных механизмов в ответ на воспалительный процесс бронхолегочного дерева в зависимости от уровня физического развития ребенка, больного негоспитальной неосложненной пневмонией, и разработки информативных способов прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: физическое развитие детей, негоспитальная пневмония, цитокины.

О.С. Borodina**GENDER PECULIARITIES OF THE CYTOKINES LEVEL DEPENDING ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN SUFFERING FROM COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

The serum cytokines IL-1 β , IL-4 and TNF- α level has been studied in children with community-acquired noncomplicated pneumonia and different physical development. On the basis of multivariate analysis data, increase in IL-1 β was determined in male patients with typical physical development and underweight male pediatric patients as well as in overweight female pediatric patients. It is shown, that

activity of bronchopulmonary inflammatory process at increase in IL-4 level was less evident in underweight girls with community-acquired pneumonia than in boys of the same group. These data proved the need for intensification of further research of immunoregulatory mechanisms in response to inflammatory process of bronchopulmonary apparatus depending on the level of physical development in pediatric patient with community-acquired noncomplicated pneumonia as well as development of informative forecasting methods regarding the course of disease.

Keywords: *physical development of children, community-acquired pneumonia, cytokines.*

Поступила 28.01.16

UDC 616.514-021.5-053.2-02:613.5:628.511.1

O.V. Shmulich

Kharkov National Medical University

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE SIGNIFICANCE OF DOMESTIC AEROALLERGENS IN THE ETIOLOGY OF ACUTE ALLERGOSIS, URTICARIA IN CHILDREN

By the method of prick-test we observed 333 children aged from 4 to 18 years during the period of stable remission after acute allergosis, urticaria. The findings of the study suggest *Allergenium e pulvere domesticum e Dermatophagoides farinae* is dominating. It is recommended to use this trigger for specific immunotherapy at recidivous urticaria.

Keywords: *acute allergosis, urticaria, children, aeroallergens.*

One of the leading causes of acute allergosis, urticaria at children is sensitizing to different domestic aeroallergens [1–3]. Most authors [4–6] noted that allergenic aggressiveness of the house dust depends primarily on the number and kinds of mites inhabiting there, which belong, generally, to allergens from house dust (*Allergenium e pulvere domesticum*), allergens from house dust enriched by *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Allergenium e pulvere domesticum e Dermatophagoides pteronyssinus*), allergens from house dust enriched by *Dermatophagoides farinae* (*Allergenium e pulvere domesticum e Dermatophagoides farinae*), allergens from house dust enriched by *Acarus siro* (*Allergenium e pulvere domesticum ex Acarus siro*). Besides, domestic allergens include *Allergenium e pulvere bibliothecae*, *Allergenium e pluma pulvini*, and *Allergenium e Daphnia magna*.

We set the problem to make a comparative assessment of the significance of domestic aeroallergens in etiologic spectrum of acute allergosis and urticaria at children by prick-test in the period of stable remission of the disease.

Materials and Methods. The objective of the study was the comparative assessment of the significance of domestic aeroallergens in etiology of acute allergosis, urticaria at children. We observed 333 children aged from 4 to 18 with acute allergosis, urticaria. The research implemented in regional children's allergy center

based in Kharkov Regional Children's Clinical Hospital № 1.

Skin testing with allergens has been a valuable method of an allergy testing [6]. The objective of tests is confirming the role of allergens in the development of the disease, which suggestive of hypersensitivity according to anamnesis. This highly sensitive method enabling to determine specific sensitization by percutaneous allergen injecting and evaluation of the magnitude and nature of the edema or inflammatory reaction. Testing can be performed using scratch test, injection test, prick test, and the intradermal test techniques. We have performed allergy prick testing.

The indications for skin testing with allergens were clinical anamnesis, the data of clinical and laboratory examinations.

Standard serial allergens containing 10,000 PNU/ml made of pollen, house dust, wool, food etc. were used for skin testing (producer LRS Immunolog, Vinnica). The principle of skin testing is based on the fact that the allergen applied to the skin interacts with Langerhans cells and macrophages. In case of sensitization, such interaction results in releasing of allergic mediators and in the development of the local allergic reaction.

Technique of the skin test with allergens. Prick testing has no age limits. Allergens, test control fluid (negative control), 0.01 % histamine

© O.V. Shmulich, 2016

solution (positive control) are used in compliance with aseptic guidelines. Skin tests are made on the internal surface of the forearm at (30±10) mm one from another.

Single drops (0.1 ml) of a standard water-salt allergen extract for diagnosis, of the test control fluid, and 0.01 % histamine solution each are applied using a sterile PET drop-dispensing bottle on the skin disinfected with 70° ethanol alcohol. The skin is pricked through the allergen, test control fluid and 0.01 % histamine solution drops with sterile disposable prick-testing lancets all the way to the lancet stop. The lancets are individual for each patient and for each preparation.

Assessment of the skin test results. The skin test results are assessed in 15 to 20 minutes (immediate reaction). The reaction is assessed according to the pattern in table 1 below. Skin reaction to histamine should be positive, in case of negative reaction allergen test should be made. Skin reaction to test control fluid should be negative, in case of positive reaction the allergen tests should be considered [7].

Table 1. Skin test assessment pattern

Allergic reaction types	Prick testing	
	papule size, mm	legend
Negative	0	-
Slightly positive	1-2	+
Positive	3-7	++
Strong positive	8-12	+++
Hyperergic	13 and over	++++

We analyzed the test results by the degree of manifestation of skin reaction to the specific allergen to determine the most probable allergens in case of onset or exacerbation of acute allergosis, urticaria in children. The range of allergic reactions from ++ to ++++ was considered causally significant in the etiologic spectrum of the disease.

The results of the observations are in table 2. According to the table 2, the number of children suffering from acute allergosis, urticaria, prevails significantly in prepubertal and pubertal periods.

The results of research (tables 3-6) demonstrate that in emergence of an acute allergosis,

Table 2. Allocation of patients depending on sex and age

Parameter	Age, years						Total
	4-8		9-12		13-18		
	boys	girls	boys	girls	boys	girls	
abs. % _p	n=37 11.1±1.7	n=36 10.8±1.7	n=51 15.3±1.9	n=62 18.6±2.1	n=69 20.7±2.2	n=78 23.4±2.3	333
p	p>0.05		p>0.05		p>0.05		
abs. % _p	n=73 21.9±2.2		n=113 33.9±2.5		n=147 44.1±2.7		
p	p(4-8)/(9-12)>0.05; p(4-8)/(13-18)<0.05; p(9-12)/(13-18)>0.05						

Table 3. Allergy reaction grade during testing of children suffering from acute allergosis, urticaria to domestic aeroallergens, absolute measures

Allergens	Allergy grade	Age, years					
		4-8		9-12		13-18	
		boys (n=37)	girls (n=36)	boys (n=51)	girls (n=62)	boys (n=69)	girls (n=78)
A.D. pteronissimus	+	2	2	2	5	7	10
	++	3	3	5	7	7	8
	+++	2	2	2	2	2	3
	++++	1	2	2	2	0	0
A.D. farina	+	13	1	7	5	19	20
	++	12	6	18	31	29	8
	+++	2	2	2	3	2	4
	++++	4	2	4	3	11	15

Table 3 continuation

Allergens	Allergy grade	Age, years					
		4-8		9-12		13-18	
		boys (n=37)	girls (n=36)	boys (n=51)	girls (n=62)	boys (n=69)	girls (n=78)
A.P. bibliothecae	+	3	3	4	6	9	10
	++	5	5	6	6	5	6
	+++	0	0	1	2	3	3
	++++	0	0	0	0	0	0
A.D. Acarus siro	+	2	2	3	5	9	10
	++	3	4	5	7	6	7
	+++	1	2	2	4	2	3
	++++	1	1	1	1	0	0
A.P. pulvini	+	2	2	3	8	6	11
	++	3	3	5	6	6	6
	+++	2	2	2	2	4	3
	++++	0	0	0	0	1	0
A. Daphnia magna	+	1	1	2	4	8	10
	++	2	2	5	7	7	8
	+++	3	2	3	3	2	2
	++++	2	2	2	2	2	1

Table 4. Allergy reaction rate during testing of children aged 4 to 8 years suffering from acute allergosis, urticaria to domestic aeroallergens, % ($p \pm s_p$)

Allergens	Allergy grade	Boys (n=37)	Girls (n=36)
A.D. pteronissimus	+	5.4±3.7	5.6±3.8
	++	8.1±4.5	8.3±4.6
	+++	5.4±3.7	5.6±3.8
	++++	2.7±2.6	5.6±3.8
A.D. farina	+	35.1±7.8	2.8±2.7
	++	32.4±7.7	16.7±6.2
	+++	5.4±3.7	5.6±3.8
	++++	10.8±5.1	5.6±3.8
A.P. bibliothecae	+	8.1±4.4	8.3±4.6
	++	13.5±5.6	13.9±5.7
	+++	0	0
	++++	0	0
A.D. Acarus siro	+	5.4±3.7	5.6±3.8
	++	8.1±4.5	11.1±5.2
	+++	2.7±2.7	5.6±3.8
	++++	2.7±2.7	2.8±2.7
A.P. pulvini	+	5.4±3.7	5.6±3.8
	++	8.1±4.5	8.3±4.6
	+++	5.4±3.7	5.6±3.8
	++++	0	0
A. Daphnia magna	+	2.7±2.7	2.8±2.7
	++	5.4±3.7	5.6±3.8
	+++	8.1±4.8	5.6±3.8
	++++	5.4±3.7	5.6±3.8

Table 5. Allergy reaction rate during testing of children aged 9 to 12 years suffering from acute allergosis, urticaria to domestic aeroallergens, % ($p \pm s_p$)

Allergens	Allergy grade	Boys (n=51)	Girls (n=62)
A.D. pteronissimus	+	3.9±2.7	8.1±3.5
	++	9.8±4.2	11.3±4.0
	+++	3.9±2.7	3.2±2.2
	++++	3.9±2.7	3.2±2.2
A.D. farina	+	13.7±4.8	8.1±3.5
	++	35.3±6.7	50.0±6.4
	+++	3.9±2.7	4.8±2.7
	++++	7.8±3.7	4.8±2.7
A.P. bibliothecae	+	7.8±3.8	9.7±3.7
	++	11.8±4.5	9.7±3.7
	+++	2.0±1.9	3.2±2.2
	++++	0	0
A.D. Acarus siro	+	5.9±3.3	8.1±3.5
	++	9.8±4.2	11.3±4.0
	+++	3.9±2.7	6.5±3.3
	++++	2.0±1.9	1.6±1.6
A.P. pulvini	+	5.9±3.3	12.9±4.3
	++	9.8±4.2	9.7±3.8
	+++	3.9±2.7	3.2±2.2
	++++	0	0
A. Daphnia magna	+	3.9±2.7	6.5±3.1
	++	9.8±4.2	11.3±4.0
	+++	5.9±3.3	4.8±2.7
	++++	3.9±2.7	3.2±2.2

Table 6. Allergy reaction rate during testing of children aged 13 to 18 year suffering from acute allergosis, urticaria to domestic aeroallergens, % ($p \pm s_p$)

Allergens	Allergy grade	Boys (n=69)	Girls (n=78)
A.D. pteronissimus	+	11.3±4.0	12.8±3.8
	++	11.3±4.0	10.3±3.4
	+++	3.2±2.2	3.8±2.2
	++++	0	0
A.D. farina	+	30.6±5.9	25.6±4.9
	++	46.8±6.3	10.3±3.4
	+++	3.2±2.2	5.1±2.4
	++++	17.7±4.8	19.2±4.5
A.P. bibliothecae	+	14.5±4.5	12.8±3.4
	++	8.1±3.5	7.7±3.0
	+++	4.8±2.7	3.8±2.2
	++++	0	0
A.D. Acarus siro	+	14.5±4.5	12.8±3.7
	++	9.7±3.7	9.0±3.2
	+++	3.2±2.2	3.8±2.2
	++++	0	0
A.P. pulvini	+	9.7±3.8	14.1±3.9
	++	9.7±3.8	7.7±3.0
	+++	6.5±3.1	3.8±2.2
	++++	1.6±1.6	0

Table 6 continuation

Allergens	Allergy grade	Boys (n=69)	Girls (n=78)
A. <i>Daphnia magna</i>	+	12.9±4.3	12.8±3.8
	++	11.3±4.0	10.3±3.4
	+++	3.2±2.2	2.6±1.8
	++++	3.2±2.2	1.3±1.2

urticaria at children among household allergens the dominating role is played by Allergen *e pulvere domesticum e Dermatophagoides Farinae*. The prick tests with the allergen have hyperergic severity. It is characterized for children of pubertal age and boys of 9–12 years. We have not revealed the other statistically significant quantitative and qualitative differences, by results of prick tests at children of both sexes. Other above-mentioned aeroallergens show single hyperergic reaction and they are inferior to allergen *Dermatophagoides Farinae* in terms of quantity. It is not excluded immediate allergic reaction and after the child's contact with the allergen of *Daphnia*, as there is a wide range of allergic reactions to skin prick tests of the + to ++++ in all age groups, however, such reactions are not numerous.

Thus, the findings of the study suggest that Allergen *e pulvere domesticum e Dermatophagoides farina* is the causally significant in emergence of an acute allergosis, urticaria among domestic aeroallergens. It is the most aggressive and can be the cause of an emergence or an exacerbation of the whole group of allergic diseases, including respiratory and dermato-allergic diseases at children. Therefore, considering the

References

1. Зайков С. В. Крапивница – актуальная проблема аллергологии и дерматологии / С. В. Зайков // *Новости медицины и фармации*. – 2009. – № 280. – С. 75–78.
2. Макеева Н. І. Визначення етіологічного спектра алергійних захворювань у дітей залежно від статі та віку номографічним методом : [методичні рекомендації / уклад. Н. І. Макеева, В. В. М'ясоєдов, Н. С. Тітова та ін.]. – К., 2013. – 43 с.
3. Зайков С. В. Возможности элиминационной терапии аллергических заболеваний / С. В. Зайков, А. П. Кришило // *Астма и аллергия*. – 2013. – № 1. – С. 23–31.
4. Пухлик В. М. Профилактика аллергических заболеваний, вызванных домашними аллергенами / В. М. Пухлик // *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология*. – 2009. – № 3 (22). – С. 57–60.
5. Невідкладні стани в педіатрії : навчальний посібник / [О. П. Волосовець, Ю. В. Марушко, О. В. Тяжка та ін.] ; за ред. О. П. Волосовця та Ю. В. Марушко. – Харків : Прапор, 2008. – 200 с.
6. Беш Л. В. Алергійний марш: перспективи профілактики і прогнозу / Л. В. Беш. – Львів : Каменярь, 2010. – 68 с.
7. Наказ МОЗ України від 05.03.10 № 197 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) медичних імунобіологічних препаратів». Неінфекційні алергени побутової групи. – Режим доступу : www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100305_197.html.

О.В. Шмуліч

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗНАЧУЩОСТІ АЕРОАЛЕРГЕНІВ ОСЕЛІ В ЕТІОЛОГІЇ ГОСТРОГО АЛЕРГОЗУ, КРОПИВ'ЯНКИ У ДІТЕЙ

Методом prick-тесту обстежено 333 дитини у віці від 4 до 18 років у період стійкої ремісії після перенесеного гострого алергозу, кропив'янки. Allergenum e pulvere domesticum e Dermatophagoides farinae визнаний домінуючим в етіологічному спектрі захворювання. Рекомендовано даний тригер використовувати для специфічної імунотерапії при рецидивуючій кропив'янці.

Ключові слова: гострий алергоз, кропив'янка, діти, аероалергени.

О.В. Шмулич

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ АЭРОАЛЛЕРГЕНОВ ЖИЛИЩА В ЭТИОЛОГИИ ОСТРОГО АЛЛЕРГОЗА, КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ

Методом prick-теста обследовано 333 ребенка в возрасте от 4 до 18 лет в период стойкой ремиссии после перенесенного острого аллергоза, крапивницы. Allergenum e pulvere domesticum e Dermatophagoides farinae признан доминирующим в этиологическом спектре заболевания. Рекомендовано данный триггер использовать для специфической иммунотерапии при рецидивирующей крапивнице.

Ключевые слова: острый аллергоз, крапивница, дети, аэроаллергены.

Поступила 10.03.16

ХІРУРГІЯ

УДК 616.137.83/.93-005.4-004.6-087

В.В. Бойко, В.О. Прасол, Б.В. Гільов, К.В. М'ясоєдов**Харківський національний медичний університет***Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна***ЗНАЧЕННЯ ЕНДАРТЕРЕКТОМІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК
З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ СУДИННОГО РУСЛА**

Проведено ретроспективний і проспективний аналіз хірургічного лікування 120 хворих з облітеруючими захворюваннями нижніх кінцівок, у тому числі з критичною ішемією нижніх кінцівок, з використанням ендартеректомії. Встановлено, що через $(1,0 \pm 0,2)$ року прохідність оперованих сегментів становила 95 % ($n=57$) в основній групі з ендартеректомією та 93 % ($n=56$) у групі без ендартеректомії. Разом з ендovasкулярними методиками ендартеректомія зберігає свою значущість, а її використання позитивно впливає на результат лікування хворих на критичну ішемію.

Ключові слова: ендартеректомія, критична ішемія, гібридні операції.

Ураження судинного русла у хворих з критичною ішемією відрізняються множинною анатомією і багаторівневістю. Мультифокальні атеросклеротичні зміни у даних хворих вимагають комплексного лікування як з боку вибору хірургічної тактики й обсягу оперативного втручання, так і з боку його поєднання з консервативною терапією. Операціями вибору для лікування даної патології до появи ендovasкулярних методик були ендартеректомія, шунтуючі операції та протезування. Нинішнє розмаїття сучасних методик, як ендovasкулярних, так і відкритих, дозволяє судинному хірургу максимально успішно підійти до лікування хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II дозволяє визначити показання до вибору методу оперативного втручання залежно від місця і протяжності ураження [1, 2]. У зв'язку з найчастіше множинними ураженнями судинного русла на перший план виходять комбіновані та гібридні операції [3, 4]. Проте, незважаючи на стрімкий прогрес і розробку но-

вітніх методик лікування, вдосконалення «класичних» (відкритих) методик втручання на артеріальному руслі, як і раніше, займає основне місце в хірургічній практиці. Однією з таких методик є ендартеректомія. Даний спосіб дезоблітерації судин використовується практично так само часто при кожній реконструктивній операції, як і судинний шов, якщо не як самостійна операція, то як доповнення до основного етапу реконструкції [5, 6]. При цьому не завжди даний вид операції відображається в протоколах операцій, що применшує роль ендартеректомії в лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок.

До ускладнень ендартеректомії і реконструктивних операцій у післяопераційному періоді відносять гіперплазію неоінтими, яка розвивається на ділянці артерії, що зазнала ендартеректомії, або поширюється із зон анастомозів, тромбози, емболії частками ендартеректомованих поверхонь артерій. Ризик розвитку цих ускладнень вимагає макси-

© В.В. Бойко, В.О. Прасол, Б.В. Гільов, К.В. М'ясоєдов, 2016

мально глибокої площини розшарування до адвентиції для запобігання можливого стенозу і рестенозу [7]. У зв'язку з цим у нашому дослідженні ми хотіли б приділити увагу актуальності даної методики в даний час у судинній хірургії.

Матеріал і методи. Нами проведено ретроспективне і проспективне дослідження хірургічного лікування 120 чоловік, які перебували на лікуванні у відділенні гострих захворювань судин ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМНУ з приводу хронічних облітеруючих артерій нижніх кінцівок, у тому числі з критичною ішемією нижніх кінцівок (ІІБ, ІІІ, ІV ступенів хронічної ішемії за Фонтейном – А.В. Покровським): у 33 % випадків мало місце оклюзійно-стенотичне ураження аорто-клубового сегмента, у 56 % – стегново-підколінного сегмента та у 61 % – дистального русла.

Усі хворі оперовані з приводу даної патології. Їм виконано відкриті оперативні втручання, а також гібридні операції із застосуванням ендартеректомії. Хворих розподілено на дві групи. При розподілі хворих на групи враховувалося, чи було хворим виконано ендартеректомію в ході операції. Основну групу становили 63 хворі з критичною ішемією нижніх кінцівок, у яких у ході операції застосовували ендартеректомію, групу порівняння – 57 осіб з критичною ішемією і ІІБ ступенем ішемії без ендартеректомії. У хворих мало місце багаторівневе ураження судинного русла, як аорто-клубового сегмента, так і дистального русла. При цьому згідно з класифікацією TASC II у хворих основної групи мали місце переважно ураження типів С і D в аорто-клубовому і стегново-підколінному сегментах, у той час як у групі порівняння найбільш поширеними були типи ураження В і С (табл. 1).

При ураженні аорто-клубового сегмента хворим виконували відкриті шунтуючі операції синтетичним протезом; при ураженні стегново-підколінного сегмента й прохідному

дистальному руслі – шунтуючі операції; гібридні операції виконували при необхідності втручання на дистальному руслі, ізольовані ендартеректомії – з глибокої артерії стегна та при ізольованих ураженнях загальної стегнової артерії. У дослідження включено хворих з розрахунку 1 операція на хворого (якщо у хворого мало місце двостороннє ураження, то враховувалася лише частка однієї кінцівки, тобто результат однієї операції / інтервенції на одній нижній кінцівці). У післяопераційному періоді всі хворі отримували гепаринотерапію протягом 7 днів, у подальшому переходили на антиагрегантну терапію. Хворі з такою супутньою патологією, як аневризми сегментів артерій і емболії, не ввійшли в дослідження. Катамнестичне дослідження проводилось протягом 1 року. Оцінювали тривалість роботи реконструкції, а також зміни стану хворого, як локальні, так і загальні, пов'язані з перебігом захворювання (критичною ішемією), з урахуванням довжини дезоблітерованої ділянки, а також матеріалу латки / протеза, який був використаний при виконанні реконструктивного етапу. Критерієм успішного оперативного лікування було відновлення магістрального кровотоку хоча б по одній артерії гомілки до стопи при наявності залишкового стенозу менш ніж 30 % згідно з даними кольорового триплексного сканування відразу після оперативного лікування і менше 50 % через рік.

Результати досліджень. Із загальної кількості операцій (n=120) нами виконано 110 відкритих і 10 гібридних. Середній вік хворих становив (66,0±12,2) року (діапазон 54–88 років). У дослідженні брали участь хворі обох статей: 68 % (n=81) становили чоловіки і 42 % (n=49) – жінки. 73 людини (61 %) хворіли на цукровий діабет, переважно другого типу.

Крім того, із супутніх патологій у хворих відмічалися артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, хронічна ішемія головного мозку та ниркова недостатність. Так, артеріальна гіпертензія мала

Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від характеристики уражених аорто-клубових і стегново-підколінних сегментів за TASC II (2008), %

Тип ураження	Основна група (n=63)	Група порівняння (n=57)
В	6	24
С	40	65
Д	54	11

місце у 73 % пацієнтів, інфаркт міокарда та/або гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі – у 33 %, хронічна ниркова недостатність – у 19 % (у тому числі на гемодіалізі знаходились 1,3 %) хворих. Палили 58 % пацієнтів.

У 72 із 120 хворих відмічався ІV ступінь ішемії (наявність некрозів), інші 33 хворі – з болями у спокої (ІІІ ступінь ішемії за Фонтейном – А.В. Покровським) і 15 осіб – зі ступенем ішемії ІІБ (табл. 2).

Таблиця 2. Характеристика хворих обстежених груп залежно від клінічних проявів, %

Ступінь ішемії за Фонтейном – А.В. Покровським	Основна група (n=63)	Група порівняння (n=57)
ІІБ	0	25
ІІІ	30	21
ІV	70	54

Найбільш часто хворим виконували стегново-підколінне шунтування – 52 випадки (з них з використанням аутовени – 29 випадків, синтетичний шунт – 14, комбінований шунт – 9), у тому числі й у контексті гібридних операцій відкритого етапу. На другому місці за частотою виконання – аорто-стегнове / біфеморальне шунтування синтетичним протезом – 30 випадків; 22 випадки стегново-дистального шунтування (9 випадків аутовеною, 13 – комбінованим протезом). Ізолювану

ендартеректомію виконано в 16 випадках із загальної стегнової артерії, гирла глибокої артерії стегна (14 випадків – аутовенозна латка, 2 – синтетична латка). Ендоваскулярний етап виконували з метою поліпшення шляхів відтоку саме на артеріях дистального русла. Гібридних втручань всього було 10 (7 – в основній групі і 3 – в групі порівняння), рис. 1.

Закономірним результатом отриманих статистичних даних є той факт, що найбільш часто ендартеректомію виконували в ділян-

ці стегново-підколінного сегмента і значно рідше – на клубовому сегменті і артеріях дистального русла, що пояснюється вразливістю артерій гомілки до даного виду операцій і більш частим ураженням біфуркації аорти і обох клубових артерій, ніж їхнє унілатеральне ураження.

При аналізі історій хвороб пацієнтів основної групи згадка про ендартеректомію в назвах операцій зустрічалася лише в 6 % від усіх виконаних та зазначених у тексті про-

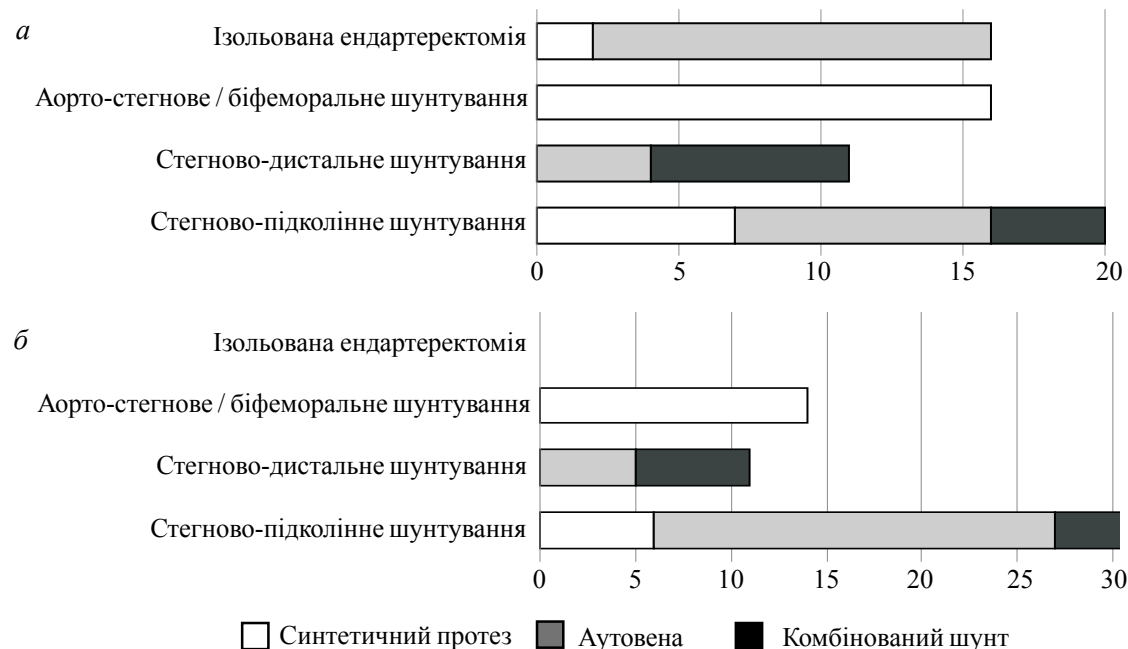


Рис. 1. Характеристика хворих залежно від виконаних операцій: а – основна група; б – група порівняння

токолів операцій, що, на наш погляд, викликано недооцінюванням даного виду оперативного втручання ангіохірургами.

В нашому дослідженні ми надавали перевагу відкритій ендартеректомії завдяки зручності у плані візуального контролю стенозуючого субстрату, що дозволяє максимально ретельно виконати дану операцію, а також мінімізації часу стискання оперованого сегмента.

У хворих з комбінованими і гібридними операціями ендартеректомію виконували в основному з місця накладення проксимального анастомозу для забезпечення адекватного припливу до дистального русла, рідше із зон накладення дистального анастомозу через виражений стеноз або оклюзію даного сегмента. Ми виконували ендартеректомію в максимально можливому обсязі до здорових ділянок артерій із зон біфуркацій і анастомозів до максимально можливих анатомічних зон. У групі порівняння даний метод дезоблітерації не застосовували через специфіку ураження судинного русла.

Середня довжина ендартеректомії, виконаної в стегново-підколінному сегменті, дорівнювала $(4,2 \pm 0,7)$ см, в підколінному сегменті – $(2,2 \pm 1,1)$ см, в аорто-клубовому сегменті – $(4,4 \pm 0,8)$ см.

Технічний і клінічний успіх у ранньому післяопераційному періоді було досягнуто в 97,5 % випадків ($n=117$) зі 120 хворих (3 хворим з основної групи виконана ампутація в ранньому післяопераційному періоді). При виписці у хворих визначали гомілково-плечовий індекс, який в обох групах підвищився в порівнянні з вихідним рівнем відповідно з $0,41 \pm 0,15$ до $0,81 \pm 0,26$ ($p=0,007$).

В ході лікування з ускладнень було відмічено гостру коронарну смерть (1 випадок) і гостре порушення мозкового кровообігу (1 випадок) в основній групі. Усі ускладнення, на наш погляд, не були пов'язані з виконаними методами оперативного лікування.

У термін спостереження 1 рік із 3 чоловік основної групи 2 хворим, які перенесли стегново-дистальне шунтування комбінованим протезом з ендартеректомією із загальної стегнової артерії, потрібна була ревізія дистального і проксимального анастомозів і тромбектомії. У цих випадках зростання

неоінтими в оперованих сегментах і шунтах становило 2,3 і 3,0 мм відповідно.

При цьому довжина виконаної ендартеректомії в обох випадках була більш ніж 4 см. В одному випадку хворому із стегново-підколінним шунтуванням аутовеною потрібна тромбектомія з перенакладанням дистального анастомозу і ендартеректомія з тібіо-перонеального стовбура. У даному випадку гіперплазії неоінтими не відмічалось, можна говорити про прогресування атеросклеротичного процесу.

Двом хворим групи порівняння із стегново-дистальним синтетичним і комбінованим протезом було потрібне повторне шунтування через гіперплазію неоінтими більше за 3,5 мм. Ще у 2 випадках виконано тромбектомію із стегново-підколінного аутовенозного шунта з ревізією зон анастомозів і виконанням ендартеректомії з проксимального сегмента.

Через $(1,0 \pm 0,2)$ року в основній групі збереження оперованої кінцівки протягом року становило 93,5 % (2 ампутації на рівні с/3 стегна і 2 – на рівні н/3), у групі порівняння кінцівку втратили 5 хворих (3 випадки – ампутація в середній третині стегна, 1 – на рівні н/3 стегна і 1 – на рівні стопи у зв'язку з прогресуванням основного захворювання), тобто збереження кінцівки становило 91 % протягом року в групі хворих без ендартеректомії. Таким чином, ймовірність втратити кінцівку в обох групах достовірно розрізнялася на 1 % ($p<0,05$), рис. 2. Гомілково-плечовий індекс у хворих обох груп із задовільним результатом зберігався на рівні $0,78 \pm 0,28$.

