



МЕДИЦИНА

СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

№ 3–4 (76–77), 2017

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
видавць 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.msz.kharkiv@ukr.net*

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 9 від 21.09.17)

Підписано до друку 22.09.17
Ум. друк. арк. 8,25
Обл.-вид. арк. 10,75
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 18-33661

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

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 (Белгород, Російська Федерація),
О.М. Ковальова (Харків), М.О. Корж (Харків),
В.О. Коробчанський (Харків), П.Г. Кравчун (Харків),
О.Є. Лоскутов (Дніпро), В.І. Лупальцов (Харків),
В.Д. Марковський (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)*

Видання індексується в *Google Scholar*

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Авилова О.В.</i> Активність O^6 -метилгуанин-ДНК-метилтрансферази в ткани тимуса і селезенки под впливом ксенобиотиків 4	<i>Avilova O.V.</i> MGMT activity in the thymus and spleen tissues under the influence of xenobiotics 4
<i>Бондарь А.А., Гайдаш И.С.</i> Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной системы антиоксидантной защиты у больных хроническим периодонтитом 9	<i>Bondar A.A., Gaidash I.S.</i> Indicators of lipid peroxidation and enzymatic antioxidant defense system in patients with chronic periodontitis 9
<i>Гайдаш Д.И., Гайдаш И.С., Шабельник О.И., Гайдаш И.А.</i> Фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим периодонтитом 14	<i>Gaidash D.I., Gaidash I.S., Shabelnik O.I., Gaidash I.A.</i> Phagocytic activity of blood neutrophils and monocytes in patients with chronic periodontitis 14
<i>Гайдаш И.С., Новицкий А.Н.</i> Состояние гуморального иммунитета у больных опоясывающим лишаем 19	<i>Gaidash I.S., Novitsky A.N.</i> The state of humoral immunity in patients with shingles 19
<i>Гайдаш И.С., Пантелеев П.Г.</i> Цитокиновый профиль сыворотки крови и слезной жидкости у больных офтальмогерпесом 25	<i>Gaidash I.S., Panteleev P.G.</i> Cytokine profile of blood serum and tear fluid in patients with ophthalmoherpес 25
<i>Негодуйко В.В.</i> Класифікація сторонніх тіл м'яких тканин вогнепального походження 30	<i>Negoduyko V.V.</i> Classification of foreign bodies of soft tissues of fire of origin 30
<i>Севидова Е.К., Степанова И.И., Щеголева М.Г., Кроливец Т.Г.</i> Исследование <i>in vitro</i> электрохимических потенциалов ортодонтических элементов и элементов брекет-систем 34	<i>Sevidova Ye.K., Stepanova I.I., Shchegolieva M.G., Krolivets T.G.</i> Study of electrochemical potentials of orthodontic elements and elements of bracket systems <i>in vitro</i> 34
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Іванова К.В.</i> Взаємозв'язок показників мінерального і ліпідного обміну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і ожирінням 41	<i>Ivanova K.V.</i> Correlation between mineral and lipid metabolism in patients with coronary artery disease and obesity 41
<i>Костюк І.Ф., Меленевиц А.Я.</i> Роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарда при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою 48	<i>Kostyuk I.F., Melenevych A.Ya.</i> Role of interleukin-18 and interleukin-10 in the formation of myocardial structural and functional changes in chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension 48
<i>Чернацька О.М.</i> Структурно-функціональні особливості міокарда в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу 55	<i>Chernatska O.M.</i> Structural and functional peculiarities of myocardium in persons with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 55
ПЕДІАТРІЯ	PEDIATRICS
<i>Лук'яненко Н.С., Ісків М.Ю., Кенс К.А.</i> Порушення фібрилогенезу і його вісцеральні маркери у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту 63	<i>Lukyanenko N.S., Iskiv M.Yu., Kens K.A.</i> Markers of fibrylogenesis disorder in children with various variation of pyelonephritis course 63

ХІРУРГІЯ

Бешилей Д.М. *Етіологічні фактори і патологічні стани, що спричиняють виникнення гострих розшаровуючих аневризм типу А* 74

Вьюн С.В., Макаров В.В., Цодиков В.В., Тарасенко Л.Г. *Особенности профилактики несостоятельности пищевода-тонкокишечных анастомозов* 80

ОНКОЛОГІЯ

Ключко Е.А. *Неоадьювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки* 85

ТРАВМАТОЛОГІЯ

Исаев М.В., Макаров В.В., Мельник Д.Ю., Тарасенко Л.Г. *Современные аспекты стабилизации реберного каркаса у больных с множественными переломами ребер* 94

ГІНЕКОЛОГІЯ

Гнатенко О.В. *Клинико-гормональная и ультразвуковая характеристики подростков и молодых женщин с кистами яичников* 99

Добровольская Л.А. *Особенности сонографической картины органов малого таза у девушек с первичной дисменореей на фоне экстрагенитальной патологии* 104

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Кутасевич Я.Ф., Олійник І.О., Джораєва С.К., Мангушева В.Ю. *Корекція мікробіоценозу кишечника методом ступінчастої елімінаційної терапії у хворих на алергодерматози* 109

ЮВІЛЕЇ

Васильев К.К., Васильев Ю.К. *Выпускник Харьковского университета профессор-гигиенист Матвей Леонтьевич Левонтин (1876–1945)* 116

Чумаченко Т.О., Поливянна Ю.І., Семішев В.І. *Видатний учений харківської епідеміологічної школи у боротьбі з глобальними інфекціями (до 90-річчя з дня народження І.Д. Ладного)* 123

SURGERY

Beshley D.M. *Etiological factors and pathological conditions contributing to the occurrence of acute aortic dissection type A* 74

Viun S.V., Makarov V.V., Tsodikov V.V., Tarasenko L.G. *Features of the prevention of insolvency esophagoenteroanastomosis* 80

ONCOLOGY

Klyuchko Ye.A. *Neoadjuvant chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer* 85

TRAUMATOLOGY

Isaev M.V., Makarov V.V., Melnik D.Yu., Tarasenko L.G. *Modern aspects of stabilization of the costal skeleton in patients with multiple fractures of the ribs* 94

GYNECOLOGY

Gnatenko O.V. *Clinical-hormonal and ultrasound assessments of adolescents and young women with ovarian cysts* 99

Dobrovolska L.A. *Ultrasound features of pelvic organs in adolescent with primary dysmenory on the background of extragenital pathology* 104

DERMATOLOGY

Kutasevych Ya.F., Oleinik I.O., Djoraeva S.K., Mangusheva V.Yu. *Correction of microbiocenosis by the method of stepinal elimination therapy in patients with allergic dermatosis* 109

ANNIVERSARIES

Vasylyev K.K., Vasylyev Yu.K. *Graduate of Kharkov university professor-hygienist Matvey Leontyevich Levontin (1876–1945)* 116

Chumachenko T.O., Poluvyanna Yu.I., Semishev V.I. *Outstanding scientist of the kharkiv epidemiological school in the fight against global infections (on the occasion of the 90th anniversary of I.D. Ladnyi)* 123

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 611.08-611.41-611.428-616-018:615.099.091

*О.В. Авилова**Харьковский национальный медицинский университет***АКТИВНОСТЬ О⁶-МЕТИЛГУАНИН-ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ
В ТКАНИ ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КСЕНОБИОТИКОВ**

Быстрое развитие технологий и их реализация во всех сферах жизни людей обуславливают необходимость тщательного изучения влияния различных химических веществ на здоровье человека. Данное исследование посвящено выяснению активности О⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) в тканях тимуса и селезенки под влиянием ксенобиотиков: триглицидилового эфира полиоксипропилентриола (ТЭППТ) и пропиленгликоля (ПГ). В подостром эксперименте были обнаружены изменения селезенки и тимуса зрелых крыс-самцов после введения 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ ТЭППТ и ПГ. Установлены изменения морфологических данных относительно контроля, свидетельствующие о реактивности селезенки и тимуса в ответ на воздействие ксенобиотика. Показано, что влияние ТЭППТ и ПГ на ткань селезенки и тимуса выражается в подавлении активности MGMT; ингибирующий эффект ТЭППТ более выражен.

Ключевые слова: селезенка, тимус, гистология, ксенобиотик, полиэфиры.

Введение

Одним из актуальных вопросов иммуноморфологии остается изучение структурной организации центральных и периферических органов иммуногенеза под действием различных экзогенных факторов [1, 2]. При этом иммунная система человека и животных является одной из самых чувствительных систем организма: она быстро реагирует на контакт с повреждающими агентами (химическими веществами) на самых ранних этапах [2, 3]. Ксенобиотики – это условная категория для обозначения чужеродных для живых организмов химических веществ, естественно не входящих в биотический круговорот [1, 4].

Простые полиэфиры широко используются в различных отраслях народного хозяйства (как основа промышленного выпуска пластмасс, пенопластов, полиуретанов, моющих средств, пролонгаторов фармацевтических препаратов, эмульгаторов, антикоррози-

онных препаратов, гидравлических и охлаждающих веществ и т. п.) и контактируют с источниками питьевого водоснабжения населения. Таким образом, понимание последствий их возможного воздействия на организм человека является чрезвычайно важным. При этом морфологические аспекты такого воздействия остаются практически не изученными. Из указанной группы распространены триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола (ТЭППТ) и пропиленгликоль (ПГ) [4].

Известно, что одним из процессов, на которые влияют ксенобиотики, является алкилирование. О⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) – ген, который устраняет повреждения ДНК алкилирующими веществами, нивелируя их цитотоксический эффект [5]. Распознающая последовательность протеина сочетается с поврежденной нуклеиновой кислотой (метилированной ДНК) и, не меняя структуры последней,

© О.В. Авилова, 2017

забирає алкільний залишок [6]. Образована в результаті цього інактивована MGMT може вступати в взаємозв'язок з рецепторами до стероїдним гормонам, подавляючи їх функції, тим самим блокуючи передачу сигналів до ділення клітин [7]. Є дані про інгібувальний вплив токсичних речовин на активність MGMT [8].

В зв'язі з цим **цілью** нашої роботи стало вивчення активності MGMT в тканині тимуса і селезінки під впливом триглицидового ефіру поліоксипропілентріолу і пропіленгліколю.

Матеріал і методи

Морфофункціональні зміни тимуса і селезінки в умовах впливу ТЭПТ і ПГ визначали в підострому експерименті на 160 половозрілих мишах-самцях лінії WAG масою тіла 180–220 г. Всі тварини утримувалися в стандартних умовах виварія Харківського національного медичного університету при температурі ($22 \pm 1,5$) °C, вологості 50–60 %, в кімнаті з зміною світлових режимів «день–ноч» при дотриманні 12-годинного світлового режиму. Миші перебували на стандартному раціоні, вільному доступі до їжі і води.

Тварини були розділені на рівні групи в залежності від дози впливу введення речовини (1/10 і 1/100 ДЛ₅₀) і термінів виведення з експерименту (7-, 15-, 30- і 45-і дні). Вказані терміни тварин виводили з експерименту методом цервікальної дислокації. Контролем служили інтактні миші.

Після рутинної проводки тимус і селезінку фарбували гематоксилином і еозин, за ван Гізону, за Фельгену–Россенбеку, ставили PAS-реакцію і реакцію Браше. Імуногістохімічне дослідження (ИГХ) проводили постановкою непрямой імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами (МКА) до MGMT. Реакцію візуалізували за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). Степінь експресії рецепторів MGMT оцінювали кількісним методом: реакцію вважали негативною при ступені експресії в 1 балл, слабопозитивною – 2 балла, умерено позитивною – 3 балла і сильнопозитивною – 4 балла.

Мікропрепарати вивчали за мікроскопом «Olympus BX-41» (Японія) з наступною обробкою програмою «Olympus DP-soft version 3.2», за допомогою якої визначали інтенсивність імуногістохімічних реакцій.

Всі процедури цього дослідження виконані в відповідності з Хельської декларацією, Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментів і в інших наукових цілях (Страсбург, 18.03.86), Директивою Ради Європейського Союзу про захист хребетних тварин (Страсбург, 24.11.86).

Результати і їх обговорення

На гістологічних препаратах строма селезінки мишей контрольної групи представлена вираженою зв'язувальною капсулою і трабекулами, що містять кровоносні судини. Паренхіма органу представлена червоною і білою пульпою, що відповідає класичному описанню. Червона пульпа має в своєму складі синусоїдні капіляри і селезеночні тяжі, біла пульпа – численні лімфатичні фолікули.

Після введення ТЭПТ і ПГ селезінка зберігає типову структуру. Біла пульпа представлена лімфоїдними фолікулами, іноді містять зародкові центри, і періартеріальними вогнищами. Розміри лімфоїдних фолікулів починаючи з 7-го дня поступово зменшуються; ця тенденція зберігається впродовж всього періоду спостережень. Зародкові центри в ранні періоди спостережень візуалізуються тільки в окремих лімфоїдних фолікулах. Їх діаметр візуально менше, ніж в відповідних препаратах контрольних тварин. Ширина мантийної і маргінальної зон лімфатичних фолікулів також зменшується порівняно з контролем. Виявлені структурні зміни в селезінці тварин вказують на гіпоплазію білої пульпи, яку можна пояснити збільшенням частоти апоптозу і зниженням рівня клітинної проліферації в відповідь на вплив несприятливого фактора. Центральні артерії лімфоїдних фолікулів мають потовщені стінки. Трабекулярна зв'язувальна тканина добре розвита.

При вивченні експресії репаративного ферменту MGMT виявлено, що паттерном експресії виражаються, згідно рекомендаціям

производителя антител, цитоплазма и ядро (рис. 1–4). Нами получена более ярко выраженная ядерная локализация MGMT, хотя в

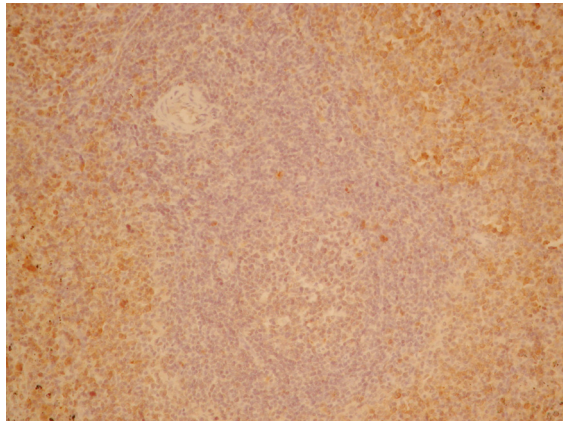


Рис. 1. Преимущественно ядерная локализация энзима в начале эксперимента. ИГХ исследование экспрессии MGMT. Ув. $\times 200$

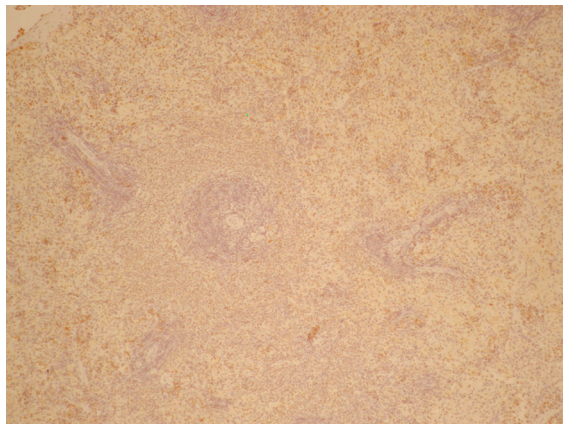


Рис. 2. Снижение активности MGMT в селезенке через 45 дней после начала эксперимента под влиянием ТЭППТ. ИГХ исследование экспрессии MGMT. Ув. $\times 100$

некоторых случаях имеет место и цитоплазматическая экспрессия репаративного энзима. При оценивании по четырехранговой шкале активность энзима в контрольной группе чаще всего соответствовала умеренно положительной реакции. После введения ТЭППТ и ПГ активность энзима менялась, при этом процесс имел разнонаправленный характер. У животных, выведенных из эксперимента через 7 дней, отмечается повышение активности энзима, после чего она начинает понижаться во всех исследуемых группах, что реализуется в статистически достоверных данных у животных, выведенных из эксперимента через 45 дней (таблица).

При сопоставлении данных ИГХ исследований с гистохимическими препаратами (окраски по Фельгену–Россенбеку, PAS-

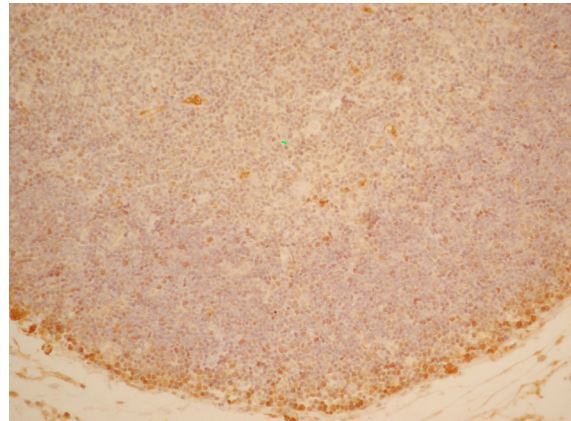


Рис. 3. Наличие рецепторов MGMT преимущественно в кортикальной зоне тимуса. ИГХ исследование экспрессии MGMT. Ув. $\times 200$

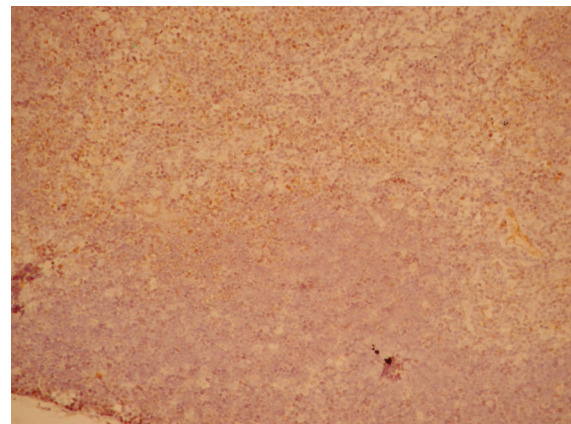


Рис. 4. Снижение активности MGMT в тимусе через 45 дней после начала эксперимента под влиянием ПГ. ИГХ исследование экспрессии MGMT. Ув. $\times 100$

реакция и реакция Браше) установлена взаимосвязь изменения MGMT-активности прежде всего с изменением белкового обмена. Совокупность этих изменений, по всей видимости, реализуется в развитии гидропической дистрофии и активации апоптоза, что ведет к снижению клеточной плотности у животных по мере увеличения срока проведения эксперимента. При этом более выраженное изменение активности энзима наблюдается при применении ТЭППТ.

Можно предположить, что триглицидный эфир полиоксипропилентриола и пропиленгликоль влияют на обмен MGMT. Считается, что при метилировании MGMT-рго-

Динамика иммуногистохимической активности MGMT в ткани тимуса и селезенки при использовании ТЭПТ и ПГ, баллы

Группа		7 дней	15 дней	30 дней	45 дней
<i>Тимус</i>					
Контрольная		3,27±0,08	3,23±0,09	3,25±0,08	3,21±0,09
ТЭПТ	1/100 ДЛ ₅₀	3,53±0,19	3,21±0,16	2,72±0,18	2,51±0,18*
	1/10 ДЛ ₅₀	3,41±0,17	3,01±0,23	2,28±0,21	2,16±0,15*
ПГ	1/100 ДЛ ₅₀	3,47±0,14	2,98±0,18	2,87±0,14	2,76±0,13
	1/10 ДЛ ₅₀	3,58±0,14	2,89±0,18	2,66±0,19	2,53±0,11*
<i>Селезенка</i>					
Контрольная		3,08±0,07	2,94±0,08	3,06±0,07	3,01±0,06
ТЭПТ	1/100 ДЛ ₅₀	3,33±0,28	3,01±0,14	2,57±0,23	2,49±0,13*
	1/10 ДЛ ₅₀	3,21±0,32	2,65±0,21	2,23±0,18	2,12±0,18*
ПГ	1/100 ДЛ ₅₀	3,37±0,25	2,99±0,23	2,91±0,16	2,84±0,13
	1/10 ДЛ ₅₀	3,17±0,28	2,74±0,24	2,39±0,21	2,31±0,16*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем контрольной группы.

moter и отсутствии белка клетки, как правило, более чувствительны к повреждениям, вызванным алкилированием, что приводит к апоптозу клеток [9, 10]. Данное обстоятельство подтверждает основную функцию белка MGMT, который переносит алкильный остаток (метил-, этил-, н-пропил- и др.) от O⁶-позиции гуанина ДНК на свой активный 145-й цистеиновый акцепторный сайт, что, соответственно, происходит в ядре поврежденных клеток.

Таким образом, экзогенное поступление ксенобиотиков в организм приводит к их осаждению в ткани органов иммунной системы и метилированию ДНК. За счет повреждения деметилированного энзима не происходит снятия метильных групп с ДНК поврежденной ткани, что сопровождается накоплением алкильных остатков и, как следствие, активацией процессов апоптоза. Следовательно, выявленные изменения в активности MGMT могут быть одним из звеньев в морфогенезе гипопластических процессов органов

иммунной системы в ответ на воздействие неблагоприятного фактора. Индукция 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ ТЭПТ и ПГ характеризуется сильным воздействием, которое, по-видимому, объясняется дозой с более выраженными последствиями при применении ТЭПТ. При этом как ТЭПТ, так и ПГ оказывает статистически значимое влияние на 45-й день эксперимента.

Вывод

Влияние триглицидилового эфира полиоксипропилентриола и пропиленгликоля на ткань селезенки и тимуса выражается в подавлении активности O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, при этом ингибиторный эффект триглицидилового эфира полиоксипропилентриола выражен в большей степени.

Перспектива дальнейших исследований состоит в выявлении последствий изменения активности O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в органах иммунной системы.

Список литературы

1. Grob K. The European system for the control of the safety of food-contact materials needs restructuring: a review and outlook for discussion / K. Grob // Food Additives Contaminants. Part A, Chemistry Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment. – 2017. – Sep. – Vol. 34 (9). – P. 1643–1659.
2. Kreitinger J. M. Environmental immunology: lessons learned from exposure to a select panel of immunotoxicants / J. M. Kreitinger, C. A. Beamer, D. M. Shepherd // J. Immunol. – 2016. – Apr. 15. – Vol. 196 (8). – P. 3217–3225.
3. De Jong W. H. Screening of xenobiotics for direct immunotoxicity in an animal study / W. H. De Jong, H. Van Loveren // Methods. – 2007. – Jan. – Vol. 41 (1). – P. 3–8.
4. Szczepanska N. Recent advances in assessing xenobiotics migrating from packaging material – A review / N. Szczepanska, B. Kudlak, J. Namiesnik // Anal. Chim. Acta. – 2018. – Vol. 1023. – P. 1–21.

5. *Jacinto F. V.* MGMT hypermethylation: a prognostic foe, a predictive friend / F. V. Jacinto, M. Esteller // *DNA Repair (Amst.)*. – 2007. – № 6 (8). – P. 1155–1160.
6. Pattern of expression of genes linked to epigenetic silencing in human breast cancer / K. Munot, S. M. Bell, S. Lane [et al.] // *Human Pathology*. – 2006. – Vol. 37. – P. 989–999.
7. The modified human DNA repair enzyme O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase is a negative regulator of estrogen receptor-mediated transcription upon alkylation DNA damage / K. C. Teo, H. K. Oh, R. B. Ali [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2001. – № 20. – P. 7105–7114.
8. *Younis L. K.* The prognostic value of E-cadherin expression in breast cancer / L. K. Younis, H. E. Sakka, I. Haque // *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. – 2007. – № 1. – P. 43–51.
9. *Ochs K.* Apoptosis induced by DNA damage O⁶-methylguanine is Bcl-2 and caspase-9/3 regulated and Fas/caspase-8 independent / K. Ochs, B. Kaina // *Cancer Research*. – 2000. – Vol. 60. – P. 5815–5824.
10. *Sewald K.* Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices / K. Sewald, A. Braun // *Xenobiotica*. – 2013. – Jan. – Vol. 43 (1). – P. 84–97.

О.В. Авілова

АКТИВНІСТЬ О⁶-МЕТИЛГУАНІН-ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗИ У ТКАНИНІ ТИМУСА І СЕЛЕЗИНКИ ПІД ВПЛИВОМ КСЕНОБІОТИКІВ

Швидкий розвиток технологій та їхня реалізація в усіх галузях життя людей зумовлюють необхідність ретельного вивчення впливу різних хімічних речовин на здоров'я людини. Дане дослідження присвячено з'ясуванню активності О⁶-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази (MGMT) у тканинах тимуса і селезінки під впливом ксенобіотиків: тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу (ТЕППТ) і пропіленгліколю (ПГ). У підгострому експерименті були виявлені зміни селезінки і тимуса зрілих щурів-самців після введення 1/10 і 1/100 ДЛ₅₀ ТЕППТ і ПГ. Встановлено зміни морфологічних даних відносно контролю, що свідчать про реактивність селезінки і тимуса у відповідь на вплив ксенобіотика. Показано, що вплив ТЕППТ і ПГ на тканину селезінки і тимуса виражається у пригніченні активності MGMT; інгібуєчий ефект ТЕППТ більш виражений.

Ключові слова: селезінка, тимус, гістологія, ксенобіотик, поліефіри.

О. V. Avilova

MGMT ACTIVITY IN THE THYMUS AND SPLEEN TISSUES UNDER THE INFLUENCE OF XENOBIOTICS

Rapid technology growth and its implementation in all spheres of the people's lives dictates the necessity for thorough study of the influence of different chemicals on human's health. This study was devoted to elucidation of MGMT activity in the thymus and spleen tissues under the influence of xenobiotics: tryglycidyl ether of polyoxohpropylenetriol (TEPPT) and propylene glycol (PG). In subacute experiment were uncovered alterations of the matured male rat's spleen and thymus after the administration of 1/10 and 1/100 LD₅₀ of TEPPT and PG. The changes of morphologic data are determined in comparison to control data which shows reactivity of the spleen and thymus in response to the induced xenobiotic. The effect of TEPPT and PG on the tissue of the spleen and thymus is expressed in the suppression of MGMT activity also; the inhibitory effect of TEPPT is more pronounced.

Keywords: spleen, thymus, histology, xenobiotics, polyethers.

Надійшла 04.07.17

Відомості про автора

Авілова Ольга Володимирівна – аспірант кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(057)700-36-26.

E-mail: Ukraine.doctor2015@gmail.com.

УДК 577.121:616.314.17.-008.1-08

А.А. Бондарь, И.С. Гайдаш

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины, г. Рубежное

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТАТИВНОЙ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

Изучена активность перекисного окисления липидов и ферментативной системы антиоксидантной защиты в периферической крови и крови из очага воспаления у больных с гранулематозным хроническим периодонтитом. Установлено, что при обострении хронического гранулематозного периодонтита перекисное окисление липидов и ферментативная система антиоксидантной защиты активируются при относительной недостаточности последней. Наибольшие негативные изменения выявляются в крови из очага воспаления. Гнойно-воспалительные осложнения (периостит, флегмона мягких тканей лица и шеи) усиливают перекисное окисление липидов и недостаточность антиоксидантной системы.

Ключевые слова: *периодонтит, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты.*

Актуальность темы

Хронический периодонтит (ХП) представляет собой существенную медико-социальную проблему современности, являясь причиной стоматологической патологии у 30–50 % пациентов [1]. Согласно нашим данным, в период с 2015 по 2017 год ХП был зарегистрирован в 20,1 % случаев в общей структуре больных кариесом. В группе больных с осложнённым кариесом удельный вес ХП составил 38,5 %.

Активация хронического воспаления в периодонтальной ткани, обусловленного вегетацией преимущественно анаэробной микрофлоры, с одной стороны, и реакцией иммунитета макроорганизма – с другой, сопровождается выходом в ткани очага воспаления бактериальных эндотоксинов – липополисахаридов, пептидогликанов и тейхоевых кислот [2]. Указанные эндотоксины инициируют перекисную окисление липидов в мембранах клеток периодонтальной ткани [3]. В процессе токсической альтерации из поражённых клеток ткани периодонта во внутреннюю среду организма выходят как метаболиты перекис-

ного окисления липидов (ПОЛ), так и внутриклеточные ферменты системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [4].

Скрининг активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ в периферической и альвеолярно-ямочной крови причинного зуба помогут углубить знания о патогенезе ХП и способствовать разработке оптимальных схем лечения и профилактики ХП.

Цель исследования – изучение состояния ПОЛ и ферментативной системы АОЗ в венозной и альвеолярно-ямочной крови больных ХП.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 35 пациентов (23 мужчины и 12 женщин) в возрасте от 41 до 47 лет, средний возраст – $(44,0 \pm 2,2)$ года, с гранулематозным ХП. Осложнённое течение ХП наблюдалось в 45,7 % случаев (16 человек), в том числе периостит имел место у 11 пациентов (31,5 %), флегмона мягких тканей лица и шеи – у 5 пациентов (14,3 %). Группу референтной нормы составили 33 здоровых донора без острых и хронических очагов воспаления в ротовой полости

© А.А. Бондарь, И.С. Гайдаш, 2017

в возрасте от 40 до 47 лет, средний возраст – (43,6±2,2) года, мужчин – 17 (51,5 %), женщин – 16 (48,5 %).

Материал для исследования забирали в день обращения больного за медицинской помощью. Периферическую кровь получали из локтевой вены. Альвеолярно-ямочную кровь забирали пипеткой из альвеолярной ямки после экстракции причинного зуба. Периферическую и альвеолярно-ямочную кровь помещали в стерильные пробирки с гепарином и отстаивали в термостате при 37 °С до получения сыворотки, которую в дальнейшем использовали для определения показателей ПОЛ и системы АОЗ.

Концентрацию диеновых конъюгат (ДК) в крови определяли по методу [5], малонового диальдегида (МДА) – по [6], активность каталазы – по [7], активность супероксиддисмутазы (СОД) – по [8]. Интегральный коэффициент К рассчитывали по формуле $K = (ДК + МДА) / (каталаза + СОД)$ и выражали в условных единицах (у. е.).

Статистическую обработку параметрических данных проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Установлено, что в фазе обострения ХП ПОЛ и ферментативная система АОЗ активизируются, при этом в очаге воспаления изменения изучаемых показателей были наиболь-

шими. Существенное стимулирующее влияние на активность ПОЛ и ферментативной системы АОЗ оказывали коморбидные гнойно-воспалительные осложнения (периостит, флегмона мягких тканей лица и шеи). Результаты исследования приведены в таблице.

В периферической венозной крови больных гранулематозным ХП общей группы концентрация метаболитов ПОЛ увеличивалась: содержание ДК превышало референтную норму в 1,37 раза, а МДА – в 1,5 раза. Повышенными были и активности ключевых ферментов АОЗ: каталазы – в 1,34 раза, СОД – в 1,28 раза. Указанные сдвиги сопровождались увеличением коэффициента К в 1,08 раза, что статистически значимым не являлось.

При неосложнённом течении гранулематозного ХП в венозной крови содержание ДК превышало референтную норму в 1,22 раза, а МДА – в 1,25 раза, тогда как при осложнённом течении заболевания степени увеличения уровней ДК и МДА составили 1,54 и 1,64 раза соответственно. Степень увеличения активности каталазы в венозной крови пациентов с неосложнённым ХП составила 1,2 раза против референтной нормы, а СОД – 1,16 раза. При осложнённом течении ХП степени увеличения активности каталазы и СОД составили 1,39 раза в обоих случаях.

Как при неосложнённом, так и при осложнённом варианте клинического течения гранулематозного ХП коэффициент К для перифе-

Показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ в периферической и альвеолярно-ямочной крови причинного зуба у больных с гранулематозным ХП

Показатель	Референтная норма (n=33)	Группа больных гранулематозным ХП		
		общая (n=35)	неосложнённое течение (n=19)	осложнённое течение (n=16)
<i>Кровь венозная</i>				
ДК, мкмоль/л	5,9±0,3	8,1±0,4 [@]	7,2±0,4*	9,1±0,5 [@]
МДА, мкмоль/л	2,8±0,1	4,2±0,2 [@]	3,5±0,2 [#]	4,6±0,2 [@]
Каталаза, мкат/ч·л	14,4±0,7	19,3±1,0 [@]	17,3±0,9*	20,0±1,1 [@]
СОД, МЕ/мг	8,5±0,4	10,9±0,5 [@]	9,9±0,5*	11,8±0,6 [@]
К, у. е.	0,38±0,02	0,41±0,02	0,39±0,02	0,43±0,02
<i>Кровь альвеолярно-ямочная</i>				
ДК, мкмоль/л	5,9±0,3	13,3±0,7 [@]	11,2±0,6 [@]	15,6±0,8 [@]
МДА, мкмоль/л	2,8±0,1	6,2±0,3 [@]	5,6±0,3 [@]	6,9±0,3 [@]
Каталаза, мкат/ч·л	14,4±0,7	26,8±1,3 [@]	24,4±1,2 [@]	29,2±1,5 [@]
СОД, МЕ/мг	8,5±0,4	15,4±0,8 [@]	14,8±0,7 [@]	16,2±0,8 [@]
К, у. е.	0,38±0,02	0,46±0,02 [#]	0,43±0,02	0,50±0,02 [@]

Примечание. * p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001. Р рассчитано по отношению к референтной норме.

рической венозной крови, свидетельствующий о балансе в системе ПОЛ/АОЗ, увеличился, что, однако, не являлось статистически значимым.

В альвеолярно-ямочной крови, взятой из очага воспаления после удаления причинного зуба, концентрация ДК в общей группе больных гранулематозным ХП оказалась выше референтной нормы в 2,25 раза, концентрация МДА – в 2,21 раза, что по абсолютным значениям соответственно в 1,64 и 1,48 раза превышало аналогичные показатели в венозной крови в общей группе больных ХП. В альвеолярно-ямочной крови активность каталазы превышала референтную норму в 1,86 раза, а активность СОД – в 1,1 раза, при этом зарегистрированные абсолютные показатели активности данных ферментов превышали аналогичные в венозной крови в 1,39 и 1,41 раза соответственно. Коэффициент К для альвеолярно-ямочной крови составил $(0,46 \pm 0,02)$ у. е., что в 1,21 раза превышало референтную норму и в 1,12 раза – подобный показатель для венозной крови.

При неосложнённом течении гранулематозного ХП степень увеличения содержания ДК в альвеолярно-ямочной крови против референтной нормы составила 1,89 раза, содержания МДА – 2,0 раза, активность каталазы увеличилась в 1,69 раза, а активность СОД – в 1,74 раза, коэффициент К увеличился в 1,13 раза. При осложнённом течении гранулематозного ХП степень увеличения концентрации ДК составила 2,64 раза, МДА – 2,46 раза, активности каталазы – 2,03 раза, СОД – 1,91 раза, коэффициента К – 1,32 раза.

Обсуждение результатов

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что гранулирующий ХП сопровождается активацией перекисидации липидов в биологических мембранах. Это, в свою очередь, влечёт за собой выход ключевых ферментов системы АОЗ из клеток поражённых тканей, на что указывает увеличение активности ферментов. Непосредственно в очаге воспаления содержание метаболитов ПОЛ и активность ферментов АОЗ наибольшие по сравнению с аналогичными показателями в периферической крови.

Увеличение интегрального коэффициента К как в венозной, так и в альвеолярно-ямочной крови указывает на относительную недо-

статочность ферментативной системы АОЗ и преобладание активности процессов перекисидации липидов. Указанный дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ наиболее выражен в очаге воспаления.

Существенное влияние на уровень активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ оказывает наличие при гранулематозном ХП гнойно-воспалительных осложнений (периостита и флегмоны мягких тканей лица и шеи). При осложнённом течении ХП нарушения ПОЛ и активности ключевых ферментов системы АОЗ, а также дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ – наибольшие.

В целом полученные данные свидетельствуют о значимой роли перекисидации липидов в патогенезе гранулематозного ХП и согласуются с результатами других исследований [9, 10].

Выводы

1. Развитие гранулематозного хронического периодонтита сопровождается активацией перекисного окисления липидов и ферментативной системы антиоксидантной защиты, что сопровождается увеличением содержания в крови промежуточных (диеновых конъюгат) и конечных (малонового диальдегида) метаболитов липидной перекисидации, а также активности ключевых ферментов системы антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы.

2. Наибольшие уровни метаболитов перекисного окисления липидов и наибольшая активность ферментов системы антиоксидантной защиты имеют место в крови из очага воспаления, наименьшие – в периферической крови.

3. При гранулематозном хроническом периодонтите активность перекисного окисления липидов преобладает над таковой ферментативной системы антиоксидантной защиты, на что указывает увеличение коэффициента К, характеризующего баланс в системе перекисного окисления липидов / антиоксидантной защиты.

4. Развитие гнойно-воспалительных осложнений при гранулематозном хроническом периодонтите обуславливает усиление активности перекисного окисления липидов и относительную недостаточность ферментативной системы антиоксидантной защиты.

Список литературы

1. Кузник Н. Б. Особливості змін основних клінічних показників у хворих на хронічний генералізований пародонтит залежно від методів комплексної терапії / Н. Б. Кузник, І. І. Дроник // Клінічна стоматологія. – 2017. – № 1. – С. 10–13.
2. Jayaprakash K. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* play a significant role in induction and regulation of CXCL8 in THP-1 cells / K. Jayaprakash, H. Khalaf, T. Bengtsson // *BMC Microbiology*. – 2014. – № 14. – P. 193.
3. The role of phagocytosis, oxidative burst and neutrophil extracellular traps in the interaction between neutrophils and the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* / K. Jayaprakash, I. Demirel, H. Khalaf, T. Bengtsson // *Molecular Oral Microbiology*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 361–375.
4. Lipid peroxidation levels and total oxidant / antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? / E. Baltacıoğlu, P. Yuva, G. Aydin [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2014. – Vol. 85, № 10. – P. 1432–1441.
5. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 63–64.
6. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майоров [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Чивари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чивари, И. Чаба, И. Секей // *Лабораторное дело*. – 1985. – № 11. – С. 16–18.
9. Salivary lipid peroxidation in patients with generalized chronic periodontitis and acute coronary syndrome / T. T. Nguyen, L. Q. Ngo, A. Promsudthi, R. Surarit // *Journal of Periodontology*. – 2016. – Vol. 87, № 2. – P. 134–141.
10. Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study / M. Ambati, K. R. Rani, P. V. Reddy [et al.] // *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 99–103.

References

1. Kuzniak N.B., Dronyk I.I. (2017). Osoblyvosti zmin osnovnykh klinichnykh oznak u patsiientiv z khronichnym heneralizovanim parodontytom zalezho vid metodiv kompleksnoi terapii [Peculiarities of changes of main clinical signs in patients with chronic generalized periodontitis depending on the methods of comprehensive therapy]. *Klinichna stomatohiia – Clinical Dental*, № 1, pp. 10–13 [in Ukrainian].
2. Jayaprakash K., Khalaf H., Bengtsson T. (2014). Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* play a significant role in induction and regulation of CXCL8 in THP-1 cells. *BMC Microbiology*, № 14, pp. 193.
3. Jayaprakash K., Demirel I., Khalaf H., Bengtsson T. (2015). The role of phagocytosis, oxidative burst and neutrophil extracellular traps in the interaction between neutrophils and the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Molecular Oral Microbiology*, vol. 30, № 5, pp. 361–375.
4. Baltacıoğlu E., Yuva P., Aydin G., Alver A., Kahraman C., Karabulut E., Akalin F.A. (2014). Lipid peroxidation levels and total oxidant / antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *Journal of Periodontology*, vol. 85, № 10, pp. 1432–1441.
5. Stalnaia I.D. (1977). Metod opredeleniia dienovoi koniuhatsii nenasyshchennykh vysshikh zhirnykh kislot [Method for the determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids]. *Sovremennyye metody v biokhimii – Modern Methods in Biochemistry*. Moscow: Meditsina, pp. 63–64 [in Russian].
6. Stalnaia I.D., Harishvili T.G. (1977). Metod opredeleniia malonovoho dialdehida s pomoshchiu tiobarbiturovoi kisloty [Method of determination of malonic dialdehyde with the help of thiobarbituric

acid]. *Sovremennyye metody v biokhimiі – Modern Methods in Biochemistry*. Moscow: Meditsina, pp. 66–68 [in Russian].

7. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Maiorov I.G., Tokarev V.Ye. (1988). Metod opredeleniia aktivnosti katalazy [Method for determining the activity of catalase]. *Laboratornoie delo – Laboratory Work*, № 1, pp. 16–19 [in Russian].

8. Chivary S., Chaba I., Sekei I. (1985). Rol superoksiddismutazy v okislitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniia yeie v biologicheskikh materialakh [The role of superoxide dismutase in oxidative processes of cells and the method of its determination in biological materials]. *Laboratornoie delo – Laboratory Work*, № 11, pp. 16–18 [in Russian].

9. Nguyen T.T., Ngo L.Q., Promsudthi A., Surarit R. (2016). Salivary lipid peroxidation in patients with generalized chronic periodontitis and acute coronary syndrome. *Journal of Periodontology*, vol. 87, № 2, pp. 134–141.

10. Ambati M., Rani K.R., Reddy P.V., Suryaprasanna J., Dasari R., Gireddy H. (2017). Evaluation of oxidative stress in chronic periodontitis patients following systemic antioxidant supplementation: A clinical and biochemical study. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, vol. 8, № 1, pp. 99–103.

О.О. Бондар, І.С. Гайдаш

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І ФЕРМЕНТАТИВНОЇ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПЕРІОДОНТИТ

Вивчено активність перекисного окиснення ліпідів і ферментативної системи антиоксидантного захисту у периферичній крові і крові з вогнища запалення у хворих на гранульоматозний хронічний періодонтит. Установлено, що при загостренні хронічного гранульоматозного періодонтиту перекисне окиснення ліпідів і ферментативна система антиоксидантного захисту активуються при відносній недостатності останньої. Найбільші негативні зміни виявляються у крові з вогнища запалення. Гнійно-запальні ускладнення (періостит, флегмона м'яких тканин обличчя і шиї) посилюють перекисне окиснення ліпідів і недостатність антиоксидантної системи.

Ключові слова: періодонтит, перекисне окиснення ліпідів, система антиоксидантного захисту.

A.A. Bondar, I.S. Gaidash

INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION AND ENZYMATIC ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

The activity of lipid peroxidation and the enzyme system of antioxidant protection in the peripheral blood and blood from the focus of inflammation has been studied in patients with granulomatous chronic periodontitis. It was determined, that in case of exacerbation of chronic granulomatous periodontitis lipid peroxidation and enzymatic system of antioxidant protection are activated, with the relative insufficiency of the latter. The greatest negative changes are detected in the blood from the focus of inflammation. Purulent-inflammatory complications (periostitis, phlegmon of the soft tissues of the face and neck) increase lipid peroxidation and lack of antioxidant system.

Keywords: periodontitis, lipid peroxidation, antioxidant protection system.

Надійшла 19.09.17

Відомості про авторів

Бондарь Олексій Олексійович – лікар-стоматолог, асистент кафедри стоматології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: 93012, м. Рубіжне, вул. 30 років Перемоги, 16/6.

Тел.: +38(099)975-24-04.

Гайдаш Ігор Славович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(095)716-47-41.

E-mail: igor.gaidasch@ukr.net.

УДК 612.017.1:616.314.17-008.1-036.12

Д.И. Гайдаш, И.С. Гайдаш, О.И. Шабельник, И.А. Гайдаш

ГУ «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины, г. Рубежное

ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

Изучена фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим периодонтитом. Установлено, что у больных хроническим периодонтитом имеет место недостаточность фагоцитарной системы, что проявляется снижением поглотительной и переваривающей способностей нейтрофилов и моноцитов. Наибольшие негативные изменения в системе фагоцитоза наблюдаются при осложнённом течении хронического периодонтита.

Ключевые слова: периодонтит, фагоцитоз, нейтрофилы, моноциты.

Актуальность темы

Периодонтит как крайний вариант осложнённого кариеса представляет собой воспаленное околозубной ткани, которое развивается, как правило, при наличии путей оттока продуктов воспаления из периодонта (обычно в полость зуба). От общего количества больных кариесом периодонтит развивается в 35–50 % случаев [1].

Периодонтит, протекая как острое или хроническое воспаление периодонта, в подавляющем большинстве случаев (до 90 %) имеет инфекционное происхождение и возникает под влиянием неспецифических возбудителей, чаще всего стафилококков или стрептококков, в симбиозе с другими видами бактерий [2]. В последние годы установлена значительная роль анаэробной инфекции в развитии хронического периодонтита [3].

Несомненно, что развитие хронического периодонтита (ХП) возможно лишь на фоне иммунодефицитного состояния, и прежде всего недостаточности фагоцитарной системы организма, в связи с чем изучение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов у больных периодонтитом чрезвычайно актуально [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови больных ХП.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 56 пациентов в возрасте от 47 до 55 лет [средний возраст – (51,5±2,5) года], в том числе 32 мужчины (57,1 %) и 24 женщины (42,9 %). Фиброзный ХП имел место у 6 больных (10,7 %), гранулирующий ХП – у 15 (26,8 %), гранулематозный ХП – у 35 (62,5 %). В 48,2 % случаев (27 человек) ХП был неосложнённым, тогда как в 51,8 % случаев (29 человек) заболевание было осложнено, в том числе периоститом (17 человек, 30,4 %) и флегмоной мягких тканей лица и шеи (12 человек, 21,4 %).

Группу референтной нормы составили 53 практически здоровых донора, не имеющих острой или хронической стоматологической патологии в возрасте от 45 до 57 лет [средний возраст – (51,0±2,6) года], в том числе 27 (50,9 %) мужчин, 26 (49,1 %) женщин.

Популяции моноцитов и нейтрофилов из периферической крови выделяли с помощью центрифугирования на двойном градиенте плотности 1,077 и 1,093 фиколл-верографина [6]. Чистоту суспензии моноцитов (89–98 %) подтверждали иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител к рецепторам CD14. Жизнеспособность клеток в суспензии подтверждали в тесте с трипановым синим (она составляла 95–98 %). Рабочая концентрация суспензий нейтрофилов и моноцитов – $2 \cdot 10^6$ /мл.

© Д.И. Гайдаш, И.С. Гайдаш, О.И. Шабельник, И.А. Гайдаш, 2017

Фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов периферической крови определяли чашечным методом [7]. На 30-й и 120-й минутах эксперимента подсчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – количество поглощенных стафилококков на 1 фагоцитирующую клетку; индекс бактерицидности (ИБ) по формуле $ИБ = (\text{число убитых бактерий} / \text{число поглощённых бактерий}) \times 100$; коэффициент фагоцитарного числа (КФЧ) по формуле $КФЧ = ФЧ_{30} / ФЧ_{120}$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Установлено, что в фазе обострения ХП имеет место снижение фагоцитарной функ-

ции нейтрофилов и моноцитов, что проявлялось в уменьшении их ФИ, ФЧ, КФЧ и ИБ (таблица).

Фагоцитарный индекс нейтрофилов на 30-й и 120-й минутах исследования был снижен относительно референтной нормы соответственно в 1,34 и 1,37 раза, а ФЧ – в 1,42 и 1,90 раза. Степень снижения ФИ моноцитов на 30-й и 120-й минутах составила соответственно 1,22 и 1,20 раза, а ФЧ – 1,15 и 1,34 раза. Указанные сдвиги сопровождались увеличением КФЧ нейтрофилов в 1,34 раза, а КФЧ моноцитов – в 1,16 раза.

Существенно сниженной оказалась поглощательная способность нейтрофилов и моноцитов. Число поглощённых бактерий на 30-й и 120-й минутах для нейтрофилов и моноцитов относительно референтной нормы,

Фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов в общей популяции пациентов с хроническим периодонтитом в фазе обострения и в зависимости от наличия осложнений

Показатель	Референтная норма (n=53)	Пациенты с хроническим периодонтитом			
		общая популяция (n=56)	неосложнённым	с периоститом	с флегмоной мягких тканей лица и шеи
<i>Нейтрофилы</i>					
ФИ ₃₀ , %	95,7±1,4	71,6±3,5 [@]	81,5±4,1 [@]	70,2±3,5 [@]	63,3±3,1 [@]
ФИ ₁₂₀ , %	93,2±1,2	68,2±3,4 [@]	77,4±3,9 [@]	68,2±3,4 [@]	59,0±3,0 [@]
ФЧ ₃₀ , у. е.	11,5±1,1	8,1±0,4 [*]	9,0±0,5 [*]	8,4±0,4 [#]	6,9±0,3 [@]
ФЧ ₁₂₀ , у. е.	9,5±0,9	5,0±0,25 [@]	6,2±0,3 [@]	5,3±0,3 [@]	3,5±0,2 [@]
КФЧ, %	1,21±0,06	1,62±0,08 [@]	1,45±0,07 [*]	1,57±0,08 [#]	1,96±0,10 [@]
Чп ₃₀ , у. е.	1100±44	955±38 [*]	1020±41	946±38 [*]	898±35 [@]
Чу ₃₀ , у. е.	729±30	527±26 [*]	625±31 [*]	539±27 [@]	416±20 [@]
ИБН ₃₀ , %	66,3±3,1	54,8±2,8 [*]	61,3±3,0	56,9±2,8 [*]	46,3±2,3 [@]
Чп ₁₂₀ , у. е.	888±36	769±38 [*]	819±41	775±39 [*]	714±35 [#]
Чу ₁₂₀ , у. е.	763±31	560±28 [@]	629±31 [#]	549±27 [@]	502±25 [@]
ИБН ₁₂₀ , %	85,9±3,4	72,8±3,1 [#]	76,8±3,8	70,8±3,5 [#]	70,3±3,5 [#]
<i>Моноциты</i>					
ФИ ₃₀ , %	85,7±4,3	70,2±3,3 [#]	75,3±3,6 [*]	69,0±3,4 [#]	66,4±3,1 [@]
ФИ ₁₂₀ , %	82,3±4,1	68,3±3,0 [#]	73,0±3,7	67,7±3,3 [#]	64,2±3,2 [@]
ФЧ ₃₀ , у. е.	6,8±0,3	5,9±0,3 [*]	6,2±0,3	5,9±0,3 [*]	5,5±0,3 [#]
ФЧ ₁₂₀ , у. е.	5,1±0,3	3,8±0,2 [@]	4,3±0,2 [*]	3,9±0,2 [#]	3,3±0,2 [@]
КФЧ, %	1,33±0,07	1,54±0,08 [*]	1,44±0,07	1,51±0,08	1,67±0,08 [#]
Чп ₃₀ , у. е.	583±23	508±20 [*]	521±21 [*]	510±20 [*]	493±19 [#]
Чу ₃₀ , у. е.	361±14	256±13 [@]	299±15 [#]	261±13 [@]	209±10 [@]
ИБМ ₃₀ , %	61,9±2,5	50,4±2,3 [#]	57,4±2,9	51,2±2,5 [#]	42,4±2,1 [@]
Чп ₁₂₀ , у. е.	420±17	362±18 [*]	396±20	365±18 [*]	324±16 [@]
Чу ₁₂₀ , у. е.	340±13	264±12 [@]	299±15 [*]	262±13 [@]	231±11 [@]
ИБМ ₁₂₀ , %	80,9±3,2	72,9±3,0 [*]	75,5±3,2	71,9±3,0 [*]	71,3±2,8 [*]

Примечания: 1. ИБН – индекс бактерицидности нейтрофилов; ИБМ – индекс бактерицидности моноцитов; Чп – число поглощённых бактерий; Чу – число убитых бактерий.

2. * p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001, достоверно по отношению к референтной норме.

оказалось ниже соответственно в 1,15 и 1,16 раза. Наряду с этим отмечалось снижение инактивации поглощённых бактерий, о чём свидетельствует уменьшение показателя Чу, который на 30-й и 120-й минутах исследования в культурах нейтрофилов был снижен в 1,38 и 1,36 раза соответственно. Для моноцитов подобные степени изменений составили 1,41 и 1,29 раза. Указанные изменения сопровождались уменьшением ИБН₃₀ в 1,21 раза, ИБН₁₂₀ – в 1,18 раза, ИБМ₃₀ – в 1,23 раза, ИБМ₁₂₀ – в 1,11 раза.

В целях выявления особенностей фагоцитарного статуса у больных с неосложнённой и осложнённой формами ХП в фазе обострения было проведено раздельное изучение показателей клеточного иммунитета (таблица). Установлено, что при осложнённых формах ХП имеет место наиболее значительное нарушение фагоцитарной активности как нейтрофилов, так и моноцитов.

Фагоцитарный индекс нейтрофилов на 30-й и 120-й минутах исследования при неосложнённом ХП был снижен относительно референтной нормы соответственно в 1,17 и 1,20 раза, при осложнении ХП периоститом степень снижения указанных показателей составила 1,36 и 1,37 раза, при осложнении ХП флегмоной мягких тканей лица и шеи – 1,51 и 1,58 раза. Фагоцитарный индекс моноцитов на 30-й и 120-й минутах исследования при неосложнённом ХП был ниже референтной нормы соответственно в 1,14 и 1,13 раза, при осложнении ХП периоститом – ниже в 1,24 и 1,22 раза, при осложнении ХП флегмоной мягких тканей лица и шеи – ниже в 1,29 и 1,28 раза.

Фагоцитарное число нейтрофилов на 30-й и 120-й минутах исследования при неосложнённом ХП было снижено относительно референтной нормы соответственно в 1,28 и 1,53 раза, при осложнении ХП периоститом – в 1,79 и 2,71 раза, при осложнении ХП флегмоной мягких тканей лица и шеи – в 1,51 и 1,58 раза. Фагоцитарное число моноцитов на 30-й и 120-й минутах при неосложнённом ХП было ниже референтной нормы соответственно в 1,10 и 1,19 раза, при осложнении ХП периоститом – ниже в 1,15 и 1,31 раза, при осложнении ХП флегмоной мягких тканей лица и шеи – ниже в 1,24 и 1,55 раза соответственно.

Коэффициент фагоцитарного числа нейтрофилов при неосложнённом течении ХП был ниже аналогичного показателя референтной нормы в 1,20 раза, тогда как при осложнении ХП периоститом и флегмоной – ниже в 1,30 и 1,62 раза соответственно. Для КФЧ моноцитов подобные степени снижения составили 1,08; 1,14 и 1,26 раза.

Развитие осложнений происходило также на фоне снижения как поглотительной, так и инактивирующей способности нейтрофилов и моноцитов, о чём свидетельствует уменьшение ИБН и ИБМ на 30-й и 120-й минутах исследования. Если при неосложнённом течении ХП ИБН₃₀, ИБН₁₂₀, ИБМ₃₀ и ИБМ₁₂₀ статистически значимо от аналогичных показателей референтной нормы не отличались, то при осложнении ХП периоститом ИБН₃₀ оказался сниженным в 1,17 раза, ИБН₁₂₀ – в 1,21 раза, а ИБМ₃₀ и ИБМ₁₂₀ – соответственно в 1,21 и 1,13 раза. Осложнение течения ХП флегмоной мягких тканей лица и шеи происходило на фоне снижения ИБН₃₀ в 1,43 раза, ИБН₁₂₀ – в 1,22 раза, а ИБМ₃₀ и ИБМ₁₂₀ – в 1,46 и 1,13 раза соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что хроническому периодонтиту сопутствует недостаточность фагоцитарной системы, что проявляется снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови больных. Степень недостаточности системы фагоцитоза наибольшая при осложнённом течении ХП, а именно: при развитии флегмоны мягких тканей лица и шеи. Наименьшие нарушения функции фагоцитарной системы наблюдаются при неосложнённом течении ХП.

Согласно полученным данным, нейтрофильное звено фагоцитарной системы при ХП нарушается в большей мере, чем моноцитарное звено, о чём свидетельствуют меньшие степени негативных изменений изученных показателей фагоцитоза для культур моноцитов.

В целом полученные нами результаты исследования согласуются с данными [4, 5, 8, 9].

Выводы

1. Развитие обострения хронического периодонтита сопровождается нарушением фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови больных, а именно: снижением

их фагоцитарной активности, фагоцитарного числа, коэффициента фагоцитарного числа и индекса бактерицидности.

2. Недостаточность фагоцитарной системы при осложнённом течении хронического периодонтита возрастает. Наиболее значительные нарушения в системе фагоцитоза

имеют место при формировании флегмоны мягких тканей лица и шеи.

3. При хроническом периодонтите наиболее выраженные негативные изменения наблюдаются в нейтрофильном звене фагоцитарной системы, менее выраженные – в моноцитарном звене.

Список литературы

1. Кузник Н. Б. Особливості змін основних клінічних показників у хворих на хронічний генералізований пародонтит залежно від методів комплексної терапії / Н. Б. Кузник, І. І. Дроник // Клінічна стоматологія. – 2017. – № 1. – С. 10–13.

2. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

3. Хейфец Л. Б. Разделение форменных элементов крови человека в градиенте плотности верографин-фиколл / Л. Б. Хейфец, В. А. Абалакина // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 579–581.

4. Bhansali R. S. Evaluation of peripheral neutrophil functions in aggressive periodontitis patients and their family members in Indian population: an assessment of neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and microbicidal activity / R. S. Bhansali, R. K. Yeltiwar, K. Bhat // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2017. – Vol. 21, № 6. – P. 449–455.

5. Potential effect of neutrophil functional disorders on pathogenesis of aggressive periodontitis / R. P. Tapashetti, S. Sharma, S. R. Patil, S. Guvva // Journal of Contemporary Dental Practice. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 387–393.

6. Advances in macrophage function and its anti-inflammatory and proresolving activity and role in periodontitis development / B. Lin, X. Yuejiao, D. Dingyu, X. Yi // West China Journal of Stomatology. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 427–432.

7. Liu Y. J. Developments of neutrophil function and the relationship between neutrophils dysfunction and periodontitis / Y. J. Liu, Y. Liu, Y. Xu // West China Journal of Stomatology. – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 210–214.

8. Distribution of 8 periodontal microorganisms in family members of Chinese patients with aggressive periodontitis / X. Feng, L. Zhu, L. Xu [et al.] // Archives of Oral Biology. – 2015. – Vol. 60, № 3. – P. 400–407.

9. Nibali L. Aggressive periodontitis: microbes and host response, who to blame? / L. Nibali // Virulence. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 223–228.

References

1. Kuzniak N.B., Dronyk I.I. (2017). Osoblyvosti zmin osnovnykh klinichnykh oznak u patsientiv z khronichnym heneralizovanyim parodontytom zalezno vid metodiv kompleksnoi terapii [Peculiarities of changes of main clinical signs in patients with chronic generalized periodontitis depending on the methods of comprehensive therapy]. *Klinichna stomatolohiia – Clinical Dentistry*, № 1, pp. 10–13 [in Ukrainian].

2. Menshikov V.V., Delektorskaia L.N., Zolotnitskaia R.P. et al. (1987). *Laboratornyie metody issledovaniia v klinike: spravochnik [Laboratory methods of research in the clinic: a reference book]*. V.V. Menshikov (Ed.). Moscow: Meditsina, 368 p. [in Russian].

3. Heifets L.B., Abalakina V.A. (1973). Razdeleniie formennykh elementov krovi cheloveka v hradiente pltnosti verohrafin-fikoll [Separation of human blood elements in the gradient density of verophagin-ficoll]. *Laboratornoie delo – Laboratory Work*, № 10, pp. 579–581 [in Russian].

4. Bhansali R.S., Yeltiwar R.K., Bhat K. (2017). Evaluation of peripheral neutrophil functions in aggressive periodontitis patients and their family members in Indian population: an assessment of neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and microbicidal activity. *Journal of Indian Society of Periodontology*, vol. 21, № 6, pp. 449–455.

5. Tapashetti R.P., Sharma S., Patil S.R., Guvva S. (2013). Potential effect of neutrophil functional disorders on pathogenesis of aggressive periodontitis. *Journal of Contemporary Dental Practice*, vol. 14, № 3, pp. 387–393.

6. Lin B., Yuejiao X., Dingyu D., Yi X. (2017). Advances in macrophage function and its anti-inflammatory and proresolving activity and role in periodontitis development. *West China Journal of Stomatology*, vol. 35, № 4, pp. 427–432.

7. Liu Y.J., Liu Y., Xu Y. (2016). Developments of neutrophil function and the relationship between neutrophils dysfunction and periodontitis. *West China Journal of Stomatology*, vol. 34, № 2, pp. 210–214.

8. Feng X., Zhu L., Xu L., Meng H., Meng H., Lu R. et al. (2015). Distribution of eight periodontal microorganisms in family members of Chinese patients with aggressive periodontitis. *Archives of Oral Biology*, vol. 60, № 3, pp. 400–407.

9. Nibali L. (2015). Aggressive periodontitis: microbes and host response, who to blame? *Virulence*, vol. 6, № 3, pp. 223–228.

Д.І. Гайдаш, І.С. Гайдаш, О.І. Шабельник, І.А. Гайдаш

ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ І МОНОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПЕРІОДОНТИТ

Вивчено фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів крові у хворих на хронічний періодонтит. Установлено, що у хворих на хронічний періодонтит має місце недостатність фагоцитарної системи, що відбивається у зниженні поглинальної і перетравлювальної здатностей нейтрофілів і моноцитів. Найбільш негативні зміни в системі фагоцитозу спостерігаються при ускладненому перебігу хронічного періодонтиту.

Ключові слова: періодонтит, фагоцитоз, нейтрофіли, моноцити.

D.I. Gaidash, I.S. Gaidash, O.I. Shabelnik, I.A. Gaidash

PHAGOCYtic ACTIVITY OF BLOOD NEUTROPHILS AND MONOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

The phagocytic activity of blood neutrophils and monocytes has been studied in patients with chronic periodontitis. It was found, that in patients with chronic periodontitis the phagocytic system is inadequate, which is manifested by a decrease in the absorption and digesting capacity of neutrophils and monocytes. The largest negative changes in the phagocytosis system are observed with a complicated course of chronic periodontitis.

Keywords: periodontitis, phagocytosis, neutrophils, monocytes.

Надійшла 11.09.17

Відомості про авторів

Гайдаш Дмитро Ігорович – лікар-стоматолог, аспірант кафедри нормальної фізіології та патофізіології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. 30 років Перемоги, 16/6.

Тел.: +38(099)975-24-04.

Гайдаш Ігор Славович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(095)716-47-41.

E-mail: igor.gidasch@ukr.net.

Шабельник Олег Іванович – кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(050)199-24-66.

Гайдаш Ірина Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

УДК 612.017.1+577.121]:616-834-002.152-08

И.С. Гайдаш, А.Н. Новицкий

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
МЗ Украины, г. Рубежное*

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОПОЯСЫВАЮЩИМ ЛИШАЕМ

Изучена активность гуморального иммунитета у больных опоясывающим лишаем. Установлено, что в остром периоде заболевания имеет место увеличение в сыворотке крови концентрации циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счёт наиболее патогенных среднемолекулярных и низкомолекулярных, увеличение содержания в крови альфа-интерферона, гамма-интерферона, иммуноглобулинов класса М при направленности к уменьшению уровня иммуноглобулина класса G. Выраженность нарушений показателей гуморального иммунитета зависит от степени тяжести опоясывающего лишая и является наибольшей при тяжёлом течении болезни. В фазе реконвалесценции у пациентов, перенесших опоясывающий лишай, показатели гуморального иммунитета существенно улучшаются, однако полной нормализации уровней общих циркулирующих иммунных комплексов и их фракций не происходит.

Ключевые слова: *опоясывающий лишай, гуморальный иммунитет, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины, интерфероны.*

Введение

Внедрение в клиническую практику современных методов диагностики позволило констатировать существенное эпидемиологическое значение герпес-вирусной инфекции, и в частности *Herpes zoster* – этиологического фактора опоясывающего лишая (ОЛ) [1, 2]. В зависимости от возраста и иммунного статуса заболеваемость ОЛ может составлять 0,4–1,6 случая на 1000 человек в возрасте до 20 лет и 4,5–11,0 случаев – в возрасте до 80 лет и старше [3, 4]. Согласно нашим данным, частота ОЛ в период 2015–2017 годов в общей структуре пациентов неврологического отделения г. Кременная Луганской области составила 8,1–10,9 %.

Существенную роль в патогенезе ОЛ играет иммунная система [2, 5–7], при этом на долю её гуморального звена, вероятно, приходится наибольшая нагрузка как по ингибции вирусной репродукции, так и по нейтрализации вирусных антигенов. В подавлении репродукции *Herpes zoster* принимает участие система интерферонов, преимущественно альфа-интерферон (α IFN), но и иммунорегу-

ляторный гамма-интерферон (γ IFN) также обладает определённым противовирусным потенциалом [8]. Во внутренней среде организма вирионы *Herpes zoster* контактируют с антителами, вследствие чего происходит нейтрализация вирусных антигенов с образованием комплексов антиген–антитело, циркулирующих в крови, лимфе и межтканевой жидкости (так называемые циркулирующие иммунные комплексы – ЦИК). В зависимости от своей молекулярной массы, которая, в частности, зависит от входящих в состав комплексов классов иммуноглобулинов, ЦИК проявляют патогенность разной степени. Наименее патогенными являются крупномолекулярные ЦИК, которые циркулируют в организме непродолжительно и утилизируются макрофагальной системой. Напротив, средние и мелкие ЦИК длительно находятся во внутренней среде организма, они способны фиксироваться к клеткам сосудов и тканей, вызывая их альтерацию, а клиренс средне- и низкомолекулярных ЦИК макрофагальной системой более проблематичен [2].

© И.С. Гайдаш, А.Н. Новицкий, 2017

Цель исследования – изучить состояние гуморального звена иммунитета в динамике заболевания у пациентов с опоясывающим лишаем.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 62 пациента с ОЛ в возрасте от 57 до 73 лет, средний возраст – (65,3±3,3) года, в том числе 27 женщин (43,5 %) и 35 мужчин (56,5 %). У 45 пациентов (72,6 %) заболевание протекало в среднетяжёлой форме, у 17 – в тяжёлой.

Диагноз ОЛ устанавливали на основании данных анамнеза, клинических данных (односторонние везикулярные высыпания по ходу нервных окончаний, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом) и индикации ДНК *varicella zoster* методом полимеразной цепной реакции.

Наиболее часто герпетические высыпания наблюдались по ходу межрёберных нервов – у 23 больных (37,1 %), у 18 (29,0 %) – по ходу плечевого сплетения, у 16 человек (25,8 %) – в проекции лицевого и тройничного нерва, поражение в области поясничного сплетения отмечалось у 5 пациентов (8,06 %). Эрозивно-язвенное поражение кожи отмечено у 6 больных (9,7 %), эрозивное – у 43 (69,4 %), эритематозное – у 13 (20,9 %).

Контрольную группу составили 32 практически здоровых лица (17 мужчин и 15 женщин) 50–73 лет [средний возраст – (61,5±3,0) года], ранее опоясывающим герпесом не болевших, но в детстве перенесших ветряную оспу.

Кровь исследовали в остром периоде заболевания, до начала лечения, и в фазе реконвалесценции, при выписке из стационара. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови изучали методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 D [9]. Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно-, средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0; 3,5 и 6,0 % растворах полиэтиленгликоля. Количественное определение α IFN, γ IFN, иммуноглобулинов М, G и А (IgM, IgG, IgA) в сыворотке крови проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Immunochem 2100» (США) с использованием тест-систем для количественной оценки указанных фак-

торов в биологических жидкостях человека (производитель – «Диагностические системы», Н. Новгород, РФ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики [10]. Статистически значимой разницей между показателями при вероятности нулевой гипотезы считали менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Установлено, что в остром периоде ОЛ в сыворотке крови обследованных пациентов увеличиваются концентрации общих ЦИК, α IFN, γ IFN и IgM при изменении фракционного состава ЦИК в сторону увеличения доли наиболее патогенных средних и низкомолекулярных ЦИК и снижении уровня IgG (таблица). Выраженность указанных изменений зависела от степени тяжести заболевания и была наибольшей у пациентов с тяжёлым течением ОЛ.

При среднетяжёлом течении заболевания в его остром периоде концентрация общих ЦИК в крови увеличивалась против аналогичного показателя в контрольной группе в 1,38 раза, при этом содержание крупномолекулярных ЦИК увеличивалось несущественно, тогда как уровни средних и низкомолекулярных ЦИК увеличивались в 1,87 и 1,67 раза соответственно. При тяжёлом течении ОЛ степень увеличения концентрации общих ЦИК в крови составила 1,68 раза при увеличении уровня среднемолекулярных ЦИК в 2,54 раза, низкомолекулярных – в 2,74 раза и сохранении в пределах нормы уровня крупномолекулярных ЦИК.

При среднетяжёлом и тяжёлом течении ОЛ концентрации сывороточных IgM увеличивались против показателя в контрольной группе соответственно в 1,21 и 1,16 раза. Напротив, концентрация сывороточного IgG при среднетяжёлом течении болезни имела тенденцию к снижению (степень уменьшения – 1,11 раза; $p < 0,05$), а при тяжёлом течении оказалась достоверно сниженной – в 1,18 раза. Содержание IgA в сыворотке крови пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением ОЛ в остром периоде болезни существенно не отличалось от показателя IgA в контрольной группе.

Острый период среднетяжёлого течения ОЛ сопровождался увеличением concentra-

Динамика иммунных показателей у больных опоясывающим лишаем ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные ОЛ с течением	
		среднетяжёлым (n=45)	тяжёлым (n=17)
ЦИК, г/л общие	1,94±0,11	2,68±0,13 [@]	3,25±0,16 [@]
		2,27±0,11*	2,64±0,13 [@]
		1,26±0,06	1,12±0,06
		1,32±0,07*	1,21±0,06
крупномолекулярные	1,15±0,05	0,97±0,05 [@]	1,32±0,07 [@]
		0,62±0,03*	0,95±0,06 [@]
среднемолекулярные	0,52±0,03	0,45±0,02 [@]	0,74±0,05 [@]
		0,33±0,02*	0,48±0,04 [@]
мелкомолекулярные	0,27±0,02	1,63±0,08*	1,56±0,07*
		1,59±0,08*	1,51±0,07
Иммуноглобулины, г/л М	1,35±0,07	11,47±0,57	10,84±0,54*
		12,90±0,65	11,45±0,57
G	12,75±0,64	2,03±0,10	1,97±0,11
		2,16±0,11*	2,02±0,09
A	1,88±0,09	51,08±1,56 [@]	37,86±1,34 [@]
		25,12±1,26	24,83±1,24
Интерфероны, пг/мл α	23,46±1,17	24,99±1,25 [#]	22,73±1,14*
		22,07±1,11	21,42±1,07
γ	19,73±0,99		

Примечания: 1. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; @ $p < 0,001$, p рассчитано по отношению к показателям контрольной группы.

2. В числителе – данные в острый период болезни, в знаменателе – в период реконвалесценции.

ций α IFN и γ IFN в крови больных соответственно в 2,18 и 1,27 раза.

При тяжёлом течении болезни уровень α IFN в крови в остром периоде превышал аналогичный показатель в контрольной группе лишь в 1,61 раза и был в 1,35 раза ниже подобного уровня γ IFN в группе пациентов со среднетяжёлым течением ОЛ. Концентрация γ IFN в крови пациентов с тяжёлым течением ОЛ в остром периоде была выше показателя в контрольной группе в 1,15 раза ($p < 0,05$) и в 1,10 раза ($p > 0,05$) ниже, чем у пациентов с ОЛ средней степени тяжести.

В периоде реконвалесценции изменённые показатели гуморального иммунитета значительно улучшались, однако полной нормализации ЦИК не происходило.

Наибольшие остаточные изменения уровней ЦИК и их фракций наблюдались у реконвалесцентов, перенесших ОЛ в тяжёлой форме. У данного контингента пациентов концентрация в крови общих ЦИК оставалась увеличенной в 1,36 раза, среднемолекулярных ЦИК – в 1,82 раза, мелкомолекулярных – в 1,78 раза.

Содержание крупномолекулярных ЦИК находилось в пределах референтной нормы.

В группе реконвалесцентов, перенесших ОЛ в среднетяжёлой форме, уровень общих ЦИК был выше показателя в контрольной группе в 1,17 раза, среднемолекулярных ЦИК – в 1,19 раза, мелкомолекулярных – в 1,22 раза. Содержание крупномолекулярных ЦИК было выше, чем в контрольной группе, в 1,15 раза ($p < 0,05$). Значимо повышенными оказались и концентрации в крови IgM и IgA.

Обсуждение результатов

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что развитие ОЛ сопровождается выраженным гуморальным ответом, проявляющимся в активации комплексообразования, преимущественно за счёт наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярных ЦИК, что может быть обусловлено либо избытком вирусных антигенов в организме больных ОЛ, либо недостатком продукции антител. Однако повышенные уровни в крови IgM как при среднетяжёлом, так и при тяжёлом течении ОЛ и сохранение на нормальном

уровне концентраций сывороточных IgA свидетельствуют об адекватной продукции иммуноглобулинов (антител). Тенденция к снижению содержания IgG при среднетяжёлом течении ОЛ и существенное уменьшение концентрации IgG при тяжёлом течении ОЛ свидетельствуют о преимущественном участии в комплексообразовании именно IgG.

Сохранение повышенных концентраций ЦИК в фазе реконвалесценции указывает на неудовлетворительный клиренс иммунных комплексов из организма, что, по-видимому, связано с недостаточностью фагоцитарной системы как основного механизма элиминации ЦИК.

Интерфероновый статус и его динамику в процессе заболевания, по-видимому, следует расценивать как адекватные. В остром периоде ОЛ, когда имеет место интенсивная репродукция герпес-вирусов, в организме больных происходит увеличение содержания α IFN как одного из косвенных маркеров наличия вирусов в организме. Подавление вирусной репродукции, напротив, сопровождается снижением в крови пациентов концентрации α IFN.

О напряжении иммунорегуляторных процессов в остром периоде течения ОЛ свидетельствует увеличение в крови больных содержания иммунорегуляторного γ IFN, которое снижается в фазе реконвалесценции, при оптимизации иммунного ответа и элими-

нации герпес-вирусных антигенов из внутренней среды организма реконвалесцентов.

Выводы

1. В остром периоде опоясывающего лишая в сыворотке крови больных имеет место увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счёт наиболее патогенных средне- и мелкомолекулярных иммунных комплексов, а также увеличение уровней альфа-, гамма-интерферона и иммуноглобулина М при направленности к уменьшению уровня иммуноглобулина G.

2. Выраженность нарушений показателей гуморального иммунитета зависит от степени тяжести опоясывающего лишая и является наибольшей при тяжёлом течении болезни.

3. В фазе реконвалесценции у пациентов, перенесших опоясывающий лишай, показатели гуморального иммунитета существенно улучшаются, однако полной нормализации уровней общих циркулирующих иммунных комплексов и их фракций не происходит.

Перспективность исследования

Выявленные изменения являются основанием для изучения состояния фагоцитарной системы у больных опоясывающим лишаем и разработки методов фармакологической коррекции уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови, что будет способствовать ускорению процессов саногенеза.

Список литературы

1. Кускова Т. К. Семейство герпес-вирусов на современном этапе / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 6–11.
2. Калугина М. Ю. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием / М. Ю. Калугина, Н. В. Кражас, В. И. Козина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней. – 2009. – № 1. – С. 79–80.
3. Свистунов А. А. Современные подходы к фармакотерапии опоясывающего лишая / А. А. Свистунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2 (20). – С. 31–33.
4. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment / R. N. Werner, A. F. Nikkels, B. Marinovic [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 20–29.
5. Viral load and antibody boosting following herpes zoster diagnosis / C. Warren-Gash, H. Forbes, P. Maple [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2018. – Vol. 103. – P. 12–15.
6. Negative IgG varicella zoster virus antibody status: immune responses pre and post re-immunization / T. Smith-Norowitz, T. Saadia, K. Norowitz [et al.] // Infectious Diseases and Therapy. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 175–181.
7. Ihara H. Relationship between serum anti-varicella zoster virus antibody titer and time from onset of herpes zoster / H. Ihara, M. Miyachi, S. Imafuku // The Journal of Dermatology. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 189–193.

8. Recognitin of herpesviruses by the innate immune system / S. R. Paludan, A. G. Bowie, K. A. Horan, K. A. Fitzgerald // *Nature Revue Immunology*. – 2011. – Vol. 2, № 11. – P. 143–154.

9. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

10. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.

References

1. Kuskova T.K., Belova Ye.H. (2004). Semeistvo herpes-virusov na sovremennom etape [Family of herpes viruses at the present stage]. *Lechashchii vrach – Attending physician*, № 5, pp. 6–11 [in Russian].

2. Kaluhina M.Yu., Karazhas N.V., Kozina V.I. (2009). Herpeticheskiye infektsii u bolnykh s immunodefitsitnym sostoianiiem [Herpetic infection in patients with immunodeficiency state]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i infeksionnykh boleznei – Journal of Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases*, № 1, pp. 79–80 [in Russian].

3. Svistunov A.A. (2008). Sovremennyye podkhody k farmakoterapii opoiasyvaiushcheho lishaia [Modern approaches to pharmacotherapy of shingles]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*, № 2 (20), pp. 31–33 [in Russian].

4. Werner R.N., Nikkels A.F., Marinovic B., Schafer M., Czarnecka-Operacz M., Agius A.M. et al. (2017). European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, vol. 31, № 1, pp. 20–29.

5. Warren-Gash C., Forbes H., Maple P., Quinlivan M., Breuer J. (2018). Viral load and antibody boosting following herpes zoster diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, vol. 103, pp. 12–15.

6. Smith-Norowitz T.A., Saadia T.A., Norowitz K.B., Joks R., Durkin H.G., Kohlhoff St. (2018). Negative IgG varicella zoster virus antibody status: immune responses pre and post re-immunization. *Infectious Diseases and Therapy*, vol. 7, № 1, pp. 175–181.

7. Ihara H., Miyachi M., Imafuku S. (2017). Relationship between serum anti-varicella zoster virus antibody titer and time from onset of herpes zoster. *The Journal of Dermatology*, vol. 45, № 2, pp. 189–193.

8. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. (2011). Recognitin of herpesviruses by the innate immune system. *Nature Revue Immunology*, vol. 2, № 11, pp. 143–154.

9. Menshikov V.V., Delektorskaia L.N., Zolotnitskaia R.P. et al. (1987). Laboratornyie metody issledovaniia v klinike: spravochnik [Laboratory methods of research in the clinic: a reference book]. V.V. Menshikov (Ed.). Moscow: Meditsina, 368 p. [in Russian].

10. Nasledov A. (2005). SPSS kompiuternyi analiz dannykh v psikhologii i sotsialnykh naukakh [SPSS computer analysis of data in psychology and social sciences]. St. Petersburg: Piter, 416 p. [in Russian].

I.S. Гайдаш, О.М. Новицкий

СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ОПЕРІЗУЮЧИЙ ЛИШАЙ

Вивчено активність гуморального імунітету у хворих на оперізуючий лишай. Установлено, що в гострому періоді захворювання має місце збільшення в сироватці крові концентрації циркулюючих імунних комплексів, переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних і дрібно-молекулярних, збільшення вмісту в крові альфа-інтерферону, гамма-інтерферону, імуноглобулінів класу М при спрямованості до зменшення рівня імуноглобуліну класу G. Вираженість порушень показників гуморального імунітету залежить від ступеня тяжкості оперізуючого лишая і є найбільшою при тяжкому перебігу хвороби. У фазі реконвалесценції у пацієнтів, які перенесли оперізуючий лишай, показники гуморального імунітету істотно покращуються, однак повної нормалізації рівнів загальних циркулюючих імунних комплексів та їхніх фракцій не відбувається.

Ключові слова: оперізуючий лишай, гуморальний імунітет, циркулюючі імунні комплекси, імуноглобуліни, інтерферони.

I.S. Gaidash, A.N. Novitsky

THE STATE OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SHINGLES

The activity of humoral immunity in patients with shingles has been studied. It is established, that in the acute period of the disease an increase in the serum concentration of circulating immune complexes takes place, mainly at the expense of the most pathogenic median molecular and small-molecular ones, an increase in the blood levels of α -interferon, γ -interferon, immunoglobulins of class M, with direction to the decrease in the level of immunoglobulin of class G takes place. The severity of violations of the indicators of humoral immunity depends on the severity of shingles, and is the largest in severe disease. In the convalescence phase in patients who have undergone shingles, the indicators of humoral immunity are significantly improved, but the complete normalization of the levels of general circulating immune complexes and their fractions does not occur.

Keywords: *shingles, humoral immunity, circulating immune complexes, immunoglobulins, interferons.*

Надійшла 21.08.17

Відомості про авторів

Гайдаш Ігор Славович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(095)716-47-41.

E-mail: igor.gaidasch@ukr.net.

Новицький Олександр Миколайович – лікар-невропатолог, аспірант кафедри нормальної фізіології та патофізіології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. 30 років Перемоги, 7/126.

Тел.: +38(050)675-59-59.

E-mail: yulialukash@list.ru.

УДК 616-008.9-08:616-022

И.С. Гайдаш, П.Г. Пантелеев

ГУ «Луганский государственный медицинский университет» МЗ Украины, г. Рубежное

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСОМ

Изучено содержание интерлейкинов и интерферонов в биологических жидкостях больных офтальмогерпесом. Установлено, что в остром периоде офтальмогерпеса имеет место увеличение в слёзной жидкости и в сыворотке крови концентраций интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6, 8 и 10, фактора некроза опухоли- α , α - и γ -интерферонов. Общий уровень провоспалительных цитокинов преобладает над таковым противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: офтальмогерпес, интерлейкины, интерфероны.

Введение

Воспалительные заболевания глаз герпес-вирусной этиологии являются актуальной офтальмологической проблемой [1]. Согласно нашим данным, частота герпетического поражения глаз у больных, пролеченных в условиях офтальмологического стационара г. Северодонецка в 2015–2017 годах, составила 10,0–10,7 %. Доминирующим клиническим вариантом офтальмогерпеса был кератит (71,1–73,8 %), значительно реже встречались кератоувеит (11,8–14,7 %), язва роговицы (7,7–8,2 %) и хориоретинит (5,1–7,5 %). Рецидивирование офтальмогерпеса регистрировалось в 21,6–32,0 % случаев, а инвалидизация вследствие патологии глаз герпес-вирусной этиологии – в 10,9–13,6 %.

Размножение герпес-вирусов происходит в клетках эпителия конъюнктивы и роговицы. В очагах поражения развивается воспалительная реакция. Репродукция герпес-вирусов в тканях глаза стимулирует иммунный ответ, в том числе и цитокиновую сеть, которая без антигенной стимуляции функционирует на минимальном уровне [2]. Доказана роль цитокинового дисбаланса как в сыворотке крови, так и в слёзной жидкости в патогенезе диабетической ретинопатии, регматогенной отслойки сетчатки и аденовирусного керато-конъюнктивита [2–6].

Цель исследования – определение в крови и слёзной жидкости больных офтальмогерпесом концентраций интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ).

Материал и методы

Обследовано 35 больных офтальмогерпесом в возрасте от 21 до 46 лет [средний возраст – (32,6 \pm 1,5) года], в том числе 13 женщин (37,1 %) и 22 мужчины (62,9 %). У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжёлой форме. Слёзную жидкость и кровь исследовали в остром периоде заболевания, до начала лечения. Контрольную группу составили 32 практически здоровых лица (17 мужчин и 15 женщин) 19–43 лет, средний возраст – (30,5 \pm 1,3) года, ранее офтальмогерпесом не болевших.

Кровь забирали из локтевой вены утром натощак, после чего получали сыворотку путём отстаивания крови при +37 °С в термостате. Сбор слёзной жидкости проводили также утром до приёма пищи и до выполнения лечебных и диагностических процедур. Накопление слёзной жидкости осуществляли с помощью стерильной пластиковой насадки, закреплённой на пипеточном дозаторе. Отобранную слёзную жидкость до проведения иммунологических исследований замораживали. Концентрации цитокинов определяли ме-

© И.С. Гайдаш, П.Г. Пантелеев, 2017

тодом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Immunochem 2100» (США) с использованием наборов реагентов для количественной оценки ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , ИФН- α и ИФН- γ в биологических жидкостях человека (производители – фирмы «ProCon» (Санкт-Петербург, РФ) и «Диагностические системы» (Н. Новгород, РФ)) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента [7]. Статистически значимой разницей между показателями считали при вероятности нулевой гипотезы менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Установлено, что в остром периоде офтальмогерпеса концентрации цитокинов в крови и слёзной жидкости обследованных больных существенно увеличиваются.

В сыворотке крови больных (табл. 1) содержание ИЛ-1 β превысило аналогичный по-

казатель в контрольной группе в 2,15 раза, ИЛ-2 – в 1,32 раза, ИЛ-4 – в 1,09 раза, ИЛ-6 – в 3,86 раза, а ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α – в 3,15; 1,15 и 2,07 раза соответственно. Концентрация сывороточного ИФН- α в острой фазе заболевания увеличилась относительно показателя ИФН- α в контрольной группе в 1,65 раза, а ИФН- γ – в 1,57 раза.

Коэффициенты ИЛ-6/ИЛ-10 и ИФН- γ /ИЛ-10, характеризующие баланс между оппозиционными цитокинами в сыворотке крови больных офтальмогерпесом, увеличивались соответственно в 3,37 и 1,37 раза относительно аналогичных показателей в контрольной группе.