Прохідність оперованих сегментів при гібридних операціях у пацієнтів обох груп дорівнювала 100 %.

Висновки

Ендартеректомія, як і раніше, є невід'ємною частиною як відкритих, так і гібридних реконструктивних операцій на магістральних та периферійних артеріях у вигляді як самостійної операції, так і етапу операції. Разом з ендоваскулярними методиками ендартеректомія зберігає свою значущість, а її застосування позитивно впливає на результат лікування хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок.

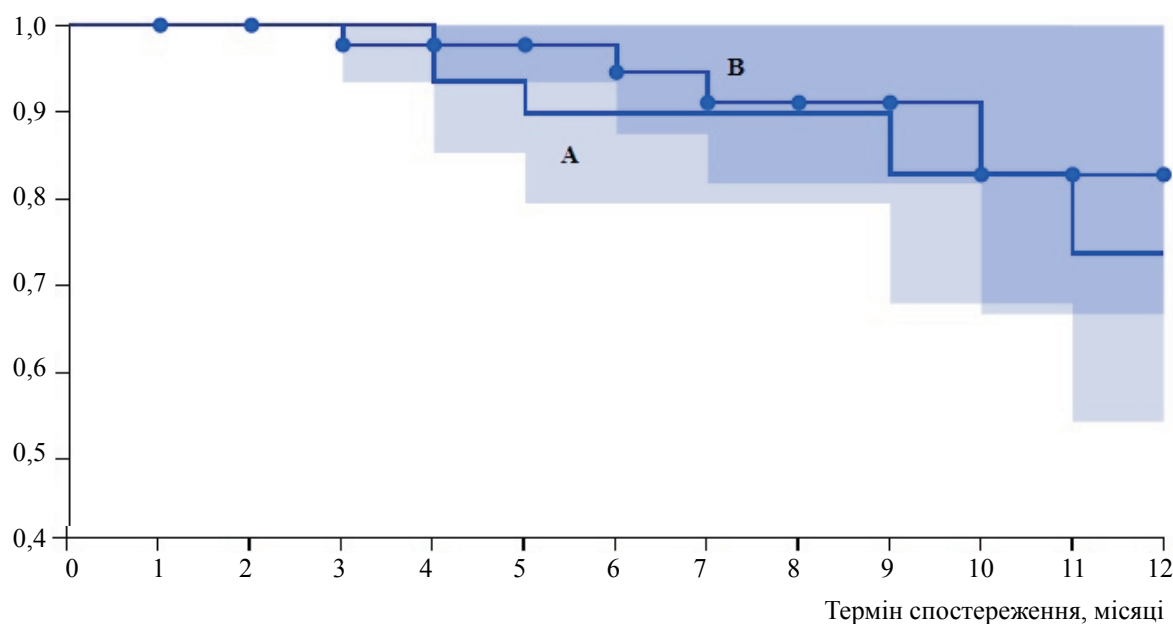


Рис. 2. Імовірність прохідності оперованих сегментів у хворих протягом терміну спостереження 12 міс: А – основна група; В – група порівняння ($p < 0,05$)

Перспективність дослідження. Енд-артеректомія залишається актуальною операцією в арсеналі судинних хірургів, що

дозволяє говорити про можливість і необхідність удосконалення цього способу хірургічного втручання.

Список літератури

1. Lyden S. P. TASC II and the endovascular management of infrainguinal disease / S. P. Lyden, H. B. Smouse // J. Endovasc. Ther. – 2009. – V. 16 (2; suppl. 2). – P. II5–II18.
2. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2007. – V. 45, issue 1 (suppl. S). – P. S5–S67.
3. Iliac artery stenting combined with open femoral endarterectomy is as effective as open surgical reconstruction for severe iliac and common femoral occlusive disease / M. Piazza, J. J. Ricotta II, T. C. Bower [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2011. – V. 54 (2). – P. 402–411.
4. Outcomes of combined superficial femoral endovascular revascularization and popliteal to distal bypass for patients with tissue loss / J. Lantis, M. Jensen, A. Benvenisty [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2008. – V. 22 (3). – P. 366–371.
5. Functional outcome after femoral endarterectomy: A single-centre experience / Muhammad S. Sajid, Mittal Desai, Jasmin Rimpel [et al.] // Int. J. Angiol. – 2008. – Spring; v. 17 (1). – P. 33–36.
6. Is atherectomy the best first-line therapy for limb salvage in patients with critical limb ischemia? / G. Loor, Chr. L. Skelly, C.-M. Wahlgren [et al.] // Vasc. Endovascular. Surg. – 2009. – Dec.; v. 43 (6). – P. 542–550.
7. Сосудистая хирургия по Хаймовичу : в 2 т. / под ред. Э. Ашера. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 1166 с.

В.В. Бойко, В.А. Прасол, Б.В. Гилёв, К.В. Мясоєдов

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СОСУДИСТОГО РУСЛА

Проведен ретроспективный и проспективный анализ хирургического лечения 120 больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей, в том числе с критической ишемией нижних конечностей, с применением эндартеректомии. Установлено, что через $(1,0 \pm 0,2)$ года

проходимость оперированных сегментов составила 95 % (n=57) в основной группе с эндартерэктомией и 93 % (n=56) в группе без эндартерэктомии. Наряду с эндоваскулярными методиками эндартерэктомия сохраняет свою значимость, а ее применение положительно влияет на исход лечения больных с критической ишемией.

Ключевые слова: эндартерэктомия, критическая ишемия, гибридные операции.

V.V. Boiko, V.O. Prasol, B.V. Gilov, K.V. Miasoiedov

SIGNIFICANCE OF THE ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA WITH MULTIFOCAL VASCULAR LESIONS

There were retrospective and prospective analysis of surgical treatment of 120 patients with peripheral artery diseases, including patients with critical limb ischemia using endarterectomy. It is determined, that in (1.0±0.2) years permeability of the operated segments came to 95 % (n=57) in main group with endarterectomy and 93 % (n=56) in group without endarterectomy. Along with endovascular methods endarterectomy stays significant and its usage has a positive influence on the result of the treatment of critical limb ischemia.

Keywords: endarterectomy, critical limb ischemia, hybrid operations.

Поступила 16.03.16

НЕЙРОХІРУРГІЯ

УДК 616.831-006.04-033.2-08-036.8-037

*М.А. Аль-Травнех**Харьковский национальный медицинский университет***ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Проведено активное когортное рандомизированное исследование, включающее ретроспективный и проспективный, одномоментный и динамический компоненты, в котором изучены 176 случаев метастатических опухолей головного мозга (МОГМ). Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с МОГМ после применения лучевой терапии являются быстрая ранняя позитивная динамика неврологической симптоматики, частотный показатель выживания на уровне 47,4 %, частота рецидивов МОГМ 26,3 %, незначительная положительная динамика качества жизни, преимущественно за счет физического статуса. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с МОГМ и применением химиотерапии являются позднее наступление клинического эффекта лечения и улучшения качества жизни (преимущественно за счет социального компонента) до 6-го месяца и результирующий относительный показатель выживания 12,9 %. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с МОГМ и применением химио- и лучевой терапии являются высокие показатели позитивной динамики неврологических симптомов, выживаемости, отсутствие рецидивов опухолей.

Ключевые слова: метастатические опухоли головного мозга, нейрохирургия, послеоперационная адъювантная терапия, химиотерапия, лучевая терапия.

Метастатическое опухолевое поражение вещества головного мозга с точки зрения эпидемиологии, клинических проявлений, оптимизации лечебного процесса и медико-социальной значимости представляет актуальную медицинскую проблему общей онкологии и нейрохирургии в частности [1, 2]. Статистические показатели заболеваемости метастатическими опухолями головного мозга (МОГМ) среди всех новообразований центральной нервной системы противоречивы и, по сведениям различных авторов, колеблются от 1,2 до 50 % [3–5]. Частота метастазирования злокачественных опухолей в головной мозг составляет 0,52 % от всех случаев онкологических заболеваний. Отмечают, что в 23–39 % случаев у онкологических пациен-

тов с метастазами в центральную нервную систему поражение мозга – первое, а иногда и единственное проявление латентно протекающей первичной злокачественной опухоли [6–8].

Все изложенное свидетельствует о ряде нерешенных вопросов, касающихся проблемы повышения эффективности послеоперационного комбинированного лечения больных с МОГМ, и подчеркивает ее актуальность.

Целью настоящего исследования было повышение эффективности комбинированного лечения пациентов с МОГМ на основе оптимизации послеоперационной противоопухолевой терапии с определением качества жизни и прогностических критериев заболевания.

© М.А. Аль-Травнех, 2016

Матеріал і методи. Проведено активне когортне рандомізоване дослідження, включаюче ретроспективний і проспективний, одномоментний (срезовий) і динамічний (лонгітюдний) компоненти. В дослідження включено 176 пацієнтів, проходивших обстеження і лікування по приводу МОГМ в нейрохірургічних відділеннях Коммунального закладу охорони здоров'я «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф»; Державного закладу «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України» (г. Харків); Харківської клінічної лікарни на залізничному транспорті № 1 філіал «Центр охорони здоров'я» ПАО «Українська залізнична дорога»; Харківської міської клінічної лікарни № 7; в відділенні дистанційної комбінованої променевої і комплексної терапії Державного закладу «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (г. Харків); Коммунальному закладу охорони здоров'я «Харківський обласний клінічний онкологічний центр».

Ретроспективну когорту склали 90 пацієнтів, вихідна інформація про яких була отримана з медичної документації за період 2000–2011 років; проспективну когорту – 86 пацієнтів, знайдених під безпосереднім спостереженням в період 2012–2016 років. Принцип первинного відбору кандидатів для участі в дослідженні заключався в формуванні вихідної бази даних всіх пацієнтів з МОГМ базових медичних закладів міста Харків, придатних за критеріями включення в дослідження, і наступної рандомізації за стандартними алгоритмами програмного забезпечення «Statsoft Statistica 8.0» з частковою детермінацією за віково-статевими критеріями з метою забезпечення порівняльності груп.

Всього обстежено 96 (54,5 %) чоловіків і 80 (45,5 %) жінок. Вік обстежених осіб – 56 [50; 63] років, в основному пацієнти були в віці 50–59 років (80 осіб, 45,5 %), 54 (30,7 %) пацієнта були в віці 60 років і більше, 37 (21,0 %) осіб мали вік 30–49 років і лише 5 (2,8 %) осіб були молодше 30 років.

Во всіх випадках відомої первинної локалізації пухлики мали місце метастазний (після діагностування первинної пухлики) характер виявлення метастазів в головному мозку. Період між встановленням первинної пухлики і метастази в даній групі склав 18 місяців. Максимальна тривалість онкологічного анамнезу (час між виявленням первинного вогнища і виявленням метастази в головному мозку) була при новоутвореннях яєчника – 51 місяць, мінімальна – при аденокарциномі легкого – 1 місяць. Єдиний характер локалізації МОГМ встановлено в 110 [(62,50±3,65) %] випадках, множинний – в 66 [(37,50±3,65) %] спостереженнях.

Розподіл учасників дослідження за локалізацією єдиничних МОГМ був наступним (з загальної кількості 110 спостережень): в 26 [(23,60±4,05) %] випадках МОГМ локалізувалися в лобній долі, у 21 [(19,10±3,75) %] пацієнта – в височній долі, у 23 [(20,90±3,88) %] осіб – в теменній долі, у 11 [(10,00±2,86) %] учасників – в затылочній долі, у 25 [(22,7±4,0) %] осіб – в гемисфері мозочка, по 2 [(1,80±1,27) %] спостереження – в мосто-мозжечковому углі і в області гіпофіза.

Первинний джерело метастази в головному мозку вдалося встановити у 130 пацієнтів: в легенях (переважно аденокарциному) – у 39 [(22,20±3,13) %] осіб, в молочній залозі (переважно світлоклеточний рак) – у 34 [(19,30±2,98) %] пацієнтів, в шкірі (меланому) – у 25 [(14,20±2,63) %] пацієнтів, в нирках (переважно світлоклеточний рак) – в 9 [(5,10±1,66) %] спостереженнях, в шлунково-кишковому тракті (ЖКТ) – в 11 [(6,30±1,82) %] спостереженнях, в яєчнику і матці – по 4 [(2,30±1,12) %] випадків відповідно, 2 [(1,1±0,8) %] випадків в тимусі (злоякісну тимому переднього середостення) і по 1 [(0,60±0,57) %] випадку в носоглотці (папілярний перехідно-клеточний рак), а також в зовнішніх статевих органах (рак переддвер'я влагалища) відповідно.

Во всій групі вивчали метастазування первинної пухлики в інші органи крім головного мозку: всього одночасно з МОГМ екстракраніальні метастази виявлені у 27 [(15,30±2,72) %] пацієнтів

из всех 176 наблюдений, из них в лимфоузлах – у 5 [(18,50±7,48) %] пациентов, в легких и костях – по 12 [(44,40±9,56) %] случаев, в надпочечниках – у 4 [(14,80±6,84) %] человек, в подкожной жировой клетчатке и органах ЖКТ – по 3 [(11,10±6,05) %] наблюдения, по 1 [(3,70±3,63) %] случаю – в сердце, спинном мозге и матке.

Из 27 случаев сопутствующей внемозговой локализации метастазов в 16 [(59,30±9,46) %] наблюдениях они были одной определенной локализации, в 6 [(22,2±8,0) %] – двух, в 3 [(11,10±6,05) %] – трех, в 2 [(7,40±5,04) %] – определялись в четырех различных органах.

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, отсутствие заметного улучшения после дегидратационной терапии, нарастание дислокационного синдрома, у 142 из 176 пациентов были определены показания к нейрохирургическому вмешательству (НХ), после которого каждому пациенту было дано направление на последующую лучевую терапию (ЛТ) и/или химиотерапевтическое лечение (ХТ), равно как и пациентам, по разным причинам оперативному вмешательству по поводу МОГМ не подвергавшимся, а у 34 пациентов оперативное вмешательство не проводилось. В результате ХТ после НХ прошел 31 человек, ЛТ – 19 пациентов (и еще 21 человек прошел ЛТ по поводу МОГМ без НХ), последовательные курсы ЛТ и ХТ – 14 пациентов (и еще 13 человек – без НХ); при этом 78 пациентам проведено хирургическое удаление опухоли и, несмотря на выданные направления, по разным причинам последующие ЛТ или ХТ проведены не были.

Все пациенты обследованы в соответствии с современными отраслевыми стандартами качества – унифицированными клиническими протоколами медицинской помощи, адаптированными клиническими указаниями, основанными на доказательствах.

Тяжесть состояния обследованных пациентов оценивали по шкале Карновского и шкале ECOG-ВОЗ. Качество жизни изучали методом самоанкетирования с использованием официальной версии опросника. В качестве базового у всех обследованных лиц проспективной группы (n=86) применяли «Краткий опросник оценки статуса здоровья» MOS SF-36. Параметры общего качества жизни

они оценивали по 100-балльной шкале: чем выше качество жизни, тем выше показатель.

Инструментальное обследование включало КТ, МРТ, электроэнцефалографию (в течение первых трех суток после госпитализации и в течение первых 24–48 часов после операции и на 8-е сутки после операции, перед выпиской), церебральную ангиографию (перед оперативным вмешательством).

Пациенты были обследованы с помощью пошагового компьютерного томографа «СТ-МАХ» (General Electric, США), магнитно-резонансного томографа «Concerto» (Siemens, Германия), а также спирального компьютерного томографа «Somatom Emotion» (Siemens, Германия) в Коммунальном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф».

Оперативные вмешательства проводили по стандартным методикам, из 142 радикальный характер носили 82 [(57,70±4,15) %] операции, субтотальный – 42 [(29,60±3,83) %], частичный – 16 [(11,30±2,65) %] и паллиативный с биопсией – 2 [(1,40±0,99) %]. В целом, хирургическое лечение проводили в объеме костно-пластической трепанации черепа, удаления внутримозгового образования с последующим патогистологическим исследованием полученного материала.

Курс дистанционной ЛТ проводили в соответствии с общепринятыми отраслевыми стандартами [9] на линейном ускорителе Clinac 600 С. Использовали режим классического фракционирования (разовая очаговая доза, РОД, 2 Гр 1 раз в день, 5 раз в неделю) до суммарной очаговой дозы 40 Гр.

Химиотерапию МОГМ проводили темозоломидом в дозе 75 мг/м² поверхности тела или ломустинном 40 мг еженедельно в суммарной дозе 120 мг по стандартной схеме в режиме монокимиотерапии [10–12]. Применение у данных больных как темозоломида [13–16], так и ломустина [17–19] имеет достаточную доказательную базу.

Непосредственные результаты лечения оценивали прежде всего по степени регрессии или стабилизации МОГМ по данным МРТ-исследования головного мозга с внутривенным контрастированием через 6 месяцев.

Использованы средства непараметрической статистики. Определяли медиану (Me) и

межквартильный интервал с приведением значений нижнего, 25 % квартиля (LQ) и верхнего, 75 % квартиля (UQ), результат для краткости выражали в виде Me [LQ; UQ]. Вероятность различий в независимых группах оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, в зависимых – с помощью критерия Вилкоксона. Ранговую корреляцию оценивали по Спирмену. Пороговой величиной уровня значимости p выбрана 0,05. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (в качестве критического значения p брали произведение порогового значения p 0,05 и количества сопоставлений). Ведение банка данных исследования, базовые расчеты производных показателей, частотную характеристику признаков, построение диаграмм проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 (лицензия № 01631-551-3027986-27852), все вычисления осуществляли средствами Statsoft Statistica 8.0 (лицензия № STA862D175437Q).

Результаты и их обсуждение. Неврологический статус всех обследованных пациентов характеризовался общемозговой симптоматикой различной степени выраженности, на фоне которой в 95 [(54,50±3,75) %] случаях имели место очаговые расстройства, в 19 [(10,80±2,34) %] наблюдениях – расстройства по сосудистому типу, у 126 [(71,60±3,40) %] пациентов – по гипертензивному, в 32 [(18,20±2,91) %] случаях – по эпилептиформному типу. В целом, у обследованных пациентов в анамнезе неврологические проявления развились в течение последнего месяца – в 59 [(33,50±3,56) %] случаях, в течение 1–3 месяцев – в 55 [(31,30±3,49) %], в течение более 3 месяцев – в 62 [(35,2±3,60) %]. У всех обследованных пациентов выявлено снижение качества жизни по всем шкалам. Определение качества жизни у пациентов с МОГМ позволило расширить возможности индивидуализации диагностики состояния пациента, а полученные данные имеют все основания лечь в основу оценки эффективности лечебной тактики.

Динамика неврологической симптоматики в контингенте пациентов с МОГМ, которым осуществлено НХ, но в последующем по разным причинам специфическая терапия проведена не была, характеризуется медленным уменьшением на протяжении периода

наблюдения. Частотный показатель выживания в 3-месячной динамике составил (59,00±5,57) % (46 из 78 человек), в 6-месячной динамике – (44,90±5,63) % (35 из 78 человек), в 9-месячной динамике – (34,60±5,39) % (27 из 78 человек), в 12-месячной динамике – (14,10±3,94) % (11 из 78 человек). Частота рецидивов в данной группе составила 3 случая из изначальных 78 – (3,80±2,18) %. Динамика качества жизни была незначительной, в большинстве случаев имела тенденцию к улучшению (повышению абсолютного значения показателя), а в случаях достоверного повышения в сравнении с предыдущей контрольной точкой ассоциировалась главным образом с психическим статусом, по-видимому, за счет относительной психологической адаптации к своему состоянию. На этапе контрольной оценки качества жизни через 12 месяцев после оперативного вмешательства роль физических проблем и болевых ощущений в структуре качества жизни возобладала ($p<0,05$), несмотря на тенденцию к улучшению на предыдущих этапах. Социальная активность характеризовалась негативной тенденцией на протяжении всего периода наблюдения с неуклонным снижением ее абсолютной величины от одной до другой контрольной точки ($p<0,05$). Это может быть связано с уменьшением социальных связей, участия пациентов в общественной жизни на фоне прогрессирования и/или рецидивирования патологического процесса.

У пациентов с МОГМ, которым в послеоперационном периоде из специфических методов лечения была проведена только ЛТ, динамика неврологической симптоматики характеризовалась сравнительно быстрым уменьшением на протяжении периода наблюдения начиная уже с ранних контрольных точек ($p<0,01$). Наивысший темп снижения относительного показателя выживания наблюдался в 3-месячной контрольной точке – (78,90±9,35) % (15 из 19 человек), в 6-месячной динамике умерли еще два пациента – (68,40±10,66) % (13 из 19 человек), на 9-месячной контрольной точке установлен летальный исход еще в одном случае – (63,20±11,07) % (12 из 19 пациентов), а в 12-месячной динамике летальный исход зарегистрирован еще в трех случаях и итоговый частотный показатель выживания составил (47,40±

11,45) % (9 из 19 человек). Рецидивы отмечены в 5 [(26,3±10,1) %] случаях. Качество жизни имело незначительную, преимущественно положительную динамику, более выраженную в аспекте физического состояния пациентов, что, вероятно, обусловлено описанным ранее сравнительно более выраженным снижением интенсивности клинических проявлений ($p < 0,05$). Статистически достоверного уровня улучшения качества жизни достигало в основном на этапе контрольной оценки качества жизни через 12 месяцев после оперативного вмешательства по шкалам физической активности, боли ($p < 0,05$). В то же время улучшение показателя роли физических проблем в качестве жизни произошло статистически достоверно уже на этапе 9-месячного наблюдения и еще выросло к 12-му месяцу ($p < 0,05$).

Результаты оценки течения послеоперационного периода у пациентов с МОГМ и применением ЛТ позволяют заключить следующее. При МОГМ, исходящих из легких (аденокарциноме) и кожи (меланобластоме), характерна множественность метастазов, что требует проведения тотального облучения головного мозга. Преимущественно единичные МОГМ, исходящие из аденокарцином ЖКТ, молочной железы, позволяют предпочесть сфокусированное стереотаксическое облучение. Одновременное наличие экстракраниальных метастазов ограничивает эффективность комбинированного НХ и ЛТ и диктует необходимость проведения симптоматической терапии и по возможности топического лечения.

У пациентов с МОГМ, которым в послеоперационном периоде из специфических методов лечения была проведена только ХТ, динамике неврологической симптоматики была свойственна тенденция к снижению интенсивности на протяжении одногодичного периода наблюдения при практически полном отсутствии различий в течение первых трех месяцев, однако затем существенно более высокие темпы начиная с 6 месяцев ($p < 0,05$). Показатель выживания в 3-месячной контрольной точке составил (71,00±8,15) % (22 из 31 человека), в 6-месячной – (58,10±8,86) % (18 из 31 пациента), в 9-месячной – (41,90±8,86) % (13 из 31 лица), наивысший темп снижения относительного показателя выжи-

вания наблюдался по достижении 12-го месяца, когда умерли еще шесть пациентов и итоговый частотный показатель выживания составил (12,90±6,02) % (4 из 31 человека). В данной группе частота рецидивов составила 1 случай из изначальных 31 [(3,20±3,17) %] – вероятно, этот показатель оказался настолько сравнительно низким по причине высокого рейтинга летальных исходов в данной когорте. Качество жизни в целом имело преимущественно положительную динамику, но характеризовалось ретардацией темпов на этапе 3-месячной контрольной точки, тем не менее в последующие периоды наблюдения полностью укладываясь в центральную закономерность повышения качества в большей мере за счет социальной адаптации, что, очевидно, связано с облегчением общего состояния, снижением интенсивности неврологической симптоматики начиная с 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$).

Оценив течение послеоперационного периода у пациентов с МОГМ и применением ХТ, мы пришли к следующим выводам. Наибольшую эффективность лечение МОГМ комбинированным подходом с последовательными НХ, а затем ХТ продемонстрировало при карциномах, исходящих из опухолей легких и молочной железы, локализации метастазов в больших полушариях, при условии радикального оперативного вмешательства. Ограничивают целесообразность именно такого варианта комбинированного лечебного подхода МОГМ, исходящие из новообразований кожи, ЖКТ, неустановленный первичный источник метастаза, неблагоприятное состояние других органов и систем, негативные результаты ранее проведенной ХТ первичной опухоли и т. п., а также единичный характер МОГМ, когда более оправданным может оказаться фокальная ЛТ.

В контингенте пациентов с МОГМ, которым в послеоперационном периоде из специфических методов лечения были проведены ХТ и ЛТ, уже с самых первых контрольных точек установлено снижение интенсивности неврологической симптоматики сравнительно высокими темпами ($p < 0,01$). Снижение количества выживших в данном контингенте пациентов в одногодичной перспективе было наименьшим из сравниваемых групп, лишь на 9-м месяце установлен один

случай летального исхода и итоговый частотный показатель выживания составил $(92,90 \pm 6,88) \%$ (13 из 14 человек), $p < 0,01$ в сравнении с показателями в других группах лечения. В данной группе рецидивы опухолевого роста не наблюдались. Качество жизни в целом имело положительную динамику начиная с первой контрольной точки за счет как социальной адаптации, так и улучшений в физическом и психическом статусах ($p < 0,05$), что можно связать с описанным улучшением общего состояния, снижением интенсивности неврологической симптоматики. Как показали результаты оценки течения послеоперационного периода у пациентов с МОГМ и применением ХТ и ЛТ, хорошие клинические результаты данный подход демонстрирует при МОГМ, исходящих из аденокарциномы органов женской репродуктивной системы, главным образом молочной железы, а также легких и ЖКТ. В этом контингенте обращали на себя внимание следующие особенности периода после проведенного лечения. Очаговые неврологические нарушения развивались на фоне общемозговых и характеризовались гипертензивным, сосудистым и эпилептиформными типами, причем интенсивность и частота клинических симптомов оказались выше, чем у лиц, прошедших предварительное оперативное лечение. Для подавляющего большинства параметров качества жизни характерна существенная ретардация в их восстановлении в динамике лечения.

По результатам интегральной оценки течения послеоперационного периода у пациентов с МОГМ с учетом морфологических особенностей новообразований и клинической характеристики пациентов на дооперационном этапе, на фоне различных схем адьювантной терапии, без специального лечения и в сопоставлении с контингентом больных, не прошедших НХ, наиболее благоприятный характер установлен у лиц, прошедших предварительное НХ с последующими курсами ЛТ и ХТ в послеоперационном периоде. Это было характерным для МОГМ из молочной железы, легких и ЖКТ.

Сравнительно эффективными в аспекте однолетней выживаемости можно считать следующие подходы к лечению МОГМ: проведение только ЛТ – при метастазах, исходящих из опухолей легких, грудной железы,

ЖКТ и кожи, особенно при условии единичного характера поражения головного мозга, отсутствия экстракраниальных метастазов и удовлетворительного состояния других органов и систем; проведение комбинированного лечения с ЛТ и ХТ – при МОГМ, в том числе множественных, исходящих из яичника, а также легких, кожи и молочной железы, при условии, что общее состояние пациента это позволяет и химиотерапевтический анамнез не отягощен.

Выводы

1. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с метастатическими опухолями головного мозга без последующей специфической противоопухолевой терапии являются медленный темп нормализации клинических данных ($p < 0,05$) и качества жизни ($p < 0,05$), минимальная 1-годичная выживаемость (14,1 %; $p < 0,05$), малая позитивная динамичность качества жизни, в основном за счет улучшения психического статуса на фоне негативной динамики социальной активности ($p < 0,05$).

2. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с метастатическими опухолями головного мозга и после применения лучевой терапии являются быстрая ранняя позитивная динамика неврологической симптоматики ($p < 0,01$), частотный показатель выживания на уровне 47,4 % ($p < 0,05$), частота рецидивов метастатических опухолей головного мозга 26,3 %, незначительная положительная динамика качества жизни, преимущественно за счет физического статуса ($p < 0,05$).

3. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с метастатическими опухолями головного мозга и применением химиотерапии являются позднее наступление клинического эффекта лечения и улучшения качества жизни (преимущественно за счет социального компонента, $p < 0,05$) до 6-го месяца с результирующим относительным показателем выживания 12,9 % ($p < 0,05$).

4. Особенности течения послеоперационного периода у пациентов с метастатическими опухолями головного мозга и применением химио- и лучевой терапии являются высокие показатели позитивной динамики неврологических симптомов ($p < 0,01$), выжи-

ваемости (92,9 %; $p < 0,01$), отсутствие рецидивов опухолей.

Перспективой дальнейших исследований являются оценка прогностической значимости изучаемых показателей в контексте

определения оптимальной тактики лечения метастатических опухолей головного мозга на послеоперационном этапе, а также прогнозирование течения послеоперационного периода.

Список литературы

1. Педаченко С. Г. Концепція розвитку нейрохірургічної служби України / С. Г. Педаченко, А. П. Гук // Укр. нейрохірург. журнал. – 2014. – № 2. – С. 4–7.
2. Comparative analysis of survival, treatment, cost and resource use among patients newly diagnosed with brain metastasis by initial primary cancer / S. Ray, S. Dacosta-Byfield, A. Ganguli [et al.] // J. Neurooncol. – 2013. – V. 114, № 1. – P. 117–125.
3. Можяев С. В. Нейрохирургия / С. В. Можяев, А. А. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 480 с.
4. Свиначенко А. В. Современные методы лечения метастазов в головной мозг / А. В. Свиначенко // Техногенна безпека. – 2012. – Т. 203, № 191. – С. 99–103.
5. Colaco R. Evolution of multidisciplinary brain metastasis management: case study and literature review / R. Colaco, P. Martin, V. Chiang // Yale J. Biol. Med. – 2015. – V. 88, № 2. – P. 157–165.
6. Зорін М. О. Лікування метастатичних пухлин головного мозку та прогнозування його результатів / М. О. Зорін, А. Г. Сірко // Укр. нейрохірург. журнал. – 2004. – № 2. – С. 10–18.
7. Colorectal carcinoma with hemiparesis due to isolated brain metastases as an initial symptom – a case report / A. Goto, Y. Ishimine, T. Hirata [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho. – 2014. – V. 41, № 10. – P. 1245–1249.
8. Metastatic brain tumors from gastrointestinal cancer: an analysis of patient background and treatment results / Y. Mizokami, K. Mitsuya, N. Hayashi [et al.] // No Shinkei Geka. – 2013. – V. 41, № 8. – P. 669–677.
9. Променева терапія пухлин головного мозку / [Лазар Д. А., Мечев Д. С., Розуменко В. Д., Чеботарева Т. І.]. – К. : Медицина України, 2010. – 170 с.
10. Рекомендации ESMO/ASCO по подготовке врачей-онкологов, специализирующихся в области лекарственного лечения злокачественных новообразований / [Ф. Андрэ, С. Берри, С. Бонвалот и др.]. – ESMO/ASCO, 2010. – 44 с.
11. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / [под ред. В. М. Моисеенко]. – М. : Общество онкологов-химиотерапевтов, 2012. – 192 с.
12. ESMO Handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents / [Sessa C., Gianni L., Garassino M., van Halteren H.]. – Viganella–Lugano : ESMO, 2012. – 288 p.
13. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine–DNA methyltransferase as a potential biomarker / M. C. Pietanza, K. Kadota, K. Huberman [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2012. – V. 18, № 4. – P. 1138–1145.
14. Phase 2 trial of temozolomide using protracted low-dose and whole-brain radiotherapy for nonsmall cell lung cancer and breast cancer patients with brain metastases / R. Addeo, C. De Rosa, V. Faiola [et al.] // Cancer. – 2008. – V. 113, № 9. – P. 2524–2531.
15. Whole-brain irradiation with concomitant daily fixed-dose temozolomide for brain metastases treatment: a randomised phase II trial / C. Gamboa-Vignolle, T. Ferrari-Carballo, Ó. Arrieta, A. Mohar // Radiother. Oncol. – 2012. – V. 102, № 2. – P. 187–191.
16. Chemosensitized radiosurgery for recurrent brain metastases / D. Roberge, L. Souhami, M. A. Fortin, J. F. Pouliot // J. Neurooncol. – 2012. – V. 110, № 2. – P. 265–270.
17. Efficacy of procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for recurrent central nervous system lymphomas / Y. J. Kim, J. H. Choe, J. H. Park, Y. K. Hong // Brain Tumor Res. Treat. – 2015. – V. 3, № 2. – P. 75–80.
18. Lassman A. B. Procarbazine, lomustine and vincristine or temozolomide: which is the better regimen? / A. B. Lassman // CNS Oncol. – 2015. – V. 4, № 5. – P. 341–346.

19. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions / S. van Meervenne, P. S. Verhoeven, J. de Vos [et al.] // Vet. Comp. Oncol. – 2014. – V. 12, № 1. – P. 67–77.

М.А. Аль-Травнех

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Проведено активне когортне рандомізоване дослідження, що включало ретроспективний і проспективний, одномоментний і динамічний компоненти, до якого залучено 176 випадків метастатичних пухлин головного мозку (МППМ). Особливостями перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів з МППМ після застосування променевої терапії є швидка рання позитивна динаміка неврологічної симптоматики, частотний показник виживання на рівні 47,4 %, частота рецидивів МППМ 26,3 %, незначна позитивна динаміка якості життя, переважно за рахунок фізичного статусу. Особливостями перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів з МППМ і застосуванням хіміотерапії є пізні досягнення клінічного ефекту лікування і поліпшення якості життя (переважно за рахунок соціального компонента) до 6-го місяця та результируючий відносний показник виживання 12,9 %. Особливостями перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів з МППМ і застосуванням хіміо- й променевої терапії є високі показники позитивної динаміки неврологічних симптомів, виживання, відсутність рецидивів пухлин.

Ключові слова: метастатичні пухлини головного мозку, нейрохірургія, післяопераційна ад'ювантна терапія, хіміотерапія, променева терапія.

М.А. Al-Trawneh

POST-OPERATIONAL ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN TUMORS

Active cohort randomized study including retro- and prospective, cross-sectional and dynamic components has been performed involving 176 patients with metastatic brain tumors (MBT). Peculiarities of post-operational period in patients with MBT after radiation therapy are quick early positive dynamics of neurologic symptoms, 47,4 % survival, 26,3 % relapses frequency, non-significant positive dynamics of quality of life mostly due to physical status. Peculiarities of post-operational period in patients with MBT after chemotherapy are late achievement of clinical effect and quality of life improvement (mostly due to social component), with resulting 12,9 % survival. Peculiarities of post-operational period in patients with MBT after consequent chemo- and radiation therapy are high parameters of neurological symptoms positive dynamics, survival, absence of tumors relapse.

Keywords: metastatic brain tumors, neurosurgery, post-operational adjuvant therapy, chemotherapy, radiotherapy.

Поступила 12.02.16

УДК 616.832-001.32/.33-089.843

**В.И. Сипитый, С.А. Пагалов, В.А. Чмут*, И.А. Кутовой*, В.Н. Куцын*,
О.А. Сторчак**, А.В. Генкин****

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Харьковский национальный медицинский университет*

***КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи
и медицины катастроф», г. Харьков*

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАРАСТВОЛОВЫХ НЕВРИНОМ ЗАДНЕЙ ЯМКИ ЧЕРЕПА

В работе освещены данные, касающиеся ранней диагностики и хирургического лечения 71 больного с парастволовыми невринами задней ямки черепа. Современными методами нейровизуализации определены основные, необходимые для успешной операции параметры опухоли. Использование метода удаления опухоли с видеоэндоскопией позволило добиться радикальности операции, снизить летальность, уменьшить степень инвалидизации, сократить сроки реабилитации. Интраоперационный ЭЭГ-мониторинг позволил сократить летальность благодаря предупреждению интраоперационных витальных осложнений.

Ключевые слова: *парастволовая невринома, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, микрохирургический метод, ЭЭГ-мониторинг, видеоэндоскопия.*

Невриномы составляют в среднем от 6 до 8 % всех интракраниальных новообразований. По данным Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, данная опухоль встречается у 7,2 % больных. Невриномы чаще всего наблюдаются в средней и старшей возрастных группах с некоторым преобладанием у женщин [1–8].

Ранняя диагностика и радикальное удаление опухолей задней ямки черепа, особенно мостомозжечкового угла, остается очень важной и не до конца решенной задачей нейрохирургии. Топографо-анатомические особенности задней черепной ямки усложняют диагностику невринома преддверно-улиткового нерва. Сложность клинической картины заболевания, длительно, незаметно нарастающая и слабо выраженная неврологическая симптоматика также затрудняют раннюю диагностику и лечение больных невринами задней ямки черепа.

В настоящее время особое место в диагностике опухолей задней черепной ямки занимают спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная ангиография (МРА) [4, 9–11].

Цель данного исследования – изучение современных методов обследования в ранней диагностике и хирургическом лечении парастволовых невринома, оценка эффективности применения нового диагностического интраоперационного метода регистрации биоэлектрической активности стволовых структур мозга.

Материал и методы. Проанализированы результаты оперативного лечения 71 больного (29 мужчин, 42 женщины) с парастволовыми невринами задней черепной ямки и вторичной дисфункцией стволовых структур головного мозга в рамках договора Харьковского национального медицинского уни-

© В.И. Сипитый, С.А. Пагалов, В.А. Чмут и др., 2016

верситета с Институтом нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины (г. Киев). Разработан новый метод интраоперационного контроля функциональной деятельности ствольных структур мозга. Разработан и применен комплексный метод оперативного лечения невриноом с суб- и супратенториальным ростом, включающий микрохирургию в сочетании с видеоэндоскопией. Разработан метод поэтапного удаления новообразования, позволяющего расширить объем оперативного вмешательства.

Диагноз уточняли с использованием СКТ, МРТ и МРА.

В зависимости от размеров опухоли подразделяли на четыре типа: 1-й – малые (до 10 мм) – у 10 больных; 2-й – среднего размера (10–30 мм) – у 25 больных; 3-й – большие (30–50 мм) – у 30; 4-й – гигантские (50–60 мм) – у 6.

В зависимости от параметров опухоли выбирали операционный доступ: I – субокципитальный – у 62 [(87,30±4,35) %] больных, II – односторонняя транстенториальная супра-, субокципитальная краниотомия – у 9 [(12,7±0,6) %] больных. У 36 [(50,70±2,35) %] больных с большими и гигантскими опухолями, выраженной гидроцефалией первым этапом операции было выполнение вентрикулоцистернального анастомоза по Торкильдсену.

На следующем этапе вскрывали твердую мозговую оболочку, ретрактором отводили и фиксировали гемисферу мозжечка, выделяли заднелатеральный отдел опухоли. В рану вводили эндоскоп и формировали видеоэндоскопическую картину мостомозжечкового угла. Визуализировали опухоль, ее размеры, отношение к черепно-мозговым нервам, определяли наличие кровеносных сосудов, спаянных с капсулой опухоли, а также выявляли степень деформации и дислокации ствола мозга. Далее с применением микрохирургии вскрывали заднелатеральную поверхность капсулы опухоли и удаляли опухоль интракапсулярно фрагментарным методом.

Под постоянным видеоэндоскопическим мониторингом выделяли от опухоли каудальную группу черепно-мозговых нервов. Далее атравматично методом микропрепа-

рирования выделяли передненижнюю часть мозжечковой артерии. В области заднего края внутреннего слухового прохода полуовальным разрезом вскрывали твердую мозговую оболочку и выделяли часть опухоли от заднего края внутреннего слухового прохода. Опухоль удаляли в зависимости от степени прорастания тотально или субтотально.

В ходе операции применяли новый малоинвазивный метод нейрофизиологического мониторинга, одномоментной регистрации биоэлектрической активности стволочно-парастволовых отделов мозга с использованием компьютерной системы DXNT-32, позволяющей корректировать ход операции и осуществлять профилактику осложнений при возникновении дезорганизации ритма нейроимпульсов, характерных для грубой дисфункции ствола мозга, с одномоментной коррекцией анестезиологического пособия до восстановления нормальных биоритмов ствольных структур мозга.

Результаты и их обсуждение. Тотальное удаление невриноом выполнено – 35 [(49,3±2,5) %] больным, субтотальное – 32 [(45,7±2,4) %], частичное – 4 [(5,6±0,3) %]. Анатомическая целостность лицевого нерва сохранена у 65 [(91,5±4,3) %] больных. После операций наблюдались хорошие результаты в 50 [(70,42±3,52) %] случаях, удовлетворительные – в 17 [(23,90±1,09) %], неудовлетворительные – в 4 [(5,63±0,28) %] случаях. Функциональные исходы оценены по шкале Карновского у 71 больного в сроки до 10 лет: 50 [(70,42±3,52) %] пациентов вернулись к прежнему роду деятельности, у 17 [(23,90±1,09) %] лиц деятельность частично ограничена.

Отмечена зависимость степени выраженности поражения ствола мозга от размеров новообразования. Сопоставляли уровень поражения ствола мозга и выраженность ствольной дисфункции по интраоперационным и нейровизуализационным данным. Кроме того, сопоставляли данные, касающиеся степени поражения ствола мозга, полученные в ходе операции, с данными электрофизиологических исследований. С помощью МРТ определяли степень дислокации ствола мозга. Были выделены следующие варианты: 1-я степень – 1–2 мм, 2-я – 3–4 мм, 3-я – 5–7 мм. Уточнено топографо-анатоми-

ческое взаимоотношение опухоли со стволовыми отделами мозга и структурами задней ямки черепа по интраоперационным данным.

Изучены дооперационная неврологическая симптоматика и результаты СКТ, МРТ и МРА, позволяющие определить размеры, плотность, локализацию и степень васкуляризации новообразований. Изучена динамика стволовых симптомов у больных этой группы в раннем послеоперационном периоде.

Кроме того, в работе оценена значимость клинических признаков поражения ствола головного мозга, электрофизиологических данных и показателей МРТ, СКТ и МРА. Выделена группа из 4 [(5,63±0,28) %] больных, у которых имело место развитие ишемических расстройств в стволе мозга с отеком и дислокацией после хирургического лечения. Определение степени поражения ствола мозга по данным МРТ и выраженности дислокационной симптоматики дает возможность оценить его функциональное состояние до операции и в ходе ее выполнения. Изложенное позволяет прогнозировать течение заболевания, предупредить тяжелые осложнения во время операции, снизить послеоперационную летальность. Выявленные факторы риска развития осложнений после удаления опухолей у данной категории больных могут быть приняты во внимание при выборе хирургической тактики и способствовать разра-

ботке путей их профилактики. Усовершенствование метода хирургического лечения пациентов с парастволовыми опухолями задней ямки черепа позволяет сократить время операции, повысить радикальность, снизить летальность и степень инвалидизации, сократить период реабилитации больных.

Выводы

1. Применение методов спиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии позволяет определить точную локализацию, размеры образований, плотность, степень васкуляризации, а также степень смещения опухолью ствола головного мозга, что позволило адекватно планировать ход операции и выбирать оптимальный операционный доступ.

2. Проведение микрохирургического удаления опухоли с применением видеоэндоскопических методик является высокоэффективным методом, позволяющим проводить радикальные операции, снизить процент интраоперационных осложнений, сократить время проведения операции.

3. Видеоэндоскопический мониторинг и нейрофизиологический интраоперационный мониторинг ЭЭГ-потенциалов с применением компьютерной системы DXNT-32 позволяет корректировать ход операции, что исключает витальные осложнения.

Список литературы

1. Новообразования ствола мозга (диагностика, хирургическое лечение, прогноз) / В. А. Хачатрян, А. В. Ким, К. А. Самочерных, Е. В. Горохова // Материалы IV съезда нейрохирургов Украины. – Днепропетровск, 2008. – С. 105.
2. Гусев Е. И. Опухоли нервной системы / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, Г. С. Бурд // Неврология и нейрохирургия. – М. : Медицина, 2000. – 374 с.
3. Муминов М. Д. Дисфункции лицевого нерва при опухолях мостомозжечкового угла / М. Д. Муминов, Г. М. Киргиев // Украинский нейрохирургический журнал. – 2007. – № 3. – С. 30–31.
4. Скорохода А. О. МРТ с напряженностью магнитного поля 1.5 Т в диагностике патологических процессов мостомозжечкового угла / А. О. Скорохода, И. М. Дыкан, Л. А. Мыроняк // Материалы IV съезда нейрохирургов Украины. – Днепропетровск, 2008. – С. 173.
5. Нервові хвороби / [Віничук С. М., Дубенко Є. Г., Мачерет Є. Л. та ін.] ; за ред. С. М. Вінничука, Є. Г. Дубенка. – К. : Здоров'я, 2001. – 696 с.
6. Опухоли задней черепной ямки / Б. В. Гайдар, В. А. Хилько, В. Е. Парфёнов [и др.] // Практическая нейрохирургия / под ред. Б. В. Гайдара. – СПб. : Гиппократ, 2002. – С. 424–425.
7. Никифоров А. С. Субокципитальный доступ к задней черепной ямке / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев // Клиническая неврология : в 3 т. / под ред. А. Н. Коновалова. – М. : Медицина, 2004. – Т. 3. Основы нейрохирургии. – С. 128–131.

8. *Sampath P.* Chapter 65. Acoustic neuroma / P. Sampath, D. M. Long // *Youmans Neurologic Surgery*. – [5th ed.]. – Philadelphia : Saunders, 2004. – V. 1. – P. 1147–1168.

9. *Гайдар Б. В.* Компьютерная томография головного мозга, позвоночника, спинного мозга / Б. В. Гайдар // *Практическая нейрохирургия : [руководство для врачей / под ред. Б. В. Гайдара]*. – СПб. : Гиппократ, 2002. – С. 38–55.

10. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике невриноме черепных нервов / Ю. Е. Никольский, М. Л. Чехонацкая, В. Н. Приезжева [и др.] // *Саратов. науч.-мед. журнал*. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 8.

11. Etiopathological factors related to hydrocephalus associated with vestibular schwannoma / M. Fakuda, M. Oishi, T. Kavaguchi [et al.] // *Neurosurgery*. – 2007. – V. 61, № 12. – P. 1186–1193.

В.І. Сипітій, С.О. Пагалов, В.О. Чмут, І.О. Кутувий, В.М. Куцин, О.А. Сторчак, О.В. Генкін
РАННЯ ДІАГНОСТИКА І ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАРАСТОВБУРОВИХ НЕВРИНОМ ЗАДНЬОЇ ЯМКИ ЧЕРЕПА

У роботі висвітлено дані щодо ранньої діагностики і хірургічного лікування, що базуються на обстеженні 71 хворого з парастовбуровими невриномами задньої ямки черепа. Сучасними методами нейровізуалізації визначено основні, необхідні для успішної операції параметри пухлини. Використання методу видалення пухлини з відеоендоскопією дозволило досягти радикальності операції, знизити летальність, зменшити ступінь інвалідизації, скоротити терміни реабілітації. Інтраопераційний ЕЕГ-моніторинг дозволив скоротити летальність завдяки попередженню інтраопераційних вітальних ускладнень.

Ключові слова: парастовбурова невринома, спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна ангіографія, мікрохірургічний метод, ЕЕГ-моніторинг, відеоендоскопія.

V.I. Sipytyi, S.A. Pagalov, V.A. Chmut, I.A. Kutovoy, V.N. Kutsyn, O.A. Storchak, A.V. Genkin
EARLY DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT PARATRUNCAL NEURINOMAS OF POSTCRANIAL FOSSA

The data about early diagnosis and surgical treatment of 71 patients with paratruncal neurinomas of postcranial fossa are presented. By modern methods of neuroimaging it is determined basic necessary parameters for a successful tumor operation. The use of method of removing a tumor with videoendoscopy possible to achieve radical surgery, to reduce the degree of invalidization, reduce the time of operation. The use of advanced miniinvasive surgical approaches can dramatically remove the tumor without the trauma of the brain stem. Intraoperative EEG-monitoring the functional activity of the brain stem has reduced mortality by preventing vital intraoperative complications.

Keywords: paratruncal neurinoma, spiral CT, MRT, MRA, microsurgical technique, EEG-monitoring, videoendoscopy.

Поступила 09.02.16

УРОЛОГІЯ

УДК 616.613-007.63-007.4-089.819

В.І. Савенков, А.В. Мальцев, Д.В. Щукін, А.В. Савенков**Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка»
Харківського національного медичного університету***Харківський національний медичний університет***ОЦІНКА ЕНДОВІДЕОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ГІДРОНЕФРОЗ, ЗУМОВЛЕНИЙ НЕФРОПТОЗОМ**

Проведено порівняльне оцінювання ефективності ретро- і трансабдомінального лапароскопічних доступів з використанням стандартного та мінілапароскопічного інструментарію шляхом аналізу показників периопераційного періоду та віддалених результатів. З'ясовано місце кожного з доступів та можливості застосування мінілапароскопічної техніки. Ретроперитонеальна мінілапароскопічна нефропексія у хворих на гідронефроз, спричинений нефроптозом, дозволяє досягти кращого косметичного результату та скоротити загальний термін тимчасової непрацездатності порівняно з відповідними показниками при використанні трансабдомінального мінілапароскопічного доступів.

Ключові слова: *гідронефроз, нефроптоз, ретроперитонеальний доступ, трансабдомінальний доступ, мінілапароскопічний інструментарій, ефективність.*

Проблема лікування хворих на гідронефроз, зумовлений нефроптозом, незважаючи на наявність різних хірургічних методів, не втратила своєї актуальності. У значній кількості прооперованих хворих при добрих анатомічних результатах залишаються незадовільними клінічні показники, косметичні дефекти та віддалені результати операції [1–3].

За останні десятиліття активно розвиваються малоінвазивні методи лікування із застосуванням різного інструментарію, проте не з'ясовано місце кожного з цих методів з урахуванням особливостей перебігу захворювання [4, 5]. У зв'язку з цим важливим є порівняльне оцінювання різних лапароскопічних доступів при лікуванні цієї категорії хворих з використанням стандартних і мінілапароскопічних інструментів.

Метою роботи було підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на гідронефроз, зумовлений нефроптозом, шляхом

диференційованого підходу до вибору операційного доступу і застосування відповідного інструментарію.

Матеріал і методи. За період з 2012 по 2016 рік під нашим спостереженням перебував 81 хворий на гідронефроз, зумовлений нефроптозом II–III ступеня. Пацієнти були обстежені і прооперовані в умовах Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету та КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала». Серед хворих було 76 жінок (93,8 %) і 5 чоловіків (6,2 %). Середній вік пацієнтів становив (25,8±5,9) року. Діагноз верифікували і встановлювали згідно з клініко-анамнестичними даними та результатами лабораторних досліджень [1].

Показаннями до оперативного втручання були: патологічна рухливість нирки, больовий синдром з боку патологічної нирки, рециди-

© В.І. Савенков, А.В. Мальцев, Д.В. Щукін, А.В. Савенков, 2016

вуючий пієлонефрит, лейкоцитурія, субфебрилітет, порушення ниркової уро- та гемодинаміки, вазоренальна гіпертензія, а також ознаки гідронефрозу.

Нефроптоз II ступеня спостерігався у 49 (60,5 %) хворих, III ступеня – у 32 (39,5 %). Нефроптоз був спричинений гідронефрозом I стадії у 48 (59,3 %) хворих, II стадії – у 33 (40,7 %). Залежно від стану мисково-сечовідного сегмента, а також вираженості гідронефрозу 9 (11,1 %) хворим було проведено пієлопластику із подальшою нефропексією.

Хворі були розподілені залежно від застосованого доступу і типу хірургічного інструментарію на чотири групи, репрезентативні за віком, статтю, стадіями гідронефрозу, ступенем нефроптозу. До I групи ввійшли 20 пацієнтів, яким було проведено ретроперитонеальну мінілапароскопічну нефропексію (SMART – small access retroperitoneal technique); до II – 22 пацієнти, яким виконано ретроперитонеальну ендовідеоскопічну нефропексію стандартним лапароскопічним інструментом; до III – 19 хворих, яким було проведено трансабдомінальну мінілапароскопічну нефропексію; до IV – 20 хворих, яким було проведено лапароскопічну нефропексію трансабдомінальним доступом за допомогою стандартного лапароскопічного інструментарію.

Операції проводилися під загальним ендотрахеальним наркозом. Використовували стандартні методики трансабдомінального і ретроперитонеального ендовідеохірургічних доступів. За основу було взято методику К.В. Пучкова зі співавт. [6]. Наше виконання

мало таку особливість: після мобілізації нирки виконували нефропексію із застосуванням проленової сітки 11×3 см. Один кінець сітки фіксували до поперекового м'язу, а другим після подовжнього розсічення охоплювали нижній полюс нирки, яка попередньо розташовувалася у фізіологічному положенні. Після контролю гемостазу та видалення трокарів на шкіру накладали косметичні шви.

Для оцінювання найближчих і віддалених результатів оперативного втручання хворих досліджували протягом року. Результати лікування хворих на гідронефроз, спричинений нефроптозом, оцінювалися як добрі, задовільні та незадовільні [7–9].

У ході роботи були використані статистичні методи дослідження за допомогою пакета «Statistica 6.0». Досліджувані показники статистично оброблялися за методом Ст'юдента–Фішера [1, 8].

Результати та їх обговорення. При оцінюванні показників, що характеризують післяопераційний період обстежених хворих, встановлено такі закономірності (таблиця).

Тривалість оперативного втручання достовірно не розрізнялась у хворих обстежених груп, що характеризує порівнянність за часом різних використаних методик.

Середня інтраопераційна крововтрата була незначною (у середньому до 40 мл) і статистично не розрізнялася по групах, що підкреслює малоінвазивність ендовідеохірургічних втручань.

Тривалість післяопераційного застосування знеболювальних засобів була вірогідно меншою у групах пацієнтів, яким було вико-

Оцінка якості проведення оперативних втручань у хворих на гідронефроз, зумовлений нефроптозом

Показник	Групи хворих			
	I	II	III	IV
Тривалість операції, хв	123,4±11,2	114,8±12,3	119,2±11,3	115,2±9,6
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	27,6±3,9	29,3±3,8	32,7±3,5	35,9±3,8
Тривалість післяопераційного застосування знеболювальних засобів, діб	1,2±0,2	1,5±0,2	2,1±0,1**	2,2±0,2**
Термін початку фізичної активності пацієнта, діб	1,1±0,1	1,4±0,2	1,6±0,2*	1,9±0,2**
Термін початку самостійного харчування, діб	1,3±0,1	1,4±0,1	2,0±0,2**	2,2±0,2**
Тривалість перебування хворого у стаціонарі після операції, діб	4,3±0,2	4,7±0,3	5,8±0,4**	5,9±0,5**

Примітка. Відмінності достовірні відносно показника хворих: * I групи; # II групи.

нано операцію ретроперитонеальним доступом, ніж у оперованих трансабдомінальним доступом. При цьому вірогідної різниці даного показника у хворих I і II, а також III і IV груп не було, що пояснюється більшою субопераційною травмою та впливом на органи черевної порожнини при проведенні трансабдомінального доступу.

Хворим обстежених груп була рекомендована рання активація. У пацієнтів I і II груп термін початку фізичної активності був найменшим і достовірно не розрізнявся між групами, а найдовшим – у пацієнтів III і IV груп і вірогідної різниці між цими показниками теж не було.

Термін початку самостійного харчування у групах хворих, оперованих ретроперитонеальним доступом, не відрізнявся один від одного і був достовірно меншим, ніж у пацієнтів, яким виконували операцію трансабдомінальним доступом. Даний факт пов'язаний із субопераційним впливом на органи черевної порожнини, зокрема на кишечник, під час лапароскопічного втручання.

Тривалість перебування хворих у стаціонарі була меншою у пацієнтів I і II груп та найбільшою у пацієнтів III і IV груп. Вірогідної різниці між цим показником у хворих I і II, а також III і IV груп не було.

Косметичний дефект оперативного втручання був меншим у пацієнтів I і III груп, де застосовувалися мінілапароскопічні інструменти діаметром 3 мм. Переважна більшість таких хворих – молоді жінки, тому треба враховувати їх бажання мати мінімальний хірургічний розріз.

Скарги пацієнтів I групи на напади ниркової коліки до оперативного втручання були у 4 (20 %) осіб, після операції – не було у жодного. У пацієнтів II групи до операції цей симптом спостерігався у 4 осіб (18,2 %), після операції – у 1 (4,5 %). У 4 (21,1 %) хворих III групи мали місце напади ниркової коліки до оперативного втручання, у 1 (5,3 %) хворого – після оперативного втручання. До операції на ниркову коліку скаржилися 3 (15 %) пацієнти IV групи, а після операції – тільки 1 (5 %).

Підвищення артеріального тиску до операції було виявлено у 5 (25 %) пацієнтів I групи, а після операції – у 1 (5 %). У пацієнтів II групи цей симптом до операції був

виявлений у 6 (27,3 %) випадках, після операції – у 2 (9 %). У 5 (26,3 %) хворих III групи до операції спостерігалось підвищення артеріального тиску, а після операції – у 2 (10,5 %). У хворих IV групи підвищення артеріального тиску до лікування зафіксовано у 4 (20 %) випадках, після операції – у 1 (5 %).

Періодичне підвищення температури до субфебрильних цифр до оперативного втручання було відмічено у 8 (40 %) хворих I групи, а після операції – у 1 (5 %); у пацієнтів II групи – у 9 (40,9 %) і 1 (4,5 %) хворого відповідно. У 7 (36,8 %) хворих III групи спостерігалось періодичне підвищення температури до операції, у 1 (5,3 %) – після операції, а також у 7 (35 %) і 1 (5 %) пацієнта IV групи відповідно.

Дизурія мала місце до оперативного втручання у 3 (15 %) хворих I групи, після оперативного втручання її не було відмічено у жодного пацієнта. У II групі дизурія спостерігалась до операції у 3 (13,5 %) хворих, після операції – у 1 (4,5 %). У 3 (15,8 %) хворих III групи спостерігалась дизурія до операції, у 1 (5,3 %) – після операції; у пацієнтів IV групи – у 4 (20,0 %) і 1 (5,0 %) випадку відповідно.

За даними рентгенологічного дослідження результати нефропексії були зіставлені та визначені як добрі та задовільні майже в усіх пацієнтів, тобто у результаті корекції у хворих спостерігалось відновлення фізіологічного розташування опущеної нирки і нормалізація гемо- і уродинамічних процесів. Однак у 1 пацієнтки III групи, яка не дотрималась рекомендації повільного режиму активності у ранньому післяопераційному періоді, це порушення призвело до підвищеної рухливості нирки.

Стосовно гідронефротичних змін у післяопераційному періоді було отримано такі результати.

Ротація нирки у пацієнтів I групи при контрольному рентгенологічному дослідженні мала місце лише у 1 (5 %) хворого, хоча до оперативного втручання вона спостерігалась у 18 (90 %). У пацієнтів II і III груп зазначений стан після операції мав місце відповідно у 9,1 і 10,5 % випадків (до операції – у 81,8 і 84,2 % відповідно). У хворих IV групи після оперативного втручання ротація нирки спостерігалась у 10 % випадків, до операції – у 85 %.

Разом з тим, відмічено, що після операції у пацієнтів з проявами ротації нирки вона значно зменшилася порівняно зі станом до операції, що свідчить про високу ефективність і зіставленість використаних методів оперативного втручання.

Звивистість сечовода внаслідок значного опущення нирки до операції була виявлена у 9 (45 %) хворих I групи, у 12 (54,5 %) пацієнтів II групи, у 10 (52,6 %) осіб III групи та у 8 (40 %) пацієнтів IV групи. У віддаленому післяопераційному періоді звивистість сечовода у пацієнтів усіх груп була або відсутньою, або значно меншою.

При ультразвуковому дослідженні ниркових судин було встановлено, що в усіх хворих до оперативного втручання середні показники максимальної швидкості кровотоку в середніх відділах ниркової артерії у кліностазі вірогідно не відрізнялися один від одного та становили $(1,29 \pm 0,15)$; $(1,24 \pm 0,09)$; $(1,28 \pm 0,11)$ і $(1,27 \pm 0,13)$ м/с відповідно і достовірно перевищували показник норми, що вказувало на наявність судинного стенозу у цій ділянці. Після оперативного втручання було відновлено анатомо-функціональний стан судин, що привело до позитивної динаміки магістрального ниркового кровотоку та нормалізації максимальної швидкості кровотоку – $(0,69 \pm 0,10)$; $(0,73 \pm 0,11)$; $(0,72 \pm 0,12)$ та $(0,67 \pm 0,12)$ м/с відповідно у хворих обстежених груп ($p < 0,05$).

При вивченні ниркового артеріального кровотоку пацієнтів в ортостазі у віддаленому післяопераційному періоді визначено його нормалізацію.

Відновлення магістрального ниркового кровотоку також характеризувалося нормалізацією прохідності та діаметра ниркової вени, яка була порушена внаслідок патологічної рухливості нирки, що було підтверджено доплерографічними дослідженнями.

У пацієнтів I групи позитивними (добрими і задовільними) було 95 % результатів (19 осіб). Для хворих II групи зазначений показник становив 90,9 % (20 осіб). Позитивні результати у хворих III групи спостерігалися у 94,7 % випадків (18 осіб). У 18 (90 %) пацієнтів IV групи також було отримано позитивні результати.

Тимчасова непрацездатність у хворих на гідронефроз, спричинений нефроптозом, була

найменшою у пацієнтів I групи і становила $(13,2 \pm 1,3)$ дня, у пацієнтів II групи вона дорівнювала $(15,7 \pm 1,2)$ дня і вірогідно не відрізнялася від цього показника у хворих I групи. У пацієнтів III і IV груп тимчасова непрацездатність була вірогідно більшою, ніж у хворих I і II груп, та становила $(18,4 \pm 1,3)$ і $(18,6 \pm 1,5)$ дня відповідно. Достовірних відмінностей цього показника у хворих III і IV груп не спостерігалось.

При оцінюванні віддалених результатів через один рік після оперативного втручання з'ясовано, що серед пацієнтів I групи позитивними (добрими та задовільними) було 95 % результатів (19 осіб). Для хворих II групи зазначений показник становив 90,9 % (20 осіб). У пацієнтів III групи кількість позитивних віддалених результатів становила 89,5 % (17 осіб). У IV групі у 3 (15 %) пацієнтів було виявлено прогресування гідронефрозу, тобто позитивними було 85 % випадків (17 осіб). Отже, незважаючи на кращі показники у I групі, віддалені результати оперативних втручань були порівнянними між групами.