В слёзной жидкости (табл. 2) прирост уровней цитокинов в остром периоде офтальмогерпеса был более значительным, чем это имело место в сыворотке крови. Содержание ИЛ-1 β превышало аналогичный показатель в контрольной группе в 11,27 раза, ИЛ-2 – в 1,83 раза, ИЛ-4 – в 1,42 раза, ИЛ-6 – в 8,6 ра-

Таблица 1. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных офтальмогерпесом

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные офтальмогерпесом (n=35)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	18,66 \pm 0,93	40,12 \pm 2,01	<0,001
ИЛ-2, пг/мл	7,04 \pm 0,35	9,29 \pm 0,46	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,72 \pm 0,04	0,83 \pm 0,04	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	3,46 \pm 0,17	13,35 \pm 0,67	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	21,58 \pm 1,08	67,98 \pm 3,40	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	5,08 \pm 0,25	5,84 \pm 0,29	<0,05
ФНО- α , пг/мл	7,75 \pm 0,39	16,04 \pm 0,80	<0,001
ИФН- α , пг/мл	23,46 \pm 1,17	38,71 \pm 1,94	<0,001
ИФН- γ , пг/мл	19,73 \pm 0,99	30,98 \pm 1,55	<0,001
ИЛ-6/ИЛ-10, у. е.	0,68 \pm 0,03	2,29 \pm 0,11	<0,001
ИФН- γ /ИЛ-10, у. е.	3,88 \pm 0,19	5,30 \pm 0,27	<0,001

Таблица 2. Концентрации цитокинов в слёзной жидкости у больных офтальмогерпесом

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные офтальмогерпесом (n=35)	p
ИЛ-1 β , пг/мл	4,83 \pm 0,24	54,43 \pm 2,72	<0,001
ИЛ-2, пг/мл	1,71 \pm 0,09	3,13 \pm 0,16	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,120 \pm 0,006	0,170 \pm 0,009	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,04 \pm 0,05	8,94 \pm 0,45	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	3,08 \pm 0,15	28,74 \pm 1,43	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	1,25 \pm 0,06	1,61 \pm 0,08	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,81 \pm 0,09	13,79 \pm 0,69	<0,001
ИФН- α , пг/мл	12,73 \pm 0,64	44,93 \pm 3,75	<0,001
ИФН- γ , пг/мл	4,35 \pm 0,22	9,44 \pm 0,47	<0,001
ИЛ-6/ИЛ-10, у. е.	0,83 \pm 0,04	5,55 \pm 0,28	<0,001
ИФН- γ /ИЛ-10, у. е.	3,48 \pm 0,17	5,86 \pm 0,29	<0,001

за, ИЛ-8 – в 9,33 раза, а ИЛ-10 и ФНО- α – в 1,29 и 7,62 раза соответственно. Концентрация ИФН- α в острой фазе заболевания в слёзной жидкости увеличилась относительно показателя ИФН- α в контрольной группе в 3,53 раза, а ИФН- γ – в 2,17 раза. Коэффициенты ИЛ-6/ИЛ-10 и ИФН- γ /ИЛ-10 увеличивались относительно аналогичных показателей в контрольной группе в 6,69 и 1,68 раза соответственно.

Обсуждение результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о развитии при офтальмогерпесе выраженной воспалительной реакции, проявлением чего являются изменения цитокиновых профилей как в сыворотке крови, так и в слёзной жидкости. В данных биологических жидкостях преобладают провоспалительные интерлейкины: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α – при относительно незначительном пуле интерлейкинов противовоспалительных: ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10, что подтверждается увеличением коэффициента ИЛ-6/ИЛ-10.

Увеличение в крови и в слёзной жидкости концентраций ИФН- α и ИФН- γ свидетельст-

вует об активации неспецифического гуморального ответа на герпес-вирусную инфекцию. При этом увеличение коэффициента ИФН- γ /ИЛ-10 свидетельствует о преобладании функции Th1-лимфоцитов над функцией Th2-лимфоцитов.

Выводы

1. В остром периоде офтальмогерпеса в слёзной жидкости и сыворотке крови больных имеет место увеличение концентраций интерлейкинов 1 β , 2, 4, 6, 8, 10, фактора некроза опухоли- α , интерферонов α и γ . Пул провоспалительных цитокинов превосходит пул цитокинов с противовоспалительными свойствами.

2. Общий уровень провоспалительных цитокинов преобладает над таковым противовоспалительных цитокинов как в крови, так и в слёзной жидкости.

Перспективность исследования

Выявленные изменения являются основанием для разработки методов фармакологической коррекции нарушений цитокинового статуса у пациентов с офтальмогерпесом, что будет способствовать ускорению процессов саногенеза.

Список литературы

1. Взаимосвязь клинико-функциональных проявлений и патоморфологических изменений роговицы у больных герпетическим кератитом / Т. Б. Гайдамака, Г. И. Дрожжина, Н. И. Храменко, Н. Е. Думброва // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 12–16.
2. Дрожжина Г. И. Содержание интерферонов в слёзной жидкости под влиянием индуктора интерферона у больных аденовирусным кератоконъюнктивитом / Г. И. Дрожжина, Т. Б. Гайдамака, Л. Н. Величко // Вопросы клинической офтальмологии. – 2013. – № 5. – С. 5–8.
3. Роль внутриглазных цитокинов в патогенезе неоваскулярной патологии сетчатки / Н. В. Зайцева, И. В. Злобин, Е. Я. Шевела [и др.] // Філатовські читання : наук.-практич. конф. офтальмологів з міжнародною участю, присвячена 80-річчю тканинної терапії за методом акад. В.П. Філатова, м. Одеса, 23–24 травня 2013 р. : матеріали конф. – Одеса, 2013. – С. 127–128.
4. Левицкая Г. В. Уровень некоторых цитокинов в структурах и жидкостях глаза у больных регматогенной отслойкой сетчатки с послеоперационными осложнениями / Г. В. Левицкая // Вопросы клинической офтальмологии. – 2013. – № 6. – С. 37–43.
5. Петруня А. М. Цитокиновый профиль слезы у больных диабетической ретинопатией / А. М. Петруня, А. В. Спектор // Офтальмологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 15–17.
6. Шевчук Н. Е. Содержание цитокинов в субретинальной жидкости больных при регматогенной отслойке сетчатки / Н. Е. Шевчук, И. Б. Мальханов, О. И. Вавилова // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 57–59.
7. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб. : Питер, 2005. – 416 с.

References

1. Gaidamaka T.B., Drozhzhina N.I., Khramenko N.I., Dumbrova N.Ye. (2010). Vzaimosviaz kliniko-funktsionalnykh proiavlennii i patomorfologicheskikh izmenenii rohovitsy u bolnykh herpeticheskim

keratitom [Interrelation of clinico-functional manifestations and pathomorphological changes in cornea in patients with herpetic keratitis]. *Oftalmologicheskii zhurnal – Ophthalmological Journal*, № 5, pp. 12–16 [in Russian].

2. Drozhzhina H.I., Haidamaka T.B., Velichko L.N. (2013). Soderzhaniie interferonov v sleznoi zhidkosti pod vliianiem induktora interferona u bolnykh adenovirusnym keratokoniunktivom [The content of interferons in a tear fluid under the influence of an interferon inducer in patients with adenoviral keratoconjunctivitis]. *Voprosy klinicheskoi oftalmologii – Questions of Clinical Ophthalmology*, № 5, pp. 5–8 [in Russian].

3. Zaitseva N.V., Zlobin I.V., Shevela Ye.Ya., Shchuko A.H., Yurieva T.N. (2013). Rol vnutrihlaznykh tsitokinov v patogeneze neovaskuliarnoi patologii setchatki [Role of intraocular cytokines in the pathogenesis of neovascular retinal pathology]. Proceeding from Filatovsky Readings: *naukovo-praktychna konferentsiia oftalmologiv z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviachena 80-richchiu tkanynnoi terapii za metodom akademika V.P. Filatova – Scientific-Practical Conference of ophthalmologists with international participation, dedicated to the 80th anniversary of tissue therapy for the method of academician V.P. Filatov*. (23–24 maia 2013 hoda). (pp. 127–128). Odessa [in Russian].

4. Levitskaia H.V. (2013). Uroven некотorykh tsitokinov v strukturakh i zhydkostiakh hlaza u bolnykh rehmatochennoi otsloikoii setchatki s posleoperatsionnymi oslozhnenniiami [The level of some cytokines in structures and eye fluids in patients with rheumatogenic retinal detachment with postoperative complications]. *Voprosy klinicheskoi oftalmologii – Questions of Clinical Ophthalmology*, № 6, pp. 37–43 [in Russian].

5. Petrunia A.M., Spector A.V. (2008). Tsitokinovyi profil slezy u bolnykh diabeticheskoi retinopatii [Cytokine profile tears in patients with diabetic retinopathy]. *Oftalmologicheskii zhurnal – Ophthalmological Journal*, № 2, pp. 15–17 [in Russian].

6. Shevchuk N.E., Malkhanov I.B., Vavilova O.I. (2006). Soderzhaniie tsitokinov v subretinalnoi zhidkosti bolnykh pri rehmatochennoi otsloike setchatki [The content of cytokines in the subretinal fluid of patients with rheumatogenic detachment of the scotch]. *Tsitokiny i vospaleniie – Cytokines and Inflammation*, vol. 5, № 2, pp. 57–59 [in Russian].

7. Nasledov A. (2005). SPSS kompiuternyi analiz dannykh v psikhologii i sotsialnykh naukakh [SPSS computer analysis of data in psychology and social sciences]. St. Petersburg: Piter, 416 p. [in Russian].

I.S. Gaidash, P.G. Pantel'ev

ЦИТОКИНОВИЙ ПРОФІЛЬ СИРОВАТКИ КРОВІ І СЛІЗНОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ НА ОФТАЛЬМОГЕРПЕС

Вивчено вміст інтерлейкінів та інтерферонів у біологічних рідинах хворих на офтальмогерпес. Установлено, що в гострому періоді офтальмогерпесу має місце збільшення у слізній рідині і сироватці крові концентрацій інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 6, 8 та 10, фактора некрозу пухлин- α , α - і γ -інтерферонів. Загальний рівень прозапальних цитокінів переважає над таким протизапальних цитокінів як у сироватці крові, так і у слізній рідині.

Ключові слова: офтальмогерпес, інтерлейкіни, інтерферони.

I.S. Gaidash, P.G. Panteleev

CYTOKINE PROFILE OF BLOOD SERUM AND TEAR FLUID IN PATIENTS WITH OPHTHALMOHERPES

The content of interleukins and interferons in biological fluids of patients with ophthalmoherpis has been studied. It has been established, that in the acute period of ophthalmoherpis there is an increase in concentration of interleukins 1 β , 2, 4, 6, 8, and 10, tumor necrosis factor- α , α - and γ -interferons in the tear fluid and serum. The overall level of proinflammatory cytokines predominates over the overall level of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: ophthalmoherpis, interleukins, interferons.

Надійшла 21.08.17

Відомості про авторів

Гайдаш Ігор Славович – доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри мікробіології, гігієни та екології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 34/99.

Тел.: +38(095)716-47-41.

E-mail: igor.gaidasch@ukr.net.

Пантелєєв Павло Григорович – лікар-офтальмолог вищої категорії, заочний аспірант кафедри нормальної фізіології та патофізіології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Адреса: Україна, 93012, м. Рубіжне, вул. 30 років Перемоги, 14/27.

Тел.: +38(096)022-11-00.

E-mail: panpavel@ua.fm.

УДК 651.533:616-003.62-001.46

В.В. Негодуйко

Військово-медичний клінічний центр Північного регіону МОУ, м. Харків

КЛАСИФІКАЦІЯ СТОРОННІХ ТІЛ М'ЯКИХ ТКАНИН ВОГНЕПАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Систематизовано сторонні тіла м'яких тканин вогнепального походження. Класифікація сторонніх тіл м'яких тканин базується на даних щодо походження стороннього тіла, структури, механізму дії на тканини, температури стороннього тіла, щільності стороннього тіла, розміру, маси, форми, кількості, локалізації, глибини залягання, рухливості, магнітних властивостей, рентгеноконтрастності, рентгенографічної щільності, ультразвукових проявів, лазерної візуалізації, термінів перебування у м'яких тканинах, наявності та ступеня зрілості капсули навколо стороннього тіла та можливості видалення. За урахуванням класифікуючих ознак рекомендовано визначити діагностичну і лікувальну тактику.

Ключові слова: класифікація, стороннє тіло, м'які тканини, вогнепальне поранення.

Вступ

Кількість військових конфліктів з часу їхнього виникнення не зменшується. Для досягнення різної політичної або економічної мети людство вдосконалює засоби і методи доставлення раних снарядів і самі раничі снаряди [1, 2]. Проведення АТО в Україні зумовлює актуальність цієї проблеми [3, 4]. Сторонні тіла вогнепального походження вражають різноманітністю характеристик, тому їхня систематизація сприяє визначенню діагностичної і лікувальної тактики [5–8]. Враховуючи той факт, що за останні десятиліття питання класифікації сторонніх тіл м'яких тканин вогнепального походження не переглядалися, сучасний погляд на цю проблему є доречним.

Мета роботи – систематизувати виявлені і вилучені сторонні тіла м'яких тканин вогнепального походження.

Матеріал і методи

На підставі вивчення експериментальних і клінічних даних були систематизовані сторонні тіла м'яких тканин вогнепального походження.

Як біологічну модель для дослідження вогнепальних поранень було використано 114 племенних кролів однієї лінії (породи Chin-

chilla) чоловічої статі, одного віку (7 місяців), масою 2600–3600 г, 6 з яких не отримували поранення (контрольна група). Кролям моделювали поранення сторонніми тілами з пневматичної, вогнепальної зброї, від підриву гранат РГН та Ф-1 і саморобних вибухових пристроїв.

За основу клінічного дослідження був покладений досвід діагностики і хірургічного лікування 1046 поранених з наявністю сторонніх тіл м'яких тканин вогнепального походження. Виявлено було 3690 сторонніх тіл, видалено – 1928.

В подальшому сторонні тіла вивчали візуально, пальпаторно, оцінювали їхню масу, форму, кількість, структуру, будову, рухливість у тканинах, локалізацію, температуру стороннього тіла у м'яких тканинах з використанням термографа ІРТІС 2000С і тепловізора Fluke Ti125. Рентгенологічну щільність встановлювали за допомогою комплексу рентгенографічного діагностичного «МЕДІКС», комплексу рентгенографічного діагностичного КРД-50 «INDIascop-01», комп'ютерної томографії на томографі зі стандартним столом TSX-031A/1C Activion 16, TOSHIBA. Дані ультразвукової та лазерної візуалізації отримували на апараті ультразвуковому діагнос-

© В.В. Негодуйко, 2017

тичному Voluson 730 pro експертного класу з датчиками: лінійним SP (6–12 МГц), для тривимірної реконструкції RAB4-8L (4–8 МГц), мікроконвексним універсальним внутрішньопорожнинним IC 5-9-D (4–9 МГц), конвексним 4 C-D (2–5 МГц); на апараті лазерному терапевтичному «Ліка терапевт М» зі спеціальною насадкою ЛН-30 та на пристрої лазерному мобільному зі змінними насадками для візуалізації глибоких ранових каналів, порожнин і діагностики сторонніх тіл. Крім того, визначали термін перебування сторонніх тіл у м'яких тканинах, гістологічні зміни навколо стороннього тіла та хірургічні можливості видалення.

Результати та їх обговорення

Класифікація сторонніх тіл м'яких тканин вогнепального походження базується на отриманих клінічних і експериментальних даних, а саме: походженні стороннього тіла, його структурі, механізмі дії на тканини, температурі стороннього тіла, щільності стороннього тіла, розмірі, масі, формі, кількості, локалізації, глибині залягання, рухливості, магнітних властивостях, рентгеноконтрастності, рентгенографічній щільності, ультразвукових проявах (характеристиках), лазерній візуалізації, термінах перебування у м'яких тканинах, наявності та ступені зрілості капсули навколо стороннього тіла та на можливості видалення.

За походженням сторонні тіла бувають: неорганічне; органічне; змішане.

За структурою розрізняють: метал; скло; камінь; органічні тканини (дерево, ґрунт, листя, трава); гума.

За механізмом дії сторонніх тіл на тканини: механічний; термічний; хімічний; змішаний вплив.

За температурою стороннього тіла: температури навколишнього середовища; до 50 °С; до 100 °С; понад 100 °С.

За щільністю стороннього тіла існують: щільні; пухкі; змішані.

За найбільшим розміром стороннього тіла вирізняють:

- мікроскопічні (визначаються при мікроскопічному дослідженні);
- визначені оком: малі (до 0,5 см включно); середні (від 0,6 до 1,0 см); великі (від 1,1 до 3,0 см); дуже великі – більше 3,0 см.

За масою стороннього тіла бувають: легкі (до 5 г); середньої маси (від 5,1 до 20,0 г); важкі (понад 20 г).

За формою стороннього тіла розрізняють: правильної форми; неправильної форми.

За кількістю виявляють: поодинокі; множинні сторонні тіла.

За локалізацією розрізняють: сторонні тіла голови; ший; грудей; живота; поперекової ділянки; промежини; верхніх кінцівок; нижніх кінцівок.

За глибиною залягання сторонні тіла бувають: поверхневі (шкіра, підшкірна клітковина); глибокі (м'язи, сухожилля, суглоб, кістка).

За віссю розташування стороннього тіла у тканинах по відношенню до рівня шкіри або ранового каналу виділяють: горизонтальне; вертикальне; косе.

За рухливістю стороннього тіла вирізняють: нерухомі; мігруючі.

За магнітними властивостями розрізняють: магнітні; немагнітні сторонні тіла.

За рентгеноконтрастністю виділяють: рентгеноконтрастні; рентгенонеконтрастні.

За рентгенографічною щільністю (дані СКТ) розрізняють: негативної щільності (дерево); дуже низької щільності – до 250 од. НУ (пластмаса); низької щільності – від 1400 до 1600 од. НУ (скло) та від 1900 до 2200 од. НУ (дюралюміній); середньої щільності – від 14 100 до 14 900 од. НУ (латунь); високої щільності – від 15 300 од. НУ і вище (сталь).

За ультразвуковими проявами сторонні тіла бувають: з ефектом доріжки; без ефекту доріжки.

За даними лазерної візуалізації вирізняють сторонні тіла, що візуалізуються; не візуалізуються.

За термінами перебування в м'яких тканинах розрізняють: «свіжі» – до 14 днів; «недавні» – від 15 днів до 3 місяців; «старі» – понад 3 місяців – сторонні тіла.

За наявністю і ступенем зрілості капсули навколо стороннього тіла виділяють: відсутність капсули; наявність капсули: капсула формується; сформована «молода»; сформована «стара».

За можливістю видалення існують сторонні тіла, що видаляються; умовно видаляються чи не видаляються.

Перераховані класифікуючі ознаки сторонніх тіл м'яких тканин вогнепального походження враховуються при виборі діагностичної і лікувальної тактики. Наявність магнітних властивостей визначає можливість застосування для видалення хірургічного магнітного інструментарію. Дані ультразвукової, лазерної та рентгенографічної візуалізації дозволяють визначитися з локалізацією та контролем за видаленням стороннього тіла. У разі наявності капсули необхідно її видалення разом зі стороннім тілом. Фактор можливості

видалення пов'язаний із наявністю показань і протипоказань до видалення стороннього тіла.

Висновки

1. Запропонована класифікація сторонніх тіл вогнепального походження охоплює всі можливі сторони будови, походження та властивостей сторонніх тіл.

2. Класифікація сторонніх тіл м'яких тканин вогнепального походження задовольняє сучасним уявленням та допомагає визначитися з діагностичною і лікувальною тактикою.

Список літератури

1. Невідкладна військова хірургія / Інститут Бордена, Управління начальника військово-медичної служби армії США. – К. : Українське видання, 2015. – 511 с.
2. Военно-полевая хирургия : учебник / [под ред. Е. К. Гуманенко]. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 768 с.
3. Цема Є. В. Вогнепальні поранення / Є. В. Цема. – К., 2015. – 76 с.
4. Вказівки з воєнно-польової хірургії / [за ред. Я. Л. Заруцького, А. А. Шудрака]. – К. : СПД Чалчинська Н. В., 2014. – 396 с.
5. Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. : в 35 т. – М. : Медгиз, 1949–1955. – Т. 14. Огнестрельные ранения и повреждения мягких тканей / [ред. В. И. Попов]. – М. : Медгиз, 1952. – 351 с.
6. Guidelines for essential trauma care. – Geneva : World Health Organization, 2013. – 274 p.
7. Epidemiology of gunshot wounds in the University Hospital «Dr. Jose Eleuterio Gonzalez» of the Autonomous University of Nuevo Leon / J. C. Cavazos, J. P. Zertuche, F. R. Sepulveda [et al.] // Cirugia y Cirujanos. – 2017. – № 85 (1). – P. 41–48.
8. Oxford handbook of emergency medicine / [Wyatt J. P., Illingworth R. N., Graham C. A., Hogg K.] ; ed. by C. Robertson, M. Clancy. – Oxford–Cambridge–Philadelphia–New Delhi, 2013. – 760 p. – (Oxford Handbooks Series).

References

1. Institut Bordena, Upravlinnia nachalnika viiskovo-medychnoi sluzhby armii SShA. (2015). Nevidkladna viiskova khirurgiia [Urgent Military Surgery]. Kiev: Ukrainske vydannia, 511 p. [in Ukrainian].
2. Humanenko Ye.K. (Eds.). (2016). Voinno-polevaia khirurgiia: uchebnik [Military-field surgery: a textbook]. (2nd ed.). Moscow: HEOTAR-Media, 768 p. [in Russian].
3. Tsema Ye.V. (2015). Vohnepalni poranennia [Firearms wounded]. Kiev, 76 p. [in Ukrainian].
4. Zarutskii Ya.L., Shudrak A.A. (2014). Vkazivky z voienno-polovoi khirurgii [Instructions for military field surgery]. Kiev: SPD Chalchynska N.V., 396 p. [in Ukrainian].
5. Popov V.I. (Eds.). (1952). Ohnestrrelnye raneniia i povrezhdeniia miahkikh tkanei [Gunshot wounds and soft tissue injuries]. Opyt Sovetskoi meditsiny v Velikoi Otechestvennoi voine 1941–1945 hh. – The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945. (Vol. 1–35; Vol. 14). Moscow: Medhiz, 351 p. [in Russian].
6. Guidelines for essential trauma care (2013). Geneva: World Health Organization, 274 p.
7. Cavazos J.C., Zertuche J.P., Sepulveda F.R., Villalobos N.A., Lopez L.A., Maldonado G.M. (2017). Epidemiology of gunshot wounds in the University Hospital «Dr. Jose Eleuterio Gonzalez» of the Autonomous University of Nuevo Leon. Cirugia y Cirujanos, № 85 (1), pp. 41–48.
8. Wyatt J.P., Illingworth R.N., Graham C.A., Hogg K. (2013). Oxford Handbook of Emergency Medicine. Robertson C., Clancy M. (Ed.). Oxford Handbooks Series. Oxford–Cambridge–Philadelphia–New Delhi, 760 p.

В.В. Негодуйко

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Систематизированы инородные тела мягких тканей огнестрельного происхождения. Классификация инородных тел мягких тканей базируется на данных, касающихся происхождения инородного тела, структуры, механизма действия на ткани, температуры инородного тела, плотности инородного тела, размера, массы, формы, количества, локализации, глубины залегания, подвижности, магнитных свойств, рентгеноконтрастности, рентгенографической плотности, ультразвуковых проявлений, лазерной визуализации, сроков нахождения в мягких тканях, наличия и степени зрелости капсулы вокруг инородного тела, возможности удаления. С учетом классифицирующих признаков рекомендуется определять диагностическую и лечебную тактику.

Ключевые слова: классификация, инородное тело, мягкие ткани, огнестрельное ранение.

V.V. Negoduyko

CLASSIFICATION OF FOREIGN BODIES OF SOFT TISSUES OF FIRE OF ORIGIN

The foreign bodies of soft tissues of fire-like origin are systematized. The classification of foreign bodies of soft tissues is based on the data of the origin of the external body, the structure, mechanism of action on the tissue, the temperature of the exterior body, the density of the exterior body, size, weight, shape, quantity, location, depth of occurrence, mobility, magnetic properties, X-ray diffraction, radiographic density, ultrasound manifestations, laser visualization, terms of stay in soft tissues, presence and degree of maturity of the capsule around the exterior body, removability. It is recommended to define diagnostic and therapeutic tactics taking into account the classification characteristics.

Keywords: classification, foreign bodies, soft tissues, firearms wound.

Надійшла 31.08.17

Відомості про автора

Негодуйко Володимир Володимирович – кандидат медичних наук, начальник операційного відділення Військово-медичного клінічного центру Північного регіону МО України, м. Харків.

Адреса: Україна, м. Харків, вул. Культури, 5.

Тел. +38(057)702-10-82.

E-mail: vol-ramzes13@ukr.net.

УДК 616.314-77:544.632:57.085.2

Е.К. Севидова, И.И. Степанова, М.Г. Щеголева, Т.Г. Кроливец**

Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»

**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ОРТОДОНТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И ЭЛЕМЕНТОВ БРЕКЕТ-СИСТЕМ

Одним из основных недостатков долгосрочного использования в полости рта различных металлических конструкций и приспособлений при ортодонтическом лечении зубочелюстных аномалий и деформаций у детей и подростков является проявление металлами электрохимических свойств и участие в электрохимических процессах, которые могут протекать в полости рта и вызывать гальванозы. В ходе настоящей работы разработана методика измерения электрохимических потенциалов металлических изделий для ортодонтического лечения, в том числе и мелкогабаритных, которая позволяет повысить объективность результатов измерений, а также оценить электрохимическую «неоднородность» отдельных металлических конструкций. Проведены исследования четырех видов реальных ортодонтических изделий: брекетов самолигируемых с никель-титановыми клипсами, ретейнеров (сталь 304), индивидуальных колец с проволочными распорками (X18H9T) и брекетов стандартного лигирования (сталь 304). Установлено, какие ортодонтические изделия обладают минимальным риском развития гальваноза, а какие являются наиболее неоднородными с точки зрения электрохимической активности. Предложенная методика исследования электрохимических потенциалов ортодонтических изделий может быть использована на предварительном этапе лечения для оценки вероятности развития гальваноза у пациентов.

Ключевые слова: ортодонтические изделия, гальваноз, электрохимические потенциалы, брекет, ортодонтические кольца, ретейнеры.

Введение

Ортодонтическое лечение зубочелюстных аномалий и деформаций у детей и подростков предусматривает долгосрочное использование в полости рта различных металлических конструкций и приспособлений – брекетов, ретейнеров, замков или колец с распорками, проволочных дуг и т. п. Все они изготовлены из неблагородных коррозионно-стойких металлов и сплавов, чаще всего из нержавеющей хромоникелевых аустенитных сталей типа X18H10T (зарубежный аналог – сталь 304), мартенситных – 08X17 (аналог – сталь 430), никель-титановых и никель-молибденовых сплавов.

Коррозионная стойкость таких материалов в средах ротовой полости очень высокая и подтверждена многолетней медицинской практикой их использования. Общим же недо-

статком, как и всех других металлов, в том числе и благородных, применяемых в стоматологии, является проявление ими электрохимических свойств и участие в электрохимических процессах, которые могут протекать в полости рта и вызывать гальванозы.

Коррозионно-электрохимическую активность металлического материала оценивают по величине электрохимического потенциала, который устанавливают на границе раздела поверхности и электролита (ротовой жидкости). С одной стороны, его значения зависят от химического состава металлического включения, состояния поверхности (шероховатости, наличия пассивирующих оксидных или солевых пленок), внутренних напряжений (сжимающих или растягивающих) в результате воздействия механических и термических факторов в процессе изготовления стома-

© Е.К. Севидова, И.И. Степанова, М.Г. Щеголева, Т.Г. Кроливец, 2017

тологических изделий. С другой стороны, на значения электродных потенциалов влияет состав ротовой жидкости и ее кислотность (показатель pH). Значения потенциалов и характер изменения их во времени позволяет прогнозировать коррозионное поведение в различных условиях, а также оценивать способность стоматологических сплавов восстанавливать пассивное состояние после механической депассивации – чистки зубов.

Однако в практике стоматологии чаще оперируют не значениями отдельных электрохимических потенциалов, присущих тому или иному металлическому включению, а их разностью, поскольку именно она является первопричиной возникновения гальванопар в полости рта и, как следствие, возникновения гальваноза. Методам диагностики, профилактики и лечения этого явления посвящены многочисленные исследования [1–8].

Как правило, разность потенциалов разнородных металлических включений в полости рта определяют путем прямого измерения с помощью высокоомного потенциометра и двух электродов-щупов, которые касаются металлических поверхностей [2, 3]. К относительным недостаткам такого метода прежде всего можно отнести невозможность определения самого активного металлического включения в целях его дальнейшего вычлечения или замены. Кроме того, при такой схеме измерения материал контактных электродов попадает в слюну и влияет на интегральные значения электродного потенциала металлического включения и тем самым способствует «сглаживанию» разности потенциалов. Отрицательно сказывается на корректности измерения механическая депассивация (царапание) поверхности, возникающая в момент установки контакта с электродом-щупом и приводящая к всплеску, т. е. резкому смещению значения электродных потенциалов в отрицательную (негативную) область.

Указанные проблемы частично решаются в методиках, в которых предусмотрены индивидуальные измерения электродных потенциалов металлических включений относительно хлорид-серебряного электрода сравнения, который могут расположить во рту или в руке [4]. Последний вариант нам представляется более предпочтительным, так как его проще реализовать без потери точ-

ности измерений [5]. Гораздо сложнее обеспечить «сухой» контакт электрода-щупа с металлическим включением, особенно если речь идет о сравнительно мелких элементах брекет-систем. При этом «мокрый» контакт проволочными электродами ($d=1$ мм) может внести существенные искажения в значение определяемого электрохимического потенциала. Указанные сложности, возникающие при оценке электрохимических характеристик мелкогабаритных стоматологических изделий, легче преодолеть в лабораторных условиях.

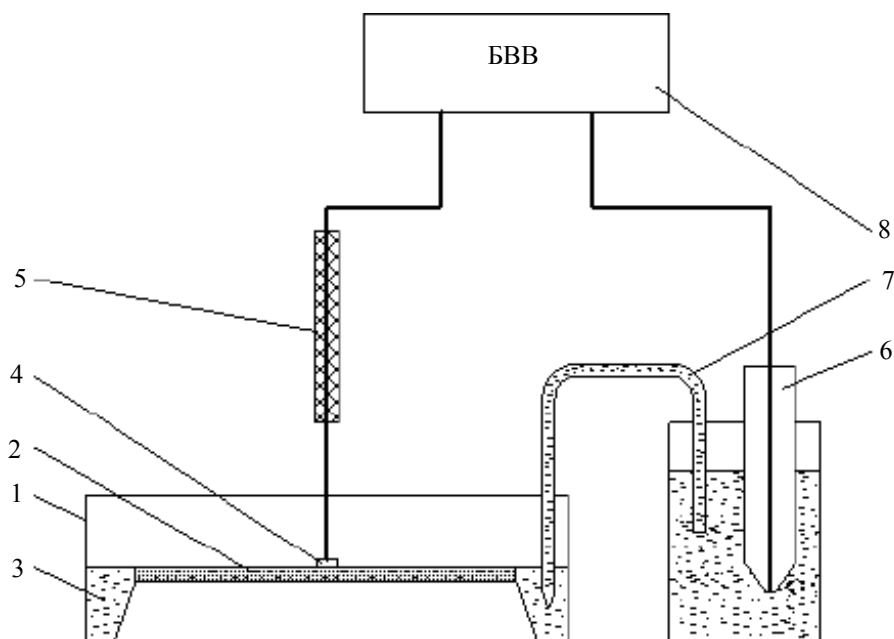
Цель настоящей работы – исследование *in vitro* электродных потенциалов металлических изделий для ортодонтического лечения, позволяющее оценивать вероятность возникновения гальванических явлений при их использовании.

Материал и методика проведения экспериментов

На исследование были предоставлены 4 вида реальных ортодонтических изделий: брекет-системы самолигируемые с никель-титановыми клипсами, ретейнеры (сталь 304), индивидуальные кольца с проволочными распорками (X18H9T) и брекет-системы стандартного лигирования (сталь 304).

Электродные потенциалы измеряли по специально разработанной методике, схема которой представлена на рисунке. На дно плоского стеклянного сосуда (1) укладывали искусственную замшу (2) (или другой пористый материал) и заливали раствором электролита (3) не выше толщины ткани. На поверхность смоченной замши устанавливали стоматологическое изделие (4), к внешней стороне которого подвели контактный игольчатый электрод (5). Хлорид-серебряный электрод сравнения (6) через капилляр Луггина (7) устанавливали в кольцевое углубление сосуда. Измерение потенциалов в нашем случае проводили с помощью блока высокоомного вольтметра (8) потенциостата ПИ-50-11. Для подобных измерений можно использовать любые модификации этих приборов с внутренним сопротивлением 10^9 – 10^{10} Ом.

Разработанная система позволяет осуществить тонкоплёночное смачивание стоматологических изделий, что приближается к естественным условиям их эксплуатации в полости рта. Другое преимущество схемы –



Принципиальная схема измерения электрохимических потенциалов элементов брекет-систем

простота реализации и возможность оценки потенциалов очень мелких (2–3 мм) изделий, в том числе различных участков их поверхности путем переворачивания на 90 и 180°.

Перед измерениями поверхность образцов протирали щеточкой с порошком из пищевой соды (имитация чистки зубов) с последующей промывкой водопроводной водой и сушкой фильтровальной бумагой.

В качестве модельных сред использовали растворы, традиционно рекомендованные медицинскими методиками для подобных исследований: 3%-ный раствор хлорида натрия (рН=6,8), 2%-ный раствор лимонной кислоты (рН=0,5) и 2%-ный раствор пищевой соды (рН=8,65), что характеризовало соответственно нейтральную, кислую и слабощелочную среды.

Выдержка экспериментальных образцов в модельных растворах продолжалась в течение 5 минут. К этому времени наблюдалось значительное уменьшение скорости их изменения, как правило, в положительную область, что позволяло с небольшой погрешностью принимать достигнутые значения потенциалов за установившиеся.

Результаты и их обсуждение

Поскольку потенциалы измеряли непосредственно на ортодонтических изделиях, их значения не усреднялись, а представлены в

виде диапазона величин, зафиксированных для трех образцов каждого вида изделий (таблица), что позволяет оценивать разность потенциалов, которая может возникать между идентичными элементами брекет-систем.

Из анализа результатов следует, что наиболее существенное различие значений электрохимических потенциалов для каждой группы изделий наблюдается в зависимости от состава модельной среды, а точнее от ее рН – показателя кислотности. Данная ситуация вписывается в теорию электрохимической коррозии Эванса, согласно которой стационарный потенциал коррозии (чем и есть по сути измеряемый электрохимический потенциал ортодонтических изделий) в данных случаях зависит от рН среды – чем меньше рН, тем положительнее значение у потенциала. Именно поэтому нельзя сравнивать коррозионную стойкость металлических включений по значениям потенциалов, измеренных в средах с различным рН. В процессе измерения потенциалов было установлено, что практически во всех средах после предварительной протирки поверхности кашицей («чистки зубов») в течение 5 минут происходит репассивация – восстановление окисной пленки, о чем свидетельствует «облагораживание» – монотонный сдвиг значений потенциалов в положительную область. Исклю-

Значения электрохимических потенциалов в модельных средах

Стоматологические изделия	Материал	Диапазон измеренных значений, Е, В			Состояние поверхности
		3%-ный раствор NaCl	2%-ный раствор лимонной кислоты	2%-ный раствор соды (NaHCO ₃)	
Брекеты самолигируемые с Ni-Ti клипсами, на стороне лицевой обратной	Ni-Ti, сталь 304	-0,015...-0,034	-0,060...-0,067	-0,077...-0,107	Полированная Матовая
		-0,035...-0,095	-0,027...-0,033	-0,017...-0,068	
Ретейнер	Сталь 304	-0,032...-0,056	-0,037...0,064	-0,093...-0,105	Полированная
Индивидуальное кольцо с распоркой кольцо (коронка) распорка (пружина)	X18H9T	-0,015...-0,043	-0,004...0,037	-0,089...-0,104	Полированная Матовая
		-0,078...-0,095	-0,027...0,088	-0,106...-0,151	
Брекеты стандартного лигирования, на стороне лицевой обратной	Сталь 304	-0,042...-0,065	0,057...0,067	-0,112...-0,120	Полированная
		-0,050...-0,060	0,067...0,075	-0,108...-0,117	

чение в виде осцилляций (колебаний) значений потенциалов – «разблагораживание» – «облагораживание» – наблюдалось в 3%-ном растворе хлорида натрия, и особенно заметно проявлялось в конструкции индивидуальное кольцо с распоркой.

Осцилляция потенциалов в хлоридах связана с явлениями кратковременного разрушения пленки (в этот момент потенциал уходит в сторону отрицательных значений) и последующего восстановления оксидного слоя. Агрессивное действие Cl⁻ – ионов, которые пробивают защитную пленку на металле, – может в конечном счете вызвать его точечную, или питтинговую коррозию. Этому явлению подвержены нержавеющие стали, в том числе исследуемые в настоящей работе. Вероятность и частота его возникновения зависит от состояния поверхности. В частности, кольцо с распоркой из стали X18H9T имеет острые резаные края, кроме того, после штамповки оно может находиться под действием растягивающих напряжений. Все эти факторы отрицательно влияют на качество защитной пассивной пленки. В равной степени сказанное относится и к распорке-пружине из проволоочного материала, полученного методом протяжки. Необходимо отметить, что электрохимический потенциал распорки во всех растворах является более отрицательным, а значит, она служит анодом в гальванопаре по отношению к потенциалу кольца. Кроме того,

распорка кольца является анодом и по отношению к другим изделиям (или частям их поверхностей). Однако разность потенциалов, которая может возникнуть в нейтральном растворе хлорида натрия или слабощелочной среде пищевой соды, не превышает 80 мВ и согласно систематизации проявлений гальваноза полости рта, разработанной в исследованиях [6], такая разность допустима при совместном применении разных сплавов (или изделий), вероятность развития гальваноза при этом отсутствует.

Самая опасная ситуация с точки зрения вероятности возникновения эффективной гальванопары появляется только в кислой среде – растворе лимонной кислоты. Худший вариант – это сочетания брекетов стандартного лигирования и распорки индивидуального кольца, в результате чего генерируется электродвижущая сила порядка 160 мВ. Исходя из выводов автора [6], при таких величинах вероятность возникновения гальваноза наиболее высока. Правда, нужно отметить, что кислая среда (pH=0,5) все-таки не характеризует постоянный состав жидкости в полости рта, но ее следует учитывать как кратковременное явление.

Сравнив значения электрохимических потенциалов ортодонтических изделий в каждом из растворов, мы смогли оценить идентичность их поверхностного состояния. Очевидно, что наиболее однородным в этом смы-

сле являются брекеты стандартного лигирования – разброс потенциалов у них минимален во всех средах как между отдельными образцами, так и между разными сторонами поверхности на каждом из них. Собственно, такой результат можно было предвидеть, поскольку данные изделия получают методом прецизионного литья с минимальными внутренними напряжениями и равномерно блестящей поверхностью.

Выводы

Разработанная методика позволяет повысить объективность результатов измерения электрохимических потенциалов непосредственно на стоматологических изделиях, в том числе и на мелкогабаритных, а также оценить электрохимическую «неоднородность» отдельных металлических конструкций.

Установлено, что рассмотренные (исследуемые) элементы брекет-систем характеризуются близкими значениями электрохимических потенциалов в нейтральных и слабощелочных средах, а следовательно, при отсутствии других металлических включений в

полости рта могут совместно применяться без риска развития гальваноза.

Наиболее неоднородной конструкцией с точки зрения электрохимической активности является индивидуальное кольцо с распоркой, в которой разность потенциалов между кольцом и распоркой в кислой среде составляет более 120 мВ, что служит предпосылкой увеличения вероятности возникновения гальваноза. При одновременном использовании других элементов, в частности брекетов стандартного лигирования, значения электродвижущей силы могут возрасти до 160 мВ.

Перспективность использования

Предложенная методика исследования электрохимических потенциалов ортодонтических изделий может быть использована на предварительном этапе лечения – оценки вероятности развития гальваноза у конкретных пациентов при наличии у них уже имеющихся во рту металлических включений, например, во время планирования раннего ортодонтического лечения с использованием частичной брекет-системы при наличии индивидуальных колец с распоркой.

Список литературы

1. Ящиковский Н. В. Влияние технологических факторов на коррозионно-электрохимические процессы, проходящие на поверхности стоматологических сплавов 1X18H9T / Н. В. Ящиковский, Л. С. Величко, А. И. Кулак // Современная стоматология. – 2007. – № 2. – С. 67–70.
2. Щеголева М. Г. Электрохимические процессы в полости рта пациентов / М. Г. Щеголева // Медичні науки. Scientific Journal «Science Rise». – 2015. – № 12/3 (17). – С. 72–76.
3. Величко Л. С. Заболевания, обусловленные материалами зубных протезов / Л. С. Величко, Н. В. Ящиковский // Медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 38–44.
4. Омеляненко Н. Д. Измерение сопротивлений тканей полости рта: особенности, последовательность, незамеченные ошибки / Н. Д. Омеляненко, Д. К. Гуца // Современная стоматология. – 2009. – № 4. – С. 22.
5. Деклараційний патент на винахід № 55906 А, Україна, МПК 7 А61В10/00, А61С5/08. Спосіб діагностики гальванозів / Куцевляк В. Ф., Севидова О. К., Щегольова М. Г., Васильченко О. В. – № 2002076060 ; заявл. 22.07.02 ; опубл. 15.04.03, Бюл. № 4.
6. Жидовинов А. В. Обоснование применения клинко-лабораторных методов диагностики и профилактики гальваноза полости рта у пациентов с металлическими зубными протезами : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / А. В. Жидовинов. – Волгоград, 2013. – 22 с.
7. Тимофеев А. А. Показатели потенциометрии и неспецифической резистентности организма у пациентов с металлическими включениями в полости рта, фиксированными на дентальных имплантатах и зубах / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2005. – № 4. – С. 133–138.
8. Коррозия металлов полости рта как фактор развития гальваноза / Ф. В. Михальченко, А. В. Жидовинов, Л. И. Денисенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 43. – Режим доступа к журн. :
URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17564> (дата обращения 30.01.16).

References

1. Yashchikovskii N.V., Velichko L.S., Kulak A.I. (2007). Vliianiie tekhnologicheskikh faktorov na korrozionno-elektrokhimicheskie protsessy, prokhodiashchiie na poverkhnosti stomatologicheskikh splavov 1Kh18N9T [Influence of technological factors on corrosion-electrochemical processes passing on the surface of dental alloys 1X18N9T]. *Sovremennaiia stomatolohiia – Modern Dentistry*, № 2, pp. 67–70 [in Russian].
2. Shchegoleva M.H. (2015). Elektrokhimicheskie protsessy v polosti rta patsientov [Electrochemical processes in the oral cavity of patients]. *Medychni nauky. Scientific Journal «Science Rise» – Medical Sciences. Scientific Journal «Science Rise»*, № 12/3 (17), pp. 72–76 [in Russian].
3. Velichko L.S., Yashchikovskii N.V. (2010). Zabolevaniia, obuslovlennye materialami zubnykh protezov [Diseases caused by materials of dentures]. *Meditinskii zhurnal – Medical Journal*, № 2, pp. 38–44 [in Russian].
4. Omelianenko N.D., Hushcha D.K. (2009). Izmereniie soprotivlenii tkanei polosti rta: osobennosti, posledovatelnost, nezamechennyye oshibki [Measurement of the resistance of the tissues of the oral cavity: features, sequence, undetected errors]. *Sovremennaiia stomatolohiia – Modern Dentistry*, № 4, pp. 22 [in Russian].
5. Kutsevliak V.F., Sevydova O.K., Shchegolova M.H., Vasylchenko O.V. (2003). *Sposib diahnostryky halvanoziv. Deklaratsiini patent na vinakhid № 55906 A, Ukraina, MPK 7 A61V10/00, A61S5/08 [Method of diagnosis of galvanoses. Declarative patent for invention № 55906 A, Ukraine, IPC 7 A61B10/00, A61C5/08]. № 2002076060, declared 22.07.02, published 15.04.03, bulletin № 4 [in Ukrainian].*
6. Zhidovinov A.V. (2013). Obosnovaniie primeneniia kliniko-laboratorynykh metodov diahnostiki i profilaktiki halvanoza polosti rta u patsientov s metallicheskimy zubnymi protezami [Substantiation of clinical and laboratory methods of diagnostics and prevention of oral galvanosis in patients with metal dentures]. *Extended abstract of candidate's thesis. Volgograd*, 22 p. [in Russian].
7. Timofeiev A.A. (2005). Pokazateli potentsiometrii i nespetsificheskoi rezistentnosti orhanizma u patsientov s metallicheskimy vklucheniiami v polosti rta, fiksirovannymi na dentalnykh implantatakh i zubakh [Indicators of potentiometry and nonspecific resistance of the organism in patients with metallic inclusions in the oral cavity, fixed on dental implants and teeth]. *Sovremennaiia stomatolohiia – Modern Dentistry*, № 4, pp. 133–138 [in Russian].
8. Mikhalchenko F.V., Zhidovinov A.V., Denisenko L.I., Holovchenko S.H., Matveiev S.V. (2015). Korroziia metallov polosti rta kak faktor razvitiia halvanoza [Corrosion of oral metals as a factor in the development of galvanization]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia – Modern Problems of Science and Education*, № 3, pp. 43 [in Russian]. Retrieved from URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=17564>. (date of the application 30.01.16).

О.К. Севидова, І.І. Степанова, М.Г. Щегольова, Т.Г. Кролівець

ДОСЛІДЖЕННЯ *IN VITRO* ЕЛЕКТРОХІМІЧНИХ ПОТЕНЦІАЛІВ ОРТОДОНТИЧНИХ ЕЛЕМЕНТІВ І ЕЛЕМЕНТІВ БРЕКЕТ-СИСТЕМ

Одним з головних недоліків довгострокового використання у порожнині рота різноманітних металевих конструкцій і пристосувань при ортодонтичному лікуванні зубощелепних аномалій та деформацій у дітей і підлітків є прояв металами електрохімічних властивостей і участь в електрохімічних процесах, які можуть перебігати у порожнині рота і викликати гальванози. В ході даної роботи розроблено методику вимірювання електрохімічних потенціалів металевих виробів для ортодонтичного лікування, у тому числі й малорозмірних, яка дозволяє підвищити об'єктивність результатів вимірювань, а також оцінити електрохімічну «неоднорідність» окремих металевих конструкцій. Проведено дослідження чотирьох видів реальних ортодонтичних виробів: брекетів самолігуючих з нікель-титановими кліпсами, ретейнерів (сталь 304), індивідуальних кілець з дротяними розпірками (X18N9T) і брекетів стандартного лігування (сталь 304). Встановлено, які ортодонтичні вироби мають мінімальний ризик розвитку гальванозу, а які є найбільш неоднорідними з точки зору електрохімічної активності. Запропонована методика дослідження електрохімічних потенціалів ортодонтичних виробів може бути використана на попередньому етапі лікування для оцінювання ймовірності розвитку гальванозу у пацієнтів.

Ключові слова: ортодонтичні вироби, гальваноз, електрохімічні потенціали, брекети, ортодонтичні кільця, ретейнери.

Ye.K. Sevidova, I.I. Stepanova, M.G. Shchepochieva, T.G. Krolivets

STUDY OF ELECTROCHEMICAL POTENTIALS OF ORTHODONTIC ELEMENTS AND ELEMENTS OF BRACKET SYSTEMS IN VITRO

One of the main disadvantages of long-term use of various metal structures and devices for orthodontic treatment of dentoalveolar anomalies and deformations in children and adolescents is the manifestation of electrochemical properties by metals and participation in electrochemical processes that can occur in the oral cavity and cause galvanizing. In the research we have developed a technique for measuring the electrochemical potentials of metal products used for orthodontic treatment, including small-sized ones, which makes it possible to increase the objectivity of measurement results, and also to evaluate the electrochemical «heterogeneity» of each metal structures. Four types of real orthodontic products have been examined. There were self-ligating braces with nickel-titanium clips, retainers (steel 304), individual rings with wire spacers (12X18H9T) and standard ligation braces (steel 304). It is determined, which orthodontic products possess a minimal risk of galvanic complications, and which are the most heterogeneous in terms of electrochemical activity. The proposed technique for examination of the electrochemical potentials of orthodontic products can be used in the preliminary stage of treatment to assess the expectance of galvanic complications in patients.

Keywords: *orthodontic products, galvanization, electrochemical potentials, braces, orthodontic rings, retainers.*

Надійшла 15.08.17

Відомості про авторів

Севи́дова Олена Костянти́нівна – кандидат технічних наук, старший науковий співробітник кафедри інтегрованих технологій машинобудування ім. Семка Михайла Федоровича НТУ «ХП».

Адреса: 61002, м. Харків, вул. Кирпичова, 2, НТУ «ХП».

Тел.: +38(057)707-61-85.

E-mail: sevidova.1954@mail.ru.

Степа́нова Ірина Ігорівна – кандидат технічних наук, доцент кафедри загальної та неорганічної хімії НТУ «ХП».

Тел.: +38(057)707-68-32.

Щегольова Марія Георгіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології дитячого віку, ортодонції та імплантології ХМАПО.

Адреса: 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 133, КНП «Міська дитяча поліклініка № 23» Харківської міської ради.

Тел.: +38(098)272-49-40.

Кролівець Тетяна Григорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології дитячого віку, ортодонції та імплантології ХМАПО.

Адреса: 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 133, КНП «Міська дитяча поліклініка № 23» Харківської міської ради.

Тел.: +38(067)793-64-63.

E-mail: krolivets_t@yahoo.com.

ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-005.4-056.257-078:57.088.6:577.125/.127

*К.В. Іванова**Харківський національний медичний університет***ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ОЖИРІННЯМ**

Досліджено особливості кальцієво-фосфорного обміну у 98 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від індексу маси тіла та встановлено зв'язки між показниками мінерального і ліпідного спектрів крові. Всіх хворих було розподілено на групи залежно від індексу маси тіла. До групи контролю ввійшло 20 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком із хворими. Всім пацієнтам досліджено показники загального, іонізованого кальцію і фосфору сироватки крові, кальцію і фосфору добової сечі. Найбільш метаболічно активними були хворі на ІХС та ожиріння I–II ступенів: вміст загального та іонізованого кальцію крові, а також кальцію добової сечі у цих групах був достовірно високим. Показники ліпідного спектра крові були прогностично найбільш несприятливими у групах хворих з ІХС та високими ступенями ожиріння. Сукупний перебіг ІХС та ожиріння супроводжується змінами показників мінерального обміну, що проявляється збільшенням рівнів фосфору і кальцію сироватки крові. Ймовірно, зміни показників мінерального обміну в крові спричиняють прискорення розвитку атеросклеротичного ураження судин, тоді як посилене виведення показників кальцій-фосфорного обміну – зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Надлишкова маса у хворих на ІХС «забезпечує» протективний ефект щодо розвитку остеопорозу, тоді як ожиріння високих ступенів, навпаки, призводить до формування остеопорозу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ожиріння, мінеральний обмін, остеопороз.

Вступ

Щорічно близько 17 млн людей в усьому світі вмирають від серцево-судинних захворювань, зокрема від ішемічної хвороби серця (ІХС). Незважаючи на те, що серцево-судинні катастрофи є головними причинами смертності й інвалідизації населення в усьому світі, 80 % передчасних смертей від цих причин можна уникнути шляхом контролю основних факторів ризику: тютюнопаління, нездорової дієти та недостатньої фізичної активності [1]. Найбільш частою коморбідною патологією ІХС є ожиріння, що, за даними статистики, охоплює більш ніж 20 % дорослого населення України та посідає одне з перших місць серед факторів ризику розвитку атеросклеротичного ураження судин [2].

Іншою, не менш значущою проблемою сучасного суспільства є остеопороз. Зі збільшенням чисельності населення та тривалості життя остеопороз все частіше називають глобальною епідемією XXI сторіччя. На даний час, за оцінками науковців, більше 200 млн людей страждають на остеопороз. Згідно з останніми статистичними даними Міжнародного фонду остеопорозу, в усьому світі одна з трьох жінок старше 50 років і один із п'яти чоловіків зазнають переломи внаслідок остеопорозу [3]. Проблемою цієї патології є відсутність клінічних проявів до безпосередньої події перелому, яка значно знижує якість життя і призводить до інвалідності або смерті.

Тривалий час серцево-судинні захворювання та остеопороз уважали окремими нозо-

© К.В. Іванова, 2017

логічними одиницями, але в останніх численних дослідженнях доведено безпосередній зв'язок цих патологій. Традиційно їхнє співіснування було пов'язано з незалежними процесами, що відбуваються виключно з віком. Проте все більша кількість біологічних і епідеміологічних даних підтверджує зв'язок між цими нозологіями, які, як доведено, поділяють загальні патофізіологічні і генетичні фактори ризику [4–6]. Наприклад, було встановлено, що для осіб з серцево-судинними захворюваннями характерний підвищений ризик втрати кісткової маси і, таким чином, більша схильність до ризику переломів [7]. При цьому з'являється все більше доказів того, що особи з низькою кістковою масою мають вищу смертність при серцево-судинних захворюваннях, ніж пацієнти з серцево-судинними захворюваннями з нормальною кістковою масою. Проте гетерогенні підходи та різні популяції, які вивчались раніше, обмежили інформативність отриманих результатів. Результати досліджень, проведених на моделях тварин, свідчать про те, що кальцифікація судин є дуже складним механізмом, який включає аналогічні шляхи, описані при нормальній кальцифікації кісток [8].

Кальцифікація судин і мінералізація кісток мають загальні анатомічні і патофізіологічні етапи розвитку. Фактично кальцифікація артеріальної тканини – це не просто пасивний процес осадження або поглинання фосфату та кальцію, а і високоорганізований каскад реакцій, який регулюється механізмами, подібними до тих, що беруть участь у мінералізації кісток [9–11]. Існують докази того, що кальцифікація судин тісно пов'язана з рівнем кальцію і фосфору у сироватці крові [12]. Було запропоновано різні механізми пояснення взаємозв'язків між розладами мінерального обміну та кальцифікацією судин:

- пасивний, безпосередній осад кальцію фосфату у судинній системі;
- активний, що викликає стимуляцію генів, пов'язаних з кісткоутворенням, що знаходяться у клітинах гладких м'язів судин та набувають фенотип кісткового формування клітин (остеобластний) [13].

Неоднозначну роль у процесі мінерального обміну і розвитку означених патологій відіграє ожиріння. За даними багатьох досліджень, ожиріння захищає від розвитку остеопорозу, але в останніх епідеміологічних та клінічних

дослідженнях показано, що високий рівень жирової маси може бути фактором ризику розвитку остеопорозу. Більш того, за отриманими результатами, різні компоненти метаболічного синдрому, тобто гіпертензія, збільшення тригліцеридів, зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності, також є потенційними факторами ризику для розвитку мінеральної щільності кісток та остеопорозу [14].

Таким чином, через обмежений обсяг наявних даних необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати основні механізми між остеопорозом та ІХС залежно від ступеня ожиріння, які можуть бути важливими в майбутньому для розробки профілактичних і терапевтичних заходів та подальшої імплементації їх у роботу лікарів практичної ланки.

Мета дослідження – дослідити особливості кальцієво-фосфорного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від індексу маси тіла та оцінити зв'язки між показниками мінерального та ліпідного обмінів.

Матеріал і методи

Обстежено 98 осіб, хворих на ішемічну хворобу серця, яких залежно від індексу маси тіла (ІМТ) було розподілено на чотири групи: у 1-шу групу увійшли 19 пацієнтів із ІХС з нормальною масою тіла; у 2-гу – 24 пацієнти з ІХС з надлишковою масою тіла; у 3-тю – 31 хворий на ІХС та ожиріння I ступеня; у 4-ту – 31 пацієнт з ІХС на тлі ожиріння II ступеня. Середній вік хворих дорівнював (51,80±1,94); (52,40±1,44); (52,20±1,54) та (53,10±1,23) року по групах відповідно. Середня тривалість анамнезу ІХС по групах становила (4,9±1,2); (4,6±1,3); (5,20±1,25) та (4,7±1,2) року відповідно. Гендерні співвідношення були такими: в усіх групах переважали жінки, їхня частка становила 54,8; 52,9; 51,2 та 53,6 % відповідно. Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле: маса (кг) / зріст² (м²). Середній ІМТ по групах дорівнював (23,84±1,16); (28,08±0,95); (32,14±1,16) та (37,22±1,17) кг/м² відповідно.

До групи контролю увійшли 20 практично здорових осіб, порівнянних за статтю і віком з обстеженими хворими.

Верифікацію діагнозів ожиріння та ІХС здійснювали на основі уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги «Ожиріння» та «Стабільна ішемічна хвороба серця» (ВООЗ, 1997; наказ МОЗ України № 152 від 02.03.16 відповідно).

Дослідження показників мінерального обміну у крові та сечі проводилось на базі відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Стан мінерального обміну кісткової тканини оцінювали за вмістом загального й іонізованого кальцію і фосфору сироватки крові та добової сечі.

Показники ліпідного обміну визначали за вмістом загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ), дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) – спектрофотометричним методом з використанням стандартних тест-систем. Індекс атерогенності (ІА) оцінювали за формулою $IA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$.

Критеріями виключення з дослідження були гострий коронарний синдром, хронічна серцева недостатність IV функціонального класу (за NYHA), цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакета «Statistica 10.0» та Excel 2010. Для кількісних ознак результати подано у вигляді медіани (Me) з міжквартильним інтервалом [Q25%; Q75%] з урахуванням відсутності нормального розподілу. Кількісні і порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Манна–Уїтні. Кореляційний зв'язок розраховували за допомогою рангових кореляцій Спірмена. В усіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймали рівним або меншим ніж 0,05.

Дослідження відповідало морально-етичним нормам і принципам Гельсінської декла-

рації, Конвенції Ради Європи та відповідних законів України щодо дотримання прав людини.

Результати та їх обговорення

У дослідженні кальцієво-фосфорного обміну в крові пацієнтів з ІХС та ожирінням виявлено статистично значущу різницю показників майже в усіх групах по відношенню до контролю (табл. 1). Так, показники фосфору крові не виходили за рамки референтних значень у жодній групі, але були достовірно вищими у хворих 4-ї групи (ІХС з ожирінням II ступеня). Рівні загального кальцію також не перевищували показники норми, але підвищувались у групах хворих з ожирінням I–II ступенів (3-тя–4-та групи). Вміст іонізованого кальцію крові був нижчим у хворих на ІХС з нормальною або надмірною масою тіла, але достовірно підвищувався у пацієнтів з ІХС на тлі ожиріння I–II ступенів. Отримані результати співпадають з даними раніше проведених досліджень, в яких зазначається, що рівень показників мінерального обміну підвищується зі збільшенням ІМТ [12]. У дослідженнях [15–17] було виявлено позитивний зв'язок між нормальним рівнем сироваткового кальцію й атеросклерозом сонних артерій, а також між рівнем кальцію крові та ожирінням.

Вміст фосфору у добовій сечі (табл. 2) у хворих на ІХС із нормальною та надлишковою масою був достовірно нижчим, ніж у осіб групи контролю, тоді як у хворих на ІХС з ожирінням II ступеня був майже у 2 рази вищим. Одночасно було встановлено, що добовий кальцій сечі не виходив за рамки референтних норм тільки у осіб 2-ї групи (ІХС та надлишкова маса тіла). Найвищими показники кальцію сечі були у хворих 3-ї і 4-ї груп (ІХС та ожиріння I–II ступенів) та у 2,3 рази

Таблиця 1. Показники кальцієво-фосфорного обміну крові у хворих на ІХС залежно від ІМТ, ммоль/л

Показник	Контроль (n=20)	Групи хворих на ІХС			
		1-ша (n=19)	2-га (n=24)	3-тя (n=31)	4-та (n=24)
Фосфор	1,44 (1,25; 1,58)	1,5 (1,35; 1,6)	1,4^ (1,2; 1,45)	1,5 (1,4; 1,6)	1,7*^ (1,6; 1,82)
Загальний кальцій	2,39 (2,3; 2,47)	2,4^ (2,35; 2,46)	2,4^ (2,32; 2,5)	2,5* (2,4; 2,6)	2,5* (2,4; 2,6)
Іонізований кальцій	1,08 (1,06; 1,11)	1,03*^ (1,01; 1,05)	1,05*^ (1,01; 1,08)	1,11 (1,05; 1,23)	1,1* (1,05; 1,16)

Примітка. p<0,05, різниця достовірна відносно показника: * контролю; ^ 3-ї групи (хворі на ІХС з ожирінням I ступеня).

Тут і в табл. 2, 3.

Таблиця 2. Показники кальцієво-фосфорного обміну добової сечі у хворих на ІХС залежно від ІМТ

Показник	Контроль (n=20)	Групи хворих на ІХС			
		1-ша (n=19)	2-га (n=24)	3-тя (n=31)	4-та (n=24)
Фосфор, г/добу	1,07 (0,86; 1,45)	0,98* [^] (0,7; 1,12)	0,91* [^] (0,72; 1,06)	1,3 (1,1; 1,47)	2,04* [^] (1,89; 2,27)
Кальцій, мг/добу	195 (158,5; 289)	320* [^] (220; 400)	207,5 [^] (179; 227,5)	450* (390; 510)	377,5* [^] (352,5; 437,5)

перевищували результати групи контролю. Отримані результати спростовують теорію про те, що жирова тканина надає протективний ефект щодо розвитку остеопорозу, але підтверджують дані аналізу китайських науковців, в якому було встановлено, що жінки з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² захищені від остеопорозу, однак ІМТ > 30 кг/м² може фактично спричинювати розвиток остеопенічних станів [18].

При аналізі показників ліпідного обміну виявлено достовірне підвищення всіх атерогенних класів порівняно з контрольними результатами (табл. 3). Достовірна різниця показників ЗХС при міжгруповому аналізі хворих на ІХС була встановлена лише у хворих на ІХС з нормальною масою тіла порівняно з показником при I ступені ожиріння. Показники ТГ і ХС ЛПНЩ були достовірно нижчими у групах пацієнтів з ІХС, що мали нормальну та надлишкову масу, тоді як у хворих з ожирін-

Найбільш метаболічно активними, за результатами дослідження, були хворі на ІХС з ожирінням I–II ступенів: показники загального та іонізованого кальцію крові, а також кальцію добової сечі у цих групах були достовірно найвищими. Показники ліпідного спектра крові також були прогностично найбільш несприятливими у групах хворих з ІХС та високими ступенями ожиріння.

При проведенні кореляційного аналізу мінерального і ліпідного обмінів виявлено позитивну кореляцію між показниками загального кальцію крові, ХС ЛПНЩ (r=0,32) та ТГ (r=0,3); фосфору крові, ХС ЛПНЩ (r=0,39) та ТГ (r=0,38); кальцію добової сечі, ХС ЛПНЩ (r=0,43) та ТГ (r=0,47); фосфору добової сечі, ХС ЛПНЩ (r=0,43) та ТГ (r=0,41). Отримані дані підтверджують результати [18] щодо протективного ефекту жирової тканини лише у пацієнтів з ІМТ нижче 30 кг/м².

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра крові у хворих на ІХС з урахуванням ІМТ

Показник	Контроль (n=20)	Групи хворих на ІХС			
		1-ша (n=19)	2-га (n=24)	3-тя (n=31)	4-та (n=24)
ЗХС, ммоль/л	4,63 (4,25; 4,79)	5,64* [^] (4,97; 6,0)	6,62* (5,15; 6,11)	6,0* (5,8; 6,24)	5,8* (5,7; 6,15)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73 (2,44; 2,95)	4,24* [^] (3,69; 4,61)	4,18* [^] (3,79; 4,74)	4,4* (4,2; 4,7)	4,25* (4,1; 4,46)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38 (0,36; 0,41)	0,6 (0,55; 0,64)	0,6 (0,56; 0,67)	0,74* (0,66; 0,86)	0,78* (0,69; 0,95)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (1,23; 1,55)	0,81* (0,77; 0,92)	0,81* (0,72; 0,92)	0,8* (0,76; 0,88)	0,79* (0,78; 0,86)
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,78; 0,9)	1,32* [^] (1,22; 1,41)	1,32* [^] (1,25; 1,48)	1,64* (1,47; 1,9)	1,72* (1,5; 2,09)
КА	2,29 (1,91; 2,65)	5,63* [^] (5,13; 6,6)	6,3* (5,24; 6,69)	6,45* (5,97; 7,0)	6,3* (5,9; 6,6)

ням I та II ступенів ці показники були найвищими і достовірно не розрізнялись між собою. Ці дані співпадають із раніше отриманими результатами, в яких показано, що характерними потенційно атерогенними показниками ліпідного профілю крові є не стільки підвищений рівень ЗХС, скільки підвищений рівень ТГ і знижений рівень ХС ЛПВЩ [15].

Висновки

Супутній перебіг ішемічної хвороби серця та ожиріння супроводжується змінами показників мінерального обміну, що проявляється підвищенням рівнів фосфору та кальцію сироватки крові.

Підвищення вмісту фосфору та кальцію у сироватці крові, ймовірно, спричинює прискоро-

рення розвитку атеросклеротичного ураження судин, тоді як посилене виведення показників кальцій-фосфорного обміну – зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Надлишкова маса у хворих на ішемічну хворобу серця «забезпечує» протективний ефект щодо розвитку остеопорозу, тоді як

ожиріння високих ступенів, навпаки, призводить до формування остеопорозу станів.

Перспективи подальших досліджень

Планується проведення аналізу інших біохімічних показників метаболізму сполучної тканини у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня і типу ожиріння.

Список літератури

1. Cardiovascular diseases (CVDs) [digital resource] / WHO. – Available from : [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Obesity rank by countries [digital resource]. – Available from : <https://renewbariatrics.com/obesity-rank-by-countries/>.
3. Osteoporosis national foundation [digital resource]. – Available from : <https://www.nof.org/>.
4. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? / P. Anagnostis, A. Karagiannis, A. I. Kakafika [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2009. – Feb. – Vol. 20 (2). – P. 197–207.
5. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes / J. Divers, T. C. Register, C. D. Langefeld, L. E. Wagenknecht // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Jul. – Vol. 26 (7). – P. 1554–1560.
6. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study / B. I. Freedman, D. W. Bowden, J. T. Ziegler [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2009. – Oct. – Vol. 24 (10). – P. 1719–1727.
7. Correlation between osteoporosis and cardiovascular diseases / Delia Sprini, Giovanna Battista Rini, Laura Di Stefano [et al.] // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* – 2014. – May–Aug. – Vol. 11 (2). – P. 117–119.
8. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice / S. Helas, C. Goettsch, M. Schoppet [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Aug. – Vol. 175 (2). – P. 473–478.
9. Взаимосвязь минеральной плотности костей, липидного обмена и эндотелиальной функции у женщин с ИБС и постменопаузальным остеопорозом / И. С. Карпова, Н. А. Манак, О. В. Кошлатая // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2012. – № 4 (08). – Режим доступа к журн. : <http://www.mif-ua.com/archive/article/34605.>
10. Rubin M. R. Vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus / M. R. Rubin, S. J. Silverberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Sep. – Vol. 89 (9). – P. 4243–4245.
11. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures / E. Schulz, K. Arfai, X. Liu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Sep. – Vol. 89 (9). – P. 246–253.
12. Woo Shin Kim. Calcium-phosphorus product concentration is a risk factor of coronary artery disease in metabolic syndrome / Woo Shin Kim, Dong-Hyun Lee, Ho-Joong Youn // *Atherosclerosis.* – 2013. – July. – Vol. 229 (1). – P. 253–257.
13. Covic A. Vascular calcification in chronic kidney disease / A. Covic, M. Kanbay, L. Voroneanu // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2010. – Vol. 119 (3). – P. 111–121.
14. Is obesity in women protective against osteoporosis? / S. Migliaccio, E. A. Greco, R. Fornari, L. M. Donini // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2011. – Vol. 4. – P. 273–282.
15. Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий / Я. В. Полонская, Е. В. Каргашова, И. С. Мурашев [и др.] // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2015. – № 1. – С. 24–29.
16. Montalcini T. Serum calcium level is related to both intima-media thickness and carotid atherosclerosis a neglect risk factor in obese/overweight subject / T. Montalcini, G. Gorgone, A. Pujia // *Journal of Translational Medicine.* – 2012. – June 6. – Vol. 10. – P. 114. – DOI: 10.1186/1479-5876-10-114.
17. Altered calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged and elderly Korean subjects. The Chungju Metabolic Disease Cohort study (CMC study)

/ Mee Kyoung Kim, Guilsun Kim, Eun Hee Jang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 212 (2). – P. 674–681. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.005.

18. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis / L. J. Zhao, H. Jiang, C. J. Papanian [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2008. – Vol. 23 (1). – P. 17–29.

References

1. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs)* [digital resource]. Retrieved from [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

2. *Obesity rank by countries* [digital resource]. Retrieved from <https://renewbariatrics.com/obesity-rank-by-countries/>.

3. *Osteoporosis national foundation* [digital resource]. Retrieved from <https://www.nof.org/>.

4. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. (2009). Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos. Int.*, vol. 20 (2), pp. 197–207.

5. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E. (2011). Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *J. Bone Miner. Res.*, vol. 26 (7), pp. 1554–1560.

6. Freedman B.I., Bowden D.W., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Lehtinen A.B. (2009). Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study. *J. Bone Miner. Res.*, vol. 24 (10), pp. 1719–1727.

7. Delia Sprini, Giovam Battista Rini, Laura Di Stefano, Luisella Cianferotti, Nicola Napoli (2014). Correlation between osteoporosis and cardiovascular diseases. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, May–Aug., vol. 11 (2), pp. 117–119.

8. Helas S., Goettsch C., Schoppet M., Zeitz U., Hempel U. (2009). Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am. J. Pathol.*, Aug., vol. 175 (2), pp. 473–478.

9. Karpova I.S., Manak N.A., Koshlataia O.V. (2012). Vzaimosviaz mineralnoi plotnosti kostei, lipidnoho obmena i endotelialnoi funktsii u zhenshchin s IBS i postmenopauzalnym osteoporozom [Interrelation of mineral density of bones, lipid limb and endothelial function in women with coronary heart disease and postmenopausal osteoporosis]. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik – Pain. Joints. Vertebral Column*, № 4 (08). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/34605> [in Russian].

10. Rubin M.R., Silverberg S.J. (2004). Vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89 (9), pp. 4243–4245.

11. Schulz E., Arfai K., Liu X., Sayre J., Gilsanz V. (2004). Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89 (9), pp. 4246–4253.

12. Woo Shin Kim, Dong-Hyun Lee, Ho-Joong Youn. (2013). Calcium-phosphorus product concentration is a risk factor of coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, vol. 229 (1), pp. 253–257.

13. Covic A., Kanbay M., Voroneanu L. (2010). Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin. Sci. (Lond.)*, vol. 119 (3), pp. 111–121.

14. Migliaccio Silvia, Greco Emanuela A., Fornari Rachele, Donini Lorenzo M. (2011). Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, vol. 4, pp. 273–282.

15. Polonskaia Ya.V., Kashtanova Ye.V., Murashev I.S., Kurhuzov A.V., Volkov A.M., Kamenskaia O.V. et al. (2015). Vzaimosviaz osnovnykh pokazatelei kaltsiievoho i lipidnoho obmena s aterosklerozom koronarnykh arterii [Interrelation of the main parameters of calcium and lipid metabolism with coronary artery atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii – Atherosclerosis and Dyslipidemia*, № 1, pp. 24–29 [in Russian].

16. Montalcini T., Gorgone G, Pujia A. (2012). Serum calcium level is related to both intima-media thickness and carotid atherosclerosis a neglect risk factor in obese/overweight subject. *Journal of Translational Medicine*, June 6, vol. 10, pp. 11. DOI: 10.1186/1479-5876-10-114.

17. Kim M.K., Kim G., Jang E.H., Kwon H.S., Baek K.H., Oh K.W. et al. (2010). Altered calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged and

elderly Korean subjects: The Chungju Metabolic Disease Cohort study (CMC study). *Atherosclerosis*, vol. 212 (2), pp. 674–681. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.005.

18. Zhao L.J., Jiang H., Papasian C.J., Maulik D., Drees B., Hamilton J., Deng H.W. (2008). Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, vol. 23 (1), pp. 17–29.

Е.В. Иванова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

Исследованы особенности кальциево-фосфорного обмена у 98 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от индекса массы тела и установлены связи между показателями минерального и липидного спектров крови. Все больные были разделены на группы в зависимости от индекса массы тела. В группу контроля вошло 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными. Всем пациентам исследованы показатели общего, ионизированного кальция и фосфора сыворотки крови, кальция и фосфора суточной мочи. Наиболее метаболически активными были пациенты с ИБС и ожирением I–II степеней: уровни общего и ионизированного кальция крови, а также кальция суточной мочи в этих группах были достоверно высокими. Показатели липидного спектра крови были прогностически наиболее неблагоприятными в группах больных с ИБС и высокими степенями ожирения. Сочетанное течение ИБС и ожирения сопровождается изменениями показателей минерального обмена, что проявляется увеличением уровней фосфора и кальция сыворотки крови. Можно предположить, что изменения показателей минерального обмена в крови вызывают ускорение развития атеросклеротического поражения сосудов, тогда как усиленное выведение показателей кальций-фосфорного обмена – снижение минеральной плотности костной ткани. Избыточная масса у больных ИБС «обеспечивает» протективный эффект в отношении развития остеопороза, тогда как ожирение высоких степеней, наоборот, приводит к формированию остеопороза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, минеральный обмен, остеопороз.

К. V. Ivanova

CORRELATION BETWEEN MINERAL AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND OBESITY

The features of calcium-phosphorous metabolism have been determined in 98 patients with coronary artery disease (CAD), depending on the body mass index and the correlation between the mineral and lipid metabolism has been evaluated. Patients with CAD were divided into groups depending on the degree of obesity. The control group included 20 healthy people of the same sex and age. The parameters of the mineral metabolism of blood serum were not higher than the reference norms, however they were significantly higher in patients with CAD and obesity I–II in comparison with other groups. The rates of mineral metabolism in daily urine were significantly higher in patients with CAD and obesity II. Consequently, the comorbidity of CAD and obesity is a high risk of developing osteodeficiency states, which is confirmed by early changes in the parameters of calcium-phosphorus metabolism, but overweight in patients with CAD can «provide» a protective effect on the development of osteodeficiency.

Keywords: coronary artery disease, obesity, osteoporosis, mineral metabolism.

Надійшла 17.05.17

Відомості про автора

Иванова Катерина Володимирівна – аспірант кафедри загальної практики – сімейної медицини і внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61175, м. Харків, вул. Текстильна, 4.

Тел. +38(095)65-75-103.

E-mail: dr.kvivanova@gmail.com.

УДК [616.24-036.12-007.271+616.12-008.331.1]-057:616.127-078:57083.3

І.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич

Харківський національний медичний університет

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 У ФОРМУВАННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) часто поєднується з гіпертонічною хворобою (ГХ) і спричинює підтримання персистуючого системного запалення. Проаналізовано рівні інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у системному кровотоці хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Виявлено їхнє вірогідне підвищення відносно таких у практично здорових і пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ. Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між надмірним вмістом досліджуваних цитокінів і показниками гемодинаміки, що може свідчити про роль ІЛ-18 і ІЛ-10 у генезі структурно-функціональних змін міокарда.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, системне запалення, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, ехокардіографія.*

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – мультидисциплінарна проблема, в основі якої важливе місце посідає системне запалення. До 90 % пацієнтів із ХОЗЛ можуть мати принаймні одну супутню патологію [1]. Найбільш часто при ХОЗЛ страждає серцево-судинна система. Більш ніж 50 % хворих на ХОЗЛ мають артеріальну гіпертензію [2].

Запалення при ХОЗЛ підтримується багато років, що стає причиною пригнічення адаптаційних реакцій організму і тривалої активації імунної системи з дисбалансом у синтезі імунокомпетентними клітинами факторів міжклітинної кооперації (цитокінів).

На початку ХХІ століття було відкрито дивовижний феномен, так звані інфламасоми. Вони беруть безпосередню участь у регуляції функціональної активності ефektorних клітин у вогнищі запалення. Завдяки цьому відкриттю суттєвих змін зазнали уявлення не тільки про механізм формування запалення, а і про регуляцію міжклітинних взаємодій у фізіологічних і патологічних умовах [3].

Інфламасома – мультимірний цитозольний білковий комплекс, збірка якого запускається

під дією різних внутрішніх і зовнішніх факторів. Інфламасоми вважаються задіяними в розвитку різних захворювань запального генезу, у тому числі і ХОЗЛ [4].

Дія сигаретного диму, пилу, бактеріальних токсинів ініціює збірку інфламасоми, що активує каспазу 1 (інтерлейкін-1-перетворюючий фермент), завдяки чому відбувається протеолітична активація прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-18 (ІЛ-18). Цей каскад подій спричиняє піроптоз, запальну загибель клітин [5].

Прозапальні цитокіни сімейства ІЛ-1, у тому числі ІЛ-1 β та ІЛ-18, відіграють центральну роль у процесах, опосередковуючих запальний процес бронхолегеневої системи [6]. У пацієнтів з ХОЗЛ на тлі постійно існуючих факторів, що спричиняють клітинне ушкодження, процес збірки інфламасом і активації прозапальних цитокінів набуває стійкого характеру. Хронічна активація інфламасом призводить до підтримання персистуючого системного запалення та аномальної фіброзної відповіді.

Інтерлейкін-18 – прозапальний цитокіни сімейства ІЛ-1, що був уперше зазначений у

© І.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич, 2017

1989 році як інтерферон- γ -індукуючий фактор, клонований у 1995 році. Він синтезується багатьма клітинами організму, у тому числі й альвеолярними макрофагами й епітеліальними клітинами дихальних шляхів, у вигляді пробілка і перетворюється на зрілий білок під дією ІЛ-1-конвертуючого ензиму. Існують докази на користь участі цього цитокіна у патогенезі ХОЗЛ, емфіземи легень та легеневого фіброзу [7, 8].

Контроль над ефектами прозапальних цитокінів здійснюють протизапальні цитокіни. Одним із провідних є інтерлейкін-10 (ІЛ-10). Баланс між про- та протизапальними цитокінами є основою регуляції запальної відповіді, що визначає подальший характер перебігу захворювання.

Незважаючи на значний інтерес до вивчення запальної ланки у патогенезі ХОЗЛ у поєднанні з кардіоваскулярною патологією і значну кількість робіт з цього приводу, залишається багато невирішених питань щодо стану системного запалення і впливу цитокінового дисбалансу на стан міокарда.

Мета даної роботи – оцінити роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у формуванні структурно-функціональних змін міокарда при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів із ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2, групи В (за рекомендаціями GOLD, 2016), що проходили курс обстеження і лікування у терапевтичному відділенні клініки НДІ гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету. Пацієнти були обстежені в період ремісії, що характеризувався стабільними клінічними і спірографічними показниками. Всі хворі отримували стандартну базову терапію відповідно до стадії захворювання. В основну групу ввійшли 69 пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії, у групу порівняння – 31 пацієнт із ХОЗЛ, у контрольну групу – 20 практично здорових осіб. Вік пацієнтів варіював від 36 до 68 років. Усі групи були порівнянні за статтю і віком. Від кожного учасника отримано письмову згоду на участь у дослідженні.

Всім хворим проведено загальноклінічне і лабораторне обстеження, шестихвилинний тест з ходьбою (6-ХТзХ), аналіз ступеня задишки за шкалою G. Borg до та після 6-ХТзХ, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, електрокардіографію, ехокардіографію (ЕхоКГ) та рентгенографію органів грудної клітки. Вміст ІЛ-18 та ІЛ-10 у периферичній крові визначали методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «Bender MedSystems, GmbH» (Австрія).

ЕхоКГ проводили на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PA). Досліджували такі гемодинамічні показники: розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки у діастолу (МШПд), товщину задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (ЗСд), кінцеві діастолічний (КДРлш) та систолічний (КСРлш) розміри лівого шлуночка, кінцеві діастолічний (КДОлш) та систолічний (КСОлш) об'єми лівого шлуночка, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММлш), розмір правого передсердя (ПП), діаметр порожнини правого шлуночка (ПШ), товщину стінки ПШ, діаметр стовбура легеневої артерії (ДСЛА), середній тиск у легеневій артерії (СТЛА). Типи геометрії лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали відповідно до класифікації А. Ganau за співвідношенням ІММ та індексу відносної товщини стінок ЛШ (ІВТС): 1) нормальна геометрія ЛШ: ІММ < N; ІВТС < 0,42; 2) концентричне ремоделювання ЛШ: ІММ < N; ІВТС > 0,42; 3) концентрична гіпертрофія ЛШ: ІММ > N; ІВТС > 0,42; 4) ексцентрична гіпертрофія ЛШ: ІММ > N; ІВТС < 0,42. ІВТС розраховували за формулою $ІВТС = (МШПд + ЗСд) / КДРлш$. Згідно з європейськими рекомендаціями щодо ведення хворих із артеріальною гіпертензією 2013 року, перевищення ІММ понад 115 г/м^2 для чоловіків і понад 95 г/м^2 для жінок за даними ультразвукового обстеження є критерієм субклінічного ураження серця та наявності високого ризику серцево-судинних ускладнень [9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 8.0 непараметричними методами статистики. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) або медіани та

міжквартильного розмаху (Me (LQ; UQ)) залежно від розподілу ознаки. Якісні показники подано у вигляді абсолютних значень і відсотків. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Рівні ІЛ-18 у усіх досліджуваних хворих були вірогідно підвищеними в порівнянні з такими у практично здорових осіб, що свідчить про підтримання персистуючого системного запалення (табл. 1). У хворих на ХОЗЛ у

цесів запалення, відновленням балансу про-і протизапальних цитокінів та пригніченням надмірного вироблення прозапальних цитокінів, у тому числі й цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18. Рівень ІЛ-10 у пацієнтів основної групи був вірогідно підвищеним у порівнянні з таким у групах контролю та порівняння. Рівень ІЛ-10 у групі порівняння мав тенденцію до зростання відносно контролю. Отримані результати свідчать про переважання процесів системного запалення при поєднанні ХОЗЛ із ГХ.

При об'єктивному обстеженні було виявлено вірогідне зростання індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ) та окружності

Таблиця 1. Рівні ІЛ-18 і ІЛ-10 у обстежених хворих, пг/мл

Показник	Контрольна група (n=20)	Група хворих на ХОЗЛ	
		з ГХ (n=69)	без супутньої патології (n=31)
ІЛ-18	207,22 (195,29; 272,74)	2641,28 (2171,34; 3550,16)**	1821,52 (1607,73; 1968,90)*
ІЛ-10	47,10 (44,00; 49,18)	77,93 (55,27; 112,34)**	53,63 (35,30; 88,01)

Примітка. Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) відносно показників: * групи контролю; # групи порівняння.

поєднанні з ГХ достовірно збільшився рівень ІЛ-18 відносно показника у хворих на ізолюване ХОЗЛ, що підтверджує наявність надмірних імунзапальних процесів із схильністю до безперервного прогресивного перебігу за умови супутньої ГХ на тлі ХОЗЛ. Фізіологічна функція ІЛ-10 пов'язана з регулюванням про-

ті плеча (ОП) у пацієнтів основної групи (табл. 2). Ознаки зниження толерантності до фізичних навантажень на підставі аналізу 6-ХТзХ, а саме: менша пройдена відстань, тенденція до підвищення рівня задишки та схильність до десатурації, мали місце у хворих основної групи.

Таблиця 2. Характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Група хворих на ХОЗЛ	
	з ГХ (n=69)	без супутньої патології (n=31)
Чоловіки, абс. (%)	57 (82,61)	22 (70,97)
Жінки, абс. (%)	12 (17,39)	9 (29,03)
Чоловіки / жінки	4,75:1	2,44:1
Пиловий стаж, років	25,36±7,65*	21,00±7,47
ІМТ, кг/м ²	28,36±3,73*	25,45±3,14
ОТ, см	93,39±11,52*	84,52±8,75
ОП, см	32,17±2,35*	30,03±3,66
6-ХТзХ, м	383,41±14,85*	395,68±18,99
Ступінь задишки за шкалою G. Borg, балів		
до 6-ХТзХ	3,04±0,74	2,87±0,67
після 6-ХТзХ	3,86±0,96	3,52±0,85
SpO ₂ , %		
до 6-ХТзХ	97,86±0,62	97,90±0,54
після 6-ХТзХ	93,71±1,65*	94,52±1,59
Десатурація	4,14±1,44*	3,39±1,31

* Різниця статистично значуща ($p < 0,05$) відносно показників групи порівняння.

У дослідженні гемодинаміки виявлено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення ЕхоКГ показників у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ відносно таких при ізольованому ХОЗЛ: розміру ЛП – $(40,51 \pm 3,47)$ мм vs. $(37,03 \pm 2,18)$ мм; товщини МШПд – $(1,21 \pm 0,09)$ см vs. $(1,05 \pm 0,08)$ см; КДРлш – $(5,37 \pm 0,44)$ см vs. $(4,82 \pm 0,33)$ см; ЗСд – $(1,13 \pm 0,09)$ см vs. $(1,01 \pm 0,05)$ см; КСРлш – $(3,49 \pm 0,39)$ см vs. $(3,33 \pm 0,25)$ см; КДОлш – $(140,54 \pm 21,70)$ мл vs. $(121,42 \pm 16,91)$ мл; КСОлш – $(51,46 \pm 12,13)$ мл vs. $(45,19 \pm 7,53)$ мл; ІММлш – $(130,77 \pm 23,12)$ г/м² vs. $(96,53 \pm 13,72)$ г/м² та розмір ПП – $(38,07 \pm 4,19)$ мм vs. $(36,19 \pm 4,35)$ мм. Отримані дані підтверджують наявність ознак перевантаження лівих відділів серця у пацієнтів основної групи. Щодо правих відділів серця, визначено тенденцію до зростання товщини стінки ПШ у пацієнтів основної групи до $(5,42 \pm 0,61)$ мм відносно показника групи порівняння – $(5,11 \pm 0,80)$ мм. Діаметр порожнини ПШ у хворих основної групи $[(27,65 \pm 2,37)$ мм] достовірно не відрізнявся від показника хворих групи порівняння – $(27,48 \pm 2,11)$ мм. На користь перевантаження тиском правих відділів серця, що більш яскраво виражено в основній групі, свідчить товщина стінки ПШ > 5 мм, діаметр порожнини ПШ < 30 мм та товщина МШПд $> 1,1$ см.