Таким чином, у ході роботи визначено, що використання проленової подовжньо розрізаної сітки 11×3 см є ефективним у хворих на гідронефроз, зумовлений нефроптозом. Застосування лапароскопічних доступів з мінілапароскопічним інструментарієм є пріоритетним у хворих на цю патологію, але найбільш ефективним є використання ретроперитонеального доступу, що дозволяє підвищити ефективність лікування. Використання ретроперитонеального доступу дає можливість безпосереднього виходу в позаочеревинний простір, уникаючи потрапляння сечі в черевну порожнину та травматизації, що важливо при наявній спайковій хворобі органів черевної порожнини і високому ризику її розвитку. Цей доступ переважний у хворих з вісцеральним ожирінням і хворобами органів дихання, що заважає створенню пневмоперитонеуму. Особливістю використання даного доступу є необхідність створення штучного порожнинного простору і складність проведення операції, у тому числі і при повторних втручаннях у заочеревинному просторі. Навпаки, при трансабдомінальному доступі є достатній операційний простір, можливість проведення симультанних хірургічних втручань, однак

є високий ризик травмування органів черевної порожнини та потрапляння в неї сечі. Зазначений доступ є переважним у хворих з попередньо проведеним оперативним втручанням у заочеревинному просторі.

Використання мінілапароскопічного інструментарію є пріоритетним у осіб молодого віку, однак треба враховувати недостатню жорсткість цього інструменту, що важливо у хворих з рубцево-склеротичним процесом.

Висновки

1. Ендовідеохірургічна нефропексія з використанням проленової подовжньо розрізаної сітки 11×3 см дозволяє досягти оптимальної корекції і фіксації положення опущеної нирки та забезпечити нормалізацію її гемо- й уродинаміки, зменшити прояви гідронефрозу і покращити стан нирок.

2. Використання ретроперитонеального доступу з мінілапароскопічним інструментарієм зменшує травматизацію тканин і покращує перебіг післяопераційного періоду (за тривалістю використання знеболюючих за-

собів і терміном початку самостійного харчування) порівняно з показниками хворих інших груп.

3. Ретроперитонеальна мінілапароскопічна нефропексія у хворих на гідронефроз, спричинений нефроптозом, дозволяє досягти кращого косметичного результату та скоротити загальний термін тимчасової непрацездатності до (13,2±1,3) дня, тоді як при використанні трансабдомінального міні- та лапароскопічного доступів він дорівнював (18,4±1,3) і (18,6±1,5) дня відповідно (p<0,05).

4. Спайковий процес у черевній порожнині та високий ризик його розвитку зумовлюють застосування ретроперитонеального доступу у хворих на гідронефроз, однак наявність захворювань, що не дозволяють створити штучний пневмоперитонеум, і необхідність проведення симультанних оперативних втручань спричиняють використання трансабдомінального доступу. Бажання мати менший косметичний дефект потребує використання мінілапароскопічного інструментарію.

Список літератури

1. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.
2. Микроскопическая техника : [руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Л. Ю. Перова]. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
3. Лопаткин Н. А. О современной классификации почек и верхних мочевых путей / Н. А. Лопаткин, А. Л. Шабаз // Материалы 2-го Всесоюз. съезда урологов. – К., 1978. – С. 20–21.
4. Еникеев М. Э. Гидронефроз: современные технологии в диагностике и лечении : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.40 «Урология» / М. Э. Еникеев. – М., 2008. – 48 с.
5. Урология / [Пасечников С. П., Возіанов С. О., Лісовий В. М. та ін.] ; за ред. С. П. Пасечникова. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 432 с.
6. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Мир, 1961. – 339 с.
7. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. – М. : Иностранная литература, 1962. – 962 с.
8. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лабораторное дело. – 1990. – № 5. – С. 283–285.
9. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinoveho materialu / M. Brosman // Cs. Patol. – 1979. – V. 15, № 4. – P. 215–220.
10. Гидронефроз : [руководство / под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.

В.И. Савенков, А.В. Мальцев, Д.В. Щукин, А.В. Савенков

ОЦЕНКА ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИДРОНЕФРОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ НЕФРОПТОЗОМ

Проведена сравнительная оценка эффективности ретро- и трансабдомінального лапароскопических доступов с использованием стандартного и минилапароскопического инструментария путем анализа показателей периоперационного периода и отдаленных результатов. Выяснено место

каждого из доступов и возможности применения минилапароскопической техники. Ретроперитонеальная минилапароскопическая нефропексия у больных гидронефрозом, вызванным нефроптозом, позволяет достичь лучшего косметического результата и сократить общий срок временной нетрудоспособности по сравнению с соответствующими показателями при использовании трансабдоминального мини- и лапароскопического доступов.

Ключевые слова: гидронефроз, нефроптоз, ретроперитонеальный доступ, трансабдоминальный доступ, минилапароскопический инструментарий, эффективность.

V.I. Savenkov, A.V. Maltsev, D.V. Shchukin, A.V. Savenkov

EVALUATION OF ENDOVIDEOSURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH HYDRONEPHROSIS CAUSED BY NEPHROPTOSIS

The comparative evaluation of retro- and transabdominal laparoscopic accesses has been carry out with the usage of standard and minilaparoscopic tools held by analyzing perioperative period and long-term results. The emphasis is on revealing the status of each of the accesses and prospects of applying minilaparoscopic techniques. It has been found out, that retroperitoneal minilaparoscopic nephropexy in patients with hydronephrosis caused by nephroptosis enables achieving a better cosmetic outcome and reducing total temporary disability periods in comparison with the corresponding indicators while using mini- and transabdominal laparoscopic approaches.

Keywords: *hydronephrosis, nephroptosis, retroperitoneal approach, transabdominal access, minilaparoscopic tools, efficiency.*

Поступила 16.03.16

АКУШЕРСТВО

УДК 618.39-021.3-02-07-085+612.63.031.3:577.21

*О.С. Кривопустов**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ***ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЗАГРОЗЛИВОГО АБОРТУ
У ЖІНОК З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
ПРОГЕСТЕРОНОВОГО РЕЦЕПТОРА**

Розроблено метод прогнозування розвитку загрозливого аборт у жінок репродуктивного віку з урахуванням поліморфізму гена рецептора прогестерону (SNP PGR) rs590688. Статистично значущими предикторами розвитку зазначеної патології є рівень стресу за шкалою Perceived Stress Scale та гомозиготне носійство G-алеля за SNP PGR rs590688. При цьому гомозиготне носійство G-алеля за SNP PGR rs590688 асоціюється з підвищенням ризику розвитку загрозливого аборт у 2,5 разу.

Ключові слова: ген прогестеронового рецептора, загрозливий аборт, поліморфізм гена, прогнозування, стрес.

Ранні репродуктивні втрати залишаються вкрай актуальною медичною та соціально значущою проблемою сучасного акушерства та охорони здоров'я в цілому. Співвідношення народжуваності та смертності в нашій державі підкреслює важливість сприятливих результатів кожної вагітності [1]. При цьому загрозливий аборт зустрічається до 25 % серед усіх вагітностей [2].

Загрозливий аборт у 15 % випадків може завершитись власне викиднем [3]. За умови прогресування вагітності до наслідків загрозливого аборт відносяться виникнення передлежання плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, допологова кровотеча невідомого генезу, передчасний розрив плідних оболонок, кровотеча у ранньому післяпологовому періоді, передчасні пологи, затримка внутрішньо-утробного росту плода, низька маса при народженні, більш висока неонатальна захворюваність та смертність [4].

До основних факторів розвитку аборт належать інфекційні, анатомічні, гормональні та генетичні чинники [5]. Як відомо, прогесте-

рон забезпечує розвиток вагітності [6, 7]. Його дія реалізується через активацію прогестеронових рецепторів [8]. Зазначені рецептори кодується геном рецептора прогестерону (PGR), котрий знаходиться на хромосомі 11q22–23 [9]. 17-ядерний PGR виявлено в тканинах матки, хоріона й амніона [10]. Від одонуклеотидного поліморфізму (SNP) PGR може залежати рецепторна відповідь на прогестерон [11, 12]. Через порушення експресії PGR може змінюватися перебіг біохімічних процесів в організмі жінки, спричинюючи розвиток зазначеного патологічного процесу [12].

Залучення можливостей сучасної генетики до клінічної практики сприяє більш ефективному прогнозуванню, визначенню ризиків виникнення зазначеної патології і, як наслідок, більш ранньому та ретельному динамічному спостереженню груп ризику, більш ранньому та ефективному залученню сучасних терапевтичних можливостей.

У дослідженні M. Su у 2011 р. показано, що гаплотип C/C, який формується при SNP rs590688 (C/G) та rs11224592 (T/C), статис-

© О.С. Кривопустов, 2016

тично значущо асоціюється зі зменшенням ризику виникнення звичного невиношування вагітності [13]. При цьому інші автори довели, що SNP PGR rs500760 може впливати на ефективність прогестеронової терапії з метою попередження передчасних пологів [12]. У даному дослідженні одонуклеотидні поліморфізми гена рецептора прогестерону rs500760 та rs590688 були обрані як найбільш перспективні в аспекті вивчення асоціації SNPs PGR з розвитком загрозливого аборту.

Мета роботи – розробка методу прогнозування розвитку загрозливого аборту у жінок з урахуванням поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 197 жінок репродуктивного віку в терміні гестації 8–16 тижнів. Основну групу становили 95 пацієнок, у яких було діагностовано загрозу аборту, контрольну групу – 102 практично здорові жінки.

Критеріями включення до основної групи були: вік від 18 до 45 років включно; самостійна одноплідна вагітність; ознаки загрозливого аборту; наявність інформованої письмової згоди. Критерії невключення до основної групи такі: багатоплідна вагітність; застосування допоміжних репродуктивних технологій; рівень пролактину та естрадіолу поза межами нормальних значень для даного терміну гестації; аномалії розвитку статевих органів; наявність тяжкої акушерської та / або гінекологічної патології; тяжка екстрагенітальна патологія; ознаки гострої інфекції; алкоголізм або наркоманія в анамнезі; наявність протипоказань до застосування препарату натурального мікронізованого прогестерону.

Для групи контролю застосовувалися такі критерії включення: вік від 18 до 45 років включно; самостійна одноплідна вагітність; відсутність загрози самовільного аборту; нормальні рівні естрадіолу та прогестерону в крові на момент включення в дослідження; задовільний соматичний стан; наявність інформованої письмової згоди. Критеріями невключення були: багатоплідна вагітність; застосування допоміжних репродуктивних технологій; аномалії розвитку статевих органів; наявність в анамнезі патологічних пологів, самовільного аборту, загрози самовільного аборту, передчасних пологів, загрози передчасних пологів; наявність хромосомної пато-

логії в сімейному анамнезі; наявність ознак будь-якої гострої інфекції; наявність тяжкої екстрагенітальної патології; алкоголізм або наркоманія в анамнезі.

Всім пацієнткам крім обстеження загальноклінічними методами (згідно з наказом МОЗ України № 620 від 20.12.03 та № 417 від 15.07.11) проводили ультразвукове дослідження органів малого тазу (підтвердження наявності маткової вагітності, визначення терміну вагітності і наявності ретрохоріальної гематоми тощо) на апараті Aloka SSD-1700 (Японія). Оцінювали рівні гормонів: естрадіолу, прогестерону, пролактину (ELISA, DRG Instruments GmbH, Німеччина). Методом анкетування визначали рівень сприйняття стресу, для цього використовували опитувальник Perceived Stress Scale (PSS) за Sheldon Cohen (1988).

Для визначення поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 (C/G) та rs500760 (A/G) використовували молекулярно-генетичні дослідження. SNPs PGR визначали у два етапи. Першим було виділення ДНК біологічного матеріалу з букального епітелію. Цей матеріал збирали за допомогою зонда «Jiangsu Suyun Medical Materials Co., Ltd.» (Китай). Для отримання ДНК використовували набір реагентів NeoPrep50 DNA «НЕОГЕН» (Україна). Отриману ДНК безпосередньо використовували для проведення полімеразної ланцюгової реакції. SNP PGR rs590688 (C/G) визначали із застосуванням TaqMan® SNP Assay C_997600_10 та 7500 Fast Real-time PCR System «Applied Biosystems, Foster City» (США). SNP PGR rs500760 (A/G) визначали із застосуванням TaqMan® SNP Assay C_997496_10 та 7500 Fast Real-time PCR System «Applied Biosystems, Foster City» (США). Програма ампліфікації складалася з 50 циклів (денатурація – 92 °C, 15 с, гібридизація та елонгація – 60 °C, 1 хв), після чого аналізували дискримінацію алелей.

Аналіз результатів був проведений за допомогою статистичного пакета SPSS (версія 22) з використанням статистичного середовища R (версія 3.2).

Результати та їх обговорення. Середній вік пацієнок основної групи становив (28,7±0,5) року. Середній вік настання менархе – (13,1±0,4) року. Середня тривалість циклу дорівнювала (29,4±0,4) дня, середня трива-

лість *mensis* – (5,3±0,2) дня. Вік початку статевого життя становив (18,6±0,8) року. Переважна більшість пацієнток була у шлюбі – 87 (91,6 %). 86 (90,5 %) пацієнток характеризували стан здоров'я батька майбутньої дитини як «здоровий». В анамнезі 30 (31,6 %) жінок мали одні пологи, 4 (4,2 %) – двоє пологів, 1 (1 %) – 5 пологів, 60 (63,2 %) жінок не мали пологів в анамнезі, 25 (26,3 %) пацієнток мали викидень в анамнезі. На момент госпіталізації біль унизу живота відмічала 91 (95,78 %) особа, кров'янисті виділення – 55 (57,9 %). У всіх пацієнток при гінекологічному дослідженні не було виявлено структурних змін шийки матки (закрите зовнішнє вічко). Ехографічно в усіх пацієнток було визначено наявність серцевих скорочень плода та відповідність розмірів ембріона терміну гестації. У 16 (16,8 %) вагітних діагностували ретрохоріальну гематому. Отримані рівні естрадіолу, прогестерону та пролактину відповідали референтним значенням для наявних термінів вагітності.

Середній вік жінок контрольної групи становив (27,7±0,4) року. Середній вік настання менархе – (13,4±0,5) року. Середня тривалість циклу дорівнювала (29,3±0,4) дня, середня тривалість *mensis* – (5,2±0,2) дня. Вік початку статевого життя становив (18,5±0,7) року. Переважна більшість була у шлюбі – 90 (88,2 %). 93 (91,2 %) характеризували стан здоров'я батька майбутньої дитини як «здоровий». В анамнезі 28 (27,5 %) жінок мали одні пологи, 4 (3,9 %) – двоє пологів, 70 (68,6 %) жінок не мали пологів в анамнезі. Соматичний стан усіх характеризувався як задовільний. У всіх жінок при спеціальному гінекологічному дослідженні не було виявлено структурних змін шийки матки (закрите зовнішнє вічко). За даними ультразвукової діагностики у всіх було визначено наявність серцевих скорочень плода та відповідність розмірів ембріона терміну гестації. Отримані рівні естрадіолу та прогестерону відповідали референтним значенням для наявних термінів вагітності.

З метою прогнозування виникнення загрозового абортів було використано статистичний аналіз для пошуку найбільш важливих предикторів захворювання. Пошук проводили серед таких факторів, як рівень стресу за шкалою PSS, поліморфізм гена рецептора

прогестерону rs590688 та rs500760, рівень естрадіолу, прогестерону в крові, індекс маси тіла, даних щодо того, першовагітна жінка чи ні, відсутності пологів в анамнезі, наявності вищої освіти, даних щодо віку, наявності в сім'ї курця, тютюнопаління, пов'язаності роботи з фізичною працею, сімейного стану жінки (табл. 1).

Серед зазначених факторів для пошуку найбільш значущих з них використовували статистичний метод «Random Forest», кількість «побудованих дерев» – 1000. Загальна класифікаційна спроможність моделі на «тренуючій» вибірці становила 0,99 (99 %). Загальна класифікаційна спроможність моделі для бутстреп-вибірки дорівнювала 0,59 (59 %).

За результатами «Random Forest» статистично значущими виявились такі проаналізовані фактори: рівень стресу за шкалою PSS, індекс маси тіла, SNP PGR rs590688 та рівень естрадіолу. Подальше зменшення кількості предикторів з метою спрощення моделі та досягнення максимуму класифікаційної спроможності привело до моделі, що містить два компоненти: рівень стресу за шкалою PSS та SNP PGR rs590688. Загальна класифікаційна спроможність даної моделі на «тренуючій» вибірці становила 0,78 (78 %). Була створена оновлена матриця для «тренуючої» вибірки. Загальна класифікаційна спроможність моделі для бутстреп-вибірки становила 0,68 (68 %).

При аналізі характеристик поліморфізму rs590688, який був визначений як один з найбільш важливих предикторів розвитку загрозового абортів, їх було перевірено за допомогою тесту хі-квадрат з 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів відповідає закону Харді–Вайнберга. Проаналізувавши всі моделі успадкування, було обрано найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкаке. Такою для rs590688 виявилася рецесивна модель, для якої розраховані значення відношення шансів та статистична значущість відповідно до результатів тесту хі-квадрат (табл. 2).

З метою з'ясування значущості кожного з факторів, котрі були визначені методом «Random Forest», використовували логістичну регресію, специфічність моделі становила 62,7 %, чутливість моделі – 53,7 %, класифікаційна спроможність моделі – 58,4 % (табл. 3, 4).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика основної і контрольної груп жінок, включених у дослідження

Фактор	Практично здорові вагітні (n=102)	Вагітні з загрозовим абортom (n=95)	P
Вік жінки, років	27,71±0,43	28,68±0,49	0,136
Жінка в шлюбi	90 осіб (88,24 %)	87 осіб (91,58 %)	0,589
Наявність повної або неповної вищої освіти	96 осіб (94,12 %)	86 осіб (90,53 %)	0,496
Відсутність пологів в анамнезі	70 осіб (68,63 %)	60 осіб (63,16 %)	0,510
Перша вагітність	53 особи (51,96 %)	52 особи (54,74 %)	0,805
Жінка палить	2 особи (1,96 %)	4 особи (4,21 %)	0,431
Наявність курця в сім'ї	15 осіб (14,71 %)	14 осіб (14,74 %)	1,000
Робота, пов'язана з фізичною працею	9 осіб (8,82 %)	8 осіб (8,42 %)	1,000
Рівень прогестерону, нг/мл	29,11±0,57	27,69±0,87	0,171
Рівень естрадіолу, пг/мл [#]	1635,18±404,18	1492,80±790,38	0,022*
Індекс маси тіла, кг/м ^{2#}	24,70±0,20	24,40±0,25	0,037*
Рівень стресу [#]	16±5	17±6	0,007*
<i>rs590688</i>			
CC	30 осіб (29,41 %)	29 осіб (30,53 %)	0,988
CG	58 осіб (56,86 %)	40 осіб (42,10 %)	0,054
GG	14 осіб (13,73 %)	40 осіб (42,10 %)	0,028*
<i>rs500760</i>			
AA	51 особа (50,00 %)	53 особи (55,79 %)	0,503
AG	45 осіб (44,12 %)	37 осіб (38,95 %)	0,503
GG	6 осіб (5,88 %)	5 осіб (5,26 %)	1,000

Примітка. * Показники статистично значущо розрізняються у двох групах. # У одній чи обох групах за цим показником розподіл даних відрізняється від нормального (відповідно до результатів тесту Шапіро–Уїлка), дані представлені як медіана ± міжквартильний діапазон. Порівняння середніх проводили за допомогою тесту Манна–Уїтні–Уїлкоксона. Дані для кількісних параметрів, що не відмічені #, нормально розподілені (відповідно до результатів тесту Шапіро–Уїлка) і представлені як середнє ± стандартна похибка середнього. Різницю середніх визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 2. Найкраща модель успадкування SNP PGR rs590688

Генотип	Контроль		Випадок		Відношення шансів	Статистична значущість
	абс.	%	абс.	%		
CC + CG	88	86,3	69	72,6	1,00	0,02
GG	14	13,7	26	27,4	2,37 (1,17–4,99)	

Таблиця 3. Модель логістичної регресії для визначення значущості кожного з факторів, котрі були визначені методом «Random Forest»

Фактор	Коефіцієнт регресії	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ		P
			нижній	верхній	
Рівень стресу	0,132	1,141	1,054	1,243	0,001
rs590688(GG)*	0,828	2,290	1,090	4,810	0,029
Константа	-2,532	0,079			0,001

* rs590688 відповідає рецесивній моделі успадкування, тому rs590688 (GG) порівнюється з rs590688 (CC + CG), що виступає референсною категорією.

Таблиця 4. Метрика моделі логістичної регресії для визначення значущості кожного з факторів, котрі були визначені методом «Random Forest»

Спостереження	Передбачення		Відсоток вірних
	здорові	хворі	
Здорові	64	38	62,7
Хворі	44	51	53,7
Загальний відсоток			58,4

Підсумком побудованої моделі є такі формули: $y^* = -2,532 + 0,132 \text{ PSS} + 0,828 \text{ rs590688}$, де $y^* = \ln(p / (1 - p))$. Для розрахунку ймовірності розвитку захворювання для конкретного випадку необхідно провести розрахунок: $p = e^{y^*} / (e^{y^*} + 1)$, де e – число Ейлера ($e \approx 2,718$), $y^* = -2,532 + 0,132 \text{ PSS} + 0,828 \text{ rs590688}$.

Аналіз коефіцієнтів регресії вказує на те, що як рівень стресу за шкалою PSS, так і гомозиготне носійство G-алеля за rs590688 є факторами, котрі асоціюються з вищим ризиком розвитку зазначеного захворювання. Іншим відображенням коефіцієнтів регресії є відношення шансів, що являє собою e^{y^*} .

Для категоріальних змінних як генотип за поліморфізмом цей показник вказує на те, в яку кількість разів у осіб, котрі мають дану категорію (тобто генотип GG за rs590688), вищий ризик розвитку захворювання, що вивчається, ніж у референсної категорії (тобто у осіб з генотипом CC або CG за rs590688).

Отже, найбільш значущими з досліджуваних є такі предиктори: рівень стресу за шкалою PSS та одонуклеотидний поліморфізм rs590688. У гомозиготних носіїв G-алеля за rs590688 ризик розвитку захворювання у 2,5 рази вищий, ніж у носіїв інших генотипів за цим поліморфізмом.

Список літератури

1. Зоря О. П. Демографічний стан в Україні в умовах глибокої трансформаційної економічної кризи / О. П. Зоря // Грані. – 2015. – № 2 (118). – С. 89–92.
2. Saraswat L. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review / L. Saraswat, S. Bhattacharya // BJOG. – 2010. – № 117. – P. 245–257.
3. Basama F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage / F. Basama, F. Crosfill // Arch. Gynecol. Obstet. – 2004. – № 270. – С. 86–90.
4. Ozdemirci S. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report / S. Ozdemirci, E. Karahanoglu // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2015. – № 28. – P. 1186–1189.
5. Лихачев В. Практичне акушерство з невідкладними станами / В. Лихачев. – Полтава : Медичне інформаційне агентство, 2010. – 720 с.
6. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone / M. Al-Asmakh // Middle East Fertility Society J. – 2007. – V. 12, № 3. – P. 197–201.
7. Graham J. Physiological action of progesterone in target tissues / J. Graham, C. Clarke // Endocrine. – 1997. – № 18. – P. 502–519.
8. Romano A. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone / A. Romano, B. Delvoux, D. Fischer // J. Mol. Endocrinol. – 2007. – № 38. – P. 331–350.
9. Guoyang L. Single nucleotide polymorphisms in the human progesterone receptor gene and spontaneous preterm birth / L. Guoyang, T. Morgan, M. Bahtiyar // Reprod. Sci. – 2008. – № 15. – P. 147–155.

На основі побудованої формули логічно привести декілька клінічних прикладів застосування розрахунку ризику розвитку загрозливого аборту.

Приклад 1. Пацієнтка має генотип C/C за SNP PGR rs590688, рівень стресу за шкалою PSS становить 15 балів.

$$y^* = -2,532 + 0,132 * 15 + 0,828 * 0 = -0,507;$$

$$p = e^{-0,507} / (e^{-0,507} + 1) = 0,37.$$

Ймовірність розвитку загрозливого аборту в даному випадку становить 37 %.

Приклад 2. Пацієнтка має генотип G/G за SNP PGR rs590688, рівень стресу за шкалою PSS становить 20 балів.

$$y^* = -2,532 + 0,132 * 20 + 0,828 * 1 = 0,996;$$

$$p = e^{0,996} / (e^{0,996} + 1) = 0,73.$$

Ймовірність розвитку загрозливого аборту в даному випадку становить 73 %.

Висновок

Розроблено метод прогнозування розвитку загрозливого аборту у жінок із урахуванням поліморфізму гена рецептора прогестерону. Доведено, що найбільш значущими предикторами розвитку зазначеної патології є рівень стресу за шкалою PSS та гомозиготне носійство G-алеля за SNP PGR rs590688. При цьому гомозиготне носійство G-алеля за SNP PGR rs590688 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку загрозливого аборту у 2,5 рази.

10. *Mills A.* Characterization of progesterone receptor isoform expression in fetal membranes / A. Mills, B. Yonish // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – № 195. – P. 998–1003.
11. *Manuck T.* Predictors of response to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth / T. Manuck, M. Esplin, J. Biggio // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – № 214. – P. 376.
12. *Kryvopustov O.* Single nucleotide polymorphisms in human progesterone receptor gene and its value in miscarriage or preterm delivery / O. Kryvopustov, V. Dosenko // *Fiziol. Zh.* – 2015. – № 61. – P. 111–119.
13. *Su M.* Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population / M. Su, I. Lee, Y. Chen // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – № 28. – P. 239–243.

A.C. Кривоустов

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ УГРОЖАЮЩЕГО АБОРТА У ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ПРОГЕСТЕРОНОВОГО РЕЦЕПТОРА

Разработан метод прогнозирования развития угрожающего аборта у женщин репродуктивного возраста с учетом полиморфизма гена рецептора прогестерона (SNP PGR) rs590688. Статистически значимыми предикторами развития данной патологии являются уровень стресса по шкале Perceived Stress Scale и гомозиготное носительство G-аллели по SNP PGR rs590688. При этом гомозиготное носительство G-аллели по SNP PGR rs590688 ассоциируется с повышением риска развития угрожающего аборта в 2,5 раза.

Ключевые слова: ген прогестеронового рецептора, угрожающий аборт, полиморфизм гена, прогнозирование, стресс.

O.S. Kryvopustov

PREDICTION OF THREATENED ABORTION IN ACCORD WITH PROGESTERONE RECEPTOR GENE POLYMORPHISM

It has been studied prognosis of threatened abortion in women of reproductive age taking into account progesterone receptor gene polymorphism (SNP PGR) rs590688. Statistically significant predictors of this pathology development are stress level on a scale of Perceived Stress Scale and single nucleotide polymorphism of progesterone receptor gene (SNP PGR) rs590688. Homozygous carriers of G-allele SNP PGR rs590688 is associated with an increase of risk of threatened abortion in 2,5 times.

Keywords: progesterone receptor gene, threatened abortion, gene polymorphism, prediction, stress.

Поступила 25.02.16

ОНКОЛОГІЯ

УДК 618.19-006.6-092-037:547.96

Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, Г.В. Кулинич, В.С. Кулинич, В.Г. Шевцов
ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков

**РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА TGF- β_1
И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺
ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ**

В обзоре представлены сведения, касающиеся роли трансформирующего ростового фактора (TGF- β_1) и регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) при опухолевом росте. Функция TGF- β_1 в иммунной системе связана с активностью регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). TGF- β_1 оказывает стимулирующее воздействие на дифференцировку Treg-клеток на периферии, является эффекторным цитокином этих клеток и обуславливает их супрессорные свойства. Обобщены сведения о функциональной взаимосвязи TGF- β_1 и Treg-клеток в регуляции противоопухолевого иммунитета и основных механизмах индукции Т-регуляторной активности с участием TGF- β_1 . Обсуждаются современные подходы к иммунотерапии, ориентированные на модуляцию активности Treg.

Ключевые слова: трансформирующий ростовой фактор, регуляторные Т-лимфоциты, противоопухолевый иммунитет, иммунотерапия.

Несмотря на интенсивное изучение состояния иммунитета при опухолевом росте, основные закономерности формирования иммунных нарушений в онкогенезе по-прежнему не определены. В настоящее время не сформированы четкие представления о значении иммунной системы в процессе возникновения и развития опухолей. В современных исследованиях, посвященных иммунофизиологическим нарушениям при опухолевом росте, большое внимание уделяется изучению механизмов регуляции иммунного ответа и сохранения постоянства внутренней среды организма [1].

Поиск эффективных подходов к прогнозированию течения злокачественных новообразований с использованием информативных молекулярных параметров является актуальной задачей современной онкологии. Учитывая многочисленные трудности в прогностической оценке и выборе адекватной тактики лечения злокачественных новообра-

зований, одной из актуальных проблем современной онкологии является изучение роли факторов роста и регуляторов неоангиогенеза у онкобольных при системной терапии в целях разработки патогенетически обоснованных критериев ее эффективности и объективизации мониторинга [2].

Особенности функционирования трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1) и регуляторных Т-клеток (Treg-клеток) представляют большой интерес при изучении состояния иммунитета в условиях опухолевого роста [3–8]. Предполагается, что одним из медиаторов функциональной активности Treg-клеток является TGF- β_1 [9].

Активация, увеличение численности Treg-лимфоцитов и ингибирующее действие TGF- β_1 могут быть ключевыми механизмами возникновения иммунных нарушений в онкогенезе, которые приводят к супрессии противоопухолевого иммунного ответа и формированию толерантности к опухолевым анти-

© Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, Г.В. Кулинич и др., 2016

генам [10, 11]. Изучение функциональной взаимосвязи Treg-клеток и TGF- β_1 открывает перспективы для разработки новых методов оценки степени иммунной супрессии и эффективности иммунотерапии опухолей.

Общая характеристика TGF- β и его функций. Трансформирующий фактор роста β является полифункциональным цитокином и относится к числу наиболее перспективных молекулярных маркеров, поскольку он как вовлечен в регуляцию процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, так и влияет на внутриклеточные процессы и внеклеточное окружение, т. е. те события, которые могут обеспечивать опухолевую прогрессию.

Рассматриваемый цитокин существует в трех изоформах: TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 . В иммунной системе наиболее представлен TGF- β_1 [1, 2]. Продуктантами TGF- β являются гранулоциты, все виды лимфоцитов, а также макрофаги и дендритные клетки. Фактор секретируется клетками преимущественно в неактивной форме, получившей название латентный TGF- β . Активация TGF- β происходит путем отщепления пропептида LAP с участием таких факторов, как протеазы, интегрины, активные формы кислорода [1]. Свое биологическое действие TGF- β оказывает при связывании с рецепторами на мембране клетки. Идентифицировано два типа сигнальных рецепторов к TGF- β : TGF β RI и TGF β RII. При передаче сигнала активная форма TGF- β связывается с TGF β RII, что приводит к формированию гетеромерного комплекса TGF β RII/TGF β RI. В цитоплазме комплекс TGF β RII/TGF β RI взаимодействует с белками семейства Smad, которые обеспечивают передачу сигнала в ядро [1, 9].