Нормальна геометрія ЛШ спостерігалась у 4 (5,80 %) осіб основної групи та 11 (35,48 %) осіб групи порівняння, концентричне ремоделювання ЛШ – у 14 (20,29 %) осіб основної групи та 15 (48,39 %) осіб групи порівняння, концентрична гіпертрофія ЛШ – у 35 (50,72 %) осіб основної групи та 3 (9,68 %) осіб групи порівняння, ексцентрична гіпертрофія – у 16 (23,19 %) осіб основної групи та 2 (6,45 %) осіб групи порівняння. Особливості структурно-функціональної перебудови міокарда ЛШ свідчать про зростання несприятливих форм ремоделювання у хворих основної групи.

Для уточнення ролі ІЛ-18 і ІЛ-10 у генезі порушень легенево-серцевої гемодинаміки у хворих на ХОЗЛ був проведений кореляційний аналіз. У хворих основної групи (рисунок, а) виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-18 та ступенем задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ ($r=0,31$; $p < 0,05$), десатурацією ($r=0,41$; $p < 0,05$); рівнем ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ

($r=0,26$; $p < 0,05$), SpO₂ після 6-ХТзХ ($r=0,45$; $p < 0,05$), МШПд ($r=0,27$; $p < 0,05$), ЗСд ($r=0,44$; $p < 0,05$), КДРлш ($r=0,37$; $p < 0,05$), КДОлш ($r=0,30$; $p < 0,05$), ІММлш ($r=0,43$; $p < 0,05$), діаметром порожнини ПШ ($r=0,30$; $p < 0,05$). Зворотня кореляція спостерігалась між вмістом ІЛ-18 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ ($r=-0,26$; $p < 0,05$), SpO₂ після 6-ХТзХ ($r=-0,35$; $p < 0,05$), діаметром порожнини ПШ ($r=-0,38$; $p < 0,05$); вмістом ІЛ-10 та ступенем задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ ($r=-0,32$; $p < 0,05$), ступенем задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ ($r=-0,46$; $p < 0,05$), десатурацією ($r=-0,44$; $p < 0,05$), товщиною стінки ПШ ($r=-0,25$; $p < 0,05$).

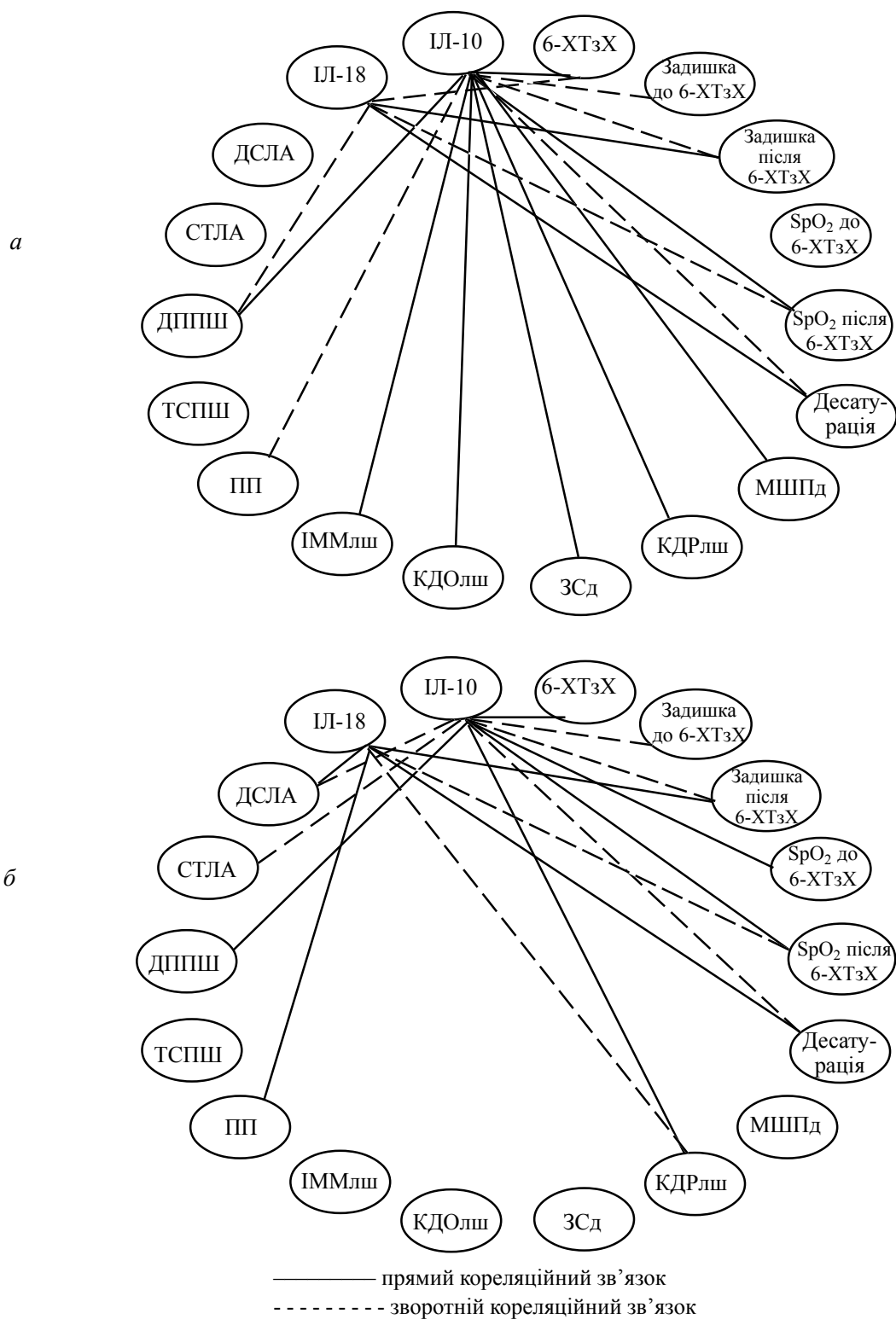
У хворих групи порівняння (рисунок, б) встановлено прямі кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-18 та ступенем задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ ($r=0,55$; $p < 0,05$), десатурацією ($r=0,57$; $p < 0,05$), розміром ПП ($r=0,39$; $p < 0,05$), ДСЛА ($r=0,49$; $p < 0,05$); концентрацією ІЛ-10 та дистанцією, що пройшли хворі у 6-ХТзХ ($r=0,59$; $p < 0,05$), SpO₂ до 6-ХТзХ ($r=0,50$; $p < 0,05$), SpO₂ після 6-ХТзХ ($r=0,66$; $p < 0,05$), КДРлш ($r=0,37$; $p < 0,05$). Зворотня кореляція спостерігалась між вмістом ІЛ-18 та SpO₂ після 6-ХТзХ ($r=-0,58$; $p < 0,05$), КДРлш ($r=-0,49$; $p < 0,05$); вмістом ІЛ-10 та ступенем задишки за шкалою G. Borg до 6-ХТзХ ($r=-0,48$; $p < 0,05$), ступенем задишки за шкалою G. Borg після 6-ХТзХ ($r=-0,54$; $p < 0,05$), десатурацією ($r=-0,63$; $p < 0,05$), ДСЛА ($r=-0,38$; $p < 0,05$), СТЛА ($r=-0,40$; $p < 0,05$).

Надмірні рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у системній циркуляції спричинюють небажані структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ із формуванням прогностично несприятливих типів ремоделювання міокарда ЛШ.

Висновки

Виявлено, що стабільний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень, особливо у випадку поєднання з гіпертонічною хворобою, супроводжується збільшенням рівнів інтерлейкінів 18 та 10 у периферичній крові, що свідчить про персистування системного запального процесу.

Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки визначаються вже при середньому ступені тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень, що дозволяє рекомендувати



Вірогідні кореляційні зв'язки досліджуваних показників у пацієнтів з ХОЗЛ і ГХ (*a*) і ХОЗЛ без супутньої патології (*b*): ДППШ – діаметр порожнини ПШ; ТСПШ – товщина стінки ПШ

ехокардіографію для більш широкого застосування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень починаючи із ранніх стадій захворювання.

Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між надмірними рівнями інтерлейкінів 18 і 10 та змінами гемодинамічних показників у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Таким чином, прогресуюче системне запалення можна розглядати як один з можливих

патофізіологічних механізмів, що прямо або опосередковано впливає на розвиток структурно-функціональних змін міокарда.

Перспективою подальших досліджень є поглиблення вивчення особливостей системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою із подальшим прогнозуванням майбутнього перебігу захворювання і оцінюванням кардіоваскулярних ризиків на підставі аналізу гемодинамічних показників.

Список літератури

1. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients / H. Yin, S. Yin, Q. Lin [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 19. – e6836. – DOI: 10.1097/MD.0000000000006836.
2. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 2. – P. 155–161. – DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
3. *Martinon F.* The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β / F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp // *Mol. Cell*. – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 417–426. – DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00599-3.
4. *Guo H.* Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics / H. Guo, J. B. Callaway, J. P.-Y. Ting // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 677–687. – DOI: 10.1038/nm.3893.
5. *Miao E. A.* Caspase-1-induced pyroptotic cell death / E. A. Miao, J. V. Rajan, A. Aderem // *Immunol. Rev.* – 2011. – № 243. – P. 206–214. – DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.
6. *De Nardo D.* New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease / D. De Nardo, C. M. De Nardo, E. Latz // *Am. J. Pathol.* – 2014. – Vol. 184, № 1. – P. 42–54. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.007.
7. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13 / M. J. Kang, J. M. Choi, B. H. Kim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 11. – P. 1205–1217. – DOI: 10.1164/rccm.201108-1545OC.
8. Role of IL-18 in second-hand smoke-induced emphysema / A. Kratzer, J. Salys, C. Nold-Petry [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 48, № 6. – P. 725–732. – DOI: 10.1165/rcmb.2012-0173OC.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – № 31 (7). – P. 1281–1357. – DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

И.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) часто сочетается с гипертонической болезнью (ГБ) и приводит к поддержанию персистирующего системного воспаления. Проанализированы уровни интерлейкина-18 (ИЛ-18) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в системном кровотоке больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ. Обнаружено их достоверное увеличение относительно таковых у практически здоровых и пациентов с изолированным ХОЗЛ. Установлены достоверные корреляционные связи между избыточным содержанием исследуемых цитокинов и показателями гемодинамики, что может свидетельствовать о роли ИЛ-18 и ИЛ-10 в генезе структурно-функциональных изменений миокарда.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, системное воспаление, интерлейкин-18, интерлейкин-10, эхокардиография.

I.F. Kostyuk, A.Ya. Melenevych

ROLE OF INTERLEUKIN-18 AND INTERLEUKIN-10 IN THE FORMATION OF MYOCARDIAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH HYPERTENSION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often combined with hypertension and contribute to maintaining persistent systemic inflammation. Levels of interleukin-18 (IL-18) and interleukin-10 (IL-10) in systemic blood flow were analyzed at patients with COPD in combination with hypertension. Their significant increase compared to practically healthy and patients with isolated COPD was revealed. Reliable correlations between excessive content of the studied cytokines and hemodynamic parameters have been established, which may indicate the role of IL-18 and IL-10 in the genesis of structural and functional myocardial changes.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, systemic inflammation, interleukin-18, interleukin-10, echocardiography.*

Надійшла 04.07.17

Відомості про авторів

Костюк Інна Федорівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, вул. Трінклера, 6.

Тел.: +38(057)705-07-68.

E-mail: occupdis@gmail.com.

Меленевич Анастасія Ярославівна – асистент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61162, Харків, пр. Героїв Сталінграду, 136-В, кв. 7.

Тел.: +38(066)235-16-61.

E-mail: melenevych@ukr.net.

УДК 616.127-018:[616.12-008.331.1+616.379-008.64]

О.М. Чернацька

Сумський державний університет

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОКАРДА В ОСІБ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Проаналізовано особливості серцевої недостатності, геометрії серця та вдосконалено діагностику гіпертрофії лівого шлуночка. Після обчислення індексу маси міокарда лівого шлуночка як відношення маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла констатовано, що у 9 (9,38 %) осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу показник був підвищений при розрахунку як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в степені 2,7, але мав нормальні значення при обчисленні як відношення маси міокарда лівого шлуночка до площі поверхні тіла. У пацієнтів із супутньою патологією концентричну гіпертрофію констатовано у 1,6 разу частіше, а ексцентричну – у 2,6 разу частіше порівняно з показниками хворих на артеріальну гіпертензію. В осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу діастолічна дисфункція виражена більше, ніж у пацієнтів лише з артеріальною гіпертензією, що супроводжується збільшенням у відсотках хворих з ексцентричною та концентричною гіпертрофіями. Розрахунок індексу маси міокарда лівого шлуночка як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в степені 2,7 сприяє уникненню гіподіагностики гіпертрофії міокарда, обумовленої наявністю супутнього ожиріння чи надмірної маси тіла у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: *індекс маси міокарда лівого шлуночка, геометрія серця, діастолічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу.*

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи в усьому світі і в Україні зокрема, що обумовлює її суттєвий вплив на показники здоров'я населення. Підвищення артеріального тиску (АТ) суттєво погіршує прогноз хворих через прогресуюче ураження органів-мішеней. Крім того, останнім часом спостерігається неухильне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), насамперед ЦД 2-го типу, та його поширеності серед дорослого населення [1]. Дослідження стану судин і серця має важливе значення для верифікації їхнього ремоделювання у хворих на АГ, зокрема при її поєднанні з ЦД, а також для оцінювання виявлених змін. Першими проявами ураження міокарда у пацієнтів з АГ є гіпертрофія й ді-

астолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ). У ряді випадків порушення діастолічної функції ЛШ розвивається за відсутності його гіпертрофії [2–4]. При ЦД 2-го типу досить часто діагностується порушення геометрії ЛШ, проте гіпертрофія ЛШ не завжди зумовлена АГ. Зміна геометрії ЛШ у пацієнтів із ЦД 2-го типу часто асоціюється з наявністю діастолічної дисфункції. Патогенетичні механізми розвитку гіпертрофії і порушення функції діастолічного ЛШ у хворих з АГ і ЦД 2-го типу вивчено недостатньо. Можна припустити, що поєднання цих двох захворювань є таким, що взаємодіяє вплив підвищеного АТ і метаболічних розладів на структурно-функціональний стан ЛШ [5]. Поєднання АГ і ЦД 2-го типу спричинює поглиблення діастолічної дисфункції і процесів ремоделювання ЛШ [6].

© О.М. Чернацька, 2017

Метою нашого дослідження був аналіз особливостей серцевої недостатності, геометрії та вдосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка шляхом відбору найоптимальнішої формули для розрахунку індексу маси міокарда лівого шлуночка в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу, враховуючи наявність супутнього ожиріння чи надмірної маси тіла.

Матеріал і методи

Під час проведення даного дослідження обстежено 136 осіб: 96 пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу (основна, I група), 25 осіб з АГ (група порівняння, II), 15 умовно здорових осіб (група контролю, III). Протягом 2014–2017 років пацієнти проходили обстеження та лікування у Сумській міській клінічній лікарні № 1. Середній вік осіб основної групи становив $(62,31 \pm 0,20)$ року, групи порівняння – $(65,2 \pm 0,9)$ року ($p < 0,0001$), контролю – $(60,73 \pm 1,05)$ року ($p = 0,0166$). Середній рівень систолічного АТ у хворих I групи становив $(153,00 \pm 0,07)$ мм рт. ст., II – $(153,90 \pm 0,43)$ мм рт. ст. ($p = 0,0006$), III – $(126,70 \pm 0,12)$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Середній рівень діастолічного АТ у хворих I групи дорівнював $(101,90 \pm 0,04)$ мм рт. ст., II – $(101,10 \pm 0,02)$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), III – $(83,40 \pm 0,13)$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Тривалість ЦД 2-го типу дорівнювала $(9,57 \pm 0,73)$ року. Тривалість АГ у хворих I групи становила $(8,1 \pm 0,2)$ року, II – $(8,90 \pm 0,13)$ року ($p = 0,047$). З того часу, як відбулися серцево-судинні ускладнення у пацієнтів з коморбідною патологією, пройшло $(4,97 \pm 0,20)$ року, у хворих з АГ – $(4,10 \pm 0,05)$ року ($p = 0,0291$). Середній індекс маси тіла (ІМТ) в осіб I групи становив $(31,49 \pm 0,38)$ кг/м², II – $(29,80 \pm 0,27)$ кг/м² ($p = 0,0279$), III – $(23,90 \pm 0,45)$ кг/м² ($p < 0,0001$).

Інсулінозалежний ЦД 2-го типу мали 36 (37,5 %) пацієнтів, інсулінонезалежний – 60 (62,5 %) хворих. Компенсований ЦД 2-го типу було зафіксовано у 13 (13,54 %) осіб, субкомпенсований – у 10 (10,42 %) осіб, декомпенсований – у 73 (76,04 %) осіб.

За допомогою клініко-анамнестичного методу з'ясовано анамнез життя, захворювання та скарги пацієнтів. Інструментальними методами з використанням автоматичного тонометра було визначено рівень АТ. Усім пацієнтам було проведено ехокардіографію в

M- і B-режимах на апаратах «Alpinion» і «Kontron». Для оцінювання діастолічної серцевої недостатності (СН) було проаналізовано співвідношення хвилі Е (максимальної швидкості потоку раннього передсердного наповнення) до хвилі А (максимальної швидкості потоку крові передсердної систоли).

Отримані результати було оброблено методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Після визначення кінцевого діастолічного (КДР) і кінцевого систолічного (КСР) розмірів було обчислено кінцевий діастолічний (КДО) і кінцевий систолічний (КСО) об'єми за методом дисків (модифікований алгоритм Simpson):

$$\text{КСО} = (7 \times \text{КСР}^3) / (2,4 + \text{КСР});$$

$$\text{КДО} = (7 \times \text{КДР}^3) / (2,4 + \text{КДР}) [7].$$

Нами було розраховано індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за двома формулами: як відношення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) до площі поверхні тіла (ППТ) (порогові значення оцінювання гіпертрофії ЛШ для чоловіків – 115 г/м²; для жінок – 95 г/м²) [8]; як відношення ММЛШ до зросту в степені 2,7 (порогові значення для чоловіків – 48 г/м^{2,7}; для жінок – 44 г/м^{2,7}) [9].

ММЛШ було обчислено за формулою, рекомендованою Американським товариством ехокардіографії:

$$\text{ММЛШ (г)} = 0,8 \{1,04 [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6,$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір ЛШ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ [10].

Внутрішню товщину стінок (ВТС) ЛШ обчислено за формулою

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ}) / \text{КДР} [7].$$

Площу поверхні тіла було обчислено за формулою Мостеллера як корінь квадратний із співвідношення добутку маси та зросту до 3 600 [11].

Було проаналізовано геометричний тип ЛШ у кожного пацієнта. Існують чотири геометричні типи ЛШ: нормальна геометрія (ІММЛШ у межах норми, ВТСЛШ < 0,42); концентричне ремоделювання (ІММЛШ у межах норми, ВТСЛШ > 0,42); концентрична гіпертрофія (ІММЛШ збільшений, ВТСЛШ > 0,42); ексцентрична гіпертрофія (ІММЛШ збільшений, ВТСЛШ < 0,42) [8, 9].

Після вимірювання зросту (м) та маси тіла (кг) пацієнтам було обчислено ІМТ за формулою А. Кетле:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса} / \text{зріст}^2.$$

Ступінь ожиріння встановлювали залежно від ІМТ згідно з нормативною і сьогодні класифікацією ВООЗ (2000) [12].

Результати

Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, було зроблено ехокардіографію (табл. 1). У пацієнтів I та II груп достовірної різниці між рівнем фракції викиду (ФВ) виявлено не було. Це може бути обумовлене тим, що характерною ознакою ураження серця в осіб із супутнім ЦД 2-го типу є порушення функції діастоли, а не систоли. Окрім того, діастолічна СН зустрічається із більшою частотою у пацієнтів з АГ та коморбідним ЦД 2-го типу.

В осіб I групи співвідношення Е/А виявилось достовірно меншим порівняно з показником пацієнтів II групи ($p=0,0173$), що

свідчить про більш виражену діастолічну СН при супутньому ЦД 2-го типу.

З метою оцінювання типу геометрії ЛШ ми обчислили ММЛШ, ВТСЛШ, ІММЛШ в обстежених осіб (табл. 2).

У пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу ІММЛШ, обчислений як відношення ММЛШ до зросту в степені 2,7, дорівнював ($73,20 \pm 3,38$) $\text{г/м}^{2,7}$, у пацієнтів з АГ – ($51,12 \pm 3,48$) $\text{г/м}^{2,7}$ ($p=0,0017$). В осіб із ожирінням чи надмірною масою зростає ППТ. Отже, якщо ППТ збільшена, то ІММЛШ, обчислений як відношення ММЛШ до ППТ, автоматично зменшується. Серед хворих I групи нормальну масу мали 8 (8,33 %) осіб, надмірну – 35 (36,46 %), ожиріння першого ступеня – 35 (36,46 %), другого – 13 (13,54 %), третього – 5 (5,21 %).

Після обчислення ІММЛШ як відношення ММЛШ до ППТ констатовано, що у 9 (9,38 %) осіб I групи ІММЛШ був підвищений при розрахунку як співвідношення ММЛШ до зросту в степені 2,7, але мав нормальні

Таблиця 1. Показники ехокардіографії в обстежених осіб

Показник	I група (n=96)	II група (n=25)	III група (n=15)	p
ФВ, %	55,34±10,89	51,56±9,95	64,13±5,70	$p_1=0,8638$ $p_2=0,7520$ $p_3=0,3624$
ТМШП, см	1,32±0,01	1,28±0,01	1,09±0,02	$p_1=0,05$ $p_2=0,0055$ $p_3=0,2252$
ТЗС, см	1,70±0,02	1,59±0,05	1,07±0,03	$p_1=0,0201$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0361$
КДР, см	5,21±0,01	5,18±0,01	4,60±0,18	$p_1=0,1420$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0002$
КСР, см	3,72±0,02	3,62±0,03	3,30±0,13	$p_1=0,0192$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0049$
ЛП, см	4,21±0,07	3,90±0,09	3,70±0,03	$p_1=0,0344$ $p_2=0,0050$ $p_3=0,1012$
ПП, см	3,30±0,02	3,20±0,04	3,07±0,05	$p_1=0,0254$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0512$
Е/А	0,97±0,05	1,21±0,03	1,30±0,02	$p_1=0,0173$ $p_2=0,0108$ $p_3=0,0379$

Примітка. Достовірність розходження між показниками обстежених: p_1 – I і II груп; p_2 – I і III груп; p_3 – II і III груп. Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Показники, використані для оцінювання геометрії лівого шлуночка

Показник	I група (n=96)	II група (n=25)	III група (n=15)	p
Зріст, м	1,680±0,002	1,690±0,005	1,63±0,02	p ₁ =0,0343 p ₂ <0,0001 p ₃ =0,0009
Маса, кг	88,58±1,30	82,36±2,10	60,20±1,43	p=0,0264 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001
ППТ, м ²	2,02±0,01	1,96±0,02	1,66±0,03	p ₁ =0,0076 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001
ММЛШ, г	281,80±8,08	210,75±14,30	123,39±3,40	p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001
ВТСЛШ, см	0,470±0,004	0,450±0,006	0,340±0,011	p ₁ =0,0192 p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	73,20±3,38	51,12±3,48	32,95±0,99	p ₁ =0,0017 p ₂ <0,0001 p ₃ =0,0003
ІММЛШ, г/м ²	142,38±4,53	107,84±7,19	74,75±2,00	p ₁ =0,0005 p ₂ <0,0001 p ₃ =0,0012

значення при обчисленні як співвідношення ММЛШ до ППТ. Один із дев'яти коморбідних хворих мав другий ступінь ожиріння, три – перший ступінь ожиріння, п'ять – надмірну масу. Серед осіб II групи 1 (4 %) чоловік із третім ступенем ожиріння мав ІММЛШ, підвищений при його розрахунку як співвідношення ММЛШ до зросту в степені 2,7, а також нормальні значення при обчисленні як співвідношення ММЛШ до ППТ. Таким чином, у цих пацієнтів зі збільшенням маси підвищилися і значення ППТ, яка стоїть у знаменнику формули, а значення ІММЛШ, відповідно, зменшилися. Важливим є той факт, що в осіб з ожирінням гіпертрофія ЛШ більш виражена, ніж у пацієнтів без нього.

Нами було оцінено типи геометрії ЛШ в осіб I і II груп (табл. 3). У пацієнтів I групи концентрична гіпертрофія трапляється у 1,6 разу частіше, а ексцентрична гіпертрофія – у 2,6 разу частіше, ніж у хворих на АГ.

В осіб з АГ нормальну геометрію ЛШ констатовано у 3,8 разу частіше, концентричне ремоделювання – у 3,8 разу частіше, ніж у пацієнтів із коморбідним ЦД 2-го типу.

Обговорення результатів

Для хворих із ЦД 2-го типу характерною є гіпертрофія ЛШ, яка призводить до діастолічної дисфункції, а систолічна функція може бути і непорушеною [13]. У нашому дослідженні достовірної різниці між значеннями ФВ в осіб I та II груп виявлено не було. У пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу порівняно з особами з АГ у 2,6 разу збільшується відсоток хворих з ексцентричною гіпертрофією, що є несприятливим типом ремоделювання. За даними попередніх досліджень, для пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу порівняно з особами з однією АГ із більшою частотою розвиваються гіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ, а особливо ексцентрична гіпертрофія ЛШ. До того ж встановлено взаємозв'язок

Таблиця 3. Типи геометрії лівого шлуночка в осіб I і II груп

Тип геометрії ЛШ	I група (n=96)		II група (n=25)	
	n	%	n	%
Нормальна геометрія	6	6,25	6	24
Концентричне ремоделювання	7	7,29	7	28
Концентрична гіпертрофія	63	65,63	10	40
Ексцентрична гіпертрофія	20	20,83	2	8

між гіпертрофією ЛШ та розвитком його діастолічної дисфункції [14]. Після аналізу типів ремоделювання встановлено, що в осіб I групи концентрична гіпертрофія має місце у 1,6 разу частіше, а ексцентрична гіпертрофія – у 2,6 разу частіше, ніж в осіб II групи. За даними дослідників [15], у хворих із ЦД 2-го типу концентрична і ексцентрична гіпертрофії ЛШ домінують у випадку його поєднання з АГ, оскільки гемодинамічне навантаження є вагомим фактором, який спричинює формування гіпертрофічних типів ремоделювання. У нашому дослідженні в осіб із коморбідною патологією також ці два типи геометрії ЛШ спостерігали із більшою частотою: концентрична гіпертрофія – у 65,63 % хворих, ексцентрична – у 20,83 %.

На думку інших науковців [9], визначення гіпертрофії ЛШ із використанням ІММЛШ, вирахованого як відношення ММЛШ до зросту в степені 2,7 і порівнянню з відношенням

ММЛШ до ППТ, дозволяє оптимізувати виявлення гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з ожирінням.

Висновки

1. В осіб з артеріальною гіпертензією і супутнім цукровим діабетом 2-го типу діастолічна дисфункція виражена більше, ніж у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, про що свідчать достовірно вищі значення індексу маси міокарда лівого шлуночка, менше співвідношення Е/А, що супроводжується збільшенням у відсотках хворих з ексцентричною та концентричною гіпертрофіями.

2. Розрахунок індексу маси міокарда лівого шлуночка як співвідношення маси міокарда лівого шлуночка до зросту в степені 2,7 сприяє уникненню гіподіагностики гіпертрофії міокарда, обумовленої наявністю супутнього ожиріння чи надмірної маси тіла у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу.

Список літератури

1. Сіренко Ю. М. Досвід лікування Ноліпрелом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу в Україні / Ю. М. Сіренко, О. Л. Рековець // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 4 (48). – С. 27–34.
2. Бідзіля П. П. Гендерні особливості змін лабораторних показників і структурних параметрів міокарда лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності на тлі цукрового діабету 2 типу та ожиріння / П. П. Бідзіля // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 6 (93). – С. 19–23.
3. Біловол О. М. Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини / О. М. Біловол, А. С Шалімова, М. М. Кочуєва // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 11–17.
4. Глікозилювання білків при цукровому діабеті: феномен утворення та патогенетичні наслідки / Т. М. Бойчук, О. К. Толстанов, М. І. Грицюк, А. І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 3 (33). – С. 52–59.
5. Радзішевська Я. К. Ехокардіографічні маркери порушення стану судин і серця у хворих на артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / Я. К. Радзішевська // Международный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 26–31.
6. Королёва Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом II типа с коморбидным ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королёва, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 3. – С. 20–24.
7. Шалімова А. С. Роль генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідної патології – гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу : дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / А. С. Шалімова. – Харків, 2016. – 407 с.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for management Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219. – DOI:10.1093/eurheart/ehf151.

9. Вплив консервативних та хірургічних методів лікування ожиріння на структурно-функціональні показники лівого шлуночка в пацієнтів з морбідним ожирінням та артеріальною гіпертензією / О. І. Мітченко, А. С. Лаврик, А. О. Шкрьоба, В. Ю. Романов // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 22–28.

10. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2005. – Vol. 18 (12). – P. 1440–1463.

11. *Mosteller R. D.* Simplified calculation of body-surface area / R. D. Mosteller // The New England Journal of Medicine. – 1987. – October, 22. – Vol. 317 (17). – P. 1098.

12. World Health Organization 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – Geneva, 2000. – 268 p.

13. *Драпкина О. М.* Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (1). – С. 62–65.

14. *Коваль С. Н.* Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 68–72.

15. *Фёдорова А. П.* Ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза / А. П. Фёдорова, О. В. Себрякова, О. А. Сизова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 54–58.

References

1. Sirenko Yu.M., Rekovets O.L. (2016). Dosvid likuvannia noliprelom patsientiv z arterialnoiu hipertenzieiu ta tsukrovym diabetom v Ukraini [Experience of treatment with Noliprel in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes in Ukraine]. *Arterialnaia hipertenziiia – Arterial Hypertension*, № 4 (48), pp. 27–34 [in Ukrainian].

2. Bidzilia P.P. (2015). Henderni osoblyvosti zmin laboratornykh pokaznykiv i strukturnykh parametriv miokarda livoho shlunochka pry hronichnii sertsevi nedostatnosti na tli tsukrovoho diabetu 2 typu ta ozhyrinnia [Gender characteristics of changes in laboratory parameters and structural parameters of the left ventricle myocardium in chronic heart failure on the background of type 2 diabetes and obesity]. *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, № 6, pp. 19–23 [in Ukrainian].

3. Bilovol O.M., Shalimova A.S., Kochuieva M.M. (2014). Komorbidnist hipertoničnoi khvorobu ta tsukrovoho diabetu 2 typu – aktualna problema sychasnoi medytsyny [Comorbidity of hypertension and diabetes mellitus type 2 – the actual problem of modern medicine]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal – Ukrainian Therapeutic Journal*, № 1, pp. 11–17 [in Ukrainian].

4. Boichuk T.M., Tolstanov O.K., Hrytsiuk M.I., Hozhenko A.I. (2013). Hlikozyliuvannia bilkiv pry tsukrovomu diabete: fenomen utvorennia ta patohenetychni naslidky [Glycosylation of proteins in diabetes mellitus: the phenomenon of formation and pathogenetic effects]. *Aktualnyiye problemy transportnoi meditsyny – Actual Problems of Transport Medicine*, № 3 (33), pp. 52–59 [in Ukrainian].

5. *Radzishavska Ya.K.* (2015). Ekhokardiohrafichni markery porushennia stanu sudyn i sertsia u khvorykh na arterialnu hipertenziiu ta arterialnu hipertenziiu u poiednanni z tsukrovym diabetom 2-ho typu [Echocardiographic markers of disorders of the blood vessels and heart in patients with arterial hypertension and arterial hypertension in combination with type 2 diabetes]. *Mezhdunarodnyi meditsynskii zhurnal – International Medical Journal*, № 1, pp. 26–31 [in Ukrainian].

6. Koroleva Ye.V., Kratnov A.Ye., Timhanova Ye.V. (2014). Diastolicheskaia disfunktsiia i remodelirovaniie levoho zheludochka u bolnykh sakharnym diabetom II tipa s komorbidnym ozhyreniim i arterialnoi hipertenzieiu [Diastolic dysfunction and remodeling of the left ventricle in patients with type II diabetes mellitus with comorbid obesity and arterial hypertension]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsyny – Bulletin of Modern Clinical Medicine*, № 7 (3), pp. 20–24 [in Russian].

7. Shalimova A.S. (2016). Rol henetychnykh, kardiohemodynamichnykh i metabolichnykh mekhanizmiv u rozvytku komorbidnoi patolohii – hipertoničnoi khvoroby ta tsukrovoho diabetu 2 typu [The role of genetic, cardiohemodynamic and metabolic mechanisms in the development of comorbid pathology – hypertension and type 2 diabetes]. *Doctor's thesis*. Kharkiv, 407 p. [in Ukrainian].

8. 2013 ESH/ESC Guidelines for management Arterial Hypertension (2013). The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, vol. 34, pp. 2159–2219. DOI:10.1093/eurheart/eh1151.

9. Mitchenko O.I., Lavryk A.S., Shreba A.O., Romanov V.Yu. (2014). Vplyv konservatyvnykh ta khirurhichnykh metodiv likuvannya ozhyrinnia na strukturno-funktsionalni pokaznyky livoho shlunochka v patsientiv z morbidnym ozhyrinniam ta arterialnoiu hipertenziieiu [Influence of conservative and surgical methods of treatment of obesity on structural and functional indicators of the left ventricle in patients with morbid obesity and arterial hypertension]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, № 3, pp. 22–28 [in Ukrainian].

10. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A. et al. (2005). Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 18 (12), pp. 1440–1463.

11. Mosteller R.D. (1987). Simplified calculation of body-surface area. *The New England Journal of Medicine*, Oct. 22, vol. 317 (17), pp. 1098.

12. World Health Organization (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva, 268 p.

13. Drapkina O.M., Hehenava B.B. (2013). Fibroz miokarda u bolnykh s sakharnym diabetom [Fibrosis of the myocardium in patients with diabetes mellitus]. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, № 9 (1), pp. 62–65 [in Russian].

14. Koval S.N., Starchenko S.N. (2010). Osobennosti remodelirovaniia levoho zheludochka serdtsa u bolnykh hipertoničeskoi boleznii, assotsirovannoi s sakharnym diabetom 2-ho tipa [Features of remodeling of the left ventricle of the heart in patients with essential hypertension associated with diabetes mellitus type 2]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal – Ukrainian Therapeutic Journal*, № 1, pp. 68–72 [in Russian].

15. Fedorova A.P., Serebriakova O.V., Sizova O.A. (2014). Remodelirovaniie miokarda levoho zheludochka u zhenshchin s ishemicheskoi boleznii serdtsa na fone sakharnoho diabeta 2 tipa i hipotireozu [Remodeling of left ventricular myocardium in women with ischemic heart disease on the background of diabetes type 2 and hypothyroidism]. *ENI Zabaikalskii meditsinskii vestnik – ENI Zabaikalsky Medical Bulletin*, № 4, pp. 54–58 [in Russian].

О.Н. Чернацкая

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Проанализированы особенности сердечной недостаточности, геометрии сердца и усовершенствована диагностика гипертрофии левого желудочка. После расчета индекса массы миокарда левого желудочка как соотношения массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела было выявлено, что у 9 (9,38 %) лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа показатель был повышен при расчете соотношения массы миокарда левого желудочка к росту в степени 2,7, имея при этом нормальные значения при анализе соотношения массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела. У пациентов с сочетанной патологией концентрическая гипертрофия была отмечена в 1,6 раза чаще, а эксцентрическая – в 2,6 раза чаще, чем у лиц с артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа диастолическая дисфункция более выражена, чем у гипертензивных больных, и сопровождается увеличением процентного соотношения больных с эксцентрической и концентрической гипертрофиями. Расчет индекса массы миокарда левого желудочка как соотношения массы миокарда левого желудочка к росту в степени 2,7 способствует избеганию гиподиагностики гипертрофии

миокарда, обумовленої наявністю супутнього ожирення або надмірної маси тіла у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу.

Ключевые слова: *индекс массы миокарда левого желудочка, геометрия сердца, диастолическая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.*

O.M. Chernatska

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PECUALITIES OF MYOCARDIUM IN PERSONS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

The determinations of heart failure features, heart geometry were analyzed, and diagnostics of left ventricular hypertrophy was improved in persons with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. We examined 96 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 (I group), 25 patients with arterial hypertension (II group), 15 practically healthy people (III group). The left ventricular mass index was calculated twice with following comparison of results. At first, we used left ventricular mass to height in 2,7 degree ratio. Secondly, it was defined as a left ventricular mass to body surface area. We also analyzed 4 types of left ventricular geometry. The reliable difference between ejection fraction in I and II groups was absent. In 9 patients the left ventricular mass index was increased after calculation as a left ventricular mass to height in 2,7 degree ratio, but it was normal after definition as a left ventricular mass to body surface area ratio. Moreover, concentric and eccentric types of hypertrophy were found more often in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. As a result, in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 diastolic dysfunction is expressed more in comparison with only hypertensive patients accompanied by an increase the quantity of patients with eccentric and concentric left ventricular hypertrophy. Additionally, the calculation of left ventricular mass index as the ratio of left ventricular mass to height in 2,7 degree is more accurate due to the presence of concomitant obesity in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2.

Keywords: *left ventricular mass index, heart geometry, diastolic heart failure, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2.*

Надійшла 31.07.17

Відомості про автора

Чернацька Ольга Миколаївна – аспірант кафедри сімейної медицини Сумського державного університету.

Адреса: Україна, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, Сумський державний університет.

Тел.: +38(050)208-99-87.

E-mail: chernatskaya@ukr.net.

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616-018.2-007.17-036.1-02:616.61-074:616.151.55+612.412)-053.2:519.23

*Н.С. Лук'яненко***, М.Ю. Іськів*, К.А. Кенс*****ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів****Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***ПОРУШЕННЯ ФІБРИЛОГЕНЕЗУ І ЙОГО ВІСЦЕРАЛЬНІ МАРКЕРИ
У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПЕРЕБІГУ ПІЄЛОНЕФРИТУ**

Проаналізовано роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), в тому числі природжених вад розвитку органів сечовидільної системи як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у хронізації пієлонефриту в дітей. Обстежено 148 дітей з пієлонефритом від 3 до 18 років: 92 дитини з хронічним рецидивуючим пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії із збереженою функцією нирок (ХрРПн), у катамнезі яких упродовж 2 років діагностували 3 епізоди рецидиву пієлонефриту і більше; 56 дітей з гострим пієлонефритом у стадії стійкої ремісії із збереженою функцією нирок (ГПн), в яких упродовж 2 років не відмічалось рецидивів захворювання. Контрольну групу становили 65 соматично здорових дітей того самого віку. Всім дітям проводили рутинне комплексне клініко-лабораторне обстеження та встановлювали клініко-лабораторні маркери порушення фібрилогенезу (фенотипові ознаки НДСТ) та екскрецію оксипроліну з сечею. Показано, що у дітей з хронічним рецидивуючим перебігом пієлонефриту достовірно частіше, ніж у дітей з гострим нерцидивуючим пієлонефритом, відмічались фенотипові ознаки НДСТ. Визначено рівень оксипроліну у сечі та встановлено посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97,0 % дітей з хронічним пієлонефритом, що значно перевищує рівень виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10,0 %), вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту, та підтверджує наявність у них НДСТ. Природжені вади розвитку сечовидільної системи діагностовано у 90,52 % пацієнтів із ХрРПн і лише у 8,93 % пацієнтів з гострим нерцидивуючим пієлонефритом. Серед аномалій розвитку сечовидільної системи найчастіше зустрічались одно- або двобічні пієлоектазії (у 42,39 %), подвоєння нирок і сечовивідних шляхів (11,96 %), з однаковою частотою (9,78 %) – нефроптоз одно- або двобічний і міхурово-мисковий рефлюкс II–III ступеня. Лабораторно доведена наявність НДСТ у дітей з ХрРПн дозволяє розглядати діагностовані в них природжені вади розвитку сечовидільної системи як вісцеральні маркери НДСТ. Підтверджено негативну роль НДСТ у перебігу пієлонефриту в дітей. Доведено, що НДСТ у дітей з пієлонефритом проявляється не тільки фенотиповими ознаками, а й вісцеральними, такими як природжені вади розвитку сечовидільної системи, що призводить до хронізації процесу з частими рецидивами.

Ключові слова: діти, порушення фібрилогенезу, дисплазія сполучної тканини, клініко-лабораторні маркери, оксипролін, колаген, пієлонефрит.

Вступ

Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за результатами епідеміологічних досліджень, становить 29,0 на

1000 дитячого населення [1, 2]. Серед них у клінічному аспекті найважливішим є пієлонефрит, оскільки його рання діагностика і лікування бувають успішними не в усіх хворих,

© Н.С. Лук'яненко, М.Ю. Іськів, К.А. Кенс, 2017

а у 86,0 % дітей епізод загострення спостерігається вже через 6 місяців після маніфестації запального процесу.

В останні десятиліття відмічається несприятлива тенденція до зростання в дитячій популяції хронічної патології, лікування ускладнилось унаслідок значного патоморфозу захворювання. У 2,0–2,5 разу зросла частота латентних і безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання [1].

На особливу увагу заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Дані досліджень, які проводились на теренах європейського пострадянського простору, свідчать про поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) від 9,0 до 80,0 % залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження. При цьому у науковців викликає занепокоєння прогресивне збільшення в популяції кількості осіб з диспластичним фенотипом, що розглядається як результат впливу нових мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характеру, які формують збільшення так званого «генетичного вантажу» [4, 5].

Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій і захворювань, викликаних хромосомними та генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають у результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [6]. Окрім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають уроджені аномалії сполучної тканини мультифакторної природи [7, 8].

Дисплазія сполучної тканини може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену у процесі фібрилогенезу, так і зі змінами біодеградації колагену, ферментопатіями, дефектами фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню та ін., які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур, в основі яких лежать мутації генів, що кодують синтез і просторову організацію елементів сполучної тканини [5, 9].

У практичній діяльності частіше за все доводиться стикатися з недиференційованими

формами ДСТ – генетично гетерогенною групою захворювань мультифакторної природи з прогресивним перебігом, в основі яких лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає в період раннього ембріогенезу чи постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявлятися в різні періоди життя [10, 11].

Природжені дефекти колагенотворення лежать в основі формування різноманітних патологічних змін з боку нирок і сечовивідних шляхів у вигляді полікістозу, дивертикулозу сечового міхура, нефроптозу, атопії чашково-мискової системи, подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів, множинних аневризм ниркових судин. За деякими даними, патологія нирок і сечовивідної системи за частотою виявлення прирівнюється до аномалій серця при ДСТ [12, 13]. Відмічається тенденція до зростання частоти вроджених вад. Якщо у 1990-х роках цей показник дорівнював 14,0–17,5 %, то на початку 2000-х, за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, досягає 23,0–29,0 % [14, 15]. При цьому аномалії розвитку органів сечовидільної системи становлять від 5,0 до 30,0 % усіх випадків природжених вад [16].

Мета даного дослідження – аналіз ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини, в тому числі природжених вад розвитку органів сечовидільної системи як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у хронізації пієлонефриту в дітей.

Матеріал і методи

Обстежено 148 дітей у віці від 3 до 18 років, які поступали на стаціонарне лікування з діагнозом гострий пієлонефрит в активній стадії у І педіатричне відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2015–2017 роках. За результатами подальшого спостереження за хворими в катамнезі 1–3 років вони були розподілені на дві групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок упродовж 3 років: 1-ша – 92 дитини з хронічним рецидивуючим перебігом пієлонефриту в стадії нестійкої ремісії із збереженою функцією нирок (ХрРПн), у яких упродовж 2 років діагностувалось 3 епізоди рецидиву пієлонефриту і більше; 2-га – 56 дітей, у яких був діагностований гострий нерезидивуючий пієлонефрит у період повної ремісії (ГПн), а впродовж

3 років катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання. Діти, які увійшли до обох груп обстеження, поступали у стаціонар з діагнозом гострий пієлонефрит, і їм проводилось звичайне обстеження, передбачене «Протоколом діагностики і лікування пієлонефриту у дітей» (наказ МОЗ України від 20.07.05 № 365).

Біоетика. Під час проведення дослідження було дотримано біоетичні норми, пацієнти (батьки, опікуни) добровільно підписали інформовану згоду про проведення дослідження та обробку персональних даних.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 65 соматично здорових дітей того ж віку (3-тя, контрольна група), які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи. Щодо розподілу по гендерних і вікових показниках серед дітей 1-ї групи переважали 7–12-річні (43,48%), а у 2-й групі – діти 4–6 років (41,07%), в обох групах обстежених переважали дівчатка (67,39 та 78,57%), тоді як серед здорових дітей переважали хлопчики (58,46%), рівномірно розподілені щодо всіх вікових груп (табл. 1).

- ретельне опитування дітей та їхніх батьків за спеціально розробленою анкетною для уточнення необхідних анамнестичних даних;

- клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини;

- визначення рутинних клінічних, лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові); інструментальні обстеження (УЗД нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія);

- за Брайтонівськими та модифікованими критеріями Мілковської-Димитрової та Каркашева визначення фенотипових ознак НДСТ [18];

- для лабораторного підтвердження діагнозу НДСТ визначення рівня екскреції оксипроліну в сечі за методом Е.О. Юрьєвої, В.В. Длин [19] у модифікації О.О. Добрик, С.Л. Няньковського, М.Ю. Іськів [20].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням програми Microsoft Excel та прикладного пакета Statistica 5,0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовували статистичний метод з вираховуванням середньої арифметичної (M),

Таблиця 1. Розподіл дітей обстежених груп за віком і статтю

Показник	Групи дітей					
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)		3-тя (n=65)	
	n	%	n	%	n	%
Вік, років						
4–6	30	32,61	23	41,07#	22	33,85
7–12	40	43,48*	18	32,14#	22	33,85
12–16	22	23,91*	15	26,79	21	32,30
Стать						
хлопчики	30	32,61*	12	21,43**	38	58,46
дівчатка	62	67,39*	44	78,57**	27	41,54

Примітка. $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між даними дітей: * з пієлонефритом і групи контролю; # з різним перебігом пієлонефриту.

Усім дітям проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального обстеження [17].

При надходженні дітей до лікарні проводили:

стандартного відхилення (SD). Основні статистичні величини розраховували за загальноприйнятими формулами [21].

Результати дослідження

Проаналізовано клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок у дітей з пієлонефритом на момент їхнього надходження на стаціонарне лікування (табл. 2).

Таблиця 2. Стан дітей із пієлонефритом за даними клінічного й ультразвукового обстеження

Клінічні прояви	Групи дітей			
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)	
	n	q	n	q
Блідість шкірних покривів	48	0,52*	18	0,32
Періорбітальний ціаноз	39	0,43*	13	0,23
Гіпертрофія мигдаликів	37	0,40	19	0,34
Мікрополіаденіт	13	0,14	9	0,16
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	19	0,21	12	0,21
Гіпоплазії емалі зубів II–III ступеня	17	0,18	10	0,18
Наявність карієсу зубів	31	0,34	14	0,15
Приглушеність тонів серця	14	0,15	8	0,14
Нудота і біль при пальпації епігастрію	24	0,26*	6	0,11
Біль під час пальпації живота	54	0,58*	23	0,41
УЗД ознаки дисметаболическої нефропатії	49	0,53*	24	0,43
УЗД ознаки запального процесу нирок	86	0,93	52	0,39

Примітка. * $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між двома групами дітей.

Клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації реєструвались у більшості дітей 1-ї групи: блідість шкірних покривів відмічалась у 1,63 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи, періорбітальний ціаноз відмічався у 1,9 разу частіше, ніж у пацієнтів 1-ї групи, ознаки дисметаболическої нефропатії за даними УЗД теж діагностувались у 1,23 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи, ультразвукові ознаки запального процесу нирок зустрічались у 93,0 % дітей 1-ї групи та у 93,0 % дітей 2-ї групи. Відомо, що при первинному гострому пієлонефриті за даними УЗД визначають збільшення нирки внаслідок запального процесу зі зниження її ехогенності, набряк та ущільнення паренхіми нирки [22, 23].

Достовірної різниці показників приглушеності тонів серця, гіпоплазії емалі зубів у дітей груп спостереження не відмічалось (табл. 2).

З метою вивчення можливої ролі НДСТ як причини більш тяжкого перебігу пієлонефриту в катамнезі у дітей і схильності до хронізації процесу, а також з метою можливого прогнозування частих рецидивів пієлонефриту у дітей було проаналізовано характер і частоту фенотипових проявів НДСТ (табл. 3).

У дітей 1-ї групи фенотипові прояви порушень фібрилогенезу частіше за все відмічались у вигляді поєднаних аномалій розвитку: гіпермобільність суглобів спостерігалась у 9,6 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи,

Таблиця 3. Характер і частота фенотипових проявів НДСТ у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Групи дітей					
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)		3-тя (n=65)	
	n	%	n	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	48	52,0**	3	5,4	2	3,07
Астенічна тілобудова	54	59,0**	15	26,78*	8	12,3
Порушення зору	78	84,8**	18	32,14*	5	7,69
Арахнодактилія	21	22,8**	–	–	–	–
Деформація грудної клітки	39	42,4**	5	8,9*	3	4,62
Плоскостопість	24	26,09#	–	–	–	–
Сколіотична постава	48	52,17**	6	10,7*	3	4,62
Схильність до кровотеч	4	4,34**	–	–	–	–
Пупкова кила	9	9,78**	3	3,33*	–	–

Примітка. $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між даними дітей: * з пієлонефритом і групи контролю; # з різним перебігом пієлонефриту.

астенічна тілобудова – у 2,3 разу частіше, порушення зору – у 2,6 разу частіше, ніж у дітей 2-ї групи, деформація грудної клітки відмічалась у 42,4 % пацієнтів 1-ї групи, що в 4,8 разу перевищувало частоту цієї ознаки у дітей 2-ї групи (8,9 %) та дітей групи контролю (4,76 %), сколіотична постава відмічалась більш ніж у половини дітей 1-ї групи (52,17 %) та тільки у 10,7 % дітей 2-ї групи (у дітей групи контролю – 4,62 %), у 9,78 % дітей 1-ї групи відмічалась пупкова кила, тоді як у дітей 2-ї групи ця аномалія розвитку мала місце лише у 3,33 %. Фенотипові ознаки: арахнодактилія (22,8 %), плоскостопість (26,09 %), схильність до кровотеч (4,34 %) – відмічались лише у дітей 1-ї групи.

З метою верифікації діагнозу НДСТ у дитини, а також для вивчення процесів деградації колагену у дітей обох груп спостереження методом якісної реакції (за ступенем помутніння) було визначено рівень оксипроліну в сечі як показника зміненого метаболізму колагену в результаті порушення процесу фібрилогенезу. Результати визначення екскреції оксипроліну з добовою сечею в дітей з піелонефритом обох груп спостереження у порівнянні з даними здорових дітей подано в табл. 4.

При лабораторному дослідженні сечі у 97,0 % пацієнтів 1-ї групи виявлено наявність

вільного оксипроліну, що значно перевищувало вказані показники у дітей 2-ї групи (10 %) та дітей групи контролю (0,08 %) як за частотою, так і за середньоарифметичними даними (табл. 4).

Результати визначення рівня оксипроліну у сечі дітей з піелонефритом свідчать про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97,0 % обстежених дітей 1-ї групи, що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини у практично всіх дітей з хронічним рецидивуючим піелонефритом та підтверджує наявність у цих дітей НДСТ.

З метою пошуку вісцеральних маркерів НДСТ і вивчення можливої ролі НДСТ як причини більш тяжкого перебігу піелонефриту у дітей і схильності до хронізації процесу, було проаналізовано характер і частоту виявлення природжених аномалій розвитку сечовидільної системи (табл. 5).

У дітей 1-ї групи аномалії розвитку сечовидільної системи відмічались у 90,52 % пацієнтів, тоді як у дітей 2-ї групи – лише у 8,93 % випадків та зовсім не відмічались у дітей групи контролю. Серед аномалій сечовивідних шляхів найчастіше зустрічались уроджені піелоектазії (42,39 %) та подвоєння нирок і сечовивідних шляхів (11,96 %).

Таблиця 4. Вміст оксипроліну в сечі дітей з хронічним і гострим піелонефритом, у. о. ($M \pm m$)

Оксипролін в сечі (+)	Групи дітей		
	1-ша (n=92)	2-га (n=56)	3-тя (n=65)
$M \pm m$	0,70±0,02**	0,13±0,01**	0,06±0,01
q	0,97*	0,10	0,08

Примітка. $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між даними дітей: * з піелонефритом і групи контролю; # з різним перебігом піелонефриту.

Таблиця 5. Характер і частота ПВР ОСС та аномалій нирок у обстежених дітей

Виявлені ПВР ОСС та аномалії нирок	Групи дітей			
	1-ша (n=92)		2-га (n=56)	
	n	%	n	%
Одно- або двобічні піелоектазії	39	42,39#	3	5,36
Подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів	11	11,96#	2	3,57
Нефроптоз одно- або двобічний	9	9,78#	–	–
Міхурово-мисковий рефлюкс II–III ступеня	9	9,78#	–	–
Агенезія однієї нирки	6	6,52#	–	–
Полікістозна хвороба нирок, аутосомно-рецесивний тип успадкування	6	6,52#	–	–
Аневризми ниркових судин	2	3,57#	–	–

Примітки: 1. ПВР ОСС – природжені вади розвитку органів сечовидільної системи.

2. # $p < 0,01$; вірогідна різниця показника між групами дітей з різним перебігом піелонефриту.

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей з різним перебігом пієлонефриту, ми дійшли висновку, що НДСТ, яку було діагностовано у 97,0 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії без порушення функції нирок і тільки у 10,0 % дітей з гострим його перебігом, відіграє важливу роль у хронізації пієлонефриту у дітей, а діти з проявами НДСТ мають тяжчий перебіг захворювання з частими рецидивами, тому наявність ознак НДСТ є прогностично неблагополучною ознакою та предиктором більш тяжкого перебігу захворювання зі схильністю до частих рецидивів. Висока частота аномалій і природжених вад розвитку органів сечовидільної системи в дітей, в яких доведено наявність НДСТ, змушує змінити погляд на природжені вади розвитку органів сечовидільної системи не тільки як на прояв тератогенезу, а й як на вісцеральний маркер НДСТ. Це спонукає задуматись над необхідністю призначення нефропротекторної і метаболічної терапії, направленої на покращання обмінних процесів колагену, вже при перших епізодах виникнення пієлонефриту у дітей за наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Висновки

1. У дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом у стадії нестійкої ремісії без порушення функції нирок достовірно частіше, ніж у дітей з гострим нерцидивуючим пієлонефритом зі збереженою функцією нирок, відмічались фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини: гіпермобільність суглобів – у 9,6 разу частіше, астенична тілобудова – у 2,3 разу, порушення зору – у 2,6 разу, деформація грудної клітки – у 4,8 разу, сколіотична постава мала місце у 52,17 %, арахнодактилія та схильність до кровотеч – лише у дітей з рецидивуючим пієлонефритом (22,8 та 4,43 % відповідно).

2. Результати визначення рівня оксипроліну у сечі свідчать про посилення розпаду й екскрецію продуктів обміну колагену у 97,0 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом, що значно і достовірно перевищує рівень

виділення оксипроліну з сечею у дітей з гострим перебігом пієлонефриту (10,0 %) і вказує на виражене порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування пієлонефриту і підтверджує наявність у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

3. У 90,52 % дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом зі схильністю до частого рецидивування встановлено аномалії та природжені вади розвитку органів сечовидільної системи, тоді як у дітей з гострим пієлонефритом природжені вади спостерігались лише у 8,93 % пацієнтів. Серед аномалій розвитку сечовивідних шляхів найчастіше зустрічались пієлоектазії (42,39 %) та подвоєння нирок та сечовивідних шляхів (11,96 %).

4. Прямий зв'язок між частотою аномалій і природжених вад розвитку органів сечовидільної системи та високою екскрецією оксипроліну з сечею і значною частотою фенотипових проявів порушення фібрилогенезу у дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом вказує на природжені вади розвитку органів сечовидільної системи не тільки як на прояв тератогенезу, а й як на вісцеральні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини, яка й зумовлює тяжчий перебіг пієлонефриту у цих дітей.

5. Наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дитини відіграє важливу роль у процесі хронізації пієлонефриту, а діти з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини мають тяжчий перебіг захворювання з частими рецидивами в катамнезі. У зв'язку з цим наявність ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини є прогностично неблагополучною ознакою і предиктором більш тяжкого перебігу пієлонефриту у дітей, що диктує необхідність призначення метаболічної терапії, направленої на покращання обмінних процесів колагену, вже при перших епізодах виникнення захворювання за наявності клініко-лабораторних проявів даної супутньої патології.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної публікації.

Список літератури

1. Протирецидивна терапія хронічної інфекції сечової системи у дітей / О. В. Лавренчук, В. Е. Дряньська, І. В. Багдасарова, О. П. Петрина // Современная педиатрия. – № 4 (52). – 2013. – С. 157–161.

2. Особенности нефрологии детского возраста / А. Ф. Возианов, В. Г. Майданник, В. Г. Бедный, И. В. Багдасарова. – К. : Книга-плюс, 2002. – 348 с.
3. Класифікація хвороб сечової системи / М. Колесник, І. Дудар, І. Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2017. – № 4 (56). – С. 3–16.
4. Дисплазии соединительной ткани : [материалы симпозиума / под ред. Г. И. Нечаевой]. – Омск : ОПМА, 2002. – 168 с.
5. Назаренко Л. Г. Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду / Л. Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2010. – № 1. – С. 42–48.
6. Заремба Є. Х. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, Н. О. Рак // Acta Medica Leopoliensia. – 2015. – Т. XXI, № 2. – С. 14–18.
7. Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога / В. К. Казимирко, Л. М. Іваницька, А. Г. Дубкова [та ін.] // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 53 (3). – С. 96–100.
8. Тимочко-Волошин Р. До питання дисплазії сполучної тканини у дітей: засоби фізичної реабілітації / Р. Тимочко-Волошин, В. Мухін // Фізична активність, здоров'я і спорт. – 2014. – № 1 (15). – С. 46–53.
9. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування: [навчальний посібник] / О. В. Солейко, Н. А. Рикало, І. П. Осипенко, Л. П. Солейко. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 166 с.
10. Kuprienko N. V. Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children / N. V. Kuprienko, Z. V. Svetlova, N. N. Smirnova // The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 22–27. – DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.
11. Лук'яненко Н. С. Оцінка діагностичної цінності маркування тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з міхурно-мисковим рефлюксом / Н. С. Лук'яненко, К. А. Кенс, Н. А. Петрица // Здоров'я ребенка. – 2016. – № 6 (74). – С. 86–92.
12. Нестеренко З. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З. В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (5). – С. 17–23.
13. Осипенко І. П. Вісцеральні маркери дисплазії сполучної тканини у чоловіків з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана / І. П. Осипенко, О. В. Солейко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2 (36), ч. 2. – С. 78–81.
14. Филипенко П. С. Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани / П. С. Филипенко, Е. М. Драпеза, И. Н. Долгова, Ю. С. Малоокая // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 16–18.
15. Muller R. F. Emery's elements of medical genetics / R. F. Muller, I. D. Jong // Churchill Livingstone, 2001.
16. Макеева Н. І. Особливості метаболізму сполучної тканини в дітей з єдиною ниркою / Н. І. Макеева, Н. А. Підвальна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 4 (452). – С. 30–33.
17. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубуло-інтерстиціальним нефритом : Наказ МОЗ України від 03.11.08 № 627. – К., 2008. – 24 с. – Режим доступу : <http://babykrok.com.ua/upload/intext/pediatric/627.pdf>.
18. Beighton P. International nosology of heritable disorders of connective tissue / P. Beighton, A. Paere, B. Steinmann // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 77, № 2. – P. 31–37.
19. Юрьева Э. А. Диагностический справочник нефролога / Э. А. Юрьева, В. В. Длин. – М. : Оверлей, 2002. – 95 с.
20. Няньковський С. Л. Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології / С. Л. Няньковський, О. О. Добрик, М. Ю. Іськів // Современная педиатрия. – 2016. – № 1 (73). – С. 131–136.
21. Боровиков В. П. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

22. Шуляк О. В. Інфекції сечостатевого шляху: пієлонефрит / О. В. Шуляк // Український медичний часопис. – 2014. – № 4 (102). – С. 32–40.

23. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство / Гюнтер Шмидт ; [пер. с англ. ; под общ. ред. проф. А. В. Зубарева]. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 560 с.

References

1. Lavrenchuk O.V., Driianska V. Ye., Bahdasarova I.V., Petrina O.P. (2013). Protyretydyvna terapiia khronichnoi infektsii sechovoi systemy u ditei [Anti-relapse treatment of chronic urinary tract infection in children]. *Sovremennaia pediatriia – Modern Pediatrics*, № 4 (52), pp. 157–161 [in Ukrainian].

2. Vozianov O.F., Maidannik V.H., Biednyi V.H., Bahdasarova I.V. (2002). *Osobennosti nefrologii detskogo vozrasta [Features of childhood nephrology authors]*. Kiev: Knyha-plus, 348 p. [in Russian].

3. Kolesnik M., Dudar I., Stepanova I., Fomina S., Velichko M., Shifris I. et al. (2017). Klyasyfikatsiia khvorob sechovoi systemy [Classification of diseases of the urinary system]. *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, № 4 (56), pp. 3–16 [in Ukrainian].

4. Nechaieva H.I. (Eds.). (2002). *Displazii soiedinitelnoi tkani: Materialy simpoziuma [Connective tissue dysplasia. Proceeding of the Symposium]*. Omsk: OPMA, 168 p. [in Russian].

5. Nazarenko L.P. (2010). Dysplaziiia spoluchnoi tkanyny: rol v patolohii liudyny i problemakh hestatsiinoho periodu [Dysplasia of connecting work: the role of elimination and gestational problems]. *Zhinochyi likar – Women's Doctor*, № 1, pp. 42–48 [in Ukrainian].

6. Zarembo Ye.Kh., Rak N.O. (2015). Proiavy nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny z boku sertsevo-sudynnoi systemy u khvorykh na arterialnu hipertenziiu [The manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia on the part of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension]. *Acta Medica Leopoliensia*, vol. XXI, № 2, pp. 14–18 [in Ukrainian].

7. Kazymyrko V.K., Ivanytska L.M., Dubkova A.H., Silantieva T.S., Ivanova H.P., Poludnenko M.F. et al. (2013). Trudnoshchi diahnostyky nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny u praktytsi likaria-revmatoloha [Diagnostic difficulties in undifferentiated connective tissue dysplasia in rheumatologists clinical practice]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Rheumatology*, № 53 (3), pp. 96–100 [in Ukrainian].

8. Tymochko-Voloshyn R., Mukhin V. (2014). Do pytannia dysplazii spoluchnoi tkanyny u ditei: zasoby fizychnoi reabilitatsii [On the problem of connective tissue dysplasia in children: means of physical rehabilitation]. *Fizychna aktyvnist, zdorovia i sport – Physical Activity, Health and Sport*, № 1 (15), pp. 46–53 [in Ukrainian].

9. Soleiko O.V., Rykalo N.A., Osypenko I.P., Soleiko L.P. (2014). *Syndrom nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny: vid kontseptsii patohenezu do stratehii likuvannia. Navchalnyi posibnyk [The syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia: from the concept of pathogenesis to the treatment strategy. Tutorial]*. Vinnytsia: Nova Knyha, 166 p. [in Ukrainian].

10. Kuprienko N.B., Svetlova Z.V., Smirnova N.N. (2017). Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, vol. 24, № 1, pp. 22–27. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-1-22-27.

11. Lukianenko N.S., Kens K.A., Petritsa N.A. (2016). Otsinka diahnostychnoi tsinnosti markuvannia tkanynnoi hipoksii, membranodestruktsii ta nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny u ditei z mikhurno-myskovym refliuksom [Evaluating the diagnostic value of the tissue hypoxia, membrane destruction and undifferentiated connective tissue dysplasia markers in young children with vesicourethral reflux]. *Zdorovie rebenka – Child's Health*, № 6 (74), pp. 86–92. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.6.74.2016.82138> [in Ukrainian].

12. Nesterenko Z.V. (2012). Displaziiia soiedinitelnoi tkani – mediko-sotsialnyi fenomen XXI veka [Connective tissue dysplasia – medico-social phenomenon of the 21st century]. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik – Pain. Joints. Spine*, № 1 (5), pp. 17–23 [in Russian].

13. Osipenko I.P., Soleiko O.V. (2011). Vistseralni markery dysplazii spoluchnoi tkanyny u cholovikiv z idiopatychnym prolapsom mitralnogo klapana [Visceral markers of connective tissue dysplasia in men with idiopathic mitral valve prolapse]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, vol. 10, № 2 (36), path 2, p.78–81 [in Ukrainian].

14. Filipenko P.S., Drapeza Ye.M., Dolhova I.N., Malookaia Yu.S. (2004). Patolohiia vnutrennikh orhanov u lits molodoho vozrasta s sindromom displazii soiedinitelnoi tkani [Pathology of internal organs in young people with connective tissue dysplasia syndrome]. *Fundamentalnyie issledovaniia – Fundamental Research*, № 5, pp. 16–18 [in Russian].
15. Muller R.F., Jong I.D. (2001). *Emery's elements of medical genetics*. Churchill Livingstone.
16. Makeieva N.I., Pidvalna N.A. (2012). Osoblyvosti metabolizmu spoluchnoi tkanyny v ditei z yedynoiu nyrkoiu [Features of metabolism of connective tissue in children with a single kidney]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, № 4 (452), pp. 30–33 [in Ukrainian].
17. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03.11.08 № 627 «Pro zatverdzhennia protokolu likuvannia ditei z infektsiamy sechovoi systemy i tubulo-interstytialnym nefrytom» [The Order of the Ministry of Health of Ukraine of November 3, 2008 № 627 «About approving the protocol of treatment children with infections of the urinary system and tubulo-interstitial nephritis»]. (2008). Kiev, 24 p. Retrieved from <http://babykrok.com.ua/upload/intext/pediatric/627.pdf> [in Ukrainian].
18. Beighton P., Paepe A., Steinmann B. (1998). International nosology of heritable disorders of connective tissue. *Am. J. Med. Genet.*, vol. 77, № 2, pp. 31–37. PMID: 3287925. DOI: 10.1002/ajmg.1320290316.
19. Yurieva E.A., Dlin V.V. (2002). *Diahnosticheskii spravochnik nefroloha [Diagnostic guide for nephrologist]*. Moscow: Overley, 95 p. [in Russian].
20. Niankovskii S.L., Dobryk O.O., Iskiv M.Yu. (2016). Metabolichna terapiia ta rol u kompleksnomu likuvanni dysplazii spoluchnoi tkanyny u dytiachii nefrolohii [Metabolic therapy and its role in the complex treatment of connective tissue dysplasia in Pediatric Nephrology]. *Sovremennaia pediatria – Modern Pediatrics*, № 1 (73), pp. 131–136. DOI: 10.15574/SP.2016.73.131 [in Ukrainian].
21. Borovikov V. *Statistika: iskusstvo analiza dannykh na kompiutere. Dlia professionalov [Statistics: The art of data analysis on a computer. For Professionals]*. St. Petersburg: Piter, 656 p. [in Russian].
22. Shuliak O.V. (2014). Infektsii sechostatevykh shliakhiv: pielonefryt [Genito-urinary tract infections: pyelonephritis]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, № 4 (102), pp. 32–40 [in Ukrainian].
23. Schmidt G. (2009). *Ultrazvukovaia diahnostika. Prakticheskoe rukovodstvo [Ultrasound diagnosis. Practical guidance]*. A. Zubarev (Ed.). (translation from English). Moscow: MEDpress-inform, 560 p. [in Russian].

Н.С. Лукьяненко, М.Ю. Иськив, К.А. Кенс

МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ФИБРИЛОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

Проанализирована роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), в том числе врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы как висцеральных маркеров нарушения фибриллогенеза, в хронизации пиелонефрита у детей. Обследовано 148 детей с пиелонефритом от 3 до 18 лет: 92 ребенка с хроническим рецидивирующим пиелонефритом в стадии нестойкой ремиссии с сохраненной функцией почек (ХрРПн), в анамнезе которых в течение 2 лет диагностировали 3 эпизода рецидива пиелонефрита и более; 56 детей с острым пиелонефритом в стадии стойкой ремиссии с сохраненной функцией почек (ГПн), у которых на протяжении 2 лет не отмечалось рецидивов заболевания. Контрольную группу составили 65 соматически здоровых детей того же возраста. Всем детям проводили рутинное комплексное клинико-лабораторное обследование и устанавливали клинико-лабораторные маркеры нарушения фибриллогенеза (фенотипические признаки НДСТ) и экскрецию оксипролина с мочой. Показано, что у детей с хроническим рецидивирующим течением пиелонефрита достоверно чаще, чем у детей с острым нерцидивирующим пиелонефритом, отмечались фенотипические признаки НДСТ. Определен уровень оксипролина в моче и установлено усиление распада и выведение продуктов обмена коллагена в детском организме у 97,0 % детей с хроническим пиелонефритом, что значительно превышает уровень выделения оксипролина с мочой у детей с острым течением пиелонефрита (10,0 %), указывает на выраженное нарушение катаболизма коллагена у детей, склонных к рецидивам пиелонефрита, и подтверждает наличие у них НДСТ. Врожденные пороки развития мочевыделительной системы диагностированы у 90,52 % пациентов с ХрРПн и только у 8,93 % пациентов с острым нерцидивирующим пиелонефритом. Среди аномалий развития мочевыделительной систе-

мы чаще всего встречались одно- или двусторонние пиелоктазии (в 42,39 %), удвоение почек и мочевыводящих путей (11,96 %), с одинаковой частотой (9,78 %) – нефроптоз одно- или двусторонний и пузыре-лоханочный рефлюкс II–III степени. Лабораторно доказанное наличие НДСТ у детей с ХрРПн позволяет рассматривать диагностированные у них врожденные пороки развития мочевыделительной системы как висцеральные маркеры НДСТ. Подтверждена негативная роль НДСТ в течении пиелонефрита у детей. Доказано, что НДСТ у детей с пиелонефритом проявляется не только фенотипическими признаками, но и висцеральными, такими как врожденные пороки развития мочевыделительной системы, что приводит к хронизации процесса с частыми рецидивами.

Ключевые слова: дети, нарушения фибриллогенеза, дисплазия соединительной ткани, клинико-лабораторные маркеры, оксипролин, коллаген, пиелонефрит.

N.S. Lukyanenko, M.Yu. Iskiv, K.A. Kens

MARKERS OF FIBRYLOGENESIS DISORDER IN CHILDREN WITH VARIOUS VARIATION OF PYELONEPHRITIS COURSE

The frequency of birth defects in the development of organs of the urinary system, as a visceral marker of violation of the fibrillogenesis, was analyzed in children with different variants of pyelonephritis. 148 children with pyelonephritis from 3 to 18 years were examined: 92 children with pyelonephritis, in which catamnesis was diagnosed 3 or more episodes of recurrence of pyelonephritis in 2 years; 56 children with pyelonephritis, in which for 2 years no relapse of the disease was noted. The control group consisted of 65 somatically healthy children of the same age. All children had a routine comprehensive clinical and laboratory examination and clinical and laboratory markers of fibrillogenic disorder (phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, UCTD), excretion of oxyproline with urine were established. It is shown, that in children with recurrent pyelonephritis, compared with the data of children with acute non-recurrent pyelonephritis, phenotypic signs of UCTD were significantly more marked. Determination of the level of oxyproline in urine indicates an increase in the decomposition and excretion of collagen metabolism products in a child's body in 97,0 % of children with chronic pyelonephritis, which significantly exceeds the level of excretion of oxyproline in urine in children with acute pyelonephritis (10,0 %) and indicates marked disturbance of catabolism of collagen in children prone to recurrence of pyelonephritis and confirms the presence of UCTD in them. In 90,52 % of patients with recurrent pyelonephritis, the presence of congenital abnormalities in the urinary tract system was diagnosed, whereas in children with acute pyelonephritis they were diagnosed only in 8,93 % of patients. Among the anomalies of urinary tract development, pyeloectasia (42,39 %) and duplication of kidneys and urinary tract (11,96 %) were most commonly encountered. Laboratory proved the presence of UCTD in children with recurrent pyelonephritis can be seen diagnosed in them BD US as visceral markers of UCTD. The negative role of UCTD in the course of pyelonephritis in children has been confirmed. It has been shown that UCTD in children with pyelonephritis is manifested not only by phenotypic features, but also by visceral, such as BD US, which leads to the chronization of the process with frequent relapses.

Keywords: children, violations of fibrillogenesis, dysplasia of a connective tissue, clinical and laboratory markers, oxiprolin, collagen, pyelonephritis.

Надійшла 11.03.17

Відомості про авторів

Лук'яненко Наталія Сергіївна – доктор медичних наук, завідувач відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», професор кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»;

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Тел.: +38(067)943-88-34.

Факс: +38(032)275-38-44.

E-mail: nslukyanenko@gmail.com.

<http://orcid.org/0000-0003-4847-1488>.

Іськів Мар'яна Юріївна – аспірант відділення епідеміології вродженої та спадкової патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Адреса: 79008, м. Львів, вул. Лисенка, 31а, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Тел.: +38(096)139-49-80.

Факс: +38(032)275-38-44.

E-mail: iskivmarjana20@gmail.com.

<http://orcid.org/0000-0002-7991-685X>.

Кенс Константин Андрійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Тел.: +38(097)466-98-99.

E-mail: konstantinkens@gmail.com.

<http://orcid.org/0000-0002-5613-3078>.

ХІРУРГІЯ

УДК 616.132-007.64-036.11-089:611.132

*Д.М. Бешлей**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»**Львівський серцево-судинний центр***ЕТІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ І ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ, ЩО СПРИЧИНЮЮТЬ
ВИНИКНЕННЯ ГОСТРИХ РОЗШАРОВУЮЧИХ АНЕВРИЗМ ТИПУ А**

У статті наведено хронологію вивчення аневризм і розшарування стінок аорти від Галена до сьогодення. Акцентовано увагу на етіології та патологічних станах, що спричинюють виникнення гострих розшаровуючих аневризм типу А у різних вікових групах. Проаналізовано, що у людей похилого віку передумовою виникнення аневризм вважається атеросклероз, а у людей молодого і працездатного віку основне місце посідає синдром Марфана та інші сполучнотканинні дисплазії, набуті вади серця ревматичного походження з постстенотичним розширенням і розшаруванням аорти, вроджена вада серця – двостулковий аортальний клапан, синдром Ехлера–Данлоу, Лойя–Дієтца, васкуліти.

Ключові слова: *аневризма аорти, тип А, етіологія, патогенез, атеросклероз.*

Гостра розшаровуюча аневризма аорти – це розрив внутрішньої стінки аорти з проникненням крові між стінками аорти (поміж інтиму, медію та адвентицію) з подальшим поздовжнім, як правило, гвинтоподібним, розшаруванням стінки аорти з переважанням процесу в дистальному або рідше у проксимальному (ретроградному) напрямку [1].

Гострі і хронічні захворювання аорти діагностувались і вивчались лікарями протягом багатьох століть. Такі патологічні стани аорти, як аневризма і розшарування стінок аорти, були описані ще за часів Галена. У подальшому спочатку Везалій у 1557 році, а потім Ніколс у 1732 році детально описали процес розшарування аорти. 25 жовтня 1760 року під час тренування раптово помер король Великої Британії Джордж II – і це перша задокументована у світі смерть унаслідок гострого розшарування аорти. У 1761 році Morgagni докладно повідомив про патологічні особливості пацієнта з розірваною аортою. У 1819 році Лае-

нек запровадив термін розшарування аневризми аорти. Однак справжнє розуміння патології аорти почалося з дисертації Shennan у 1934 році, у якій описано пенетруючу атеросклеротичну бляшку (виразку) грудної аорти. Його доповідь супроводжувалась першим успішним хірургічним лікуванням гострого розшарування аорти Майклом Де Бейки у 1955 році [2].

Відтоді наші знання щодо патологічних станів аорти значно збільшились і продовжують поповнюватись з поточних досліджень у патофізіології, технологічних досягнень у реальних режимах виявлення, а також із поліпшення лікувальних, хірургічних та ендovasкулярних можливостей. Клінічні бази даних, такі як Міжнародний реєстр гострого розшарування аорти (IRAD), найбільшого реєстру для гострих аортальних синдромів, також роблять величезний внесок у наші знання про гостру аортальну патологію [3, 4].

Етіологія розшарування різноманітна, проте у пацієнтів старшого віку головними є

© Д.М. Бешлей, 2017

два чинники, які спричинюють дегенерацію медії і виявляються дезорганізацією колагену, гладеньком'язових елементів та еластичних волокон, – артеріальна гіпертензія і вік. Артеріальну гіпертензію виявляють приблизно у 84 % пацієнтів з розшаровуючими аневризмами аорти. Провокуючими чинниками є гіпертонічний криз, інтенсивні фізичні навантаження, вагітність, травми грудної клітки, ятрогенні фактори. Якщо у людей похилого віку в етіології як аневризм, так і їхніх ускладнень переважає атеросклероз, то у людей молодого та працездатного віку переважають дещо інші чинники, серед яких основне місце посідає синдром Марфана та інші сполучнотканинні дисплазії, набуті вади серця ревматичного походження з постстенотичним розширенням і розшаруванням аорти, вроджена вада серця – двостулковий аортальний клапан, синдром Ехлера–Данлоу, Лойя–Дієтца, васкуліти.

За сучасними уявленнями, існують два варіанти механізмів утворення розшаровуючої аневризми: розриви або розтягування інтими аорти та розвиток інтрамуральної гематоми. Розрив інтими аорти виникає зазвичай у зв'язку з гіпертензією і/або дилатацією судини. Пульсуюча енергія крові розділяє шари аорти. Місцем утворення розриву інтими найчастіше є висхідна частина аорти, безпосередньо вище синусів Вальсальви: у 60 % випадків розрив міститься на випуклій поверхні висхідної аорти, в 30 % він розташований дистально щодо лівої підключичної артерії, в 10 % – у межах дуги аорти [5].

Синдром Марфана трапляється в досить значній кількості випадків розшарування аорти (6–9 %), частіше за все у відносно молодому віці з локалізацією розшарування у проксимальному відділі аорти. Спадковий дефект сполучної тканини характеризується патологією скелетно-м'язової системи (астенічна статура, арахнодактилія, деформація грудної клітки, кіфосколиоз, високе аркоподібне піднебіння), слабкістю очних зв'язок (іридодегенез – тремтіння кришталика внаслідок слабкості циннової зв'язки, підвивих кришталика, відшарування сітківки, короткозорість високого ступеня), а також серцево-судинними ускладненнями (дилатація кореня аорти, аортальна регургітація, аневризма аорти, пролапс мітрального клапана) [6].

Патологію аорти при синдромі Марфана реєструють у 65–100 % випадків. Найчастіше розширюється корінь аорти, причому навіть значна його дилатація перебігає безсимптомно, іноді відмічають біль за грудниною при фізичному навантаженні, пов'язаний з рефлексом із перерозтягнутої аортальної стінки. Достовірна діагностика дилатації кореня аорти можлива при проведенні ехокардіографії, а також комп'ютерної томографії органів грудної клітки з контрастуванням. Рентгенологічне дослідження малоінформативне через деформацію грудної клітки, що призводить до зміни позиції аорти і тіні серця відносно хребта. Саме при синдромі сполучнотканинної дисплазії, особливо при синдромі Марфана та марфаноподібному синдромі, який належить до синдрому недиференційованої сполучнотканинної дисплазії, дилатація аорти може відбуватись на рівні синусів Вальсальви або у висхідній частині, становлячи відповідно 56,9 і 63,6 %. Дилатація аорти на рівні синусів при вираженому патоморфологічному ураженні стінки і її витонченні призводить до формування аневризми синусів Вальсальви. При популяційному дослідженні встановлено, що частота аневризм у ділянці синусів Вальсальви становить 0,26 % і досягає при синдромі Марфана 15,0 %. Частіше за все ушкоджується правий коронарний синус – 69 %, зазвичай прориваючись у праве передсердя або правий шлуночок. Аневризма синуса Вальсальви до прориву не викликає гемодинамічних порушень і зазвичай є випадковою знахідкою при ехокардіографічному дослідженні. Некоронарний синус ушкоджується у 26 % і, як правило, проривається у праве передсердя. Лівий коронарний синус ушкоджується у 5 % випадків. Ехокардіографія дозволяє візуалізувати вибухання одного або декількох синусів у парастернальній проекції по короткій осі на рівні аортального клапана і турбулентний потік крові в тій камері, в яку відбувся прорив аневризми [7].

Разом з аневризмою синуса Вальсальви при синдромі Марфана можуть спостерігатись аневризми висхідної частини аорти, дуги, рідше – низхідної частини аорти і черевного відділу аорти. Ураження саме аорти при синдромі Марфана визначає прогноз і тяжкість захворювання в основній частині хворих. Серед дорослих пацієнтів прогноз для

життя є несприятливим. Летальний результат настає у половини хворих з істинним синдромом Марфана серед осіб чоловічої статі до 40-річного віку і серед жінок до 50-річного віку. Відмічено критичні періоди життя, в які існує високий ризик розриву аневризми – це вік від 15 до 18 років і від 40 до 45 років. Близько половини розшарувань аорти зустрічається у вагітних віком більше 40 років, частіше за все – у третьому триместрі, рідко – в ранній післяпологовий період. Причини розвитку розшарувань у цієї категорії пацієнтів до кінця не з'ясовані, значення надають збільшенню об'єму крові, серцевого викиду і підвищенню артеріального тиску. Особливо високий ризик розшарування аорти у жінок із синдромом Марфана під час вагітності. Іноді діагноз синдрому Марфана встановлюється після діагностики розшаровуючих аневризм у післяпологовий період.

Нині серед причин розшаровуючих аневризм аорти у пацієнтів працездатного віку (30–50 років) визначають синдром Гзеля–Ердгейма – розшарування аорти внаслідок її медіонекрозу без ознак атеросклеротичного ураження стінки судини. За даними літератури, за останні роки він став лідером серед нозологічних форм розшаровуючих аневризм у молодих людей, значно випередивши за кількістю випадків неспецифічний аортоартеріт і синдром Марфана. При цьому синдромі переважно уражається висхідна аорта. Етіологія синдрому Гзеля–Ердгейма остаточно не з'ясована. Патогістологічно при синдромі Гзеля–Ердгейма в середній оболонці визначаються численні відкладення кальційпозитивних речовин, множинні кистоподібні порожнини серед них – великі вогнища медіонекрозу, смугоподібні без'ядерні ділянки та виражені зміни еластичного каркасу: зони дисхромії еластичних волокон, лізису, набухання, розволокнення, фрагментації окремих еластичних мембран, в адвентиції – лімфогістіоцитарна інфільтрація. Завершується захворювання катастрофічним процесом – виникненням розшарування аорти. За результатами аутопсії виявлено такі характерні варіанти уражень аорти:

- тотальне ураження – розшарування аорти на всій її протяжності з утворенням справжнього та несправжнього каналів;

- локальне ураження – розшарування в межах одного відділу аорти, найчастіше – висхідного.

Розриви найчастіше локалізуються над аортальним клапаном, у дузі аорти і на 2–3 см дистальніше відходження рівня лівої підключичної артерії. Розшарування поширюється і на гілки аорти – коронарні, плечоголовний стовбур, сонні, аксиллярні, мезентеріальні, ниркові артерії та ін. Це спричиняє розвиток своєрідних клінічних симптомів – масок, зумовлених оклюзією просвіту артерії кров'ю, що проникла в її стінку, і подальшою ішемією органа. Внутрішня оболонка аорти макроскопічно в більшості випадків залишається гладенькою та блискучою [8].

Власне розрив інтими аорти найчастіше відбувається на тлі різкого підйому артеріального тиску під час фізичного чи емоційного навантаження. Проте можливе і спонтанне формування розшарування внаслідок впливу різних факторів, дефектів внутрішньої оболонки стінки аорти з подальшим проникненням потоку крові в дегенеративно змінений середній шар, а також із утворенням внутрішньостінкової гематоми.

Артеріальна гіпертензія і наявні у пацієнта особливості гемодинаміки на різних рівнях аорти призводять до розшарування стінки за наявності дегенеративних змін її середньої оболонки, м'язових, а також еластичних структур. Зазначені зміни можуть бути викликані найрізноманітнішими етіологічними факторами, такими як фіброзна дисплазія, атеросклероз, ідіопатичний медіонекроз, вроджений дефект еластичних структур (синдром Марфана), різні гормональні зміни еластичних структур, викликані останнім триместром вагітності [9].

У структурі аорти існують три найбільш уразливі сегменти: корінь, перешийок та перехід грудного відділу аорти в черевний. Навантаження даних зон унаслідок особливостей гемодинаміки, а також хронічна травматизація цих ділянок призводять до прогресування дегенеративних процесів середньої оболонки аорти. Відомі деякі особливості кровотоку в ділянці висхідної частини аорти, а також у початковому відділі низхідної частини аорти: швидкість кровотоку і характер пульсової хвилі – найбільш часті гемодина-

мічні параметри, що визначають особливості розриву внутрішньої стінки аорти у вказаних відділах. Слід зазначити, що сам по собі гідравлічний удар у стінку аорти призводить лише до формування внутрішньостінкової гематоми. Подальший розвиток розшарування обумовлюється наявністю патологічного процесу в середній оболонці аорти. Виділяють три головні ознаки: розшарування стінки аорти; розвиток великої інтрамуральної гематоми; компресію гірл судин (динамічну ішемію), а також відрив гілок аорти (найчастіше – інтими з подальшим її загортанням та тромбуванням просвіту), які здійснюють кровопостачання життєво важливих органів (міокарда, головного або спинного мозку, нирок, кишечника) з розвитком їхньої подальшої ішемії [10].