При действии TGF- β на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. Фактор подавляет гемопоэз, синтез провоспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, IL-4 и IL-7, формирование цитотоксических и NK-клеток. Наиболее сильное, главным образом иммуносупрессорное действие TGF- β_1 оказывает на T-клетки: подавляет пролиферацию, блокирует секрецию IL-2, ингибирует дифференцировку T-хелперов первого и второго типа [12] и может стимулировать образование Treg-клеток [13].

В то же время он усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует за-

живлению ран, оказывает анаболическое действие. В отношении полиморфноядерных лейкоцитов TGF- β_1 выступает как антагонист провоспалительных цитокинов. Выключение гена TGF- β_1 приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии, в основе которой лежит аутоиммунный процесс. Таким образом, он является элементом обратной регуляции иммунного ответа и прежде всего воспалительной реакции. В то же время TGF- β_1 важен и для развития гуморального ответа: он переключает биосинтез иммуноглобулинов на IgA-изотип. Кроме того, он стимулирует неоангиогенез. Уровень TGF- β_1 в плазме крови положительно коррелирует с васкуляризацией опухоли [14, 15].

Во время опухолевой трансформации клетки различные компоненты сигнальной цепи TGF- β_1 мутируют, делая клетку резистентной к эффектам TGF- β_1 [16, 17]. Приобретение устойчивости к сигналам TGF- β_1 является критическим шагом в канцерогенезе во многих органах. Патологическая экспрессия TGF- β_1 рецепторов и неактивные мутации семейства Smad генов часто обнаруживают при раке различной локализации у человека.

Функциональная роль TGF- β_1 в процессе канцерогенеза сложна и затрагивает диаметрально противоположные процессы – супрессию и промоцию опухолевого роста [18, 19]. Способность TGF- β_1 ингибировать пролиферацию эпителиальных клеток, а также индуцировать апоптоз и снижать активность теломеразы лежит в основе механизмов супрессии опухолей. Показано, что TGF- β_1 индуцирует апоптоз эпителиальных, эндотелиальных и гемопоэтических клеток как через p53-зависимые, так и через p53-независимые механизмы посредством регуляции про- (Bax) и антиапоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-x1) [20, 21]. Реализация апоптоза возможна при интеграции TGF- β_1 с другими сигнальными путями, например Fas-зависимыми, приводящей к активации каспаз [22]. TGF- β_1 участвует в механизмах иммунной супрессии, инициируемой FoxP3⁺ регуляторными T-лимфоцитами. FoxP3⁺ (forkhead box P3 – ген, вовлеченный в систему иммунного ответа) является представителем семейства факторов транскрипции, влияющих на развитие Treg. TGF- β_1 совместно с IL-2 выступает индуктором дифференцировки FoxP3⁺ Treg-лимфо-

цитов из наивных клеток-предшественников [23, 24]. Под влиянием цитокина TGF- β_1 нейтрофилы дифференцируются в субпопуляцию N2-клеток, которые стимулируют рост опухоли [25]. TGF- β_1 подавляет экспрессию генов цитолитической функции клеток-эффекторов (CD8⁺), включая перфорин, гранзим А, гранзим В, Fas лиганда (FasL), INF- γ .

По мере развития опухоли TGF- β_1 участвует в опухолевой прогрессии от ранних эпителиальных опухолей в инвазивные, метастазирующие. Доминирование проонкогенной активности TGF- β_1 реализуется посредством его участия в процессах эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза, а также в процессе формирования иммунной супрессии. Проведенные в последние годы клинические и экспериментальные исследования показали прогностическую значимость определения TGF- β_1 в сыворотке крови [26, 27].

Учитывая многоплановую роль TGF- β_1 в патогенезе рака, представляется перспективным его исследование в целях выявления маркеров, отражающих закономерности прогрессии рака, которые могли бы быть использованы наряду с клиническими параметрами при планировании комплексного лечения.

TGF- β_1 как медиатор супрессорной активности Treg-клеток в онкогенезе. TGF- β_1 может оказывать иммуносупрессивный эффект посредством субпопуляции регуляторных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток (Treg, Th3-клон), которые способны продуцировать данный цитокин. При таком дистантном механизме TGF- β_1 , выделяемый Treg-клетками, связывается со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибирует их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ [25, 28]. Наряду с этим Treg и TGF- β_1 вносят вклад в реализацию программы супрессии через прямое взаимодействие с НК-клетками и Th17-лимфоцитами [29, 30]. Выявлено, что наличие CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток сочетается с усилением ангиогенеза, высокой плотностью сосудов в опухолевом микроокружении, а также плохим прогнозом у больших злокачественными новообразованиями [31, 32].

Важное место в Treg-супрессии занимают ингибиторные цитокины TGF- β_1 и IL-10. В разных исследованиях показаны TGF- β_1 и/или IL-10-зависимые пути Treg-опосредован-

ной супрессии. В то же время результаты исследований и *in vitro*, и *in vivo* указывают на ключевую роль для Treg мембраносвязанного TGF- β (mTGF- β). Показано, что mTGF- β , продуцируемый Treg-клетками, напрямую подавляет эффекторный Т-клеточный иммунный ответ [33]. Определена различная значимость IL-10, продуцируемого Treg-клетками, при разных патологиях. Элиминация IL-10 не приводила к развитию спонтанного системного аутоиммунитета, но являлась причиной усиления патологических изменений в толстой кишке у старых мышей и в легких у мышей с индуцированной гиперчувствительностью дыхательных путей. Предполагается, что функция IL-10, секретируемого Treg-клетками, может быть ограничена контролем воспалительных иммунных ответов, индуцируемых патогенами или внешними повреждениями [33].

TGF- β_1 – стимулятор дифференцировки CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-лимфоцитов. Согласно результатам многих исследований у пациентов со злокачественными новообразованиями легкого, кишечника, поджелудочной и молочной желез увеличено содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-лимфоцитов как в периферической крови, так и в опухолевой ткани [12, 34–37].

Механизмы, ведущие к увеличению содержания Treg-клеток при опухолевом росте, мало изучены. Возрастание численности Treg рассматривается в качестве одной из причин неэффективности иммунной защиты при опухолевом росте. Так, в экспериментах на мышах показано, что элиминация Treg приводит к отторжению или уменьшению размеров опухоли [38]. Инфильтрация опухоли Treg-клетками, так же как и макрофагами, была ассоциирована с плохим прогнозом, в то время как CD8⁺T- и НКТ-лимфоциты преобладали в опухолях пациентов с более благоприятным клиническим исходом [39, 40]. Между количеством Treg и показателями выживаемости обнаруживается обратная корреляционная связь, что может указывать на важное прогностическое значение этого показателя. Интересно, что при раке яичника увеличение количества Treg регистрировалось только в зоне опухоли и сочеталось со снижением количества этих клеток среди циркулирующих лимфоцитов. Эти данные могут свидетельствовать о перераспределении популяции Treg

вследствие их направленной миграции в опухолевое микроокружение [41]. Curiel et al. было показано, что клетки рака яичника и инфильтрирующие опухоль макрофаги продуцируют SCL22 хемокин, привлекающий в микроокружение Treg, имеющие рецептор к нему [42]. Поскольку опухолевые клетки продуцируют высокий уровень TGF- β_1 , необходимый для индукции Treg *in vitro*, это можно рассматривать как механизм индукции новых FoxP3⁺ Treg-клеток в опухолевом микроокружении [43]. Tokuno et al. (2009) было показано, что содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток в крови больных гастроинтестинальным раком значительно превышало количество таковых в крови здоровых доноров. При этом, если на ранних стадиях заболевания содержание Treg имело тенденцию к увеличению, то их уровень достоверно снижался после резекции опухоли, что указывает на способность опухоли индуцировать экспансию пула Treg [44]. Ингибция опухоль-опосредованных механизмов, препятствующих действию собственной иммунной системы, а именно регуляторных T-клеток, рассматривается как один из возможных подходов к терапии онкологических заболеваний.

Современные подходы к иммунотерапии. К настоящему времени продемонстрирована способность некоторых противоопухолевых препаратов изменять количество и функциональную активность Treg. Показано, что один из классических противоопухолевых препаратов «Циклофосфан» в низких дозах супрессирует активность Treg путем снижения экспрессии FoxP3. Проведены первые клинические испытания сочетанного использования низких доз циклофосфана с опухолевой вакциной, в которых отмечено повышение показателей выживаемости пациентов с метастатическим процессом [45]. Снижение Treg *in vivo* у пациентов с хронической лейкемией отмечали при действии флударабина. Продemonстрировано, что применение флударабина останавливало экспансию IL-10-продуцирующих CD4⁺-Treg в культурах лимфоцитов периферической крови больных меланомой, при генерации антигенспецифических ответов цитотоксических лимфоцитов аутологичными, нагруженными пептидом Mart-1(27–35) дендритными клетками. Наличие флударабина в культуре способствовало генерации

значительно большего количества антиген-специфических цитотоксических лимфоцитов [42]. Противоопухолевые агенты леналидомид и помалидомид также оказывали ингибирующее действие на пролиферацию и супрессорную активность Treg. Оба препарата вдвое снижали IL-2-опосредованную генерацию FoxP3 и CTLA-4 позитивных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Treg в культуре мононуклеарных клеток периферической крови. В лимфатических узлах мышей Balb/C наблюдали 25%-ное снижение Treg после лечения помалидомидом. Ингибирование функциональной активности Treg опосредовалось снижением экспрессии FoxP3 [46]. Иматиниба мезилат (Гливек, ST I571) – селективный ингибитор тирозинкиназ, используемый в клинических концентрациях, – нарушал иммуносупрессивную функцию и экспрессию FoxP3⁺-Treg в экспериментах *in vitro*. Применение иматиниба *in vivo* у мышей приводило к снижению количества и функциональной активности Treg. При анализе 55 образцов периферической крови от пациентов с немелкоклеточным раком легких, получавших паклитаксел, отмечено повышение экспрессии рецептора клеточной смерти Fas (CD95), что вносило вклад в снижение количества Treg. После лечения паклитакселем ингибиторная функция Treg была существенно снижена, в то время как продукция Th1-клетками цитокинов IFN- γ и IL-2 и экспрессия маркера активации CD44CD4⁺- и CD8⁺-T-клеток достоверно увеличивались [47].

J. Ruter, B.G. Barnett, I. Kryczek et al. высказывают точку зрения, согласно которой ингибирование функциональной активности T-клеток с супрессорным механизмом действия может улучшать исходы противоопухолевой иммунотерапии [48]. Данное предположение подтверждается и результатами исследований других авторов [49]. Так, радиотерапия опухолей приводит к образованию апоптотических опухолевых клеток и апоптотических телец, которые демонстрируют толерогенные свойства и способны подавлять иммунный ответ со стороны CD8⁺ CTL, индуцируя их анергию. На апоптотических опухолевых клетках и тельцах была выявлена экспрессия связанного с мембраной TGF- β_1 , обуславливавшего их иммуносупрессивный эффект, введение антител к TGF- β_1 *in vivo*

устраняло супрессию CTL и противоопухолевого иммунитета [50]. Стратегия вакцинации опухолевыми антигенами предусматривает удаление Treg-клеток перед введением вакцины для формирования эффективного иммунного ответа [51]. Ученые из США Н. Nishikawa, К. Tanida et al. предоставили результаты многоцентрового рандомизированного исследования использования антиCD25⁺-антител путем внутриопухолевого введения (чтобы избежать системной токсичности) в качестве возможного подхода к инактивации Treg при иммунотерапии. Оказалось, что через TLR-8, связанный с CpG, сигнальный путь можно реверсировать функцию Treg как *in vitro*, так и *in vivo*, что указывает на потенциальную мишень для регуляции их активности, в том числе при использовании ДНК-вакцин, поскольку они содержат CpG-участки [52].

Исследователи из Университета Дьюка (США) [53] опытным путем доказали, что удаление из периферической крови CD4⁺/CD25⁺ Tregs с использованием рекомбинантного IL-2 и дифтерийного токсина DAB389IL-2 (или «Онтак» – разрешенный FDA препарат для лечения острой Т-клеточной лимфомы) способно увеличивать эффективность иммуностимулирующих опухолевых ДНК-вакцин.

Проведено рандомизированное испытание генно-модифицированной аллогенной клеточной опухолевой вакцины трансформирующего фактора роста-β₁ (Transforming Growth Factor β₁ Antisense Gene-Modified Allogeneic Tumor Cell Vaccine) belagenpumatucel-L, полученной из аллогенных генетически модифицированных клеточных линий немелкоклеточного рака легких, способных выделять олигонуклеотиды, тропные к трансформирующему фактору роста-β₁ (TGF-β₁). Доклиническими исследованиями показано, что ингибирование TGF-β₁ повышает иммуногенность опухолевых вакцин. Проведены две фазы с участием 75 больных немелкоклеточным раком легких II–IV стадии после завершения стандартной химиотерапии. Получено 16 % ответов на введение вакцины. Пациенты, получавшие вакцину в низких дозах, уступали по показателям выживаемости другой группе с применением более высоких доз. Медиана выживаемости пациентов, получавших 25 млн и 50 млн клеток на инъекцию, составляла 581

день, а пациентов, получающих 12,5 млн клеток на инъекцию, – 252 дня. Биологические маркеры стимуляции иммунной системы, в том числе продукция мононуклеарами цитокинов и развитие иммунного ответа на вакцину, коррелирует с лучшими результатами выживаемости. Belagenpumatucel-L в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний [54].

Из отечественных исследований следует отметить данные по препарату «Аллокин-альфа». Показано, что больные с хронической ВПЧ-инфекцией характеризуются определенным уровнем иммунной супрессии, которая не позволяет эффективно подавлять размножение вируса и проявляется в повышенной экспрессии молекулярных маркеров регуляторных лимфоцитов-супрессоров. При комплексной терапии больных, инфицированных ВПЧ, применение препарата «Аллокин-альфа» вызывает снижение экспрессии гена ингибирующего цитокина TGF-β₁, что представляет собой реальную возможность использования препарата «Аллокин-альфа» для иммунной модуляции на уровне регуляторных лимфоцитов в целях усиления противоопухолевого иммунного ответа [55].

Элиминация иммуносупрессивных факторов под влиянием некоторых химиопрепаратов указывает на целесообразность комбинирования иммуно- и химиотерапевтических подходов. Дальнейшее выяснение, каким образом противоопухолевые препараты оказывают свои иммуномодулирующие эффекты, будет способствовать развитию более совершенных стратегий комбинации иммуно- и химиотерапии онкологических больных. Наряду с представленными стратегиями истощения и регулирования функциональной активности Treg, стратегия блокирования транспорта Treg рассматривается в качестве перспективного подхода. По мере увеличения знаний о различных популяциях регуляторных клеток, их вклада в иммунную дисфункцию таргетное управление этими клетками также может быть включено в стратегии противоопухолевого лечения. При этом изучение функциональной взаимосвязи Treg-клеток и TGF-β₁ открывает наиболее реальные перспективы для разработки новых методов устранения иммунной супрессии и эффективной иммунотерапии опухолей.

Список литературы

1. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 / B. L. Loeys, J. Chen, E. R. Neptune [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005. – V. 37. – P. 275–281.
2. *Santibanez J. F.* TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions / J. F. Santibanez, M. Quintanilla, C. Bernabeu // *Clin. Sci.* – 2011. – V. 121. – P. 233–251.
3. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *Cancer Journal for Clinicians.* – 2009. – V. 59. – P. 225–249.
4. Unmasking immunosurveillance against a syngeneic colon cancer by elimination of CD4⁺ NKT regulatory cells and IL-13 / J. M. Park, M. Terabe, L. T. Broeke [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – V. 114. – P. 80–87.
5. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid / C. M. Sun, J. A. Hall, R. B. Blank [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – V. 204. – P. 1775–1785.
6. *Sakaguchi S.* Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 22. – P. 531–562.
7. *Yi J. S.* T cell exhaustion: characteristics, causes and conversion / J. S. Yi, M. A. Cox, A. J. Zajac // *Immunology.* – 2010. – V. 129. – P. 474–481.
8. Plasma transforming growth factor-beta-1 level before radiotherapy correlates with long term outcome of patients with lung carcinoma / F. Kong, R. L. Jirtle, D. H. Huang [et al.] // *Cancer.* – 2000. – V. 86. – P. 1712–1719.
9. Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal / C. C. Zhang, A. D. Steele, S. Lindquist, H. F. Lodish // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – V. 103, № 7. – P. 2184–2189.
10. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor / T. Yamaguchi, K. Hirota, K. Nagahama [et al.] // *Immunity.* – 2007. – V. 27. – P. 145–159.
11. Inhibition of CD4⁽⁺⁾CD25⁺T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide / M. E. Lutsiak, R. T. Semnani, R. De Pascalis [et al.] // *Blood.* – 2005. – V. 105. – P. 2862–2868.
12. *Wan Y. Y.* Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression / Y. Y. Wan, R. A. Flavell // *Nature.* – 2007. – V. 15, № 445 (7129). – P. 766–770.
13. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25⁻ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10 / S. G. Zheng, J. H. Wang, J. D. Gray [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – V. 172. – P. 5213–5221.
14. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β_1 в патогенезе рака молочной железы / Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, М. Н. Стахеева [и др.] // *Сибир. онкологич. журнал.* – 2010. – № 6. – С. 63–70.
15. Transforming growth factor beta-1 regulation of collagenase-3 expression in osteoblastic cells by cross-talk between the Smad and MAPK signaling pathways and their components, Smad2 and Runx2 / N. Selvamurugan, S. Kwok, T. Alliston [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 19327–19334.
16. *Jones J. A.* Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis / J. A. Jones, F. G. Spinale, J. S. Ikonomidis // *J. Vasc. Res.* – 2009. – V. 46. – P. 119–137.
17. Effects of transforming growth factor- β_3 and matrix metalloproteinase-3 on the pathogenesis of chronic mitral valvular disease in dogs / K. Obayashi, S. Miyagawa-Tomita, H. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Vet. Res.* – 2011. – V. 72. – P. 194–202.
18. *Houghton A. N.* Immune recognition of self in immunity against cancer / A. N. Houghton, J. A. Guevara-Patino // *J. Clin. Invest.* – 2004. – V. 114. – P. 468–471.
19. *Sakaguchi S.* Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 22. – P. 531–562.

20. A role for TGF- β in the generation and expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from human peripheral blood / S. Yamagiwa, J. D. Gray, S. Hashimoto, D. A. Horwitz // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166. – P. 7282–7289.
21. *Vignali D. A.* How regulatory T cells work / D. A. Vignali, L. W. Collison, C. J. Workman // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – V. 8. – P. 523–532.
22. TGF- β 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells / N. Hagimoto, K. Kuwano, I. Inoshima [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – V. 168. – P. 6470–6478.
23. Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4⁺ T cells and dendritic cells in vivo / C. E. Tadokoro, G. Shakhar, S. Shen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – V. 203. – P. 505–511.
24. *Nakamura K.* Cell contact-dependent immunosuppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta / K. Nakamura, A. Kitani, W. Strober // *J. Exp. Med.* – 2001. – V. 194. – P. 629–644.
25. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : «N1» versus «N2» TAN / Z. G. Fridlender, J. Sun, S. Kim [et al.] // *Cancer Cell.* – 2009. – V. 16. – P. 183–194.
26. CD4⁺CD25⁺ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses / H. Nishikawa, T. Kato, K. Tanida [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V. 100. – P. 10902–10906.
27. Stimulation of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through GITR break immunological self-tolerance / J. Shimizu, S. Yamazaki, T. Takahashi [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2002. – V. 3. – P. 135–142.
28. The role of regulatory T lymphocytes in the induced immune response mediated by biological vaccines / M. Lopez, R. Aguilera, C. Perez [et al.] // *Immunobiology.* – 2006. – V. 211. – P. 127–136.
29. *Deshpande P. L.* Cutting edge: CNS CD11c⁺ cells from mice with encephalomyelitis polarize Th17 cells and support CD25⁺CD4⁺ T cell-mediated immunosuppression, suggesting dual roles in the disease process / P. L. Deshpande, I. L. King, B. M. Segal // *J. Immunol.* – 2007. – V. 178. – P. 6695–6699.
30. *Wahl S. M.* TGF- β : a mobile purveyor of immune privilege / S. M. Wahl, J. Wen, N. Moutsopoulos // *Immunol. Rev.* – 2006. – V. 213. – P. 213–227.
31. Echocardiographic myocardial imaging reveals segmental cardiomyopathy in Churg–Strauss syndrome / A. Vitarelli, L. Capotosto, E. Rosato [et al.] // *Texas Heart Inst. J.* – 2010. – V. 37. – P. 594–597.
32. Prevalence of FOXP3⁺ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions / N. Hiraoka, K. Onozato, T. Kosuge, S. Hirohashi // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – V. 12. – P. 5423–5434.
33. Tumor evasion of the immune system by converting CD4⁺CD25⁺ T cells into CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF- β / V. C. Liu, L. Y. Wong, T. Jang [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – V. 178. – P. 2883–2892.
34. *Li M. O.* T cell-produced transforming growth factor- β 1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation / M. O. Li, Y. Y. Wan, R. A. Flav // *Immunity.* – 2007. – V. 26, № 5. – P. 579–591.
35. Transforming growth factor- β regulation of immune responses / M. O. Li, Y. Y. Wang, S. Sanjabi [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2006. – V. 24. – P. 99–146.
36. CD4⁽⁺⁾ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages / D. G. DeNardo, J. B. Barreto, P. Andreu [et al.] // *Cancer Cell.* – 2009. – V. 16. – P. 91–102.
37. Expression of ICOS on human melanoma-infiltrating CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T regulatory cells: implications and impact on tumor-mediated immune suppression / L. Strauss, C. Bergmann, M. J. Szczepanski [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – V. 180, № 5. – P. 2967–2980.
38. TREM-1 expression in tumor-associated macrophages and clinical outcome in lung cancer / C. C. Ho, W. Y. Liao, C. Y. Wang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 177. – P. 763–770.
39. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer / B. Almand, J. I. Clark, E. Nikitina [et al.] // *J. Immunology.* – 2001. – V. 166. – P. 678–689.

40. Nowak A. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors / A. Nowak, B. Robinson, R. Lake // *Cancer Res.* – 2003. – V. 63. – P. 4490–4496.
41. IL-10-producing and naturally occurring CD4⁺ Tregs: limiting collateral damage / A. O'Garra, P. L. Vieira, P. Viera [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – V. 114. – P. 1372–1378.
42. Presence of low dose of fludarabine in cultures blocks regulatory T cell expansion and maintains tumorspecific cytotoxic T lymphocyte activity generated with peripheral blood lymphocytes / U. Hegde, A. Chhabra, S. Chattopadhyay [et al.] // *Pathobiology.* – 2008. – V. 75, № 3. – P. 200–208.
43. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells / C. Galustian, B. Meyer, M. C. Labarthe [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2008. – V. 57. – P. 1553–1558.
44. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen / T. Takahashi, T. Tagami, S. Yamazaki [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – V. 192. – P. 303–310.
45. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation / L. S. Taams, D. B. Palmer, A. N. Akbar [et al.] // *Immunology.* – 2006. – V. 118. – P. 1–9.
46. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 22. – P. 531–562.
47. Park H. B. Acquisition of anergic and suppressive activities in transforming growth factor-beta-costimulated CD4⁺CD25⁻ T cells / H. B. Park // *Int. Immunol.* – 2004. – V. 16. – P. 1203–1213.
48. Altering regulatory T cell function in cancer immunotherapy: a novel means to boost the efficacy of cancer vaccines / J. Ruter, B. G. Barnett, I. Kryczek [et al.] // *Front Biosci.* – 2009. – V. 14. – P. 1761–1770.
49. Шевцов М. А. Иммуноterapia в клинической онкологии: новые парадигмы в создании противораковых вакцин / М. А. Шевцов, Б. А. Маргулис, В. А. Хачатрян // *Нейрохирургия и неврология.* – 2012. – Т. 34, № 4. – С. 94–105.
50. Kim J. M. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice / J. M. Kim, J. P. Rasmussen, A. Y. Rudensky // *Nat. Immunol.* – 2007. – V. 8. – P. 191–197.
51. Role of SEREX-defined immunogenic wild-type cellular molecules in the development of tumor-specific immunity / H. Nishikawa, K. Tanida, H. Ikeda [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 14571–14576.
52. CD4⁺CD25⁺ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses / H. Nishikawa, T. Kato, K. Tanida [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V. 100 (19). – P. 10902–10906.
53. Manoukian G. Denileukin difitox: a novel immunotoxin / G. Manoukian, F. Hagemeister // *Expert Opin Biol.* – 2009. – V. 9. – P. 1445–1451.
54. Enhancement of vaccinemmediated antitumor immunity in cancer patient's afterdepletion of regulatory T cells / J. Dannull, Zhen Su, D. Rizzieri [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 3623–3633.
55. Влияние терапии Аллокином-альфа на течение рецидивов хронического генитального герпеса / Ф. И. Ершов, А. А. Кубанова, Б. В. Пинегин [и др.] // *Деловые партнеры.* – 2003. – Т. 40, № 4. – С. 103–111.

О.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, Г.В. Кулініч, В.С. Кулініч, В.Г. Шевцов
РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО РОСТОВОГО ФАКТОРА TGF-β₁ І РЕГУЛЯТОРНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ ПРИ ПУХЛИННОМУ ЗРОСТАННІ

В огляді представлені відомості щодо ролі трансформуючого ростового фактора (TGF-β₁) та регуляторних Т-лімфоцитів (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) при пухлинному зростанні. Функція TGF-β₁ в імунній системі пов'язана з активністю регуляторних Т-лімфоцитів (Treg). TGF-β₁ чинить стимулюючий вплив на диференціювання Treg-клітин на периферії, є ефекторним цитокином цих клітин і зумовлює їх супресивні властивості. Узагальнено відомості про функціональний взаємозв'язок TGF-β₁ та Treg-клітин у регуляції протипухлинного імунітету та основних механізмах

індукції Т-регуляторної активності з участю TGF- β_1 . Обговорюються сучасні підходи до імунотерапії, орієнтовані на модуляцію активності Treg.

Ключові слова: трансформуючий ростовий фактор TGF- β_1 , регуляторні Т-лімфоцити, протипухлинний імунітет, імунотерапія.

E.V. Kuzmenko, P.P. Sorochan, G.V. Kulinich, V.S. Kulinich, V.G. Shevtsov

**ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGF- β_1 AND REGULATORY T-LYMPHOCYTES
CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ IN TUMOR GROWTH**

Data on a role of the transforming growth factor (TGF- β_1) and regulatory T-lymphocytes (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) with a tumoral growth are presented in the review. The TGF- β_1 function in immune system is connected with activity of regulatory T-lymphocytes (Treg). TGF- β_1 makes the stimulating impact on a differentiation of Treg-cages on the periphery, is an effector cytokine of these cages and causes their suppressible properties. In the review data on functional interrelation of TGF- β_1 and Treg-cages in regulation of antineoplastic immunity and the main mechanisms of induction of T-regulatory activity with participation of TGF- β_1 are generalized. Modern approaches in the immunotherapies focused on modulation by means of Treg.

Keywords: transforming growth factor, regulatory T-lymphocytes, antineoplastic immunity, an immunotherapy.

Поступила 07.12.15

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 616.216-002-073.65:535-15

*О.О. Карчинський**Харківський національний медичний університет***ДІАГНОСТИКА ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ
НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ ЗА ДОПОМОГОЮ
ДИСТАНЦІЙНОЇ ІНФРАЧЕРВОНОЇ ТЕРМОГРАФІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Базуючись на отриманих у ході дослідження результатах, встановлено інформативність дистанційної інфрачервоної термографії в діагностиці та оцінюванні ефективності лікування хворих з гострими навколоносовими синуситами. Було створено уніфіковану тепловізію методу кількісного та якісного аналізу розподілу і динаміки аномальних теплових полів людини на термограмах при цій патології, у зв'язку з чим вдалося підвищити якість діагностики та ефективність лікування хворих на гострі риносинусити. В огляді наведено дані щодо дистанційної інфрачервоної термографії в медицині і в оториноларингології зокрема.

Ключові слова: *діагностика, інфрачервона термографія, навколоносові пазухи, температура, тепловізор.*

На сучасному рівні розвитку медицини проблема діагностики різних патологічних станів ЛОР-органів залишається досить актуальним питанням. Неадекватне проведення діагностичних заходів на ранніх етапах розвитку захворювання нерідко призводить до виникнення ускладнень або затяжного перебігу патологічного процесу.

Загальновідомо [1, 2], що найоб'єктивнішим критерієм розвитку патологічного процесу є яскраво виявлена клінічна картина захворювання на пізній стадії розвитку, в той час як пацієнти вже на ранніх етапах захворювання можуть пред'являти ряд скарг. Таким чином, використання спеціальних діагностичних заходів дозволяє прогнозувати виникнення, розвиток та перебіг патологічного процесу, своєчасно призначити і провести адекватне лікування, стежити за його ефективністю, уникнути можливості розвитку тяжких ускладнень.

Сьогодні при захворюваннях ЛОР-органів використовуються різні методи дослідження:

рентгенографія, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, ультразвукове дослідження. Однак вони мають низку недоліків, серед яких: відставання динаміки рентгенологічних ознак від клінічних проявів [3]; суб'єктивність інтерпретації даних дослідження; недоцільність застосування для контролю ефективності лікування; метод комп'ютерної томографії дорогий, вимагає спеціального устаткування, великих витрат часу і наявності досвідченого персоналу [4]. Але найбільш істотний недолік – інвазивність дослідження через шкідливу дію іонізуючого випромінювання на організм людини. Крім того, існують абсолютні протипоказання до проведення МРТ-дослідження: наявність металу в організмі пацієнта (металеві протези, кардіостимулятори, судинні кліпси, імпланти тощо).

Таким чином, перераховані методи, незважаючи на переваги і високу інформативність, мають певні показання до використання і залишаються на даний час досить дорогими, що не дозволяє застосовувати їх як скринінг-

© О.О. Карчинський, 2016

метод в обстеженні пацієнтів із захворюваннями ЛОР-органів.

У той самий час у медицині широко використовуються методи, засновані на вимірюванні температури тіла, яка є універсальним відображенням життєдіяльності людини. Практично при всіх захворюваннях зміни температурних показників є найпершим симптомом, що вказує на хворобу [5, 6]. Про функціональні і метаболічні зміни, що супроводжуються порушенням мікроциркуляції у вогнищі патологічного процесу, можуть свідчити температурні зміни [7]. Просторовий розподіл температури допомагає визначити точну локалізацію патологічного процесу.

Одним із сучасних методів реєстрації температури досліджуваної ділянки є інфрачервона термографія.

Теплобачення – це не тільки вимірювання температурного рельєфу поверхні об'єкта, хоча за допомогою тепловізора можна визначити температуру в кожній точці даного об'єкта. Ключова частина терміна «теплобачення» є «бачення» (в даному випадку – синонім слова «зір»). Бачення – це інформаційний процес, що дозволяє оглянути об'єкт цілком, виділити у нього суттєві ознаки, розпізнати і класифікувати.

Багато патологічних процесів змінюють нормальний розподіл температури на поверхні тіла, причому в багатьох випадках зміни температури випереджають інші клінічні прояви, що дуже важливо для ранньої діагностики та своєчасного лікування. Саме тому інфрачервона термографія як метод функціональної діагностики останнім часом завоює все більше визнання в різних ланках медицини, науки та клінічної практики [8–10].