Окремо спонтанне розшарування стінки аорти навіть за відсутності істотної кровотрати супроводжується вираженим больовим синдромом. Прогресування гематоми на рівні висхідної частини аорти, а також її кореня веде за собою ймовірну компресію коронарних артерій, вихідного відділу лівого шлуночка серця, що призводить до гострої коронарної недостатності. Окрім цього у 50–60 % випадків звужується істинний просвіт аорти, утворюючи тим самим своєрідний проксимальний коарктаційний синдром з істотним постнавантаженням на лівий шлуночок. Всі перелічені процеси призводять до збільшення розмірів гематоми, обтяжуючи подальший процес розшарування аорти. Внаслідок цього формується перехід на дугу, низхідну грудну частину аорти зі здавленням або відривом її гілок, міжреберних артерій, гілок черевного відділу аорти. Симптоматика характеризується розташуванням первинного розриву інтими аорти і протяжністю процесу розшарування.

У сучасній літературі досить часто зустрічається термін «гострий аортальний синдром». Станом на сьогодні цей термін визначає три основні поняття: власне розрив аорти, гостре розшарування аорти та пенетруючу атеросклеротичну виразку аорти з формуванням інтрамуральної гематоми. Серед гострих патологічних процесів аорти її розшарування є найбільш частим ускладненням. Воно виявляється у 2–3 рази частіше, ніж розрив аневризми черевного відділу аорти. За статистичними даними, розшарування аорти зустрічається у 1 з 10 000 госпіталізованих пацієнтів. Значна

частина хворих помирає вже на догоспітальному етапі. А в 11 % випадків розшаровуючі аневризми аорти є безпосередньою причиною раптової смерті [11].

Розшарування аорти не є рідкісним захворюванням: в середньому зустрічається 5–10 випадків на 1 млн населення на рік; у 0,2–0,8 % випадків є спонтанними знахідками на аутопсіях. Співвідношення між чоловіками та жінками із розшаруванням аорти становить як 2,5 до 3. Дана патологія найбільш часто зустрічається у 5–6-й декаді віку пацієнтів.

Процес розшарування має чотири варіанти:

1-й – розшарування закінчується сліпим мішком вище діафрагми;

2-й – розшарування закінчується сліпим мішком у дистальних відділах черевної частини аорти;

3-й – розшарування в організмі людини спрямоване не тільки дистально, а і поширюється ретроградно на дугу і висхідну частину аорти, закінчуючись сліпими мішками;

4-й – розшарування аорти простягається на черевну частину аорти з розвитком дистальної фенестрації.

За результатами патологоанатомічних розтинів виявляють значне переважання розшаровуючих аневризм I–II типу (у 80 % випадків). Основною причиною розшарування стінки аорти є артеріальна гіпертензія, тому що у 84 % хворих в анамнезі відмічається збільшення артеріального тиску.

Особливу вагу гострому розшаруванню аорти надає те, що летальність при даній патології сягає 20–50 % протягом перших 24–48 годин від моменту появи перших симптомів. Летальність має тенденцію до зростання на 1 % щогодини. Протягом перших двох тижнів від моменту виникнення розшарування летальність становить близько 75 %, а протягом перших трьох місяців збільшується до 90 %.

До етіологічних факторів, що спричинюють виникнення розшарування аорти, слід відносити артеріальну гіпертензію, дегенеративні захворювання медії аорти, генетично зумовлені хвороби, деякі вроджені вади серця та магістральних судин, атеросклероз, неспецифічні запальні захворювання аорти, травматичні пошкодження стінок аорти, ятрогенні фактори, зловживання деякими ліками та вагітність [12, 13].

Найбільш частими і драматичними ускладненнями гострого розшарування аорти є виникнення гемоперикарда з розвитком тампонади серця, синдромом малого серцевого викиду, гостра динамічна недостатність аортального клапана, а також мальперфузійні синдроми, що можуть включати в себе гостре недокрів'я всіх органів і систем, особливе значення мають життєво важливі органи, такі як міокардіальна (коронарна), церебральна, вісцеральна, спінальна та мезентеріальна ішемія.

Крім того, слід зазначити, що гостре розшарування аорти може маскуватись низкою гострих патологічних станів і захворювань, а відповідно, його завжди слід диференціювати з гострим коронарним синдромом, гострим інфарктом міокарда, гострою недостатністю аортального клапана, справжньою аневризмою аорти, пухлинними процесами у середостінні, перикардитом, гострою тромбоемболією легеневих артерій, гострим порушенням мозкового кровотоку, гострою ішемією кінцівок [14]. Саме розвиток таких грізних ускладнень при гострому розшаруванні аорти і висока летальність у перші 24–48 годин від моменту виникнення захворювання зали-

шають дуже малий ліміт часу для точної своєчасної діагностики, швидкої та адекватної медикаментозної терапії та вчасного транспортування пацієнта до кардіохірургічних клінік, де можуть виконати хірургічне лікування даної патології.

Станом на сьогодні надзвичайно актуальним питанням є вибір оптимального хірургічного способу лікування (інакше кажучи, вибір оптимальної операції для даного пацієнта) залежно від різних анатомічних варіантів розшарування (додаткові розриви інтими на дузі аорти, розриви синусів Вальсальви, поширення розшарування на вічка коронарних артерій, патологія стулок аортального клапана, анулоаортальна ектазія), стану пацієнта (кардіогенний шок, тампонада серця, мальперфузійні синдроми, вік пацієнта), а також досвід і рівень хірургічної команди, що оперує конкретного пацієнта. Слід зазначити, що в основі хірургії гострого розшарування аорти завжди треба керуватись принципом, який висловив відомий кардіохірург сучасності Malakh Shrestha: «Ти маєш зробити все, щоб на даний час врятувати життя пацієнта. Усі способи підходять та можуть бути застосовані».

Список літератури

1. *Bossone E.* Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update / E. Bossone, T. M. LaBounty, K. A. Eagle // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 39 (9). – P. 739–749.
2. *Crawford M. H.* Accurately diagnosing aortic dissection / M. H. Crawford // *Clinical Cardiology Alert*. – 2017. – Mar. 1. – Vol. 37 (3).
3. Cocaine-related aortic dissection in perspective / K. A. Eagle, E. M. Isselbacher, R.W. DeSanctis, International Registry for Aortic Dissection (IRAD) Investigators // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105 (13). – P. 1529–1530.
4. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease / P. G. Hagan, C. A. Nienaber, E. M. Isselbacher [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Feb. 16. – Vol. 283 (7). – P. 897–903.
5. *Isselbacher E. M.* Epidemiology of thoracic aortic aneurysms, aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic ulcers / E. M. Isselbacher // *Aortic dissection and related syndromes* / ed. by R. Balida, C. Nienaber, E. M. Isselbacher, K. A. Eagle. – Boston : Springer, 2007. – P. 3–15.
6. Characterization of the inflammatory cells in ascending thoracic aortic aneurysms in patients with Marfan syndrome, familial thoracic aortic aneurysms, and sporadic aneurysms / R. He, D. C. Guo, W. Sun [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Oct. 1. – Vol. 136 (4). – P. 922–929.
7. Observational study of mortality risk stratification by ischemic presentation in patients with acute type A aortic dissection: the Penn classification / J. G. Augoustides, A. Geirsson, W. Y. Szeto [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2009. – Feb. – Vol. 6 (2). – P. 140.
8. Ehlers–Danlos syndromes: revised nosology / P. Beighton, A. De Paepe, B. Steinmann [et al.] // *Amer. J. Med. Genet.* – 1998. – Apr. – Vol. 77 (1). – P. 31–37.

9. Gawinecka J. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis / J. Gawinecka, F. Schönraht, A. von Eckardstein // Swiss. Med. Weekly. – 2017. – Vol. 147. – w14489.

10. False lumen patency as a predictor of late outcome in aortic dissection / Y. Bernard, H. Zimmermann, S. Chocron [et al.] // Amer. J. of Cardiology. – 2001. – Jun. 15. – Vol. 87 (12). – P. 1378–1382.

11. Mortality in patients with acute aortic dissection type A: analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA) / L. O. Conzelmann, E. Weigang, U. Mehlhorn [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2016. – Vol. 49 (2). – E44–52. – DOI: 10/1093/ejcts/ezv356.

12. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture / W. D. Clouse, J. W. Hallett, H. V. Schaff [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2004. – Feb. 1. – Vol. 79, № 2. – P. 176–180.

13. Coady M. A. Pathologic variants of thoracic aortic dissections: penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas / M. A. Coady, J. A. Rizzo, J. A. Elefteriades // Cardiology Clinics. – 1999. – Nov. 1. – Vol. 17 (4). – P. 637–657.

14. Neurological symptoms in type A aortic dissections / C. Gaul, W. Dietrich, I. Friedrich [et al.] // Stroke. – 2007. – Feb. 1. – Vol. 38 (2). – P. 292–297.

Д.М. Бешлей

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПРИВОДЯЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ОСТРЫХ РАССЛАИВАЮЩИХ АНЕВРИЗМ АОРТЫ ТИПА А

В статье приведены хронология изучения аневризм и расслоения стенок аорты от Галена до современности. Акцентировано внимание на этиологии и патологических состояниях, приводящих к возникновению острых расслаивающих аневризм типа А в разных возрастных группах. Проанализировано, что у пожилых людей предпосылкой возникновения аневризм считается атеросклероз, а у людей молодого и трудоспособного возраста основное место занимает синдром Марфана и другие соединительнотканые дисплазии, приобретенные пороки сердца ревматического происхождения с постстенотическим расширением и расслоением аорты, врожденный порок сердца – двустворчатый аортальный клапан, синдром Ехлера–Данлоу, Лойя–Диетца, васкулит.

Ключевые слова: аневризма аорты, тип А, этиология, патогенез, атеросклероз.

D.M. Beshley

ETIOLOGICAL FACTORS AND PATHOLOGICAL CONDITIONS CONTRIBUTING TO THE OCCURRENCE OF ACUTE AORTIC DISSECTION TYPE A

The article presents the chronology of studying the acute aortic dissection from Galen to the present. The emphasis is on the etiology and pathological conditions that contribute to the occurrence of acute aortic dissection type A in different age groups. It has been analyzed, that atherosclerosis is considered as a precondition for elderly people, and Marfan's syndrome and other connective tissue dysplasia, acquired heart disease with rheumatic origin with poststenogenic enlargement and aortic dissection are the main ones, the congenital heart defect is bivalve aortic valve, Ehler–Danlow syndrome, Loya–Dietz syndrome, vasculitis are in young people.

Keywords: aortic dissection, acute aortic dissection type A, etiology, pathogenesis, atherosclerosis.

Надійшла 05.09.17

Відомості про автора

Бешлей Дмитро Миронович – лікар – серцево-судинний хірург кардіохірургічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, аспірант кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Адреса: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

79010, м. Львів, вул. Чернігівська, 7, КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

Тел.: +38(063)228-86-25.

E-mail: dbeshley@ukr.net.

УДК 616.33-006.6:577.121

С.В. Вьун, В.В. Макаров, В.В. Цодиков, Л.Г. Тарасенко

Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ПИЩЕВОДНО-ТОНКОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Проанализированы результаты применения различных способов наложения эзофагоэнтероанастомозов у 157 пациентов. Установлено, что лучшие результаты получены при формировании эзофагоэнтероанастомозов по предложенной нами методике путем использования подкрепляющих серо-серозных швов. В случаях использования подкрепляющих швов посевы из брюшной полости стерильны с 5-х суток после операции и после на всем протяжении исследования. При формировании анастомоза без таковых швов брюшная полость начинает «очищаться» от микрофлоры только к 7-м суткам. Внедрение методики формирования анастомоза с использованием подкрепляющих швов позволяет снизить количество послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза с 13,2 до 6,7 %, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, хирургическое лечение, эзофагоэнтероанастомоз.

Введение

Тревожной тенденцией конца XX – начала XXI века является резкий рост удельного веса рака желудка с переходом на пищевод [1–3]. При этом, по данным многих онкологов, опухоли проксимальной локализации занимают почти половину в структуре рака желудка и имеют значительно худший прогноз, нежели рак тела желудка и выходного отдела [4, 5].

Между тем выбор доступа при операциях по поводу рака проксимального отдела желудка до сих пор определяется главным образом традициями отдельных хирургических клиник. Продолжаются исследования, касающиеся надежности, функциональности и простоты исполнения пищеводного анастомоза.

Несмотря на постоянное совершенствование техники хирургических вмешательств и развитие их анестезиологического обеспечения, результаты операций гастрэктомии и резекции кардиального отдела желудка не могут пока удовлетворить хирургов [3, 6].

Микробная (биологическая) проницаемость является объективным показателем качества хирургического шва. В исследованиях [7] показано, что разные виды швов при

наложении желудочно-кишечных, межкишечных и билиодигестивных анастомозов, будучи физически герметичными, все же проницаемы для микробной флоры. Установлено, что во время операции брюшная полость инфицируется, а в течение последующих двух часов полностью очищается от попавшей в нее микрофлоры. В течение 6–8 часов она остается стерильной, после чего начинается повторное обсеменение брюшной полости, но уже за счет проникновения бактерий через физически герметичный шов.

Степень проницаемости микрофлоры зависит от вида шовного материала, способа наложения швов, их рядности, свойств анастомозируемых органов, выраженности нарушения микроциркуляции в области соустья. В доступной литературе мы не нашли описания микробной проницаемости пищеводно-тонкокишечного анастомоза, сформированного внутри брюшной полости, поэтому изучили частоту и степень инфицирования брюшной полости одновременно.

Цель настоящей работы – снизить количество послеоперационных осложнений у больных раком проксимального отдела желудка

© С.В. Вьун, В.В. Макаров, В.В. Цодиков, Л.Г. Тарасенко, 2017

ка путем усовершенствования методики наложения эзофагоэнтероанастомозов.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 157 пациентов с раком проксимального отдела и/или средней трети желудка, среди которых было 112 мужчин и 45 женщин в возрасте от 53 до 67 лет, средний возраст – (62,3±9,7) года. Обследованные пациенты были разделены на две группы – сравнения и основную. В группу сравнения вошли 83 больных, оперированных на пищеводе и желудке с наложением эзофагоэнтероанастомозов. Группа служила объектом формирования и изучения факторов риска, характеризующих анастомозы или отражающихся на заживлении указанных соустьев. Данная группа включала 72 (86,8 %) больных с благоприятным течением в послеоперационном периоде и 11 (13,2 %) больных, послеоперационный период которых был осложнен несостоятельностью анастомозов.

Кроме того, в этой группе определяли факторы заживления анастомозов и по соотношению их частоты у лиц с осложненным и неосложненным послеоперационным периодом находили удельный вес фактора в возникновении осложнения.

Вторая группа – основная – включала наблюдения у 74 больных, которым проводили лечение с учетом факторов риска, а также выполняли эзофагоэнтероанастомоз по предложенной нами методике.

Критерии включения в группу следующие: больные с верифицированным раком верхней и средней трети желудка стадии IIa и IIb, без тяжелых сопутствующих патологий в стадии компенсации или субкомпенсации. Критериями исключения были: сопутствующая патология в стадии декомпенсации, рак нижней трети желудка и/или I, III и IV стадий.

Операции выполняли из абдоминального доступа с сагиттальной диафрагмотомией по А.Г. Савиных [4]. Все этапы мобилизации и поуровневое пересечение пищевода и двенадцатиперстной кишки выполняли по общепринятой методике. Двенадцатиперстную кишку ниже привратника прошивали аппаратом УО-40, пересекали, а механический шов культи кишки погружали в кисетный. Пищевод в зависимости от толщины его стенок пересекали следующими способами. Если стенки не утолщены, то на пищевод на

уровне резекции накладывали Г-образный зажим и пересекали пищевод ниже зажима. После снятия зажима оставался участок раздавленной ткани шириной 3 мм, в котором имелся эффект «склеивания» всех слоев стенки культи пищевода, что облегчало наложение кисетного шва через все его слои, а также позволяло избежать кровотечения из культи пищевода. Если имела место гипертрофия стенок пищевода, то на уровне резекции пищевода циркулярно скальпелем рассекали мышечный слой до подслизистого. Мышечный слой смещался кверху, и Г-образный зажим накладывали на слизисто-подслизистый слой, на который после снятия зажима накладывали кисетный шов.

Для анастомозирования с пищеводом формировали петлю тощей кишки. Мобилизацию кишки проводили следующим образом. Если брыжейка кишки достаточно длинная, то ее рассекали между первой и второй тонкокишечными артериями от стенки кишки до корня брыжейки с перевязкой и пересечением сосудистых аркад между тонкокишечными артериями. Но чаще всего для формирования петли тощей кишки достаточной длины приходилось пересекать одну, в основном вторую, тонкокишечную артерию. Далее тощую кишку в месте предполагаемого ее пересечения пришивали аппаратом УО-40, под аппаратом на кишку накладывали прямой зажим Кохера, после чего кишку между аппаратом и зажимом пересекали. Механический скрепочный шов на кишке погружали в два полукисетных шва с отдельными узловыми швами между ними. Конец второй культи кишки, зажатой в зажиме, освобождали от брыжейки, перевязывая прямые кишечные сосуды с таким расчетом, чтобы для пищеводного анастомоза был скелетирован участок длиной 2 см. Конец кишки, подготовленный к наложению анастомоза с пищеводом, перемещали через «окно» брыжейки поперечно-ободочной кишки кверху, после чего на край культи пищевода и пересеченной отводящей петли тонкой кишки накладывали кисетные швы. Анастомоз укрепляли отдельными узловыми серо-серозными швами, которые обеспечивали дополнительную герметичность и прочность соединения.

Исследование бактериологической обсемененности и проницаемости швов проводили путем забора смывов из брюшной полости

с последующим расчетом бактериальной обсемененности по J.C. Gould [7]. Забор материала осуществляли во время операции сразу после окончания формирования анастомоза и на 1-е, 2-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки после операции. Исследование проводили следующим образом. Ватным тампоном брали мазок отделяемого из брюшной полости, помещали материал в пробирку с 1 мл транспортной питательной среды. Тампон с материалом в бактериологической лаборатории переносили в пробирку, содержащую 1 мл стерильного физиологического раствора, и выдерживали при комнатной температуре 10 минут. Затем тампон отжимали о стенку пробирки и удаляли. Стерильной бактериологической петлей диаметром 3 мм брали жидкость из пробирки и высевали по J.C. Gould [7] на 5 % кровяной агар и среду Сабуро и Эндо, разлитые в чашки Петри. Посевы помещали в термостат ТС-80 при температуре 37 °С. После суточной инкубации подсчитывали количество выросших колоний микроорганизмов, что соответствовало интенсивности обсеменения материала на тампоне.

Результаты и их обсуждение

Интенсивность проникновения микроорганизмов в брюшную полость со временем нарастает и достигает максимума на 2-е–3-и сутки. Через 3–7 суток после операции она значительно сокращается или полностью исчезает, за исключением тех случаев, когда развивается перитонит.

При посеве отделяемого из брюшной полости наиболее часто высевались следующие микроорганизмы: *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Bacteroides*.

Рост микрофлоры при посеве материала, взятого во время операции из брюшной по-

лости при ручном способе формирования анастомоза, выявлен во всех наблюдениях. Микрофлора в брюшной полости обнаруживается независимо от способа формирования анастомоза (таблица).

При изучении частоты инфицирования брюшной полости в различные сроки исследования в зависимости от способа шва было выявлено, что полость инфицирована в 100 % наблюдений на 1-е, 2-е и 3-и сутки после операции и только с 5-х суток после операции частота инфицирования уменьшается. На протяжении исследования происходит рост микрофлоры, однако при использовании подкрепляющих швов независимо от вида формирования анастомоза брюшная полость становится стерильной на 5-е сутки послеоперационного периода.

Были изучены количественные показатели степени инфицирования брюшной полости в зависимости от способов формирования анастомозов и сроков исследования. Так, среднее микробное число при посеве материала из брюшной полости на смывах, взятых во время операции, при ручном и аппаратном способах формирования анастомозов в наблюдаемых группах составило от $7,8 \cdot 10^3$ до $9,1 \cdot 10^3$ на 1 мл соответственно, что свидетельствует об отсутствии разницы в степени инфицирования брюшной полости при различных способах формирования анастомоза (критерий Стьюдента: $t=0,66$; $p>0,05$).

Обсемененность брюшной полости увеличивается в течение первых трех суток после операции как при ручном, так и при аппаратном способе формирования анастомозов. Но без использования подкрепляющих швов инфицирование брюшной полости происходит в большей степени, чем при их применении.

Обсемененность брюшной полости микроорганизмами в зависимости от способа наложения анастомоза в динамике

Срок исследования	Среднее микробное число, $M \pm m (\times 10^3)$, при анастомозе			
	ручном		аппаратном	
	без подкрепляющего шва	с подкрепляющим швом	без подкрепляющего шва	с подкрепляющим швом
Во время операции	8,4	9,1	8,9	7,8
1-е сутки	5,4	6,2	5,7	4,9
2-е сутки	8,5	7,4	9,6	5,4
3-и сутки	79,5	12,3	67,4	9,5
5-е сутки	3,1	0	1,2	0
7-е сутки	1,2	0	0,9	0

Так, среднее микробное число на 3-и сутки после операции при ручном способе формирования эзофагоеюнального анастомоза составило $(79,5 \pm 13,5) \cdot 10^3$ и при аппаратном – $(67,4 \pm 9,3) \cdot 10^3$, т. е. увеличение в 9,4 и 7,6 раза количества высеваемой микрофлоры по сравнению с исходными (во время операции) данными. При использовании подкрепляющих швов (эзофагоеюнального анастомоза) это увеличение составило всего 1,5 и 1,2 раза: с $9,1 \cdot 10^3$ до $12,3 \cdot 10^3$ и с $7,8 \cdot 10^3$ до $9,5 \cdot 10^3$ на 1 мл соответственно.

В случаях использования подкрепляющих швов посевы из брюшной полости стерильны с 5-х суток после операции и после на всем протяжении эксперимента. При формировании анастомоза без таковых швов брюшная полость начинает «очищаться» от микрофлоры только к 7-м суткам. Внедрение методики формирования анастомоза с использованием подкрепляющих швов позволяет снизить количество послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза с 13,2 до 6,7 %, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

Список литературы

1. *Имянитов Е. Н.* Эпидемиология и биология рака желудка / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 1–7.
2. *Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial / K. Fujitani, H. K. Yang, J. Mizusawa [et al.] // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17. – P. 309–318.*
3. *Siegel R.* Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J. for Clinicians.* – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 11–30. – DOI: 10.3322/caac.21166.
4. *Бульнин В. В.* Компрессионные магнитные анастомозы в хирургии пищевода / В. В. Бульнин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 671–674.
5. *Population-based cancer survival in the United States: data, quality control, and statistical methods / C. Allemani, R. Harewood, C. J. Johnson [et al.] // Cancer. – 2017. – Vol. 123. – P. 4982–4993.*
6. *Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention / P. Karimi, F. Islami, S. Anandasabapathy [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23. – P. 700–713.*
7. *Gould J. C.* Quantity and quality in the diagnosis of urinary tract infections / J. C. Gould // *Brit. J. Urol.* – 1965. – Vol. 37. – P. 7–12.

References

1. *Imyanitov Ye.N.* (2009). Epidemiology and biology of stomach cancer. *Prakticheskaya onkologiya – Practical Oncology*, vol. 10, № 1, pp. 1–7 [in Russian].
2. *Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J., Kim Y.W., Terashima M., Han S.U. et al.* (2016). Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, vol. 17, pp. 309–318.
3. *Siegel R., Naishadham D., Jemal A.* (2013). Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. for Clinicians*, vol. 63, № 1, pp. 11–30. DOI: 10.3322/caac.21166.

4. Bulynin V.V. (2007). Kompresionnyie mahnitnyie anastomozy v khirurgii pishchevoda [Compression magnetic anastomoses in esophagus surgery]. *Sistemnyi analiz i upravleniie v biomeditsinskikh sistemakh – System Analysis and Management in Biomedical Systems*, vol. 6, № 3, pp. 671–674 [in Russian].

5. Allemani C., Harewood R., Johnson C.J., Carreira H., Spika D., Bonaventure A. et al. (2017). Population-based cancer survival in the United States: data, quality control, and statistical methods. *Cancer*, vol. 123, pp. 4982–4993.

6. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., Freedman N.D., Kamangar F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 23, pp. 700–713.

7. Gould J.C. (1965). Quantity and quality in the diagnosis of urinary tract infections. *Brit. J. Urol.*, vol. 37, pp. 7–12.

С.В. В'юн, В.В. Макаров, В.В. Цодіков, Л.Г. Тарасенко

ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ НЕСПРОМОЖНОСТІ СТРАВХІДНО-ТОНКОКИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ

Проаналізовано результати застосування різних способів накладення езофагоентероанастомозів у 157 пацієнтів. Установлено, що кращі результати отримано при формуванні езофагоентероанастомозів за запропонованою нами методикою шляхом використання підкріплюючих сіро-серозних швів. У випадках використання підкріплюючих швів посіви з черевної порожнини стерильні з 5-ї доби після операції і потім протягом усього дослідження. При формуванні анастомозу без таких швів черевна порожнина починає «очищатися» від мікрофлори тільки на 7-му добу. Запровадження методики формування анастомозу з використанням підкріплюючих швів дозволяє знизити кількість післяопераційних ускладнень у вигляді неспроможності анастомозу з 13,2 до 6,7 %, що позитивно впливає на якість життя пацієнтів.

Ключові слова: рак шлунка, хірургічне лікування, езофагоентероанастомоз.

S.V. Viun, V.V. Makarov, V.V. Tsodikov, L.G. Tarasenko

FEATURES OF THE PREVENTION OF INSOLVENCY ESOPHAGOENTEROANASTOMOSIS

The results of various methods of esophagoenteroanastomosis using in 157 patients were analyzed. It was established, that the best results were obtained in the formation of esophagoenteroanastomosis according to the method proposed by us by using reinforcing sero-serous sutures. In cases of using reinforcing sutures, cultures from the abdominal cavity are sterile from 5th day after the operation and further, throughout the study. When forming an anastomosis without such an abdominal cavity begins to «clean» from the microflora only by 7th day. This technique can reduce the number of postoperative complications in the form of anastomosis failure from 13.2 to 6.7 %, which positively affects on the quality of patients life.

Keywords: gastric cancer, surgical treatment, esophagoenteroanastomosis.

Надійшла 07.06.17

Відомості про авторів

В'юн Сергій Валерійович – аспірант кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Макаров Віталій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61018, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1.

Тел.: +38(067)951-83-82.

Цодіков Владислав Валентинович – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Тарасенко Людмила Григорівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(095)327-73-02.

E-mail: t-a-r-a-s-e-n-k-o@ukr.net.

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.5/.6+618.146-006]-079.4-091.8

*Е.А. Ключко**Харьковская медицинская академия последипломного образования***НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

За последнее десятилетие произошли значительные успехи в изучении патогенеза, клинического течения и лечения заболеваний шейки матки. Тем не менее рак шейки матки продолжает занимать одно из первых мест в мире среди всех злокачественных новообразований в женских половых органах. Цель нашей работы заключалась в поиске оптимальной схемы неоадьювантной химиолучевой терапии для местно-распространенного рака шейки матки. Изучены случаи лечения пациенток с гистологически подтвержденным раком шейки матки с использованием различных схем лучевой и химиолучевой терапии. Результаты нашего исследования комбинированного и комплексного лечения пациентов с местно-распространенным раком шейки матки свидетельствуют о преимуществах предлагаемой нами схемы неоадьювантной химиолучевой терапии, которая позволяет провести дальнейшее радикальное хирургическое лечение и значительно улучшает результаты 3-летней безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиолучевая терапия, прогноз.

Введение

Известно, что рак шейки матки (РШМ) в течение длительного времени имеет местное или местно-регионарное распространение [1]. У большей части больных уже при первичном обращении выявляют метастазы в регионарные лимфатические узлы. Частота таких метастазов при РШМ Ib стадии составляет 15–18 %, II стадии – 25–30 %, III стадии – 50–60 % [2]. Частота метастазирования в тазовые лимфатические узлы при РШМ Ib стадии варьирует от 35,0 до 45,8 % [3–5], в парааортальные лимфатические узлы – от 4,5 до 7,2 % [6, 7].

Забрюшинные лимфатические узлы по частоте отдаленного метастазирования занимают первое место, легкие – второе и кости и печень – третье [8]. Метастатическое поражение одновременно более 3 органов отмечено у 33,6 % пациенток [8]. По результатам исследований [9], метастазирование РШМ во влагалище встречается у 6 % больных, которые бы-

ли пролечены хирургическим, комбинированным или лучевым методами. При этом важным фактором прогноза развития заболевания является определение размера первичной опухоли [4, 10–12]. Доказано, что опухоли большого размера (> 4 см) чаще всего сопровождаются метастазами в лимфатические узлы и значительным снижением показателя выживаемости. Этой особенностью объясняется худшая выживаемость при стадии Ib2, чем при стадии IIa [11]. Пятилетняя выживаемость при опухоли размером не более 3 см³ составляет 96 %, более 3 см³ – 63 % [4].

В связи с неутешительными показателями выживаемости больных местно-распространенным РШМ в последние три десятилетия многими учеными в Европе [13–19] стала изучаться и активно внедряться в схему лечения химиотерапия. Сравнивались комбинации различных химиопрепаратов (гидроксимочевина, цисплатина, фторурацила, гем-

© Е.А. Ключко, 2017

цитабина и таксанов) в сочетании с различными вариантами лучевой терапии, однако показатели эффективности лечения и выживаемости были таковы, что целесообразным является дальнейшее изучение исследователями схем химиотерапии при РШМ [20].

Из-за высокого процента остаточной опухоли после комбинированного лечения, частоты возникновения регионарных и отдаленных метастазов, радиорезистентности опухоли необходимо добавлять химиотерапию в схему неоадьювантного лечения пациенток с диагнозом местно-распространенный РШМ. В связи с изложенным **целью нашей работы** был поиск оптимальной схемы неоадьювантной химиолучевой терапии РШМ.

Материал и методы

В онкогинекологическом отделении и отделении лучевой терапии Харьковского областного клинического онкологического центра в период с 2012 по 2016 год проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 136 пациенток с диагнозом местно-распространенный РШМ T_{2a}N₀M₀, T_{2a}N₁M₀, T_{2b}N₀M₀ и T_{2b}N₁M₀ стадий.

Все пациентки с диагнозом РШМ разделены на три группы методом временной рандомизации с учетом возраста, стадии процесса, гистологического варианта опухоли, формы роста, наличия сопутствующей патологии и факторов риска. Достоверно значимого различия в сравниваемых группах по перечисленным признакам не выявлено. В 1-ю группу вошли 44 пациентки, которым было проведено комплексное лечение с применением предоперационной лучевой терапии (30 Гр) с последующим проведением 1 курса неоадьювантной химиотерапии (паклитаксел + цисплатин); во 2-ю – 50 пациенток, которым была проведена лучевая терапия (30 Гр) на фоне химиорадиомодификации (цисплатин) с последующим хирургическим лечением; в 3-ю – 42 пациентки, которым на I этапе лечения проведен полный курс сочетанной лучевой терапии.

Всем пациенткам 1-й и 2-й групп на I этапе комплексного лечения проведена γ -терапия статическим методом с двух противоположных фигурных полей на аппарате «Рокус 1» (РФ). Суммарная очаговая доза (СОД) составляла 30 Гр, ритм облучения – 5 раз в неделю, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Гр. Размеры

полей облучения зависели от индивидуальных анатомических особенностей исследуемых больных, а топометрическую подготовку проводили по рентгеновским снимкам традиционным способом.

Пациенткам 1-й группы после лучевой терапии проводили 1 курс химиотерапии с использованием паклитаксела 135 мг/м² в комбинации с цисплатином 75 мг/м² системным способом введения. Режим инфузии – 1 сутки.

Больным 2-й группы на фоне предоперационной лучевой терапии проводили инфузию цисплатина 30 мг/м² внутривенно капельно как радиомодификатора за 4 часа до сеанса лучевой терапии. Кратность введения препарата – 1 раз в неделю.

Пациенткам 3-й группы проводили предоперационно лучевую терапию: внутриволостную (РОД – 10 Гр, 1-й и 8-й дни, СОД – 50 Гр) и γ -терапию (со 2-го по 5-й день, РОД – 4 Гр, СОД – 40–42 Гр).

На II этапе лечения больным всех групп с диагнозом местно-распространенный РШМ, которые участвовали в исследовании, выполнена радикальная пангистерэктомия по Вертейму. Интервал между неоадьювантной терапией и хирургическим лечением во всех группах составил 3 недели.

В послеоперационном периоде пациенткам 1-й и 2-й групп проведена лучевая терапия статическим методом, РОД – 2 Гр. При этом СОД при условии отсутствия морфологически доказанных метастазов в лимфатические узлы составила 40 Гр, а при наличии лимфогенных метастазов в тазовые лимфатические узлы – 50 Гр.

Применению лучевой и химиолучевой терапии предшествовала цитологическая, гистологическая и иммуногистохимическая верификация диагноза. Характер и степень выраженности лучевых повреждений устанавливали по шкале оценки лучевых повреждений (EORTG/EORTC, 1995).

Частоту, характер и степень выраженности побочных эффектов использования химиотерапии изучали и оценивали по шкале, представленной в рекомендациях ВОЗ и Национального института рака (США), для учёта токсичности.

Результаты и их обсуждение

Проанализировав возраст обследуемых пациенток с местно-распространенным РШМ,

мы установили, что большинство больных находились в возрасте 30–49 лет – 81 пациентка (59,6 %), 15 (11 %) – в возрасте 20–29 лет и высокий показатель – в возрасте 50–59 лет – 40 пациенток (29,4 %).

Установлено, что у большинства пациенток с диагнозом РШМ морфологически диагностирован плоскоклеточный рак – у 106 (78 %) больных, у 26 (19,1 %) пациенток – аденокарцинома и у 4 (2,9 %) больных – недифференцированный рак.

При изучении формы роста опухоли шейки матки выявлена экзофитная форма у 79 (58,1 %) больных, эндофитная и смешанная – у 32 (23,5 %) и 25 (18,4 %) больных соответственно.

У больных с диагнозом РШМ 1-й группы (n=44) и у больных 2-й группы (n=50), которым проводилась неоадьювантная химиолучевая терапия, за период лечения развились те или иные осложнения различной интенсивности. При этом ни у одной из пациенток побочные эффекты от химиотерапии не достигли 3–4-й степени выраженности.

При проведении сравнительного анализа действия различных вариантов химиолучевой терапии на гемопозз установлена 0–II степень токсичности в двух исследуемых группах. Применение схемы неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием 1 курса химиотерапии (паклитаксел / цисплатин) и лучевой терапии в основной группе не увеличило частоту анемий и лейкопений. При изучении тромбоцитопении установлено, что данный вид токсичности встречался чаще у пациенток 1-й группы и клинически проявлялся повышенной кровоточивостью ткани при проведении расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму на II этапе лечения. Но следует отметить, что эта особенность не привела к увеличению объема кровопотери во время операции в сравнении с таковым у пациенток 2-й группы.

Гастроинтестинальные побочные эффекты (тошнота, рвота и диарея) чаще всего выявлялись у больных 2-й группы. Своевременная профилактика и при необходимости купирование клинических проявлений данного вида осложнения не нарушали сроков запланированного лечения.

Нейро-, нефро-, гепатотоксичность и аллопедия были осложнением I–II степени токсич-

ности в двух группах. Аллопедия I–II степени токсичности встречалась чаще чем у половины исследуемых пациенток в 1-й группе.

Следует отметить, что применение схемы неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием предложенной схемы лечения, проведенной в 1-й группе, не привело к увеличению частоты ранних постлучевых циститов и ректитов. Случаи лучевых повреждений соответствовали I–II степени по шкале EORTG/EORTC (1995) и не нарушали качества жизни больных.

Всем пациенткам трех групп после проведения предоперационной химиолучевой и лучевой терапии выполнена расширенная пангистерэктомия по методу Вертгейма.

Использование неоадьювантной химиолучевой терапии (паклитаксел / цисплатин + лучевая терапия) не увеличило количества послеоперационных осложнений. Урологические осложнения чаще всего встречались у больных 3-й группы после проведения сочетанной лучевой терапии.

100 % общий эффект от лечения получен только у пациенток 1-й группы.

Интересно то, что при изучении 3-летней безрецидивной выживаемости ремиссия чаще установлена в 1-й группе, так же как и 3-летняя общая выживаемость, даже по сравнению с показателем больных 3-й группы, где была проведена неоадьювантная сочетанная лучевая терапия. При прогнозировании 5-летней выживаемости у пациенток с местно-распространенным РШМ 1-й группы после проведения предложенной схемы лечения отмечалась тенденция к увеличению показателя относительно такового у пациенток 2-й и 3-й групп.

Самой сложной являлась 3-я группа пациенток после неоадьювантной сочетанной лучевой терапии. По стандартам лечения альтернативным методом выбора для больных с диагнозом РШМ T2aN0–1M0 стадий и методом лечения для пациенток с T2bN0–1M0 стадиями является сочетанная лучевая терапия. Проведение на II этапе лечения расширенной экстирпации матки по Вертгейму–Мейгсу у этих пациенток было оправдано наличием остаточной опухоли в послеоперационном материале после проведения предшествующей сочетанной лучевой терапии у 27 (64,3 %) пациенток 3-й группы и у 28 (63,6 %) больных основной 1-й группы.

В настоящее время не существует единого взгляда на прогностическую роль гистологической структуры РШМ. В частности, опубликованы работы, авторы которых не обнаружили различий в уровнях выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы [21, 22].

Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение местно-распространенного РШМ. Известно, что метод и планирование лечения РШМ определяются стадией, размером, глубиной инвазии и дифференцировкой опухоли, вариантом местного регионарного распространения, возрастом пациентки и наличием сопутствующей патологии. Стандартом лечения местно-распространенного РШМ является комбинированное или комплексное, с применением хирургического, лучевого лечения и химиотерапии.

Хирургическое лечение – важный этап в процессе комплексного лечения местно-распространенного РШМ. В настоящее время радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией по методике Вертгейма–Мейгса в основном применяется только на ранних стадиях РШМ.

Интересные данные представлены американскими учеными, доказывающими необходимость к стремлению проведения хирургического лечения. Установлено, что после проведения неoadъювантного лучевого или химиолучевого лечения в послеоперационном периоде определяется остаточная опухоль у 49 % больных, а метастазы в лимфатические узлы – у 25 % [23].

G. Houvenaeghel et al. [24] у 113 пациенток с местно-распространенным РШМ после окончания химиолучевого лечения выполнили тазовую лимфаденэктомию; метастазы в тазовые лимфатические узлы были гистологически подтверждены у 15,9 % больных.

Лучевая терапия в настоящее время является основным методом лечения местно-распространенного РШМ [25–27]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по данным разных авторов, при II стадии составляет 48–75 %, при III стадии – от 17–27 до 42–62 % [28, 29]. Прогрессирование процесса – наиболее частая причина смерти пациенток с местно-распространенным РШМ.

Лечебный патоморфоз при проведении лучевой терапии при местно-распространенном

РШМ ограничен размерами опухоли. Доказано, что по мере увеличения к моменту начала лечения объема первичной опухоли пропорционально уменьшается показатель эффективности лучевой терапии: при объеме поражения в пределах 1 см³ результаты 5-летней выживаемости составляют свыше 80 %, при объеме более 15 см³ – менее 50 % [30].

К недостаткам лучевой терапии при II и III стадиях относят отсутствие влияния на рост отдаленных метастазов, возможную радиорезистентность опухоли, появление параметральной инфильтрации, увеличение частоты лучевых повреждений при повышении доз сочетанной лучевой терапии, в связи с чем у 37–58 % больных возникают рецидивы в течение 2 лет [20].

В современной научной литературе по результатам проведенных исследований имеются доказательства неодинаковой чувствительности различных гистологических вариантов РШМ к разным видам специального лечения. Некоторыми авторами указывается низкая радиочувствительность железистого, низкодифференцированного и светлоклеточного РШМ. Так, N. Mitsuhashi с соавт. [31, 32] отмечают, что показатель 5-летней выживаемости после облучения при данном варианте гораздо ниже, чем при плоскоклеточном РШМ и при III стадии (FIGO) составляет 17 % против 52 %.

M. Morris с соавт. [33] провели исследование эффективности лучевой и химиолучевой терапии у 403 больных местно-распространенным РШМ (стадии Ib–IVa, а также стадии Ib и IIa с опухолью размером 5 см и более или морфологически доказанными метастазами в регионарные лимфатические узлы). Больные 1-й группы получали сочетанную лучевую терапию, больные 2-й группы – сочетанную лучевую терапию и одновременно 3 курса химиотерапии цисплатином в дозе 75 мг/м² в первый день и 5-фторурацилом в дозе 4000 мг/м² в виде постоянной внутривенной инфузии с 1-го по 5-й день. Установлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 40 и 67 % в группе лучевой и комбинированной терапии, а 5-летняя общая выживаемость – 58 и 73 %. По результатам исследования доказано, что проведение химиотерапии значительно уменьшило частоту развития отдаленных метастазов (13 % по

сравнению с 33 % в группе больных, получавших лучевую терапию).

У. Kornovski, G. Gorchev [34] сравнивали результаты лечения в двух группах больных РШМ IIb–IVa стадий. Пациентки первой группы получили только лучевую терапию, а второй группы – 3 курса неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением и послеоперационной лучевой терапией. Установлено, что 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 47,3 % в первой группе и 76,7 % – во второй.

В работе [35] 38 пациенткам с плоскоклеточным РШМ проводили 3 курса паллиативной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 + цисплатин $50\text{--}75 \text{ мг/м}^2$ + ифосфамид 5 мг/м^2 + mesna. Полная клиническая регрессия выявлена у 11 пациенток, частичная – у 21, стабилизация – у 5; у 1 больной выявлено прогрессирование заболевания. 34 (89,5 %) женщинам проведено хирургическое лечение. По данным гистологического исследования у 6 (17,6 %) пациенток установлен полный терапевтический патоморфоз опухоли, у 7

(20,6 %) выявлена микроскопическая остаточная опухоль в шейке матки, у 19 (55,9 %) – патоморфоз I–II степени, у 2 (5,9 %) патоморфоз в опухоли отсутствовал. Изучено, что выживаемость в течение 16 месяцев без признаков прогрессирования заболевания установлена у 29 (76,3 %), у 7 (18,4 %) заболевание прогрессировало, 2 (5,3 %) больные умерли от прогрессирования основного заболевания.