Існують дані про те, що лікарі Стародавнього Єгипту обмазували тіла своїх пацієнтів тонким шаром червоної глини і, стежачи за зміною кольору глини в міру її висихання, спостерігали розподіл температури різних частин шкірного покриву тіла людини. Отже, тепловізорна діагностика – це втілення на сучасному рівні ідеї, якій кілька тисяч років.

Даний вид діагностики дозволяє оцінювати функціональні зміни в динаміці, тобто стежити за змінами при первинному обстеженні та безпосередньо протягом проведеного лікування. Термографія дозволяє уточ-

нювати локалізацію функціональних змін, активність процесу і його поширеність, характер змін – запалення, застійність або злоякісність.

Термографія – неінвазивний метод діагностики, який відрізняється простотою, безпекою та легкістю застосування. Фізіологічною основою термографії є збільшення інтенсивності інфрачервоного випромінювання над патологічними вогнищами (у зв'язку з посиленням у них гемодинаміки і метаболічних процесів) або зниженням його інтенсивності в ділянках зі зменшеним регіонарним кровотоком і супутніми патологічними змінами в тканинах і органах.

Заслужують на певну увагу технічні можливості тепловізорів третього покоління. Принцип дії тепловізійних приладів заснований на перетворенні природного теплового випромінювання від об'єктів у видиме зображення. Обов'язковою умовою його формування є наявність температурного контрасту між об'єктом і фоном, а в межах контуру об'єкта – між його окремими елементами. У третьому поколінні тепловізорів відсутні оптико-механічні розгортки зображення, тому для них характерні велика швидкість, порівняно малі маса, габарити і енергоспоживання, крім того, вони відрізняються безшумною роботою при високому відношенні сигнал / перешкода. Їм властиві гарна якість зображення і можливість зв'язку з сучасними комп'ютерами, що дозволяє робити цифрову обробку зображення в реальному часі.

Найбільш поширені матричні інфрачервоні камери третього покоління мають температурну чутливість до $0,02\text{ }^{\circ}\text{C}$, часовий дозвіл 100–200 кадрів у секунду і просторовий дозвіл $(3\text{--}5)\cdot 10^{-5}$ м на основі матриць 320×240 точок (пікселів).

На відміну від більшості застосовуваних у сучасній медицині методів обстеження, інфрачервона термографія задовольняє критеріям діагностичних методів, які можуть застосовуватися для профілактичного обстеження [11]. У цьому випадку враховується безпека для здоров'я пацієнта і лікаря, тому що апарати тільки реєструють теплове випромінювання від поверхні тіла пацієнта, не випромінюючи; обстеження абсолютно нешкідливе, дистанційне, неінвазивне. Жоден з існу-

ючих діагностичних методів не має такої широти діагностичного діапазону, можливості виявлення одночасно багатьох груп захворювань. Даний метод є високоінформативним: достовірність тепловізійної діагностики при деяких захворюваннях наближається до 100 %, а в цілому становить для первинних обстежень величину близько 80 % [12, 13]. Важливо відмітити також низьку вартість обстеження, швидкість та простоту виконання, можливість застосування тепловізора для експрес-діагностики великих груп населення. Підготовка пацієнта до тепловізійного обстеження не вимагає проведення спеціальних заходів і займає короткий проміжок часу: потрібно тільки звільнити від одягу відповідні ділянки шкірного покриву за 5–7 хвилин до обстеження. Результати обстеження відображаються в режимі реального часу на моніторі комп'ютера, являють собою динамічне зображення термо-рельєфу шкірних покривів з реєстрацією цифрових точних показників шкірної температури, обов'язково записуються і архівуються.

Безперечною перевагою сучасної тепловізійної діагностики є здатність визначати захворювання задовго до його клінічного прояву і навіть при безсимптомному перебігу хвороби. Крім того, можливо обстежити весь організм відразу і в рамках одного звернення отримати достовірну інформацію про стан здоров'я пацієнта.

Порівняно та виявлено ефекти різних методів променевої діагностики (КТ, МРТ, УЗД та інфрачервоної термографії) за Л.Г. Розенфельдом зі співавт. (2006), результати подано у таблиці.

Таким чином, тепловізійний метод діагностики патологічних процесів недорогий, неінвазивний, високоінформативний, абсолютно нешкідливий. У більшості випадків його використовують для первинної діагностики, а результати доповнюють дані інших методик.

Інфрачервона термографія в ЛОР-практиці нині не має досить поширеного використання. У зв'язку з цим у літературі мало фактичного клінічного матеріалу. Наявні відомості про використання цього методу в дерматології, неврології, лікуванні хірургічної патології, гінекології, травматології, онкології, педіатрії та інших галузях медицини.

Тем не менше відомо, що розподіл температури над поверхнею проекцій пазух у нормі симетричний, різниця між симетричними зонами в нормі не перевищує 0,2–0,4 °С. Порушення симетрії служить одним з основних критеріїв тепловізійної діагностики захворювань. Кількісним виразом термоасиметрії служить різниця температур досліджуваних ділянок [14, 15].

Проте при дослідженні лицевої ділянки на термограмах можуть відмічатися різні артефакти. Поверхнево розташовані судини, вік пацієнта, товщина підшкірно-жирової клітко-

Порівняльна характеристика методів променевої діагностики

Показник	КТ	МРТ	УЗД	ІЧТ
Шкідливість	Променева навантаження	Нерухомість (до 25 хв), шум	Дуже низька	Абсолютно відсутня
Протипоказання	Вагітність	Електронні пристрої в організмі, наявність металевих предметів	Опіки, обмороження	Відсутні
Одночасне обстеження всіх органів і систем		Неможливо		Можливо
Визначення реактивності тканин і організму		Неможливо		Можливо
Визначення поширеності запального процесу	Неможливо		Можливо	
Можливість дослідження шкірних покривів		Неможливо		Можливо

Примітка. ІЧТ – інфрачервона термографія.

вини, коливання температури навколишнього середовища можуть зумовити ділянки гіпертермії, що може призвести до діагностичних помилок [16, 17].

Медичне застосування термографії почалося в 60-х роках минулого століття, і дотепер досягнуто великого розуміння теплового випромінювання в фізіології людини і залежності між температурою шкіри і кровообігом. Метод застосовується при вирішенні різних завдань, перш за все таких, як діагностика захворювань і контроль ефективності лікування.

Кілька наукових робіт присвячені використанню інфрачервоної термографії при запальних захворюваннях і новоутвореннях навколоносових пазух [18, 19]. За засобами тепловізійного дослідження визначалися контури і площа світіння в ділянці верхньощелепних пазух, лобових пазух, гратчастого лабіринту, інтенсивність світіння в біологічно активних точках.

Отримані результати допомагали визначити ступінь і тяжкість захворювання, допомагали здійснювати контроль ефективності лікування [20].

У літературі зустрічаються відомості про використання інфрачервоної термографії для проведення діагностики та диференційної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень [21, 22]. У даних роботах було відображено, що за допомогою термографічного методу дослідження можливо проводити уточнюючу діагностику стадії злоякісного процесу, вивчати взаємодію неспецифічних і специфічних елементів термосеміотики.

В оториноларингології термографію використовують при перевірочних дослідженнях і відборі осіб для подальшої уточненої діагностики уражень навколоносових пазух на основі розробленої термографічної семіотики патологічних станів ЛОР-органів.

Список літератури

1. Вайнер Б. Г. Матричное тепловидение в физиологии: исследование сосудистых реакций, перспирации и терморегуляции у человека / Б. Г. Вайнер. – Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2004. – 96 с.
2. Заяц Г. А. Медицинское тепловидение – современный метод функциональной диагностики / Г. А. Заяц, В. Т. Коваль // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2010. – Т. 43, № 3. – С. 27–33.

Діагностика синуситів у дітей представляє певні складнощі через небажаність застосування рентгенологічних досліджень, труднощі спілкування з маленькими пацієнтами, труднощі у збиранні анамнезу захворювання. Інформативним діагностичним методом є дистанційна інфрачервона термографія. Можливість проведення обстеження без безпосереднього контакту з пацієнтом дозволяє оперативно отримати інформацію про стан здоров'я обстежуваного.

Діагностика синуситів у вагітних через шкідливий вплив рентгенівського випромінювання утруднена. В цьому випадку термодіагностика є практично єдиним методом визначення стану гайморових і лобових пазух і дозволяє провести диференційну діагностику патології ЛОР-органів.

Радою з наукових досліджень Американської медичної асоціації зазначено, що термометрія дає додаткову інформацію в клініці різних захворювань і її застосування вимагає подальших досліджень [23–26].

Отже, теплобачення – це швидкий, нешкідливий, неконтактний і безболісний для пацієнта спосіб з'ясувати достовірну інформацію про функціонування «теплової машини» його організму. Більш того, з появою теплобачення відкрилися нові можливості не тільки для отримання багатьох достовірних відповідей про хвороби людини, а і для постановки правильних запитань при проведенні додаткової діагностики.

Таким чином, безсумнівно, актуальним є поглиблене вивчення змін інфрачервоного випромінювання, його кількісних і якісних характеристик, термотопографії судинного рисунка, змін градієнта температур шкірних покривів лицевої ділянки з метою підвищення якості діагностики різних патологічних станів, прогнозування перебігу процесу і попередження розвитку ускладнень в оториноларингології.

3. *Иваницкий Г. Р.* Тепловидение в медицине / Р. Г. Иваницкий // Вестник РАН. – 2006. – Т. 76, № 1. – С. 48–58.
4. Динамический тепловизионный контроль состояния глаза в послеоперационном периоде фактоэмульсификации катаракты / Н. Р. Лопатинский, Т. Г. Каменских, Д. А. Усанов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 346–350.
5. *Алыпova Е. Е.* Диагностические возможности инфракрасной термографии в клинической практике врача-интерниста / Е. Е. Алыпova, В. Г. Дейнега // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 2 (28). – С. 106–108.
6. *Голованова М. В.* Возможности термодиагностики в медицине / М. В. Голованова, Ю. П. Потехина. – Н. Новгород, 2011. – 164 с.
7. *Мамонова Е. Ю.* Нарушение гемодинамики при краниовертебральной патологии у подростков / Е. Ю. Мамонова, М. Ю. Калинина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Вып. 2, № 3. – С. 17–19.
8. Современные медицинские тепловизоры / Г. С. Мельников, В. М. Самков, Ю. И. Солдатов [и др.] // Прикладная оптика – 2010 : IX Междунар. конф. : материалы конф. – СПб., 2010. – С. 11–17.
9. *Меркулов В. Г.* Комплексная термографическая диагностика некоторых заболеваний ЛОР-органов / В. Г. Меркулов // Новости оториноларингологии и ЛОР-патологии. – 2000. – № 3 (23). – С. 163–168.
10. Место и роль дистанционной инфракрасной термографии среди современных диагностических методов / Ю. П. Дехтярев, В. И. Ничипорук, С. А. Мироненко [и др.] // Электроника и нанотехнологии : материалы науч.-техн. конф. – К., 2010. – С. 192–195.
11. Тепловізійна діагностика раннього виявлення захворювань людини / Є. Ф. Венгер, В. І. Дунаєвський, О. Г. Коллюх [та ін.] // Електроника і зв'язь. – 2006. – № 2. – С. 79–83.
12. Возможности инфракрасной термографии в комплексной диагностике заболеваний челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново, Ю. П. Потехина, Н. Е. Хомутичкина, Н. А. Янова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – Режим доступа к журн. : <http://www.science-education.ru/104-6657>.
13. Ранняя диагностика заболеваний сосудов нижних конечностей с применением инфракрасной термографии / Л. Г. Розенфельд, Т. В. Богдан, В. И. Тимофеев [и др.] // Укр. мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 28–30.
14. *Ткаченко Ю. А.* Клиническая термография (обзор основных возможностей) / Ю. А. Ткаченко, М. В. Голованова, А. М. Овечкин. – Н. Новгород : Союз восточной и западной медицины, 1998. – 270 с.
15. Новые возможности дистанционной инфракрасной термографии в оториноларингологии / Д. И. Заболотный, Л. Г. Розенфельд, Н. Н. Колотилов [и др.] // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2006. – № 5. – С. 2–5.
16. Первый опыт применения отечественного дистанционного инфракрасного термографа с матричным фотоприемником в оториноларингологии / Л. Г. Розенфельд, Н. Н. Колотилов, Д. Д. Заболотная [и др.] // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2006. – № 5. – С. 135–136.
17. *Митин Ю. В.* Неионизирующие методы лучевой диагностики заболеваний околоносовых пазух / Ю. В. Митин, Л. Г. Розенфельд, В. Н. Подворный. – К. : Здоров'я, 1994. – 112 с.
18. *Власов И. П.* Применение тепловидения в медицине / И. П. Власов // Тепловизионные приборы, направления развития и практика применения в медицине : Тр. Всесоюз. конф. – Л., 1981. – Ч. 2. – С. 42–45.
19. Thermal infrared imaging: a novel method to monitor airflow during polysomnography / J. N. Murthy, J. van Jaarsveld, J. Fei [et al.] // Sleep. – 2009. – V. 32, № 11. – P. 1521–1527.
20. The role of thermography in clinical practice: review of the literature / J. V. Park, S. H. Kim, D. J. Lim, T. H. Cho // Thermol. Int. – 2006. – № 13. – P. 77–78.

21. Вальский В. В. О возможности дифференциальной диагностики опухолей зрительного нерва по данным КТ / В. В. Вальский // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты : сб. науч. трудов междунар. симпозиума. – М., 2005. – С. 67–69.

22. Клюкин Л. М. Скрининг и мониторинг опухолевых новообразований с помощью метода диагностической контактной термографии / Л. М. Клюкин // Медицинская техника. – 2010. – № 3. – С. 7–12.

23. Комплексное применение термографии и местной термометрии в диагностике, прогнозировании, моделировании течения и оценке эффективности лечения острого синусита / С. В. Сергеев, Е. С. Григорькина, В. В. Смогунов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2014. – № 5. – С. 52–54.

24. Шушарин А. Г. Медицинское тепловидение – современные возможности метода / А. Г. Шушарин, В. В. Морозов, М. П. Половинка // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – Режим доступа к журн. :

www.science-education.ru/98-4726.

25. Ring E. F. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine / E. F. Ring // J. Med. Eng. Technol. – 2006. – V. 30, № 4. – P. 192–198.

26. A computer tool for the fusion and visualization of thermal and magnetic resonance images / G. L. Bichinho, M. A. Gariba, I. J. Sanches [et al.] // J. Digit. Imag. – 2009. – V. 22 (5). – P. 527–534.

А.А. Карчинский

ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ С ПОМОЩЬЮ ДИСТАНЦИОННОЙ ИНФРАКРАСНОЙ ТЕРМОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Основываясь на полученных в ходе исследования результатах, установлена информативность дистанционной инфракрасной термографии в диагностике и оценке эффективности лечения больных с острыми околоносовыми синуситами. Была создана унифицированная тепловизионная методика количественного и качественного анализа распределения и динамики аномальных тепловых полей человека на термограммах при этой патологии, в связи с чем удалось увеличить качество диагностики и эффективность лечения больных острыми риносинуситами. В обзоре приведены данные, касающиеся инфракрасной термографии в медицине и в оториноларингологии в частности.

Ключевые слова: диагностика, инфракрасная термография, околоносовые пазухи, температура, тепловизор.

О.О. Karchynskyi

DIAGNOSIS OF SINUSES INFLAMMATORY PROCESSES BY REMOTE INFRARED THERMOGRAPHY (LITERATURE REVIEW)

Based on results which were obtained from the research, it was set informative of the remote infrared thermography in diagnosing and assessing treatment efficacy in patients with acute paranasal sinusitis. It was created the unified thermal method of quantitative and qualitative analysis of the distribution and dynamics of anomalous thermal fields on humans in this pathology in connection with what it could improve the quality of diagnosis and effectiveness of the treatment the patients with acute rhinosinusitis. In the survey the data of remote infrared thermography in medicine and otorhinolaryngology in particular were presented.

Keywords: diagnosis, infrared thermography, paranasal sinuses, temperature, thermal imager.

Поступила 15.02.16

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31-08-039.71:616.379-008.64

*С.Н. Григоров, Г.А. Побережник, А.А. Григорова, Л.П. Рекова**Харьковский национальный медицинский университет***ПАТОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

В результате обследования 543 пациентов с сахарным диабетом на предмет изменений слизистой оболочки полости рта выявлены ксеростомия, катаральный стоматит, глоссит в 67 % случаев; грибковый стоматит, заеды, парестезия, трофические расстройства, дискератоз – в 33 %. Знание особенностей стоматологической патологии при эндокринных расстройствах способствует выявлению ранних стадий заболевания, правильной оценке местных проявлений общей патологии и выбора методов лечения.

Ключевые слова: *слизистая оболочка полости рта, сахарный диабет, коморбидное состояние.*

Одной из насущных глобальных проблем современной медицины является широкая распространенность и трудно предсказуемая тяжесть течения сахарного диабета (СД), особенно 2-го типа, и его осложнений со стороны всех органов и систем, в том числе в виде стоматологической патологии [1–3]. Наличие на фоне патологии слизистой оболочки полости рта (СОПР) такой сложной эндокринной метаболической патологии приводит к взаимному отягощению данного коморбидного состояния, существенно влияя на эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий [4–6]. Данный факт обусловливает непреходящую актуальность изучения нарушений со стороны СОПР в сочетании с СД.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать спектр патологии СОПР у пациентов на фоне СД.

Материал и методы. Обследованы 543 пациента, больных СД, находящихся в диспансерной группе в стоматологическом отделении ведомственной поликлиники г. Харькова. Легкая стадия заболевания установлена у 173 [(31,9±2,0) %] человек, средняя – в

358 [(65,90±2,03) %] случаях, тяжелая – в 12 [(2,20±0,63) %] наблюдениях. Обследованных в возрасте 20–30 лет было 147 [(27,10±1,91) %] человек, 30–40 лет – 179 [(33,00±2,02) %] человек, 40 лет и старше – 217 [(40,0±2,1) %].

Методология исследования предполагала оценку общеклинических данных, расчет индексных показателей, анализ результатов стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Логико-статистический анализ осуществлен параметрическими методами при критическом значении уровня значимости 0,05.

Результаты и их обсуждение. При осмотре обследованного контингента участников исследования стоматологом заболевания пародонта выявлены у 266 [(49,00±2,15) %] пациентов.

Стоматологические признаки заболевания нередко опережали появление характерных клинических симптомов, имея много общего с изменениями СОПР при других болезнях. Проявления в полости рта зачастую являлись первыми признаками заболевания.

Частым явлением была ксеростомия. Сухость в полости рта беспокоила пациентов

© С.Н. Григоров, Г.А. Побережник, А.А. Григорова, Л.П. Рекова, 2016

с началом заболевания. Степень выраженности этого симптома различна у разных больных. Нередко при этом отмечается повышенная жажда, аппетит. При осмотре СОПР слабо увлажнена или сухая, блестящая, нерезко гиперемированная. Развивающуюся сухость СОПР при СД рассматривали как следствие дегидратации. При обнаружении ксеростомии у больного следует помнить, что такое состояние может наблюдаться часто и при других заболеваниях и состояниях (сиалоденит, сиалодохит, нарушение носового дыхания, расстройства нервной системы и др.) [7].

Выявлены случаи катарального стоматита, глоссита. Воспаление СОПР или отдельных ее участков при СД возникало вследствие инфицирования, легкой ранимости тканей, поскольку при данной патологии резко снижается барьерная функция СОПР, развиваются явления дисбактериоза. Этому способствует уменьшение количества слюны. Больные предъявляли жалобы на боль при приеме горячей, твердой пищи. Слизистая оболочка сухая, гиперемированная, иногда видны следы механического повреждения в виде эрозий, кровоизлияний, язык отечен, гиперемирован.

Ксеростомия, катаральный стоматит, глоссит установлены у 364 [(67,00±2,02) %] обследованных.

Грибковый стоматит, микотическая заеда носили стойкий характер. Особенно часто встречалась микотическая заеда. При этом в углах рта появлялись трещины, покрытые беловато-сероватыми корочками. Грибковые поражения в полости рта развиваются вследствие дисбактериоза на фоне резкого снижения сопротивляемости организма. Способствует этому изменение кислотно-щелочного равновесия вследствие увеличения недоокисленных продуктов обмена (пировиноградной и молочной кислот) [8, 9]. Кандидомикоз носил рецидивирующий характер.

Парестезия слизистой оболочки при СД возникала рано наряду с сухостью СОПР. Клинические проявления парестезии были сходны с таковой при других заболеваниях (нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др.) [10]. При диабете чувство жже-

ния слизистой оболочки обычно сопровождалось зудом кожи в области гениталий и других отделах тела. К расстройствам нервной системы следует отнести нередко наблюдавшиеся неврит и невралгию ветвей тройничного нерва. Вкусовая чувствительность была снижена по отношению к сладкому, соленому и в меньшей степени – к кислому. Нарушения вкусовой чувствительности носили функциональный характер, и после проведенного лечения вкусовые ощущения нормализовались. Жалобы пациентов на жжение, болезненность во рту были обусловлены грибковым поражением языка.

В различных отделах СОПР развивались трофические язвы, характеризующиеся длительным течением, замедленной регенерацией. В окружении язвы СОПР без выраженных изменений. В начальном периоде развития язвы ее дно покрыто некротическими массами, которые впоследствии отторгались, оставляя гладкую поверхность. Длительное существование, а также разлитая инфильтрация в основании язвы диктовали необходимость дифференциальной диагностики язв с неопластическими процессами. Анамнез, характер сопутствующей патологии, отсутствие вегетации в области дна и краев, кровоточивости, отрицательные результаты цитологии, положительная динамика при проведении местной и общей терапии свидетельствовали о неспецифическом поражении.

Геморрагическая форма гингивита развивалась у больных с нелеченым или декомпенсированным СД. Катаральный маргинальный гингивит характеризовался коллообразным вздутием десневых сосочков.

Довольно часто СД сопутствовал красный плоский лишай на СОПР. При этом наблюдались все известные клинические формы его: типичная, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, инфильтративно-перигландулярная, буллезная, гиперкератотическая. В зависимости от основного заболевания клиническая картина красного плоского лишая на СОПР могла изменяться, особенно в случаях присоединения грибковой флоры. Эрозивно-язвенные формы отличаются резистентностью к из-

вестным методам лекарственной терапии. Клинический симптомокомплекс: СД, гипертоническая болезнь, красный плоский лишай – известен как болезнь Гриншпана. Дискератотические изменения проявлялись также по типу лейкоплакии, чаще всего локализующейся на дорсальной и боковой поверхностях языка.

Грибковый стоматит, заеда, парестезия слизистой, трофические расстройства, дискератоз установлены в 179 [(33,00±2,02) %] наблюдениях.

Таким образом, нарушения со стороны СОПР на фоне СД характеризовались различными заболеваниями воспалительной, трофической и инфекционной природы. Данный факт подтверждает целесообразность и важность учета соматической, в частности эндокринной, патологии стоматологом [11, 12].

Список литературы

1. Локес К. П. Вплив цукрового діабету на перебіг гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої локалізації / К. П. Локес // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2, № 2 (119). – С. 153–155.
2. Муравльова О. В. Цукровий діабет 2-го типу в практиці лікаря сімейної медицини / О. В. Муравльова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 122–124.
3. Nathan D. M. Diabetes: advances in diagnosis and treatment / D. M. Nathan // JAMA. – 2015. – V. 314, issue 10. – P. 1052–1062.
4. Бандрівський Ю. Л. Інтегральні біофізичні показники ротової рідини в осіб із стоматологічною захворюваністю на тлі цукрового діабету / Ю. Л. Бандрівський // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. 12, № 3 (45). – С. 16–18.
5. Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов у полиморбидных больных с сахарным диабетом 2-го типа: «цена» ошибки / А. Л. Терехова, А. В. Зилов, Г. А. Мельниченко, А. Л. Верткин // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 1. – С. 41–45.
6. Ткаченко П. І. Ефективність комплексної стоматологічної допомоги хворим на цукровий діабет типу 2 / П. І. Ткаченко, Н. Б. Кузник, М. П. Митченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, № 3 (110). – С. 347–352.
7. Волков Е. А. Применение комплекса средств «Dentaid xeros» в комплексной терапии заболеваний слизистой оболочки рта, сопровождающихся ксеростомией / Е. А. Волков, И. Б. Иконникова, Т. И. Позднякова // Стоматолог-практик. – 2014. – № 4. – С. 54–55.
8. Нарушения кислотно-основного равновесия в полости рта при общесоматической патологии / В. А. Румянцев, Л. К. Есаян, Е. Д. Зюзькова [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 2. – С. 22–26.
9. Свистушкин В. М. Орофарингеальный кандидоз: диагностика и лечение / В. М. Свистушкин // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 4. – С. 67–72.
10. Соловьева А. М. Итоги круглого стола экспертов по проблеме «Связь стоматологического и общего здоровья» / А. М. Соловьева // Институт стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 22–24.
11. Полякова Р. В. Нужен ли скрининг соматической патологии врачу-стоматологу на поликлиническом приеме? / Р. В. Полякова, Н. Л. Николаев, В. Б. Недосеко // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 68–72.

Выводы

1. Спектр патологии слизистой оболочки полости рта у пациентов на фоне сахарного диабета характеризуется развитием ксеростомии, катарального стоматита и глоссита в 67 % случаев; грибкового стоматита, заеды, парестезии слизистой оболочки полости рта, трофических расстройств, дискератоза – в 33 % наблюдений.

2. Знание особенностей патологии слизистой оболочки полости рта при эндокринных расстройствах способствует выявлению ранних стадий заболевания, а также правильной оценке местных проявлений общей патологии и выбора методов лечения.

Перспективой дальнейших исследований является оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий в отношении выявленного спектра стоматологической патологии у пациентов с сахарным диабетом.

12. *Чередниченко А. Ю.* Изменения в полости рта при распространенных эндокринных заболеваниях / А. Ю. Чередниченко, Л. П. Ножнова // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2011. – № 2. – С. 101–104.

С.М. Григоров, Г.А. Побережник, А.О. Григорова, Л.П. Рекова

ПАТОЛОГІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

В результаті обстеження 543 пацієнтів з цукровим діабетом щодо змін слизової оболонки порожнини рота виявлено ксеростомію, катаральний стоматит, глосит у 67 % випадків; грибковий стоматит, заєди, парестезію, трофічні розлади, дискератоз – у 33 %. Знання особливостей стоматологічної патології за ендокринних розладів сприяє виявленню ранніх стадій захворювання, вірному оцінюванню місцевих проявів загальної патології й вибору методів лікування.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, цукровий діабет, коморбідний стан.

S.M. Grigorov, G.A. Poberezhnyk, A.A. Grigorova, L.P. Reкова

PATHOLOGY OF ORAL MUCOSA IN DIABETES MELLITUS

As a result of examination of 543 patients with diabetes mellitus in terms of changes of oral mucosa a following pathology has been revealed: xerostomia, catarrhal stomatitis, glossitis in 67 %; fungal stomatitis, perleches, paresthesia, trophic disturbances, dyskeratosis – in 33 %. Understanding of stomatological peculiarities in endocrine disturbances promote reveal of disease's early stages, correct evaluation of local signs of general pathology and choice of treatment methods.

Keywords: oral mucosa, diabetes mellitus, comorbid state.

Поступила 27.01.16

УДК 616.316-008.8-078-053.4/.67-003.218-008.817-056.7

Р.С. Назарян, М.В. Ткаченко

Харківський національний медичний університет

ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Досліджено властивості змішаної слини у хворих на муковісцидоз дітей. Показано вірогідну різницю ($p < 0,01$) показників швидкості слиновиділення, тягучості та мінерального потенціалу ротової рідини у дітей обстежених груп. Тяжкий перебіг хронічного гінгівіту у дітей з муковісцидозом відбувається на тлі підвищення показників тягучості слини та рівня муцину.

Ключові слова: муковісцидоз, ротова рідина, гінгівіт.

Ротова рідина вже досить довгий час є предметом вивчення для фахівців як діагностичний індикатор, що відображає стан органів порожнини рота та всього організму. Доступність та неінвазивність збирання необхідної кількості матеріалу для дослідження обумовлюють інтерес науковців і практичних лікарів до нових пошуків. Доведено інформативність даних, що можуть бути ранніми діагностичними маркерами патології та мають великі потенційні можливості для використання у медичній практиці. Так, деякі компоненти ротової рідини (мікроелементи, гормони та ін.) відображають їх вміст у крові, за мікробіологічними й імунологічними показниками виявляють стан нормо- або дисбіозу, рівень імунного захисту тощо. На сьогодні широко використовуються методики молекулярно-генетичних, біохімічних, біофізичних та мікробіологічних досліджень ротової рідини [1–4].

Відомо, що ротова рідина забезпечує підтримку гомеостазу порожнини рота завдяки своєму складу та властивостям. Так, кислотність ротової рідини визначає параметри стану колоїдних систем, а концентрація іонів – ступінь мінералізації емалі зубів. Імуноглобуліни та білки ротової рідини, що мають адгезивні властивості, беруть участь у протимікробному захисті; бактеріостатичний та бактерицидний ефекти справляють також

ферменти слини. Реологічні властивості ротової рідини зумовлюють її мінералізуючі, захисні, травні та очисні функції. Будь-які зміни цієї біологічної субстанції, порушення співвідношення компонентів свідчать про відхилення у стані організму, що у свою чергу викликає початок локальних патологічних процесів, зокрема, карієсу зубів та захворювань пародонта [3, 5, 6].

За наявності у дитини діагнозу муковісцидоз реологічні властивості слини змінюються, що відбивається на стані органів порожнини рота [7]. У попередніх дослідженнях ми виявили низький рівень гігієни порожнини рота і клінічний стан хронічного генералізованого катарального гінгівіту у хворих дітей.

Проте дані щодо варіацій біофізичних і біохімічних показників ротової рідини у даного контингенту хворих у літературі нечисленні. Також представляє інтерес встановлення взаємозв'язку отриманих результатів з показниками стоматологічного статусу у дітей з муковісцидозом.

Мета дослідження – визначення властивостей ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз: еластичності (тягучості), швидкості слиновиділення, мінералізуючого потенціалу, рівня рН і муцину – та кореляції цих показників з індивідуальним рівнем інтенсивності карієсу і перебігом хронічного гінгівіту.

© Р.С. Назарян, М.В. Ткаченко, 2016

Матеріал і методи. Було проведено клінічне стоматологічне обстеження 19 дітей віком від 4 до 17 років (основна група) з підтвердженим діагнозом муковісцидоз. До контрольної групи ми включили 15 дітей аналогічного віку, що на момент обстеження не мали діагностованого соматичного захворювання та не пред'являли скарг на порушення здоров'я.

Індивідуальний рівень інтенсивності карієсу визначали за індексом ІРІК (П.А. Леус, 1990). Результати індексу у дітей до 8 років відносили до низького рівня – 0,4 бала і нижче, середнього – 0,5–0,8 бала, високого – 0,9–1,2 бала, дуже високого – 1,3 бала і більше. У дітей від 9 років індекс оцінювали як низький при значенні 0,3 бала і менше, середній – 0,4–0,6 бала, високий – 0,7–0,9, дуже високий – при 1,0 балі і більше.

Стан пародонта оцінювали за допомогою пародонтального індексу ПМА (Parma, 1960), що відображає ступінь інтенсивності запалення ясен від легкого до тяжкого.

Застосовували методику визначення швидкості слиновиділення (ШС) за Т.Л. Рединоюю та А.Р. Поздєєвим (1994). Для збирання нестимульованої ротової рідини використовували градуйовані пробірки. Швидкість слиновиділення протягом 5 хв визначали за формулою $ШС = V/t$, де V – об'єм слини, яка виділилась; t – час збирання слини.

Градацію тягучості слини (П.А. Леус, Л.В. Беясова, 1995) визначали за допомогою стоматологічного пінцета, витягуючи зібрану протягом 2 хв у під'язичній ділянці ротову рідину тонкими нитками. Результати оцінювали від різко позитивного до різко негативного [8].

Тип мікрокристалізації ротової рідини вивчали за методикою, запропонованою П.А. Леусом (1977). За даними багатьох авторів, тип мікрокристалізації та мінералізуючий потенціал ротової рідини (МПС) взаємопов'язані [9, 10]. Дані дослідження застосовуються для ранньої діагностики стоматологічної патології й оцінювання профілактичних заходів. На предметне скло за допомогою піпетки наносили 3 краплі слини і висушували їх при кімнатній температурі. Препарати вивчали під мікроскопом при малому збільшенні. Характер рисунка

розподіляли за I–III типами та оцінювали МПС за 5-бальною шкалою.

Рівень рН ротової рідини визначали за допомогою стандартних тест-смужок («СПОФА», Чехія), які на 10 с поміщали у пробірку зі слиною. Характер забарвлення порівнювали зі стандартною шкалою: темно-жовте забарвлення смужки – рН 5,0–5,9, жовте – рН 6,0–6,9, зелене – рН 7,0–7,8.

Ми дослідили рівень муцину у ротовій рідині, оскільки одним із характерних клінічних проявів муковісцидозу є дегідратація та згущення секретів усіх екзокринних залоз організму хворого. Муцини – основні глікопротеїни ротової рідини, що утворюють її гелеподібну структуру, зв'язуючи воду. Вони продукуються епітеліальними клітинами слизової оболонки і слинними залозами. Завдяки високій поверхневій активності муцини адсорбуються на поверхні порожнини рота, забезпечують когезію та антиадгезивні властивості ротової рідини, входять до складу зубного нальоту. Підвищення рівня цих глікопротеїнів є захисною реакцією, що перешкоджає колонізації слизової оболонки мікроорганізмами та справляє цитопротективний ефект, зниження ж рівня муцинів свідчить про низьку активність секреторних органів [11–14]. Існують дані, що *P. aeruginosa* та *S. aureus* (характерна для муковісцидозу флора) активують рецептори на поверхні клітинної мембрани, стимулюючи виділення муцину. Водночас якість складу секрету погіршується через взаємодію вуглеводних структур муцину і вказаних мікроорганізмів [15, 16].

Для вивчення рівня муцину у стерильні пробірки натще збирали нестимульовану слину пацієнтів у кількості 2 мл. Аналіз проводили в лабораторних умовах.

Статистична обробка результатів досліджень виконана за допомогою програми Statistica 8.0.

Результати та їх обговорення. У основній групі оглянуто 10 хлопчиків (52,6 %) та 9 дівчаток (47,4 %), у контрольній – 6 хлопчиків (45 %) та 9 дівчаток (55 %).

Оцінивши показник ІРІК, ми виявили, що середні показники ($0,39 \pm 0,09$ в основній групі і $0,27 \pm 0,08$ – у контрольній) вірогідно не

розрізнялись та відносяться до низького рівня індексу.

Індекс ПМА, який відображає інтенсивність запалення ясен, значно розрізнявся у дітей основної і контрольної груп і становив $49,26 \pm 3,90$ і $8,27 \pm 2,94$ відповідно (рівень вірогідності $p < 0,01$).

При вивченні показників властивостей ротової рідини дітей встановлено їхні розбіжності в обох групах (табл. 1).

Натомість, різниця показників рН слини і рівня муцину у групах не була достовірно значущою (табл. 2).

Таблиця 1. Значення показників ротової рідини у дітей обстежених груп ($M \pm m$)

Показник ротової рідини	Контрольна група (n=15)	Основна група (n=19)
Швидкість слиновиділення	$0,37 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,02$
Тягучість слини	$0,67 \pm 0,37$	$0,84 \pm 0,28$
МПС	$3,32 \pm 0,23$	$2,37 \pm 0,19$

Примітка. $p < 0,01$.

Таблиця 2. Значення рН і рівня муцину ротової рідини у дітей обстежених груп ($M \pm m$)

Показник ротової рідини	Контрольна група	Основна група
рН	$6,40 \pm 0,19$	$6,11 \pm 0,15$
Рівень муцину	$2,47 \pm 0,18$	$2,17 \pm 0,09$

У цілому, спостерігаються вікові зміни показників ротової рідини у дітей основної групи, проте різниця не є достовірною (табл. 3).

впливає на індекс ПМА ($r = 0,55$). Цей зв'язок у дітей контрольної групи також відсутній. Тягучість слини ($p < 0,01$) і рівень муцину ($p < 0,1$) у дітей основної групи прямо впливають на значення індексу ПМА. Водночас у обстежених дітей контрольної групи вірогідно значущим ($p < 0,01$) був лише зв'язок рівня рН слини з ІРІК.

Висновки

У дітей обстежених груп не спостерігалося достовірних розбіжностей показника індивідуального рівня інтенсивності карієсу. Найбільш значущими були відмінності

швидкості слиновиділення, тягучості слини та її мінералізуючого потенціалу. Виявлено кореляційні залежності у групі хворих дітей:

Таблиця 3. Вікові особливості показників ротової рідини у дітей, хворих на муковісцидоз ($M \pm m$)

Показник ротової рідини	Вік, роки		
	4-7	8-12	13-17
ІРІК	$0,68 \pm 0,25$	$0,40 \pm 0,13$	$0,29 \pm 0,15$
ПМА	$43,60 \pm 6,16$	$48,58 \pm 6,09$	$51,26 \pm 6,90$
Швидкість слиновиділення	$0,17 \pm 0,03$	$48,58 \pm 6,09$	$0,18 \pm 0,02$
Тягучість слини	$1,17 \pm 0,17$	$0,67 \pm 0,44$	$1,14 \pm 0,40$
МПС	$1,74 \pm 0,16$	$2,48 \pm 0,31$	$2,50 \pm 0,22$
рН	$5,67 \pm 0,33$	$6,00 \pm 0,17$	$6,00 \pm 0,31$
Рівень муцину	$2,13 \pm 0,14$	$2,37 \pm 0,12$	$1,99 \pm 0,20$

При дослідженні кореляційних зв'язків між показниками стоматологічного статусу дітей та властивостями ротової рідини встановлено значну різницю у досліджуваних групах. Так, у дітей основної групи виявлено достовірний від'ємний зв'язок ($p < 0,05$) швидкості слиновиділення з МПС та ІРІК ($r = -0,59$ та $r = -0,66$ відповідно). У дітей контрольної групи аналогічний зв'язок слабкий. Крім того, показник тягучості слини прямо

швидкість слиновиділення – індивідуальний рівень інтенсивності карієсу, мінералізуючий потенціал ротової рідини – індивідуальний рівень інтенсивності карієсу, градація тягучості слини – пародонтальний індекс, рівень муцину – пародонтальний індекс. Тяжкий перебіг хронічного гінгівіту у дітей з муковісцидозом відбувається на тлі підвищення показників тягучості слини та рівня муцину.

Перспективи. Результати виявлених якісних змін ротової рідини дають напрямок подальших досліджень етіологічних чинни-

ків та патогенетичних ланок захворювань органів порожнини рота у хворих на муковісцидоз дітей.

Список літератури

1. Барер Г. М. Вариабельность кристаллических агрегатов ротовой жидкости в норме / Г. М. Барер, А. Б. Денисов, Т. М. Стурова // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 1. – С. 33–35.
2. Выявление признаков эндогенной интоксикации при использовании неинвазивного метода диагностики у детей / А. С. Богданова, А. В. Ларинская, Д. И. Цымбаренко [и др.] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 1. – С. 110–115.
3. Леус П. А. Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии : [учеб.-метод. пособие] / П. А. Леус. – Минск : БГМУ, 2011. – 67 с.
4. Шабалин В. Н. Аутогенные ритмы и самоорганизация биологических жидкостей / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 10. – С. 364–371.
5. Грицук А. И. Биохимия ротовой жидкости : учеб.-метод. пособие / А. И. Грицук, В. Т. Свергун, А. Н. Коваль. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – Гомель : Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2011. – 40 с.
6. Терапевтическая стоматология детского возраста / [Хоменко Л. А., Кисельникова Л. П., Смоляр Н. И. и др.] ; под ред. Л. А. Хоменко, Л. П. Кисельниковой. – К. : Книга плюс, 2013. – 864 с.
7. Свойства ротовой жидкости у детей с муковисцидозом / И. В. Смольская, Т. Н. Терехова, О. В. Петракова, Г. Г. Петровский // Современная стоматология. – 2008. – № 4. – С. 52–54.
8. Попруженко Т. В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т. В. Попруженко, Т. Н. Терехова. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.
9. Лихорад Е. В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии / Е. В. Лихорад, Н. В. Шаковец // Военная медицина. – 2013. – № 2. – С. 120–123.
10. Шпуліна О. О. Мікрокристалізація ротової рідини та перспективи її вивчення у профілактичній стоматології (огляд) / О. О. Шпуліна, І. М. Алієва // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 177–182.
11. Новицкая И. К. Роль слюны в обеспечении процессов минерализации зубов (обзор) / И. К. Новицкая, Т. П. Терешина // Инновации в стоматологии. – 2013. – № 2. – С. 37–41.
12. Карпук И. Ю. Роль белков слюны в мукозальном иммунитете / И. Ю. Карпук // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 79–92.
13. Сторонова О. А. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 5. – С. 37–42.
14. Харенко Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21–29.
15. Коваленко С. В. Вплив персистувального запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень на стан слизових бар'єрів бронхів і кишечника (огляд літератури) / С. В. Коваленко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 200–204.
16. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта / [Царев В. Н. и др.] ; под ред. В. Н. Царева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 576 с.

Р.С. Назарян, М.В. Ткаченко

СВОЙСТВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Исследованы свойства смешанной слюны у больных муковисцидозом детей. Показана достоверная разница ($p < 0,01$) показателей скорости слюноотделения, тягучести и минерального потенциала ротовой жидкости у детей обследованных групп. Более тяжелое течение хронического гингивита у детей с муковисцидозом наблюдается на фоне повышения показателей тягучести слюны и уровня муцина.

Ключевые слова: муковисцидоз, ротовая жидкость, гингивит.

R.S. Nazaryan, M.V. Tkachenko

PROPERTIES OF THE MIXED SALIVA IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

The properties of the mixed saliva in children with cystic fibrosis have been investigated. A significant difference ($p < 0,01$) of performance of salivation rate, viscous and mineral potential of the saliva were shown in the children of inspected groups. A more severe course of chronic gingivitis in children with cystic fibrosis is observed against the background of increasing saliva viscous and the level of mucin.

Keywords: *cystic fibrosis, mixed saliva, gingivitis.*

Поступила 19.02.16

УДК 616.995.1:616.314.17-008.1-008.87-092:612.017.1

Н.Н. Савельева

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ И МЕСТО ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА I–II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С ПАРАЗИТАРНОЙ ИНВАЗИЕЙ

Изложены современные взгляды на роль микробов, выделенных из пародонтальных карманов, в развитии генерализованного пародонтита I–II степени тяжести хронического течения у больных с паразитозами, уточнены роль и место клеточных и гуморальных иммунных реакций в патогенезе стоматологического заболевания. Отмечается, что микроорганизмы пародонтальных карманов на фоне снижения местного иммунитета способны придавать хроническому воспалению в пародонте элементы аутоиммунного процесса, служить причиной генерализации воспалительного процесса, изначально возникшего на ограниченном участке пародонта. Установлено, что в патогенезе хронического генерализованного воспаления в пародонте у больных с паразитозами и без таковых среди гуморальных факторов иммунитета важную роль играют аутоантитела к ткани пародонта, которые через иммунные механизмы индуцируют и поддерживают воспаление.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, паразитозы, микроорганизмы, аутоиммунный процесс, мимикрия, аутоантитела.

Неослабевающий интерес ученых к проблеме заболеваний пародонта позволил в последние десятилетия решить ряд фундаментальных вопросов: установить их этиологию и патогенез, разработать методы диагностики и лечения, внедрить систему профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов и хронизации воспалительного процесса и пр. Однако отсутствие ожидаемых результатов в лечении наталкивает на мысль о том, что многие аспекты этой проблемы все еще до конца не изучены.

К интенсивно разрабатываемым сегодня направлениям исследований относится изучение взаимосвязи между заболеваниями пародонта и соматической патологией [1].

Результаты исследований подтвердили, что у пациентов с паразитозами генерализованный пародонтит (ГП) хронического течения протекает тяжелее, нежели у пациентов без паразитарной инвазии [2].

В настоящее время паразитозы рассматриваются как заболевания, в основе патогенеза которых лежит сложный комплекс взаимосвязанных и взаимозависимых патологических процессов, являющихся следствием не только повреждающего действия самих гельминтов на организм хозяина, но и его ответной реакции, имеющей и приспособительный, и повреждающий характер [3].

Механизмы патогенного воздействия паразитов, по мнению ученых [4–6], состоят в механическом повреждении слизистой оболочки; раздражении нервных окончаний подслизистой оболочки и стимуляции патологических рефлексов, выделении нейропептидов; воспалении слизистой оболочки (высвобождении протеолитических ферментов, гиалуронидазы), нарушении процессов пищеварения, всасывания; развитии дисбиоза кишечника; формировании гиповитаминоза и гипоферментоза (лактазы, инвертазы и др.); сенсбилизации организма хозяина антигенными

© Н.Н. Савельева, 2016

веществами; развитии аллергических и ауто-аллергических реакций в органах и тканях (в том числе в слизистой оболочке кишечника); увеличении местной и общей иммуносупрессии (метаболиты паразитов оказывают иммуносупрессивное действие), формировании эндогенной интоксикации; потенцировании аллергических реакций на продукты питания (непищевая аллергия); задержке роста, похудении.

Кроме прямого патогенного воздействия иммуносупрессия и алергизация при паразитозах приводят к более частому возникновению и более тяжелому течению у инвазированных лиц других заболеваний и к развитию специфических клинических проявлений [7].

Исходя из общепризнанной в настоящее время существенной роли иммунных механизмов в патогенезе ГП [8, 9] и отсутствия данных об изучении иммунологических аспектов ГП на фоне паразитозов, особый интерес представляют исследования состояния различных звеньев иммунитета у данной категории больных.

Целью настоящей работы явилось изучение роли микробов, выделенных из пародонтальных карманов в развитии ГП I–II степени тяжести хронического течения у лиц с паразитозами, уточнение роли и места клеточных и гуморальных иммунных реакций в патогенезе стоматологического заболевания.

Материал и методы. Было обследовано 349 человек, страдающих ГП I и II степени тяжести хронического течения, протекающим на фоне паразитарной инвазии: ГП I степени тяжести заболевания – 62 человека с энтеробиозом, 60 человек с токсокарозом, 48 человек с лямблиозом; ГП II степени тяжести – 64 человека с энтеробиозом, 60 человек с токсокарозом, 55 человек с лямблиозом (основные группы).

Группу сравнения составили 90 больных ГП I и II степени хронического течения без паразитарной инвазии: I степень тяжести заболевания – 60 человек, II степень тяжести – 30 человек.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек без патологии пародонта и хронической патологии других органов и систем. В целях исключения возрастной множественности патологии в иссле-

дованные группы (основную, сравнения и контрольную) вошли лица в возрасте 20–40 лет. Критериями исключения являлись хронические заболевания внутренних органов, сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания нервной и эндокринной систем, аутоиммунная патология, аллергические заболевания.

Диагноз генерализованный пародонтит выставляли на основании рекомендаций ВОЗ (1995) в соответствии с МКБ-10, верифицировали с учетом патогномических клинических проявлений заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз был поставлен на основании жалоб больных, данных анамнеза, клинического осмотра, определения индексов: индекса гигиены Грина–Вермильона (ОНИ-S), индекса РМА (С. Parma, 1960), пародонтального индекса (ПИ, Russel, 1956), индекса кровоточивости при зондировании по Н.Р. Muhlemann (1971) в модификации I. Cowell (1975) – и рентгенологических показателей в соответствии с систематикой болезней пародонта по Н.Ф. Данилевскому.

Диагноз энтеробиоз, токсокароз и лямблиоз больным с ГП ставили на кафедре медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины (заведующий кафедрой – профессор Е.И. Бодня) в соответствии с общепринятыми критериями и методическими указаниями.

Микробиологические исследования включали выделение и идентификацию микроорганизмов с использованием техники аэробного и анаэробного культивирования. Забор материала (десневой налет, содержимое пародонтальных карманов) проводили с помощью стандартного стерильного тампона транспортной системы «Sarstedt» (Германия). Для последующего культивирования использовали набор питательных сред фирмы «Bio Merieux» (Франция): для аэробных и факультативных бактерий – шоколадный агар с РVХ; для анаэробных бактерий – Шедлер агар с добавлением 5 % эритроцитов барана; для грибов – агар Сабуро с гентамицином и хлорамфениколом. Культивирование материала на питательных средах осуществляли в термостате при температуре 37 °С 3–5 суток, анаэробных культур – в микроанаэроагатах

фирмы «Bio Merieux». Выделенные чистые культуры идентифицировали по морфолого-культуральным и биохимическим признакам с помощью диагностических панелей «Bio Merieux»: API Staph., API Srept, API 20E, API 20, API Candida, API 20 CAUX.

Для выявления антигенов мимикрии у микроорганизмов использовали реакцию агглютинации [10], в которой реагентами выступали кроличья гипериммунная сыворотка к антигенам пародонта и патогенные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (*S. aureus*, *S. puogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Proteus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*), выделенные от больных пародонтитом, а также сапрофиты, обычно колонизирующие слизистую десен (*S. mitis*, *S. capitis*, *S. salivarius*). В качестве контроля служили микробы, выделенные из десневой борозды больных острым гингивитом и практически здоровых лиц.

Для получения гипериммунной моноспецифической сыворотки были использованы 5 кролей породы шиншилла в возрасте 5,5–6,0 месяцев массой 2700–2800 г. Работу с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией об использовании экспериментальных позвоночных животных в научных целях. Все животные находились в условиях содержания, соответствующих международным нормам GLP. Гипериммунизацию кроликов проводили путем посхемного подкожного введения антигенов пародонта в следующих рассчитанных по белку дозах: 50 мкг – 100 мкг – 150 мкг – 200 мкг – 300 мкг. Интервал между инъекциями составлял 3 дня. Для определения титра антител в иммунной сыворотке использовали реакцию преципитации с белковыми водно-солевыми тканевыми антигенами [10]. Полученная гипериммунная кроличья сыворотка содержала титр преципитинов к антигенам пародонта 1:311.

Антигены пародонта получали путем водно-солевой экстракции ткани пародонта 3М раствором KCl экстракции [11]. В иммунных реакциях использовали фракцию с молекулярной массой 80 000–160 000. Содержание белка в экстракте составляло 0,7–1,0 %.

Об участии иммунных реакций в патогенезе ГП судили по уровню в сыворотке крови аутоантител к ткани пародонта, циркулиру-

ющих иммунных комплексов (ЦИК) и активности комплемента.

Концентрацию аутоантител к пародонту определяли методом ИФА на аппарате Stat Fax 303 Plus и антигенов пародонта.

Титр антител (Тат) вычисляли по формуле $Tat = n_6/n_3$, где n_6 – оптическая плотность образцов, которые содержат сыворотку больных; n_3 – оптическая плотность образцов, которые содержат сыворотку здоровых лиц. Полученные данные выражали в условных единицах (у. е.).

Активность комплемента в сыворотке крови оценивали по 50 % гемолизу тест-системы [10]. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [10].

О состоянии Т-клеточной сенсibilизации организма тканевыми антигенами пародонта судили по миграционному индексу в реакции торможения миграции лейкоцитов и продукции лимфоцитами крови в культуре *in vitro* комплекса цитокинов, определяющих развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Лейкоциты из периферической крови пациентов выделяли на 3 % желатине, лимфоциты – на градиенте фиколл-верографин (плотность 1,077) по стандартной методике.

Реакцию торможения миграции лейкоцитов ставили в классическом варианте [10]. Миграционный индекс в реакции торможения миграции лейкоцитов вычисляли при внесении в реакцию 0,1 мл стандартного раствора антигенов пародонта (0,1 мг/мл белка). Контролем служили реакции, в которые какой-либо антиген не вносили или вносили раствор антигена тонкого кишечника. Параллельно ставили реакцию торможения миграции лейкоцитов с антигенами пародонта, в которой использовались лейкоциты от больных гингивитом.

Уровень продукции лимфоцитами цитокинов (ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α , гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ) под влиянием антигенов пародонта изучали в культуре клеток *in vitro*. Мононуклеары (2×10^6 кл/мл) культивировали в плоскодонных планшетах (0,2 мл) в среде RPMI-1640, содержащей 10 % сыворотки плодов коровы и 80 мкг/мл гентамицина, при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂. В культуры моно-

нуклеарных клеток (в 1 мл) вносили 0,1 мл стандартного раствора антигенов пародонта (0,1 мг/мл белка) и культивировали 6 ч, после чего определяли методом ИФА содержание в культурной среде отдельных цитокинов. В контрольные образцы антигены пародонта не вносили. В работе использовали тест-системы «Вектор-Бест» (Кольцово, Новосибирск).

Статистическую обработку материалов проводили с использованием методов математической статистики для анализа полученных данных [12], в частности, методов оценки, с помощью которых с определенной вероятностью сделаны выводы относительно параметров распределения. Для определения расхождения между средними значениями использовали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический T-критерий Вилкоксона. Найденные расхождения проверяли на уровне значимости $p < 0,05$. Кроме того, статистическая обработка результатов была осуществлена с помощью Microsoft Excel 2007 и программы «MedStat», согласно рекомендациям к статистической обработке медико-биологических данных [13, 14].

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что положительная реакция агглютинации в высоких титрах регистрируется при использовании в реакции грамположительных кокков (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), полученных от больных ГП как с паразитозами, так и без них. Высокие титры реакции наблюдались при использовании микробов, выделенных от больных I и II степени тяжести заболевания (табл. 1).

Как следует из приведенных данных, при II степени тяжести заболевания титры реакции агглютинации с микробами *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* у больных ГП с паразитозами и без них были достоверно выше, чем у больных ГП I степени тяжести заболевания ($p < 0,05$). Следует отметить, что титры реакции агглютинации с грамотрицательными микробами (*Proteus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*) у больных ГП I степени тяжести заболевания были в 3,2–3,5 раза ниже, а у больных ГП II степени в 5,0–5,3 раза ниже, чем титры реакции агглютинации с грамположительными кокками (табл. 1).

Таблица 1. Титр реакции агглютинации кроличьей гипериммунной сыворотки к антигенам пародонта с микроорганизмами, выделенными из пародонтальных карманов больных ГП I и II степени тяжести хронического течения с паразитозами и без них

Микроорганизм	ГП I–II ст. тяжести + энтеробиоз	ГП I–II ст. тяжести + токсокароз	ГП I–II ст. тяжести + лямблиоз	ГП I–II ст. тяжести
<i>S. aureus</i>	<u>1:133±20,2</u> 1:269±20,3	<u>1:130±20,3</u> 1:260±21,4	<u>1:151±16,2</u> 1:261±21,6	<u>1:109±20,2</u> 1:250±21,1
<i>S. pyogenes</i>	<u>1:113±21,4</u> 1:236±21,5	<u>1:111±21,3</u> 1:237±21,7	<u>1:1471±15,7</u> 1:250±21,7	1:110±20,9 1:238±21,6
<i>S. epidermidis</i>	<u>1:110±19,6</u> 1:201±20,1	<u>1:118±19,4</u> 1:200±20,4	<u>1:143±15,4</u> 1:244±20,9	<u>1:115±18,6</u> 1:203±20,6
<i>S. haemolyticus</i>	<u>1:113±18,4</u> 1:197±20,2	<u>1:111±18,6</u> 1:200±20,5	<u>1:149±15,7</u> 1:241±20,8	<u>1:113±18,7</u> 1:201±20,5
<i>Proteus spp.</i>	<u>1:30±6,7</u> 1:44±7,3	<u>1:33±6,5</u> 1:40±7,4	<u>1:39±6,7</u> 1:40±7,5	<u>1:33±6,3</u> 1:46±7,3
<i>E. coli</i>	<u>1:38±8,3</u> 1:49±7,8	<u>1:37±6,8</u> 1:45±7,5	<u>1:31±6,9</u> 1:41±7,6	<u>1:38±6,4</u> 1:40±7,3
<i>E. aerogenes</i>	<u>1:37±7,4</u> 1:47±7,6	<u>1:39±6,7</u> 1:44±7,4	<u>1:30±6,8</u> 1:47±7,6	<u>1:36±6,6</u> 1:48±7,4
<i>S. mitis</i>	0	0	0	0
<i>S. capitis</i>	0	0	0	0
<i>S. salivarius</i>	0	0	0	0

Примечание. Над чертой – показатель больных ГП I степени тяжести заболевания; под чертой – больных ГП II степени тяжести заболевания. Титр реакции преципитации кроличьей гипериммунной сыворотки к антигенам пародонта с тканевыми антигенам пародонта 1: 311; 0 – реакция отсутствует.

Использование в качестве реагентов сапрофитной микрофлоры не давало положительной реакции агглютинации (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у микроорганизмов, колонизирующих пародонтальные карманы, присутствуют мимикрирующие антигены тканевых структур пародонта. В наибольшей степени они представлены патогенными грамположительными кокками. Грамотрицательные микроорганизмы выявляли слабую презентующую активность антигенов мимикрии.

Можно полагать, что патогенная микрофлора на начальных этапах заболевания способна выступать фактором индукции иммунной реакции на антигены мимикрии и, следовательно, на тканевые антигены пародонта. Отсутствие антигенов мимикрии на сапрофитной микрофлоре (*S. mitis*, *S. capitis*, *S. salivarius*), по-видимому, связано с особенностью их физиологии и метаболизма и неспособностью оказывать патогенное действие на заселяемые ими ткани.

При изучении микрофлоры, выделенной со слизистой десен больных острым гингивитом, не выявлены антигены мимикрии на патогенных грамположительных кокках (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*). Реакция агглютинации с кроличьей гипериммунной сывороткой к антигенам пародонта была отрицательная со всеми выделенными штаммами микроорганизмов.

Кроме того, реакция гипериммунной сыворотки была отрицательной и с микроорганизмами, выделенными из зубодесневой борозды практически здоровых лиц (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Neisseria*).

Изучив сыворотку больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами и без них, мы установили в ней аутоантитела к ткани пародонта в следующей концентрации: у больных с ГП I степени + энтеробиоз – (1,7±0,1) у. е. ($p < 0,05$ везде относительно показателя больных гингивитом); ГП I степени + токсокароз – (1,7±0,1) у. е.; ГП I степени + лямблиоз – (1,8±0,1) у. е.; ГП I степени – (1,6±0,1) у. е.; ГП II степени + энтеробиоз – (2,0±0,2) у. е.; ГП II степени + токсокароз – (2,0±0,2) у. е.; ГП II степени + лямблиоз – (2,0±0,2) у. е.; ГП II степени – (1,8±0,1) у. е.; у больных гингивитом – (1,1±0,1) у. е.

При этом у больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами содержание противотканевых антител было немного выше, чем у больных ГП I и II степени тяжести без паразитозов, а у больных II степени тяжести с паразитозами и без них – соответственно, выше, чем у больных ГП I степени.

Следует отметить, что у больных гингивитом аутоантитела к ткани пародонта не выявлялись.

Известно, что противотканевые антитела способны поддерживать воспаление, индуцировать выработку провоспалительных цитокинов и различных факторов с цитотоксическими свойствами. Взаимодействие аутоантител с антигенными структурами тканей также способно приводить к активации системы комплемента и образованию молекул с цитотоксическими свойствами. Кроме того, взаимодействие антител с нейтрофилами, макрофагами и эозинофилами способствует кумуляции этих клеток в месте воспаления и экзопродукции в окружающие ткани литических энзимов, перфоринов и активных форм кислорода. Результатом этого является развитие метаболических расстройств и деструктивных процессов в тканях пародонта.

У больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами мы выявили увеличение содержания в крови ЦИК и комплемента, которые через соответствующие механизмы также способны активировать лейкоциты крови и выброс ими провоспалительных факторов (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что достоверное увеличение концентрации ЦИК отмечалось только у больных ГП с паразитозами. При II степени тяжести заболевания концентрация ЦИК в сыворотке крови немного выше, чем при I степени заболевания. Содержание ЦИК достоверно различалось как у больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами и здоровых лиц, так и у больных ГП I и II степени тяжести без паразитозов. У больных ГП как I, так и II степени тяжести заболевания без паразитозов достоверного увеличения концентрации ЦИК в крови не наблюдалось.

Достоверное повышение активности комплемента в сыворотке крови определялось только у больных ГП II степени тяжести с

Таблица 2. Содержание ЦИК и комплемента в сыворотке крови больных ГП I–II степени тяжести хронического течения с паразитами и без них

Группа больных	ЦИК, г/л	Комплемент, СН ₅₀
ГП I степени тяжести + энтеробиоз	1,90±0,20*#	70,90±6,35
ГП I степени тяжести + токсокароз	1,88±0,20*#	70,80±6,34
ГП I степени тяжести + лямблиоз	1,96±0,20*#	71,00±6,38
ГП I степени тяжести	1,48±0,15	63,00±4,56
ГП II степени тяжести + энтеробиоз	2,21±0,26*#	76,90±6,72*
ГП II степени тяжести + токсокароз	2,18±0,25*#	76,70±6,71*
ГП II степени тяжести + лямблиоз	2,50±0,27*#	79,30±6,73*
ГП II степени тяжести	1,63±0,17	68,10±5,32
Здоровые лица	1,41±0,12	60,50±4,51

Примечание. $p < 0,05$ между показателями: * больных ГП и здоровых лиц; # больных ГП с паразитами и без них.

паразитами. При I степени тяжести ГП у больных с паразитами рост активности комплемента был недостоверный и составлял около 17 %. Следует отметить, что достоверных различий в содержании ЦИК и активности комплемента у больных ГП I и II степени тяжести с различными видами паразитозов (энтеробиозом, токсокарозом, лямблиозом) обнаружено не было. У больных ГП I и II степени тяжести без паразитозов активность комплемента была в пределах статистической нормы.

В реакции торможения миграции лейкоцитов – показателе, который отражает тканевую сенсibilизацию организма, – было обнаружено, что добавление антигена пародонта к лейкоцитам больных ГП I степени с паразитами и больных ГП I степени без паразитозов не влияло на их миграционную активность. Так, миграционный индекс у больных обследованных групп составил: при ГП I степени тяжести + энтеробиоз – $1,00 \pm 0,04$; при ГП I степени тяжести + токсокароз – $1,02 \pm 0,04$; при ГП I степени тяжести + лямблиоз – $1,00 \pm 0,04$; при ГП I степени – $1,07 \pm 0,04$; при ГП II степени + энтеробиоз – $0,74 \pm 0,03$; при ГП II степени + токсокароз – $0,75 \pm 0,03$; при ГП II степени + лямблиоз – $0,70 \pm 0,03$; при ГП II степени – $1,03 \pm 0,04$; при гингивите – $1,10 \pm 0,04$.

Таким образом, миграционный индекс у больных ГП с паразитами снижался на 7,3–9,1 %, у больных ГП без паразитозов – на 2,8 %. У больных ГП обеих групп снижение индекса миграции лейкоцитов относительно показателя больных гингивитом было статистически недостоверным ($p > 0,05$).

При II степени тяжести ГП у больных с различными формами паразитозов наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение миграционного индекса относительно показателей больных ГП без паразитозов.

У больных ГП с лямблиозом данный показатель снижался на 36,4 %, у больных ГП с энтеробиозом – на 32,8 %, у больных ГП с токсокарозом – на 31,9 %, у больных ГП без паразитарной инвазии – на 6,4 %. Достоверных различий в степени сенсibilизации лимфоцитов больных ГП с разными формами паразитозов не было выявлено. При этом достоверные различия выявлялись между значениями индекса миграции у больных ГП с паразитами и больных ГП без паразитозов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ГП с паразитами отмечается лимфоцитарная сенсibilизация, которая развивается при II степени тяжести заболевания, и клеточные иммунные реакции включаются в уже протекающий воспалительный процесс в тканях пародонта. Сенсibilизирующими факторами при этом могут выступать как измененные воспалением ткани пародонта, так и микробы, экспрессирующие тканевые антигены мимикрии. Представляется, что оба эти фактора выступают в синергизме и потенцируют друг друга.

Учитывая тот факт, что в Т-клеточных иммунных реакциях центральное место занимают сенсibilизированные Т-лимфоциты, в следующей серии исследований мы изучили медиаторные функции последних, с которыми связаны их эффекторные проявления.

Известно, что взаимодействие тканевых антигенов с сенсibilизированными Т-лим-

фоцитами способно приводить к их активации и продукции целой гаммы провоспалительных цитокинов: ИНФγ, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-8, ФНО-α, ГМ-КСФ, макрофагингибирующий фактор и фактор активации хемотаксина макрофага. Под влиянием этих факторов происходит концентрация лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов в месте нахождения тканевого антигена, их активация и выброс в окружающие ткани провоспалительных цитокинов, литических ферментов, активных форм кислорода и других биологически активных веществ. Воздействие этих веществ на ткань приводит к развитию и поддержанию воспалительно-деструктивных процессов.

Учитывая это, нами была изучена активность мононуклеаров крови больных в продукции основных провоспалительных цитокинов, участвующих в Т-клеточных иммунных реакциях. С этой целью культуры мононуклеаров крови больных были активированы тканевыми антигенами пародонта и через 6 ч было изучено содержание отдельных цитокинов в культуральной среде.

Было установлено, что под влиянием антигенов пародонта мононуклеары крови больных ГП II степени с паразитозами усиливают продукцию ИЛ-2 в 6,3–7,4 раза, ИЛ-8 – в 9,4–10,6 раза, ФНО-α – в 4,7–5,1 раза, ИНФγ – в 4,4–4,9 раза, ГМ-КСФ – в 5,4–6,1 раза по сравнению с мононуклеарами крови, не стимулированными антигенным материалом (табл. 3).

В культуре мононуклеаров больных ГП II степени без паразитозов под влиянием антигенов пародонта такого усиления продукции цитокинов не наблюдалось. Количество ИЛ-2, ФНО-α, ИЛ-8 увеличивалось в 3 раза, ИНФγ – в 1,5 раза, ГМ-КСФ – в 1,2 раза. Наблюдаемое незначительное повышение продукции цитокинов было статистически недостоверным и соответствовало таковому в культурах мононуклеаров лиц контрольной группы (табл. 2).

У больных ГП I степени с паразитозами и без них добавление в культуру мононуклеаров антигенов пародонта не приводило к достоверному повышению продукции цитокинов. Уровень содержания цитокинов в культурах мононуклеаров, в которые вносили антигенный материал, не отличался от содержания в культурах мононуклеаров, в которые антигенный материал не вносили ($p > 0,05$).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что микробы, заселяющие пародонтальные карманы, не только являются индукторами банального воспаления в тканях пародонта в силу присущих им патогенных свойств (токсикообразования, продукции ферментов агрессии и т. д.), но и выступают мощным фактором, модифицирующим силу и направленность вектора иммунной реакции. Иммунная реакция, являясь по своей природе и сути исключительно защитным механизмом организма, способна под влиянием микробов, экспрессирующих ткане-

Таблица 3. Уровень продукции цитокинов в культуре мононуклеаров крови больных ГП II степени тяжести хронического течения с паразитозами и без них, пг/мл

Группа больных	Цитокины				
	ИЛ-2	ИЛ-8	ФНО-α	ИНФγ	ГМ-КСФ
ГП II степени тяжести + энтеробиоз	<u>321,7±79,8</u> ** 45,1±9,8	<u>320,1±78,6</u> ** 31,9±7,4	<u>82,4±18,3</u> ** 17,5±4,5	<u>115,7±30,4</u> ** 24,1±7,8	<u>60,7±14,3</u> ** 11,1±2,9
ГП II степени тяжести + токсокароз	<u>313,6±78,6</u> ** 49,6±9,7	<u>318,2±78,4</u> ** 33,6±7,5	<u>82,9±18,1</u> ** 17,6±4,5	<u>110,2±30,1</u> ** 24,6±7,8	<u>60,5±14,2</u> ** 11,1±2,9
ГП II степени тяжести + лямблиоз	<u>334,6±79,9</u> ** 44,8±9,8	<u>327,7±78,8</u> ** 30,9±7,8	<u>88,4±18,3</u> ** 17,3±4,5	<u>120,2±30,6</u> ** 24,3±7,8	<u>66,5±14,3</u> ** 10,9±2,8
ГП II степени тяжести	<u>81,0±22,6</u> 58,5±10,7	<u>57,2±16,8</u> 41,9±13,5	<u>26,5±4,9</u> 19,1±4,5	<u>45,0±12,6</u> 30,1±8,8	<u>13,7±2,9</u> 11,6±2,9
Контрольная	<u>73,5±16,7</u> 69,7±15,6	<u>51,9±12,7</u> 47,5±12,6	<u>21,2±4,3</u> 20,1±4,2	<u>33,6±8,5</u> 33,4±8,5	<u>12,2±2,6</u> 12,1±2,6

Примечания: 1. Над чертой – содержание цитокинов в антиген-стимулированной культуре; под чертой – в культуре, не содержащей антигены.

2. $p < 0,05$ между показателями: * больных ГП и здоровых лиц; # больных ГП с паразитозами и без них.

вые антигены мимикрии, превращаться в фактор агрессии против собственных тканей.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что микробы ротовой полости на фоне снижения местного иммунитета способны придавать хроническому воспалению в пародонте элементы аутоиммунного процесса, а также способствовать генерализации воспалительного процесса, изначально возникшего на ограниченном участке пародонта.

Можно заключить, что в патогенезе хронического генерализованного воспаления в пародонте у больных с паразитозами и без таковых среди гуморальных факторов иммунитета важную роль играют аутоантитела к ткани пародонта, которые через иммунные механизмы индуцируют и поддерживают воспаление.

У больных ГП с паразитозами в отличие от больных ГП без паразитозов помимо аутоантител в развитии и поддержании воспаления в пародонте принимают участие ЦИК и активированная система комплемента, что придает воспалению более агрессивный характер течения и способствует вовлечению тканей пародонта в воспалительный процесс и раннему развитию в них деструктивно-дистрофических изменений.

В патогенезе ГП у лиц с паразитарной инвазией в отличие от больных ГП без паразитарной инвазии участвуют Т-клеточные иммунные реакции гиперчувствительности замедленного типа, для которых характерна как сенсбилизация Т-клеток, так и продукция сенсбилизированными Т-лимфоцитами определенного цитокинового коктейля. Подтверждением этого также является инфильтрация пародонта и окружающих его тканей макрофагальными элементами и лимфоцитами.

Развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных ГП, по-видимому, способствует паразитарная инвазия, для которой характерны сенсбилизация организма, индуцирование аллергических реакций всех типов (I, II, III, IV), а также расстройства в механизмах Т-клеточной и цитокиновой регуляции иммунных процессов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что клинически ГП у больных с паразитозами протекает тяжелее, чем у больных без паразитозов, в более ранние сроки I степень тяжести заболевания трансформируется во II, часто приобретает черты прогрессирующего течения с развитием воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта.

Список литературы

1. *Проданчук А. І.* Захворювання пародонта і соматична патологія / А. І. Проданчук, І. Д. Кіюн, М. О. Кройтор // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 164–168.
2. *Савельева Н. Н.* Характер клинического течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с лямблиозной инвазией / Н. Н. Савельева // Вісник морської медицини. – 2013. – № 4 (61). – С. 34–40.
3. Паразитозы человека: современные аспекты влияния на реактивность организма и актуальность при риносинуситах у детей / Г. И. Гарюк, Е. И. Бодня, И. В. Филатова, А. Н. Головки // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2009. – № 4. – С. 72–77.
4. Лямблиоз : учебное пособие / [Т. И. Авдюхина, Т. Н. Константинова, Т. В. Кучера, Ю. П. Горбунова]. – М. : РМАПО, 2003. – 32 с.
5. Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики / Н. П. Торопова, Н. А. Сафронова, О. А. Синявская. – Екатеринбург : Урал, 2004. – 60 с.
6. Allergic disease and infestation of *Enterobius vermicularis* in Swedish children 4–10 years of age / P. Herrstrom, K. A. Henricson, A. Raberg [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2001. – V. 11 (3). – P. 157–160.
7. *Сергиев В. П.* Паразитарные болезни: проблемы новые и старые / В. П. Сергиев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 5. – С. 3–6.
8. Генералізований пародонтит / [Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков та ін.]. – Львів : ГалДент, 2011. – 239 с.

9. Матвійків Т. І. Оцінка показників імунітету ротової порожнини, протизапальних цитокінів у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибактеріальної терапії супутнього захворювання / Т. І. Матвійків, В. І. Герелюк // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 54–58.

10. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике : монография / Е. Ф. Чернушенко, К. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978 – 159 с.

11. Фролов В. М. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / В. М. Фролов, Л. Л. Пинский, Н. А. Пересадин // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22–24.

12. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. – М. : Высшее образование, 2007. – 479 с.

13. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

Н.М. Савельєва

РОЛЬ І МІСЦЕ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І–ІІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ В ОСІБ З ПАРАЗИТАРНИМИ ІНВАЗІЯМИ

Викладено сучасні погляди на роль мікробів, виділених з пародонтальних кишень, у розвитку генералізованого пародонтиту І–ІІ ступеня тяжкості хронічного перебігу у хворих з паразитозами, уточнено роль і місце клітинних і гуморальних імунних реакцій у патогенезі стоматологічного захворювання. Відмічається, що мікроби ротової порожнини на тлі зниження місцевого імунітету здатні надавати хронічного запалення в пародонті елементи аутоімунного процесу, спричиняти генералізацію запального процесу, який спочатку виник на обмеженій ділянці пародонта. Встановлено, що в патогенезі хронічного генералізованого запалення в пародонті у хворих з паразитозами і без таких серед гуморальних факторів імунітету важливу роль відіграють аутоантитіла до тканини пародонта, які через імунні механізми індукують і підтримують запалення.

Ключові слова: генералізований пародонтит, паразитози, мікроорганізми, аутоімунний процес, мімікрія, аутоантитіла.

N.N. Saveleva

ROLE AND PLACE OF THE IMMUNE RESPONSES IN THE PATHOGENESIS OF GENERALIZED PERIODONTITIS I–II SEVERITY OF CHRONIC COURSE OF PERSONS WITH PARASITIC INFESTATION

Current views on the role of microbes isolated from periodontal pockets in the development of generalized periodontitis I–II severity of chronic course were presented in patients with parasitosis, clarified the role and place of the cellular and humoral immune responses in the pathogenesis of dental diseases. It is noted, that the germs of the oral cavity due to lower local immunity can give chronic inflammation in the periodontal elements of the autoimmune process, contribute to the generalization of the inflammatory process, initially emerged in a limited area of periodontium. It is found, that in the pathogenesis of chronic generalized inflammation in patients with periodontal parasitosis and parasitosis among patients without immune humoral factors playing an important role for autoantibodies periodontal tissue which is induced by immune mechanisms and maintain inflammation.

Keywords: chronic generalized periodontitis, parasitosis, microorganisms, autoimmune process, mimicry, autoantibodies.

Поступила 05.01.16

ГІГІЄНА

УДК 616.31-083-07-053.2:616.899.65

*Р.С. Назарян, О.В. Искоростенська**Харківський національний медичний університет***ПОКАЗНИКИ ГІГІЄНИЧНОГО СТАТУСУ ПОРОЖНИНИ РОТА
У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ДАУНА**

Проведено дослідження рівня гігієни порожнини рота у дітей із синдромом Дауна. Запропоновано комплекс профілактичних заходів, адаптованих для дітей з особливостями психоемоційного розвитку. Встановлено покращання гігієнічних показників після застосування запропонованого профілактичного комплексу. Використання засобів гігієни порожнини рота, що полегшують батькам догляд за порожниною рота дітей з особливостями психоемоційного стану, є достатньо ефективним методом профілактики стоматологічних захворювань на індивідуальному рівні.

Ключові слова: *гігієна порожнини рота, діти, синдром Дауна, профілактика.*

Низький рівень гігієни порожнини рота – один з основних чинників, що впливають на розвиток карієсу зубів і захворювання тканин пародонта [1–3]. Видалення зубних відкладень є достатньо ефективним методом профілактики основних стоматологічних захворювань на індивідуальному рівні [4].

Догляд за порожниною рота у дітей із синдромом Дауна має свої особливості. Гігієнічні процедури або зовсім не проводяться, або супроводжуються значними труднощами для батьків [5]. У зв'язку з цим первинна профілактика основних стоматологічних захворювань у дітей з особливостями психоемоційного стану повинна складатися з таких елементів: гігієнічне виховання, у першу чергу, їхніх батьків, індивідуальний підбір засобів гігієни порожнини рота для дитини з урахуванням її статусу, контроль за станом гігієни дитини з боку лікаря-стоматолога тощо [6].

Метою даного дослідження було підвищення рівня гігієни порожнини рота у дітей із синдромом Дауна шляхом пропонування комплексу профілактичних заходів, адаптованих для дітей з особливостями психоемоційного розвитку.

Матеріал і методи. Було обстежено 21 дитину з синдромом Дауна, або трисомією за 21-ю хромосоמוю віком від 8 місяців до 18 років.

Методом анкетного інтерв'ювання батьків оцінювали рівень їх обізнаності щодо стоматологічного здоров'я їхньої дитини на момент первинного обстеження, після консультації, на етапах профілактики та санації, при вторинному диспансерному огляді.

Ступінь можливості співробітництва з дитиною оцінювали за Wright [7]: 3 бали – діти, які співробітничать; 2 – діти, які потенційно співробітничать; 1 – діти, які не мають достатньої здатності до співробітництва.

Інтенсивність каріозного процесу оцінювали за допомогою індексів кп, КПВ + кп та КПВ. Рівень інтенсивності карієсу зубів визначали за методикою П.А. Леуса [8].

Для оцінювання індивідуальної гігієни порожнини рота у 15 дітей (віком від 8 місяців до 12 років) було використано індекс рівня гігієни порожнини рота Е.М. Кузьміної [2], у 4 дітей (віком 16–18 років) – індекс гігієни порожнини рота за Федоровим–Володкіною. Рівень запалення ясен у дітей виявлено за до-

помогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу.

Отримані дані обробляли з використанням програми Statistica 8. Різницю даних в окремих групах оцінювали за критерієм Ст'юдента.

Результати дослідження. Тільки 4 дитини (19 %) потенційно співробітничать з лікарем (2 бали за Wright), 17 дітей (91 %) були віднесені до групи дітей, які не мають достатньої здатності до співробітництва (1 бал за Wright).

Після стоматологічного обстеження дітей із синдромом Дауна було розподілено на дві групи: діти без карієсу зубів (7 дітей), середній вік яких дорівнював $(2,67 \pm 0,65)$ року, та діти з каріозними ураженнями твердих тканин зубів (12 дітей) віком $(8,30 \pm 1,47)$ року. У 2 дітей (віком 7 та 8 місяців), що брали участь у дослідженні, зуби ще не прорізулися.

Індекси інтенсивності каріозного процесу мали такі значення: у 2 дітей (16,6 %) середнє значення індексу кп дорівнювало 3,5; 7 дітей (58,3 %) мали ураження твердих тканин зубів у період змінного прикусу – КПВ + кп = 4,57; 3 дитини (25 %) мали індекс КПВ = 4. Таким чином, у дітей з карієсом середнє значення індексів інтенсивності карієсу становило 4,02, що достовірно вище, ніж у дітей без карієсу ($p < 0,01$).

Рівень інтенсивності карієсу у дітей цієї групи був таким: низький рівень активності каріозного процесу (0,29) мали 5 дітей (42 %), середній (0,7) – 4 дітей (33 %) та високий рівень активності каріозного процесу (0,88) – 3 дітей (25 %).

У дітей без карієсу рівень гігієни порожнини рота за Е.М. Кузьміною мав такі показники: хороший стан гігієни (0 балів) виявлено у 2 дітей (28,5 %); задовільний – у 3 випадках (43 %), середнє значення індексу – 0,3 бала; поганий рівень гігієни (1 бал) – у 2 дітей (28,5 %). У групі дітей з карієсом встановлено, що хороша гігієна (0 балів) була у 1 дитини (12,5 %); задовільна (0,4 бала) – у 2 випадках (25 %) та погана (0,9 бала) – у 5 дітей (62,5 % випадків).

Показники гігієни порожнини рота у 4 дітей віком від 16 до 18 років із синдромом Дауна (за індексом Федорова–Володкіної) свідчили про задовільну (1,65 бала) та погану (2,6 бала) гігієну порожнини рота.

Рівень запалення ясен у дітей із синдромом Дауна виявлено за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу у 7 дітей, середній вік яких дорівнював 12,6 року. Легкий ступінь гінгівіту (середнє значення індексу – 16,2 %) виявлено у 5 дітей (71,4 %), середній ступінь гінгівіту (40 %) – у 2 (28,5 %).

На момент первинного обстеження, за даними анкетного інтерв'ювання батьків дітей із синдромом Дауна, стоматологічні гігієнічні процедури у дітей або зовсім не проводились, або супроводжувались значними труднощами для батьків.

На питання «Чи очищуєте Ви зуби своїй дитині?» 13 батьків $[(68,4 \pm 11,0) \%$] відповіли позитивно, 8 батьків $[(31,6 \pm 11,0) \%$] відповіли, що ще ніколи не чистили зуби своїй дитині. Вісім дітей $[(42,1 \pm 11,6) \%$] залучаються до процесу гігієни порожнини рота і намагаються самостійно чистити зуби (вік дітей від 7 до 17 років), 13 дітей $[(57,9 \pm 11,6) \%$] не бажають чи не в змозі проводити цю процедуру (вік дітей від 8 місяців до 6 років).

На питання «Скільки разів на день Ви очищуєте зуби дитині?» 6 опитуваних батьків $[(46,2 \pm 14,4) \%$] відповіли, що проводять гігієну порожнини рота дитини лише вранці після сну. Вранці після сніданку та ввечері очищують зуби 2 дітям $[(7,7 \pm 7,7) \%$]. Є випадки, коли батькам зовсім не вдається почистити зуби дитині за цілий день – 10 випадків $[(46,2 \pm 14,4) \%$], що пов'язано з особливостями психоемоційного статусу дітей із синдромом Дауна.

У 6 дітей $[(23,1 \pm 12,2) \%$] гігієна порожнини рота проходить з капризами, у 4 дітей $[(30,8 \pm 13,3) \%$] результат залежить від настрою дитини, а у 7 дітей $[(38,5 \pm 14,0) \%$] взагалі ніколи не вдається якісно очистити зуби.

Тільки 2 дитини (дівчатка) 17 та 18 років $[(7,7 \pm 7,7) \%$] сприймають процедуру очищення зубів позитивно, самостійно очищують зуби, необхідний гігієнічний навик був сформований у них з раннього дитинства.

На питання про те, скільки разів на рік батьки змінюють зубну щітку дитини, було отримано такі відповіді: 5 батьків $[(41,7 \pm 14,9) \%$] міняють щітку 1 раз на рік, 4 $[(33,3 \pm 14,2) \%$] – 1 раз у 6 місяців та 3 батьків $[(25,0 \pm 13,1) \%$] відповіли, що ще ніколи не міняли зубну щітку дитини.

Щодо вибору зубної пасти для дитини батьки відповіли таким чином: одна мати [(10,0±10,0) %] обирає пасту, про яку чула із реклами по ТВ, друга [(10,0±10,0) %] – таку, яку пропонували друзі, двоє батьків [(20,0±13,3) %] купують пасти, які рекомендував лікар-стоматолог, і 6 респондентів [(60,0±16,3) %] відповіли, що купують яскраві зубні пасти для дітей, які сподобалися на вигляд.

Після стоматологічного обстеження дітей із синдромом Дауна і з урахуванням даних літературних джерел їхнім батькам було запропоновано метод профілактики стоматологічних захворювань, адаптований до особливостей психоемоційного стану дітей, а саме:

1. Акцентувати увагу на гігієні порожнини рота дитини вранці після сніданку та ввечері перед її засинанням. Методика чищення зубів така: на м'яку зубну щітку нанести мазок зубної пасти із фтором «Splat» для підлітків (без урахування віку дитини) та невелику кількість (з горошину) дитячої зубної пасти «Splat» з кальцієм та ферментами (з урахуванням віку дитини).

2. Протягом дня після прийому їжі дитиною використовувати пінку «Splat» для

догляду за порожниною рота, яка містить молочні ферменти, кальцій, речовини, що стимулюють захисні властивості порожнини рота, тощо. Методика така: натиснути на дозатор двічі, направляючи пінку у порожнину рота дитини на язик. Залишки пінки, що її дитина спльовує, зібрати серветкою.

3. На ніч після очищення зубів зубною пастою зняти залишки засобу з поверхні зубів дитини вологою марлевою серветкою та нанести на зуби іншою м'якою зубною щіткою мінералізуючий гель «R.O.C.S. medical minerals» для дітей та підлітків. Не ополіскувати порожнину рота. Гель застосовувати курсом 14 днів.

Після проведення запропонованих профілактичних заходів виявлено значні покращання гігієнічного стану порожнини рота у дітей із синдромом Дауна (на момент вторинного огляду), рис. 1–3.

У групі дітей із синдромом Дауна хороший стан гігієни виявлено у 4 дітей (26,73 %), задовільний – у 8 (35,77 %), поганий – у 3 (37,5 %).

Показники гігієни порожнини рота у 4 дорослих дітей із синдромом Дауна (за індексом Федорова–Володкіною) також змінилися.

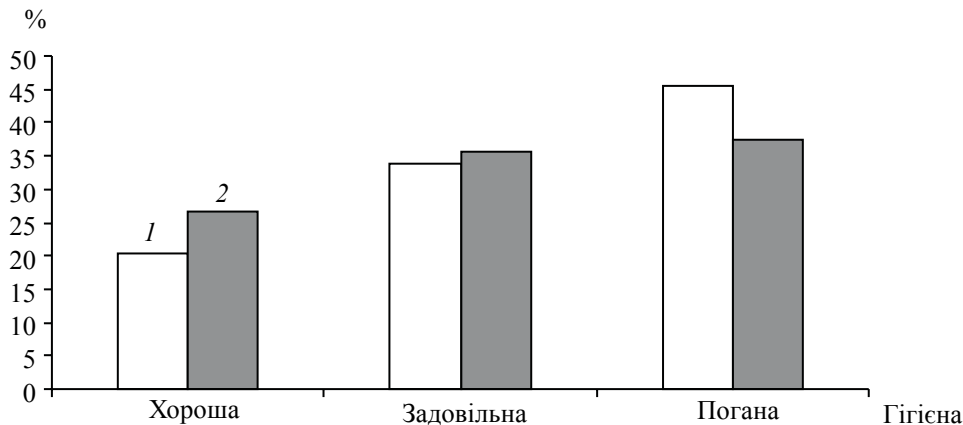


Рис. 1. Розподіл дітей із синдромом Дауна до застосування профілактичних заходів (1) та після нього (2) за показниками гігієни порожнини рота (за Е.М. Кузьміною)



Рис. 2. Розподіл дітей із синдромом Дауна до застосування профілактичних заходів (1) та після нього (2) за середніми значеннями показників гігієни порожнини рота (за Федоровим–Володкіною)

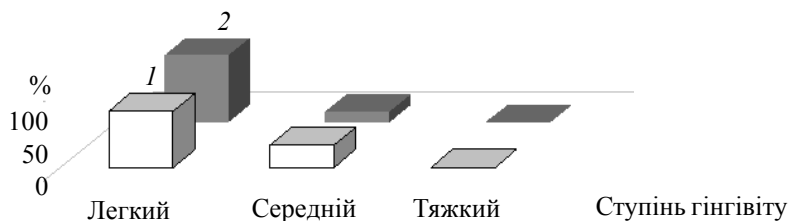


Рис. 3. Розподіл дітей із синдромом Дауна до застосування профілактичних заходів (1) та після нього (2) за середніми показниками папілярно-маргінально-альвеолярного індексу

У 3 дітей рівень гігієни виявлено як задовільний, а у 1 дитини – як добрий (рис. 2).

Крім того, спостерігалися зміни рівня запалення ясен у дітей із синдромом Дауна за папілярно-маргінально-альвеолярним індексом (рис. 3). Так, легкий ступінь гінгівіту виявлено у 6 дітей (85,7 %), середній – тільки у 1 дитини (14,3 %).

Висновки

Батьки були недостатньо інформовані щодо стоматологічного здоров'я дітей. Однак після первинної стоматологічної консультації їхнє відношення до гігієнічних процедур порожнини рота змінилося. Виявлено зацікавленість батьків щодо запропонованих засобів гігієни порожнини рота, що, на їх погляд, спростить догляд за зубами дитини. Запропо-

новані комбінації гігієнічних засобів націлені на полегшення для батьків процедури очищення зубів, покращання рівня гігієни порожнини рота у дітей із синдромом Дауна (завдяки вмісту молочних ферментів, що розщеплюють зубні відкладення) та підвищення резистентності твердих тканин зубів дітей.

Перспективність дослідження. Завдяки своєчасній профілактиці стоматологічних захворювань, що проводиться на тлі програми стоматологічної обізнаності батьків, та впровадженню запропонованого комплексу профілактичних засобів для використання у домашніх умовах покращились показники гігієни порожнини рота у дітей із синдромом Дауна, що стане перешкодою на шляху виникнення карієсу та гінгівіту у дітей даної категорії.

Список літератури

1. Кисельникова Л. П. Роль гигиены полости рта в профилактике стоматологических заболеваний у детей / Л. П. Кисельникова. – М. : МГМСУ, 2008. – 27 с.
2. Кузьмина Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний : [учебное пособие / Кузьмина Э. М.] ; под ред. Э. М. Кузьминой. – М., 2003. – 214 с.
3. Улитовский С. Б. Индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний / С. Б. Улитовский. – М. : Медицинская книга, Н. Новгород : Издательство НГМА, 2003. – 292 с.
4. Леус П. А. Профилактика кариеса зубов у взрослых на индивидуальном уровне / П. А. Леус // Дент Арт. – 2009. – № 2. – С. 9–17.
5. Денисова Е. Г. Оценка стоматологического статуса у детей с синдромом Дауна : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е. Г. Денисова. – Воронеж, 2012. – 22 с.
6. Основные аспекты этиологической профилактики пародонтопатий у детей и подростков / Е. А. Гриценко, Д. Е. Суетенков, Т. Л. Харитонова, С. Н. Лебедева // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2011. – Т. 7, № 1 (приложение). – С. 324–239.
7. Райт Дж. Управление поведением детей на стоматологическом приеме / Дж. Райт, П. Е. Старки, Д. Е. Гарднер. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 304 с.
8. Модринская Ю. В. Оценка риска возникновения и прогнозирования кариеса зубов : [учеб.-метод. пособие] / Ю. В. Модринская. – Минск : БГМУ, 2013. – 23 с.

Р.С. Назарян, О.В. Искоростенская

ПОКАЗАТЕЛИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО СТАТУСА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

Проведено исследование уровня гигиены полости рта у детей с синдромом Дауна. Предложен комплекс профилактических мероприятий, адаптированных для детей с особенностями психоэмоционального развития. Установлено улучшение гигиенических индексов после применения предложенного профилактического комплекса. Использование средств гигиены полости рта, облегчающих родителям уход за полостью рта ребенка с особенностями психоэмоционального состояния, достаточно эффективный метод профилактики стоматологических заболеваний на индивидуальном уровне.

Ключевые слова: гигиена полости рта, дети, синдром Дауна, профилактика.

R.S. Nazarian, O.V. Iskorostenska

INDICATORS OF HYGIENIC STATUS OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

Investigation of the level of oral hygiene in children with Down syndrome is carried out. A complex of preventive measures that are adapted for children with psychoemotional development have been suggested. The improvement of the hygienic indices after the application of the proposed preventive complex is established. The use of means of oral hygiene which help parents care for the oral cavity of children with peculiarities of psychoemotional state is quit an effective method of orevention of dental diseases at the individual level.

Keywords: oral hygiene, children, Down syndrome, prevention.

Поступила 11.02.16

Вимоги до оформлення статей

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – не менше 5 і до 10 сторінок тексту, оглядової – до 15, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску або на флешці).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора. Весь матеріал статті повинен міститися в одному файлі.

5. Текст статті повинен бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, у якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційний направлення від керівника установи й експертний висновок (про відповідність «Положенню про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК

Автори (І.П.-б. Прізвище)

Університет (інститут, академія)

Назва статті

Вступ (заголовком не виділяється)

Матеріал і методи досліджень

Результати досліджень

Обговорення результатів досліджень

Висновки

Перспективність дослідження

Список літератури – не менше 7 (у порядку згадування в тексті; якщо авторів більш чотирьох – вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Резюме із назвою й прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word), заголовок і номер (якщо їх не менш двох). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка-Об'єкт-Equation 2.0), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення представляти в оригіналі й/або окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з дозволом не менш 300 dpi.

11. Текст статті й всі стосовні до статті матеріали повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Додатково авторам необхідно повідомити про себе такі відомості: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail (друкуються на окремому аркуші і вносяться у файл).

Всі статті, представлені в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коректувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи. При необхідності стаття може бути повернута авторам для доробки або відповідей на питання, що виникли.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. (057) 707-73-00

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

ekm.msz.kharkiv@ukr.net