Вывод

Полученные результаты комбинированного и комплексного лечения у пациенток с местно-распространенным раком шейки матки свидетельствуют о преимуществе предложенной нами схемы неoadъювантной химиолучевой терапии (с применением паклитаксела / цисплатина и лучевой терапии), проведение которой позволяет в дальнейшем провести радикальное хирургическое лечение и значительно улучшить результаты 3-летней безрецидивной выживаемости.

Перспектива дальнейших исследований состоит в изучении более отдаленных последствий предложенной терапии.

Список литературы

1. Клиническая онкогинекология / [Кузнецов В. В., Козаченко В. П., Лебедев А. И. и др.] ; под ред. В. П. Козаченко. – М., 2005. – 376 с.
2. Современные подходы к лечению рака шейки матки / К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов, А. И. Лебедев [и др.] // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2005. – № 1. – С. 16–20.
3. Histopathologic prognostic factors in stage IIb cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection – an analysis with mathematical statistics / T. Kamura, N. Tsukamoto, N. Tsuruchi [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1993. – Vol. 3. – P. 219–225.
4. Reassessment of myometrial invasion / T. Kawagoe, N. Tsukamoto, N. Tsurushi [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1999. – Vol. 9. – P. 421–426.
5. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy / N. Takeda, N. Sakuragi, M. Takeda [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81 (12). – P. 1144–1151.
6. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy / N. Sakuragi, C. Satoh, N. Takeda [et al.] // Cancer. – 1999. – Vol. 85. – P. 1547–1554.
7. Impact on survival following successful neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for stage IIb bulky and stage IIIb cervical cancer / T. Sugiyama, T. Nishida, Y. Hasuo [et al.] // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol. 69 (2). – P. 130–136.
8. Умарова С. Г. Изучение процессов генерализации рака шейки матки после проведенного лечения с использованием математических методов исследования по ЭВМ : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.14 «Онкология» / С. Г. Умарова. – Ташкент, 1992. – 17 с.
9. Туркевич В. Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища / В. Г. Туркевич // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 236–245.

10. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study / P. Benedetti-Panici, S. Greggi, A. Colombo [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 179–188.
11. Prognostic factors in surgically treated stage Ib–IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume / M. Trattner, A. H. Graf, S. Lax [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 82 (1). – P. 11–16.
12. Prognostic significance of preoperative DNA flow cytometry in surgically-treated cervical cancer / O. Reich, P. Pürstner, P. Klaritsch [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 13–17.
13. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors / P. Benedetti-Panici, S. Greggi, G. Scambia [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 41. – P. 212.
14. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCCC). An Italian multicenter study / P. Benedetti-Panici, F. Landoni, S. Greggi [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1997. – Vol. 7 (supple 2). – P. 18 (abstract).
15. *Iwasaka T.* Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix / T. Iwasaka, K. Fukuda, K. Hara // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – № 70 (2). – P. 236–240.
16. Clinical response to «quick cisplatin and etoposide» as neoadjuvant chemotherapy and its outcome in the uterine cervical cancer patients of stage Ib2–IIIb / S. I. Kim, S. E. Namkoong, J. H. Kim [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1997. – Vol. 7. – P. 39.
17. *Rose P.* Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation / P. Rose // *Semin. Oncol.* – 1994. – Vol. 21 (1). – P. 47–53.
18. Neoadjuvant chemotherapy follow by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri / C. Sananes, A. Giaroli, A. Soderini [et al.] // *Europ. J. Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 19, № 4. – P. 368–373.
19. Treatment of Squamous cell carcinoma of head and neck with carboplatin and 5-FU / S. Saracchini, C. Gatti, C. A. Mione [et al.] // *EJC.* – 1991. – Vol. 27, suppl 2. – P. 149.
20. *Максимов С. Я.* Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов, С. Б. Баранов // *Практическая онкология.* – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 39–46.
21. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study / K. B. M. Lee, J. M. Lee, C. Y. Park [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1569–1573.
22. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study / K. Y. Look, V. L. Brunetto, D. L. Clarke-Pearson [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 63 (3). – P. 304–311.
23. Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2–IIb cervical cancer / E. Chéreau, J.-G. Feron, M. Ballester [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2012. – Vol. 106. – P. 39–44. – DOI: 10.1038/bjc.2011.541.
24. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer / G. Houvenaeghel, L. Lelievre, A. L. Rigouard [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 102 (1). – P. 74–79.
25. *Костромина К. Н.* Современная стратегия лучевого лечения больных раком шейки матки / К. Н. Костромина // *Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии : научно-практическая конференция : материалы конф.* – Обнинск, 2002. – С. 107–111.
26. Лучевая терапия местно-распространенного рака шейки матки / О. А. Кравец, Л. А. Марьина, В. Н. Чехонадский, А. О. Русанов // *Роль лучевой терапии в гинекологической онкологии : научно-практическая конференция : материалы конф.* – Обнинск, 2002. – С. 112–114.
27. *Крикунова Л. И.* Лучевая терапия рака шейки матки / Л. И. Крикунова // *Практическая онкология.* – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 194–199.
28. *Вишневская Е. Е.* Рак шейки матки / Е. Е. Вишневская. – Минск, 1987. – 236 с.

29. Жаринов Г. М. Лучевая терапия больных раком шейки матки : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.12 «Онкология» / Г. М. Жаринов. – СПб., 1993. – 20 с.
30. Габелов А. А. Зависимость результатов лучевого лечения больных раком шейки матки от объема опухоли / А. А. Габелов, Г. М. Жаринов // Мед. радиология. – 1981. – № 3. – С. 33–35.
31. Expression of hypoxic-inducible factor 1alpha predicts metastasis-free survival after radiation therapy alone in stage IIB cervical squamous cell carcinoma / H. Ishikawa, H. Sakurai, M. Hasegawa [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60 (2). – P. 513–521.
32. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995–1997 patterns of care process survey in Japan / T. Toita, K. Nakamura, T. Uno [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 35 (3). – P. 139–148.
33. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer / M. Morris, P. J. Eifel, J. Lu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1175–1178.
34. Kornovski Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB–IVA / Y. Kornovski, G. Gorchev // *J. BUON.* – 2006. – Vol. 11 (3). – P. 291–297.
35. Морхов К. Ю. Комплексное лечение рака шейки матки Т2bN0–1M0 : дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.14 «Онкология» / К. Ю. Морхов. – М., 2002. – 157 с.

References

1. Kuznetsov V.V., Kozachenko V.P., Lebedev A.I. et al. (2005). *Klinicheskaja onkohinekologija* [Clinical oncogynecology]. V.P. Kozachenko (Ed.). Moscow, 376 p. [in Russian].
2. Morkhov K. Yu., Kuznetsov V.V., Lebedev A.I. et al. (2005). Sovremennyye podkhody k lecheniiu raka sheiki matki [Modern approaches to the treatment of cervical cancer]. *Effektivnaja farmakoterapija v onkologii, hematologii i radiologii – Effective pharmacotherapy in Oncology, Hematology and Radiology*, № 1, pp. 16–20 [in Russian].
3. Kamura T., Tsukamoto N., Tsuruchi N., Kaku T., Saito T., To N. et al. (1993). Histopathologic prognostic factors in stage IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic-node dissection – an analysis with mathematical statistics. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 3, pp. 219–225.
4. Kawagoe T., Tsukamoto N., Tsurushi N. et al. (1999). Reassessment of myometrial invasion. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 9, pp. 421–426.
5. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M., Okamoto K., Kuwabara M., Negishi H. et al. (2002). Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 81 (12), pp. 1144–1151.
6. Sakuragi N., Satoh C., Takeda N., Hareyama H., Takeda M., Yamamoto R. et al. (1999). Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*, vol. 85, pp. 1547–1554.
7. Sugiyama T., Nishida T., Hasuo Y., Hareyama H., Takeda M., Yamamoto R. et al. (1998). Impact on survival following successful neoadjuvant chemotherapy and radical surgery for stage IIB bulky and stage IIIb cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, vol. 69 (2), pp. 130–136.
8. Umarova S.H. (1992). *Izucheniie protsessov heneralizatsii raka sheiki matki posle provedennoho lecheniia s ispolzovaniem matematicheskikh metodov issledovaniia po EVM* [The study of the processes of generalization of cervical cancer after the treatment with the use of mathematical methods of computer research]. Extended abstract of candidate's thesis. Tashkent, 17 p. [in Russian].
9. Turkevich V.H. (2006). Luchovoie lecheniie pervichnoho i metastaticheskoho raka vlahalishcha [Radiation treatment of primary and metastatic vaginal cancer]. *Prakticheskaja onkologija – Practical Oncology*, vol. 7, № 4, pp. 236–245 [in Russian].
10. Benedetti-Panici P., Greggy S., Colombo A., Amoroso M., Smaniotta D., Giannarelli D. et al. (2002). Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, pp. 179–188.

11. Trattner M., Graf A.H., Lax S., Forstner R., Dandachi N., Haas J. et al. (2001). Prognostic factors in surgically treated stage Ib–IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol. Oncol.*, vol. 82 (1), pp. 11–16.
12. Reich O., Pürstner P., Klaritsch P., Haas J., Lahousen M., Tamussino K., Winter R. (2003). Prognostic significance of preoperative DNA flow cytometry in surgically-treated cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, vol. 24 (1), pp. 13–17.
13. Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G. et al. (1994). UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) or radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors. *Gynecol. Oncol.*, vol. 41, pp. 212.
14. Benedetti-Panici P., Landoni F., Greggi S. et al. (1997). Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCCC). An Italian multicenter study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 7, suppl. 2, pp. 18 (abstract).
15. Iwasaka T., Fukuda K., Hara K. (1998). Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.*, № 70 (2), pp. 236–240.
16. Kim S.I., Namkoong S.E., Kim J.H. et al. (1997). Clinical response to «quick cisplatin and etoposide» as neoadjuvant chemotherapy and its outcome in the uterine cervical cancer patients of stage Ib2–IIIb. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 7, pp. 39.
17. Rose P. (1994). Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin. Oncol.*, vol. 21 (1), pp. 47–53.
18. Sananes C., Giaroli A., Soderini A., Guardado N., Snaidas L., Bermudez A. et al. (1998). Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long-term follow-up of a pilot study. *Europ. J. Gynecol. Oncol.*, vol. 19, № 4, pp. 368–373.
19. Saracchini S., Gatti C., Mione C.A. et al. (1991). Treatment of squamous cell carcinoma of head and neck with carboplatin and 5-FU. *EJC*, vol. 27, suppl. 2, pp. 149.
20. Maksimov S.Ya., Huseinov K.D., Baranov S.B. (2008). Himioluchevaia terapiia raka sheiki i raka tela matki [Chemoradiation therapy of cervical cancer and uterine body cancer]. *Prakticheskaiia onkologhiia – Practical Oncology*, vol. 9, № 1, pp. 39–46 [in Russian].
21. Lee K.B., Lee J.M., Park C.Y., Lee K.B., Cho H.Y., Ha S.Y. (2006). What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 16, pp. 1569–1573.
22. Look K.Y., Brunetto V.L., Clarke-Pearson D.L., Averette H.E., Major F.J., Alvarez R.D. et al. (1996). An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.*, vol. 63 (3), pp. 304–311.
23. Chéreau E., Feron J.-G., Ballester M., Coutant C., Bezu C., Rouzier R. et al. (2012). Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2–IIB cervical cancer. *British Journal of Cancer*, vol. 106, pp. 39–44, DOI: 10.1038/bjc.2011.541.
24. Houvenaeghel G., Lelievre L., Rigouard A.L., Buttarelli M., Jacquemier J., Viens P., Gonzague-Casabianca L. (2006). Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, vol. 102 (1), pp. 74–79.
25. Kostromina K.N. (2002). Sovremennaia stratehiia luchevoho lecheniia bolnykh rakom sheiki matki [Modern strategy of radiation treatment of patients with cervical cancer]. Proceedings from *Rol luchevoi terapii v hinekolohicheskoi onkologhii: nauchno-prakticheskaiia konferentsiia – Role of radiation therapy in gynecological oncology: scientific-practical conference*. Obninsk, pp. 107–110 [in Russian].
26. Kravets O.A., Marina L.A., Chekhonadskii V.N., Rusanov A.O. (2002). Luchevaia terapiia mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki [Radiation therapy of locally advanced cervical cancer]. Proceedings from *Rol luchevoi terapii v hinekolohicheskoi onkologhii: nauchno-prakticheskaiia konferentsiia – Role of radiation therapy in gynecological oncology: scientific-practical conference*. Obninsk, pp. 112–114 [in Russian].
27. Krikunova L.I. (2002). Luchevaia terapiia raka sheiki matki [Radiation therapy of cervical cancer]. *Prakticheskaiia onkologhiia – Practical Oncology*, vol. 3, № 3, pp. 194–199 [in Russian].

28. Vishnevskaya Ye. Ye. (1987). *Rak sheiki matki [Cervical cancer]*. Minsk, 236 p. [in Russian].
29. Zharinov H.M. (1993). *Luchevaia terapiia bolnykh rakom sheiki matki [Radiation therapy of patients with cervical cancer]*. Extended abstract of Doctor's thesis. St. Petersburg, 20 p. [in Russian].
30. Habelov A.A., Zharinov H.M. (1981). *Zavisimost rezultatov luchevoho lecheniia bolnykh rakom sheiki matki ot obiema opuholi [Dependence of the results of radiation treatment of patients with cervical cancer on tumor volume]*. *Meditsnaskaia Radiolohiia – Medical Radiology*, № 3, pp. 33–35 [in Russian].
31. Ishikawa H., Sakurai H., Hasegawa M., Mitsunashi N., Takahashi M., Masuda N. et al. (2004). Expression of hypoxic-inducible factor 1alpha predicts metastasis-free survival after radiation therapy alone in stage IIIB cervical squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 60 (2), pp. 513–521.
32. Toita T., Nakamura K., Uno T., Kodaira T., Shinoda A., Ogawa K. et al. (2005). Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995–1997 patterns of care process survey in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 35 (3), pp. 139–148.
33. Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Stevens R.E. et al. (1999). Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, pp. 1175–1178.
34. Kornovski Y., Gorchev G. (2006). Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIb–IVa. *J. BUON*, vol. 11 (3), pp. 291–297.
35. Morkhov K.Yu. (2002). *Kompleksnoe lecheniie raka sheiki matki T2bNo–1Mo [Complex treatment of cervical cancer T2bNo–1Mo]*. Candidate's thesis. Moscow, 157 p. [in Russian].

К.О. Ключко

НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

За останнє десятиліття відбулися значні успіхи у вивченні патогенезу, клінічного перебігу та лікування захворювань шийки матки. Проте рак шийки матки продовжує займати одне з перших місць у світі серед усіх злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. Вивчено випадки лікування пацієнок з гістологічно підтвердженим раком шийки матки із застосуванням різних схем променевої і хіміопроменевої терапії. Результати нашого дослідження комбінованого і комплексного лікування пацієнтів з місцево-поширеним раком шийки матки свідчать про переваги запропонованої нами схеми неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, яка дозволяє провести подальше радикальне хірургічне лікування і значно покращує результати 3-річної безрецидивної виживаності.

Ключові слова: рак шийки матки, хіміопроменева терапія, прогноз.

Ye.A. Klyuchko

NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

Over the past decade, there are significant advances in the problem of studying the pathogenesis, clinical course and treatment of cervical disease. However, cervical cancer now continues to occupy one of the first places in the world among all malignant neoplasms of female genital mutilation. We study cases of cervical cancer with histologically confirmed cervical cancer with performing of different scheme of radiotherapy and chemoradiotherapy. Results of our research of combined and complex treatment in patients with locally advanced cervical cancer testify to the advantage of our proposed scheme of neoadjuvant chemoradiotherapy, which allows further radical surgical treatment and significantly improves results of 3 years disease-free survival.

Keywords: cervical cancer; chemoradiotherapy, prognosis.

Надійшла 27.07.17

Інформація про автора

Ключко Катерина Олександрівна – лікар гінеколог-онколог II категорії Обласного центру онкології, здобувач кафедри онкологічної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: 61070, м. Харків, вул. Лісопарківська, 4, Обласний центр онкології.

Тел.: +38(050)694-33-04.

E-mail: katty.stula@mail.ru.

ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.72-001:616.712.1-001.5:617

М.В. Исаев, В.В. Макаров, Д.Ю. Мельник, Л.Г. Тарасенко**Харьковский национальный медицинский университет***Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина***СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СТАБИЛИЗАЦИИ РЕБЕРНОГО КАРКАСА У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ РЕБЕР**

В представленном клиническом материале проанализированы следующие вопросы: показания к остеосинтезу; оптимальные сроки выполнения операции; особенности стабилизации ребер при множественных переломах. Показано, что остеосинтез является оптимальным способом лечения множественных переломов ребер.

Ключевые слова: множественные переломы ребер, хирургическое лечение, реберный каркас.

Введение

Восстановление целостности костного каркаса грудной клетки традиционно является одной из главных составляющих доктрины оказания помощи пострадавшим с тяжелой травмой груди [1]. В среде специалистов – хирургов, занимающихся этой проблемой, все большее распространение получают оперативные методы фиксации переломов, из которых наиболее анатомически и физиологически обоснованными считаются различные методы остеосинтеза ребер с применением специальных реберных пластин [2].

Рядом авторов продемонстрировано преимущество оперативной фиксации переломов ребер перед внутренней пневматической стабилизацией по следующим показателям: длительность искусственной вентиляции легких – 3,9 дня против 16 дней; частота выполнения трахеостомии – 11 % против 35 %; частота внутригрудной инфекции – 15 % против 50 %; летальность – 8 % против 29 % [3, 4]. Отдаленные результаты также свидетельствуют в пользу оперативного лечения: функциональная жизненная емкость легких составила $(75,0 \pm 5,4)$ % против $(66,5 \pm 6,5)$ % в случае кон-

сервативного лечения [5, 6]. При этом остается много вопросов, касающихся показаний, противопоказаний и сроков выполнения вмешательства [5–7].

В связи с этим **цель** настоящей работы – оценить эффективность остеосинтеза ребер у пострадавших с изолированной травмой груди.

Материал и методы

В отделениях травматического шока ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМНУ» и политравмы Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи имени профессора А.И. Мещанинова за период с 2011 по 2017 год накоплен опыт лечения 38 пострадавших с изолированными и множественными осложненными переломами ребер, которым было проведено оперативное лечение с применением остеосинтеза ребер.

Среди пациентов было 26 мужчин и 12 женщин. Возраст пациентов варьировал от 19 до 72 лет. Вследствие дорожно-транспортных происшествий повреждения ребер получили 27 пациентов, из-за падения с высоты – 7, из-за противоправных действий третьих лиц –

© М.В. Исаев, В.В. Макаров, Д.Ю. Мельник, Л.Г. Тарасенко, 2017

4 пациента. Односторонний процесс наблюдался у 29 больных, двусторонний – у 9. Перелом 4–5 ребер отмечался у 26 больных, 7–9 ребер – у 10 пациентов и 10 ребер – у 2 пациентов.

Тяжесть состояния пациентов была обусловлена несколькими факторами: особенностями повреждения ребер (реберный клапан отмечен у 24 больных, выраженное смещение отломков – у 8 пациентов, деформация грудной клетки – в 6 наблюдениях), характер которых во многом определяет последующую хирургическую тактику. Кроме того, важным фактором являлось наличие и степень проявления внутривисцеральных повреждений: гемоторакс наблюдался у 14 пациентов, пневмоторакс – у 12 больных, ушиб легкого – у 6 пострадавших, пневмомедиастинум – в 4 наблюдениях, разрыв диафрагмы – у 2 больных.

Мультиспиральную компьютерную томографию грудной клетки выполняли во всех наблюдениях. Классические методы диагностики, такие как рентгенография и ультразвуковое исследование, использовали в большей степени для оценки динамики течения послеоперационного периода и контроля эффективности применяемых лечебных методик. В целях объективизации изменения респираторных и гемодинамических показателей определяли газовый состав крови, выполняли эхокардиографию с расчетом давления в легочной артерии, а также измерение насыщения крови кислородом.

Результаты и их обсуждение

В представленном клиническом материале мы проанализировали следующие наиболее дискуссионные вопросы: каковы показания и противопоказания к остеосинтезу; в какие сроки лучше выполнять операцию; все ли ребра следует стабилизировать при множественных переломах; какую технику остеосинтеза предпочесть.

В большинстве наблюдений основным показанием к операции была необходимость фиксации травмированных ребер ввиду множественности их переломов или наличия связанных с ними повреждений. Важным фактором, оказывающим влияние на принятие решения о фиксации переломов, было наличие внутривисцеральных повреждений, обусловленных в том числе и повреждающим действием отломков ребер не только в момент

получения травмы, но и при последующих дыхательных движениях. Кроме того, учитывали степень и клиническую значимость деформаций грудной клетки.

Решение о применении оперативной фиксации мы принимали при наличии переломов не менее 4 ребер с одной стороны (5 пациентов) или переломов 8 ребер и более с двух сторон (3 больных). Количество синтезированных ребер было от 2 до 6. Проводили остеосинтез наиболее поврежденного ребра с расхождением отломков. При множественных переломах подряд расположенных ребер осуществляли фиксацию каждого второго ребра.

Наличие флотирующего реберного клапана как наиболее тяжелой формы перелома послужило основанием для остеосинтеза ребер у 24 пациентов: у 14 пациентов был боковой реберный клапан, у 7 – переднебоковой, у 3 – задний реберный клапан VIII–X ребер.

У 6 пациентов показанием к проведению остеосинтеза ребер послужила посттравматическая деформация гемиторакса, клинически проявляющаяся дыхательной недостаточностью, ограничением двигательной активности с выраженным болевым синдромом, выраженной тканевой эмфиземой.

Задумываясь об остеосинтезе ребер, необходимо учитывать еще два фактора – противопоказания и нецелесообразность. Противопоказанием к остеосинтезу ребер как при изолированной, так и при сочетанной травме следует считать шок и нестабильную гемодинамику любого происхождения (до выхода больных из этого состояния). Стабилизация ребер нецелесообразна при заднем флотирующем переломе ребер, если прогнозируется длительный постельный режим, в том числе и в условиях искусственной вентиляции легких. Да и сам хирургический доступ будет затруднен, если линия перелома оказывается прикрытой лопаткой. Правильно подобранный режим искусственной вентиляции легких будет в достаточной степени выполнять роль внутренней пневматической стабилизации. Однако тот же самый задний флотирующий перелом при изолированной травме груди потребует оперативной коррекции в связи с мобильностью пациента и опасностью повреждения легкого подвижными фрагментами ребер. В целом мы придерживались следующего принципа: если у пострадавшего с

сочетанной травмой тяжесть повреждения других областей позволяла выполнить операцию и противопоказаний не было, то мы выполняли остеосинтез.

Выбор срока выполнения операции трактуется настолько свободно, что в имеющихся публикациях можно найти рекомендации стабилизировать переломы и в первые один–два дня [1], и в первые три–семь дней [2], и даже через 12 сут [4]. Большинство наблюдавшихся нами пациентов оперированы в сроки от 6 до 72 ч после получения травмы. При изолированной травме груди предоперационное время составило ($28,4 \pm 7,8$) ч, что зависело в основном от необходимости дообследования, стабилизации состояния и подготовки системы остеосинтеза.

Попытка синтезировать все переломы логична, и не может осуждаться, однако здравый смысл заставляет задумываться о хирургической целесообразности. Последняя связана с определенной травматичностью данного вмешательства – длинными разрезами, обширным отслоением кожно-жирового лоскута с риском последующих раневых, инфекционных осложнений. Во многих исследованиях это послужило основанием для более сдержанного подхода. Так, ряд авторов [4] предлагают фиксировать наиболее смещенные ребра или те, которые являются причиной интенсивного болевого синдрома. По мнению же исследователей [5], фиксировать все ребра не обязательно, достаточно достичь стабильности и восстановления контура грудной клетки.

При стабилизации флотирующих переломов стремились покрыть все линии переломов с иммобилизацией самой створки, хотя в ряде наблюдений достаточно было фиксации одной линии перелома, трансформируя таким образом сложный двойной перелом в простой одинарный. Это касалось тех клинических наблюдений, в которых вторая линия переломов находилась позади лопатки или по паравертебральной линии.

Основной способ фиксации переломов ребер осуществляли с помощью набора инструментов, наkostных титановых пластин и блокирующих винтов.

Купирование дыхательной недостаточности, подтвержденное данными газового состава крови, является критерием эффективности остеосинтеза ребер. Кроме того, учитывали такие клинические признаки, как отсутствие парадоксального дыхания, прекращение просачивания воздуха по дренажам, восстановленная проходимость дыхательных путей разного калибра.

Клиническую оценку эффективности хирургического лечения пострадавших с переломами ребер давали по показателям летальности, частоты осложнений, количества дней искусственной вентиляции легких и дней, проведенных пациентами в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В зависимости от возможностей восстановления спонтанного дыхания применяли различные способы искусственной вентиляции легких: от принудительной протективной вентиляции в режиме CMV (continuous mandatory ventilation) с положительным давлением в конце выдоха 8–10 см вод. ст. до различных вариантов вспомогательной вентиляции. Необходимость в трахеостомии возникла у 4 пациентов в связи с длительными сроками искусственной вентиляции легких.

Выздоровление наступило у 34 пациентов с изолированной травмой груди. Осложнения отмечены у 5 пациентов: пневмония – у 1, послеоперационная эмпиема плевры – у 2, нагноение послеоперационной раны – у 2. Повторные оперативные вмешательства в ранние сроки проведены у 4 пациентов с сочетанными повреждениями по поводу гнойно-септических осложнений. Причиной летальных исходов было развитие легочно-сердечной недостаточности у 3 больных, явлений полиорганной недостаточности – у 1.

Таким образом, остеосинтез ребер у пострадавших с множественными и флотирующими переломами ребер является современным перспективным методом в комплексе мер специализированной торакальной хирургической помощи при травме груди. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать остеосинтез в качестве оптимального способа лечения множественных и флотирующих переломов ребер.

Список литературы

1. Колкин Я. Г. Панельная фиксация фрагментов грудно-реберного каркаса при тяжелой закрытой травме груди / Я. Г. Колкин, Е. С. Першин, Д. В. Вегнер // Хирургия Украины. – 2009. – № 3. – С. 62–65.
2. Невідкладні стани в торакальній хірургії / [М. В. Секела, В. В. Макаров, І. А. Калабуха та ін.]. – Львів : СПОЛОМ, 2015. – 270 с.
3. Пронских А. А. Раннее оперативное восстановление каркасности грудной клетки у пациентов с политравмой / А. А. Пронских, А. В. Шаталин, А. Х. Агаларян // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 48–54.
4. Діагностика та лікування травм грудної клітки : методичний посібник для лікарів / [уклад. В. М. Мельник]. – К., 2015. – 27 с.
5. Келемен І. Я. Множинні переломи ребер при закритій травмі грудної клітки. Хірургічна тактика / І. Я. Келемен, М. М. Савула, В. С. Дідик // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2011. – Вип. 40. – С. 212–214.
6. Battle C. E. Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: a systematic review and meta-analysis / C. E. Battle, H. Hutchings, P. A. Evans // Injury. – 2012. – № 1. – P. 8–17.
7. Said S. M. Surgical stabilization of flail chest: the impact on postoperative pulmonary function / S. M. Said, N. Goussous, M. D. Zielinski // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2014. – № 4. – P. 501–505.

References

1. Kolkin Ya.H., Pershin Ye.S., Vehner D.V. (2009). Panelnaia fiksatsiia frahmentov hrudino-rebernoho karkasa pri tiazheloi zakrytoi travme hrudi [Panel fixation of fragments of the breast bone with severe closed chest injury]. *Khirurgiia Ukrainy – Surgery of Ukraine*, № 3, pp. 62–65 [in Russian].
2. Sekela M.V., Makarov V.V., Kalabukha I.I., Zhekhonek A., Kuzyk P.V. (2015). *Nevidkladni stany v torakalnii khirurgii* [Emergency conditions in thoracic surgery]. Lviv: SPOLOM, 270 p. [in Ukrainian].
3. Pronskikh A.A., Shatalin A.V., Ahalarian A.Kh. (2015). Ranneie operativnoie vosstanovleniie karkasnosti hrudnoi kletki u patsiientov s politravmoi [Early surgical restoration of the chest structure in patients with polytrauma]. *Politravma – Polytrauma*, № 1, pp. 48–54 [in Russian].
4. Melnyk V.M. (Compiler). (2015). *Diahnostyka ta likuvannia travm hrudnoi klitky (metodychnyi posibnyk dlia likariv)* [Diagnosis and treatment of chest trauma (methodical manual for physicians)]. Kyiv, 27 p. [in Ukrainian].
5. Kelemen I.Ya., Savula M.M., Didyk V.S. (2011). Mnozhynni perelomy reber pry zakrytii travmi hrudnoi klitky. *Khirurgichna taktyka* [Multiple ribs with closed breast injury. Surgical tactics]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhhorod University*, issue 40, pp. 212–214 [in Ukrainian].
6. Battle C.E., Hutchings H., Evans P.A. (2012). Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: a systematic review and meta-analysis. *Injury*, № 1, pp. 8–17.
7. Said S.M., Goussous N., Zielinski M.D. (2014). Surgical stabilization of flail chest: the impact on postoperative pulmonary function. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, № 4, pp. 501–505.

М.В. Ісаєв, В.В. Макаров, Д.Ю. Мельник, Л.Г. Тарасенко

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТАБІЛІЗАЦІЇ РЕБЕРНОГО КАРКАСА У ХВОРИХ З ЧИСЛЕННИМИ ПЕРЕЛОМАМИ РЕБЕР

У наведеному клінічному дослідженні проаналізовано такі питання: показання до виконання остеосинтезу; оптимальні терміни виконання оперативного втручання; особливості стабілізації ребер при множинних переломах. Показано, що остеосинтез є оптимальним способом лікування численних переломів ребер.

Ключові слова: численні переломи ребер, хірургічне лікування, реберний каркас.

M.V. Isaev, V.V. Makarov, D.Yu. Melnik, L.G. Tarasenko

MODERN ASPECTS OF STABILIZATION OF THE COSTAL SKELETON IN PATIENTS WITH MULTIPLE FRACTURES OF THE RIBS

In the presented clinical material we analyzed the following questions: the indications for osteosynthesis; optimal terms for perform the operation; features of stabilization of the ribs for multiple fractures. It is shown, that osteosynthesis is an optimal treatment for multiple fractures of the ribs.

Keywords: *multiple fractures of the ribs, surgical treatment, costal skeleton.*

Надійшла 24.05.17

Відомості про авторів

Ісаєв Михайло Володимирович – здобувач кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Макаров Віталій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61018, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1.

Тел.: +38(067)951-83-82.

Мельник Дар'я Юріївна – асистент кафедри хірургічних хвороб і топографічної анатомії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

Тарасенко Людмила Григорівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +38(095)327-73-02.

E-mail: t-a-r-a-s-e-n-k-o@ukr.net.

ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.11-006.2-089.87-008.6

*О.В. Гнатенко**Харьковский национальный медицинский университет***КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ**

В целях оптимизации диагностики и выбора тактики лечения обследовано 140 больных (80 подростков 12–17 лет и 60 женщин молодого репродуктивного возраста) с симптомами острого живота. Окончательный диагноз «киста яичника» верифицирован у 132 пациенток из 140 (94,5 %). Допплерография, компьютерная и магнитно-резонансная томография были использованы для подтверждения предоперационного диагноза. В процессе диагностики определены клинико-гормональные и ультразвуковые маркеры выбора тактики лечения. Установлено, что при функциональных кистах яичников с характерными эхографическими признаками и визуализируемым периферическим кровотоком показана консервативная терапия, а методом выбора оперативного лечения кисты яичника в молодом возрасте следует считать лапароскопию с проведением органосохраняющих операций, что позволит сохранить репродуктивный потенциал у будущих матерей.

Ключевые слова: эхосонография, киста яичника, лапароскопия, подростки, молодые женщины.

Введение

Актуальной проблемой гинекологии и детской гинекологии в частности по-прежнему остаются опухоли и опухолевидные образования яичников, что и определяется стабильно высокой частотой данной патологии с тенденцией к ее возрастанию с увеличением почти в 3 раза в последнее десятилетие. Среди причин, влияющих на возникновение опухолей яичников, выделяют экзогенные и эндогенные факторы. К экзогенным факторам относятся канцерогены окружающей среды: индустриальные загрязнения, выхлопные газы, радиация, синтетические лекарственные средства, пищевые добавки, курение и др. К эндогенным факторам принадлежат генетические, гормональные, иммунные нарушения, изменения липидного и углеводного обмена и воспалительные заболевания [1–6].

Кисты яичников составляют в среднем 17% всех овариальных образований [2, 3, 7, 8].

Данная нозологическая форма в большинстве случаев встречается в возрасте от 14 до 35 лет [1, 6].

Проблема диагностики и лечения пациенток с опухолевидными образованиями яичников является одной из наиболее трудных в практике гинекологов и онкологов. Дифференциальная диагностика истинных опухолей и опухолевидных образований яичников (ООЯ) крайне важна, поскольку определяет тактику ведения пациенток, индивидуальную в каждом конкретном случае [2, 4, 6–9].

На сегодняшний день не существует оптимального скринингового метода выявления ООЯ. Поиск выхода из сложившейся ситуации обеспечивает постоянный интерес к диагностическим тестам, которые еще на дооперационном этапе позволили бы определить характер поражения яичника. Дискутабельными являются вопросы необходимости медицинского вмешательства при впер-

© О.В. Гнатенко, 2017

вые выявленной бессимптомной кисте, целесообразности хирургического лечения при ее неосложненном клиническом течении, а также выборе объема операции при хирургическом вмешательстве. «Золотым» стандартом оперативного лечения кист на данном этапе является лапароскопический доступ. Однако несмотря на максимально щадящий характер операций истинное влияние хирургического лечения пациенток с ООЯ на репродуктивную функцию окончательно не определено.

Целью исследования было повышение эффективности диагностики и лечения больных пубертатного и молодого репродуктивного возраста с кистами яичников.

Материал и методы

Работа проводилась на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета (заведующая кафедрой – профессор И.А. Тучкина). Обследовано 140 больных 12–35 лет (80 девочек-подростков 12–17 лет и 60 женщин 18–35 лет) – основная группа. Больные были комплексно обследованы и пролечены в условиях стационара по поводу острого абдоминального болевого синдрома. В контрольную группу вошли 50 здоровых сверстниц (25 подростков и 25 женщин).

Комплексное клиничко-лабораторное обследование включало анализ жалоб и клинического течения заболевания, изучение данных анамнеза, течения беременности и родов у матерей, степени физического и полового развития, характера менструальной функции, гинекологического статуса, функционального состояния яичников. Оценивали гормональный профиль организма: уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, антимюллерова гормона (АМГ), половых гормонов, онкомаркеров. Определяли состояние соматического здоровья больных, все они были консультированы смежными специалистами по показаниям. Проводили УЗИ органов малого таза, внутренних органов, доплерометрию (с цветным доплеровским картированием – ЦДК) сосудов матки и яичников. Выполняли морфологическое исследование макро- и микропрепаратов. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых сверстниц. Статистическую обработку материала проводили с помощью

пакета современных компьютерных программ «Statgrafica», версия 6.

Результаты и их обсуждение

Все больные поступали в стационар с явлениями острого живота, причиной которого чаще всего предполагалось наличие кисты яичника. Однако в процессе обследования и проведения дифференциальной диагностики установлено, что окончательный диагноз «киста яичника» верифицирован у 132 пациенток из 140 (94,3 %). С примерно одинаковой частотой и у девочек-подростков, и у молодых женщин отмечались жалобы, связанные с изменением психоэмоционального состояния накануне месячных: головная боль, частая смена настроения, вплоть до депрессии, сонливость или, наоборот, бессонница, повышенная раздражительность. Дифференциальная диагностика была значительно затруднена, поскольку клинические проявления, обусловленные наличием кисты яичника, были неспецифичны и сходны с клиникой острого живота, вызванной апоплексией яичника или острым аппендицитом: боли внизу живота разной интенсивности (в 100 % случаев), тошнота (в 20 % случаев), рвота (в 30 % случаев), повышение температуры тела до субфебрильных, реже фебрильных цифр (в 20 % случаев), напряжение передней брюшной стенки (в 60 % случаев), положительные перитонеальные симптомы, резкая болезненность при попытке смещения образования. Лейкоцитарная реакция отмечалась примерно с одинаковой частотой (в 50–55 % случаев) во всех группах. У 19,7 % (n=26) больных выявлено повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (пациентки с ретенционными кистами на фоне обострения хронического воспаления гениталий). При анализе полученных данных анамнеза больных отмечено, что течение беременности и родов у матерей больных основной группы достоверно чаще ($p < 0,05$), по сравнению с девочками-подростками и молодыми женщинами контрольной группы, рождались от матерей, имевших в анамнезе акушерские и перинатальные осложнения (угроза прерывания беременности, акушерские кровотечения, маловесность и превышение массы тела новорожденных, дистресс плода). Пациентки основной группы имели высокий инфекционный индекс, 56 из них (41,6 %) часто болели респираторными заболеваниями, а частота экстрагенитальной

патологии у них достоверно превышала аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,05$). В анамнезе у 29,5 % ($n=39$) больных основной группы отмечались воспалительные заболевания женской половой системы: синехии вульвы (в детском возрасте), вульвовагинит, бартолинит, сальпингоофорит. Гормональные нарушения были выявлены у подростков с ретенционными кистами яичников на фоне нарушений менструальной функции. У девочек-подростков в гормональном профиле отмечены: гиперэстрогения, гиперпролактинемия (у 20 %), сниженный уровень прогестерона (у 60 %). У женщин репродуктивного возраста выявлены гиперэстрогения на фоне ретенционных кист яичников (у 24 %); снижение уровня АМГ и изменение соотношения ЛГ/ФСГ (у 28 %), чаще всего на фоне нормо-/гиперэстрогении.

При проведении УЗИ применяли сонографическую шкалу оценки опухолевидных образований яичников [9], которая позволяет в 87,7 % наблюдений предположить злокачественный характер яичниковых образований. С учетом оценки результатов исследований онкомаркеров у всех обследованных больных был подтвержден доброкачественный характер опухолевидных образований яичников. При УЗИ отмечалось увеличение размеров образования (от 6,5×4,5 до 12×10 см), изменение его структуры и/или наличие свободной жидкости в полости малого таза более 100 мл, что чаще всего и осложняло дифференцирование кисты яичника от его апоплексии. Допплерография, КТ и МРТ были использованы для подтверждения предоперационного диагноза. В процессе диагностики установлены клиничко-гормональные и ультразвуковые маркеры выбора тактики лечения. Больным, у которых сохранялось опухолевидное образование и болевой синдром на фоне консервативной терапии, размеры кист превышали 6,5 см и/или по данным УЗИ сохранялось наличие свободной жидкости в полости малого

таза более 100 мл, было выполнено оперативное лечение посредством лапароскопии с максимальным сохранением ткани яичника. Консервативное лечение включало рассасывающую, противовоспалительную, гормональную терапию и лечение, направленное на нормализацию психоэмоционального состояния.

Выводы

1. Кисты яичника являются одной из достоверно частых причин развития острого болевого абдоминального синдрома как у девочек-подростков, так и у женщин молодого репродуктивного возраста.

2. К факторам риска возникновения опухолей и опухолевидных образований яичников у подростков и молодых женщин можно отнести патологическое течение беременности и родов у матери, отягощенный преморбидный фон, воспалительные заболевания женской половой системы в анамнезе, наличие экстрагенитальной патологии.

3. В неосложненных случаях при функциональных кистах яичников с характерными эхографическими признаками и визуализируемым периферическим кровотоком показана консервативная терапия, включающая применение противовоспалительных, рассасывающих, гормональных средств, коррекцию психоэмоционального и соматического состояния.

4. Методом выбора оперативного лечения кисты яичника в молодом возрасте следует считать малоинвазивное хирургическое вмешательство – лапароскопию – с проведением органосохраняющих операций, что позволит сохранить репродуктивный потенциал у будущих матерей.

Перспективность исследования

Данное исследование дает возможность использовать разработанный диагностический алгоритм и критерии выбора лечебной тактики в практической гинекологии для лечения кист яичников у девочек-подростков и женщин молодого репродуктивного возраста.

Список литературы

1. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома / Е. А. Богданова, Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, Т. М. Глыбина // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 28–35.
2. Серов В. Н. Доброкачественные опухоли яичников и опухолевидные образования / В. Н. Серов, Л. И. Кудрявцева. – М., 2001. – 149 с.
3. *Laufer M. R. Adnexal masses / M. R. Laufer // Pediatric and Adolescent Gynecology / ed. by J. E. Emans, M. R. Laufer. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 381 p.*

4. Тучкина И. А. Клинико-лабораторная характеристика воспалительных заболеваний внутренних половых органов у девушек-подростков / И. А. Тучкина, Г. М. Тысячка // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3 (52). – С. 113–117.

5. Тучкина И. А. Некоторые патогенетические особенности течения пубертата у девочек-подростков с воспалением гениталий на фоне экстрагенитальной патологии / И. А. Тучкина, Г. М. Тысячка // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2014. – № 4 (175). – С. 79–82.

6. The histology and management of ovarian cysts found in children and adolescents presenting to a children's hospital from 1991 to 2007: a call for more paediatric gynaecologists / M. Hernon, J. McKenna, G. Busby [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117. – P. 181–184.

7. Цветное доплеровское картирование в предоперационной диагностике и прогнозировании при объемных образованиях придатков / И. С. Сидорова, Т. Д. Гуриев, А. Н. Саранцев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 41–46.

8. Ritchie J. Guideline for the management of ovarian cysts in children and adolescents / J. Ritchie, F. O'Mahony, A. Garden. – British Society for Paediatric & Adolescent Gynaecology, 2017. – Retrieved from :

www.britspag.org/webfm_send/195.

9. Соломатина А. А. Яичниковые образования. Новые технологии в диагностике и лечении : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А. А. Соломатина. – М., 2006. – 39 с.

References

1. Bohdanova Ye.A., Adamian L.V., Sibirskaia Ye.V., Hlybina T.M. (2011). Hinekologicheskaiia patolohiia u detei i podrostkov kak prichina abdominalnoho sindroma [Gynecological pathology in children and adolescents as a cause of abdominal syndrome]. *Problemy reproduksii – Reproduction Problems*, № 1, pp. 28–35 [in Russian].

2. Serov V.N., Kudriavtseva L.I. (2001). *Dobrokachestvennyie opuholi yaichnikov i opuholevidnyie obrazovaniia* [Benign tumors of the ovaries and tumorous formations]. Moscow, 149 p. [in Russian].

3. Laufer M.R. (2012). *Adnexal masses. Goldstein's Pediatric and Adolescent Gynecology*. (6th ed.). J.E. Emans, M.R. Laufer (Eds.). Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 381 p.

4. Tuchkina I.A., Tysiachka H.M. (2011). Kliniko-laboratornaia harakteristika vospalitelnykh zabolevanii vnutrennikh polovykh orhanov u devushek-podrostkov [Clinical and laboratory characteristics of inflammatory diseases of internal genital organs in adolescent girls]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, № 3 (52), pp. 113–117 [in Russian].

5. Tuchkina I.A., Tysiachka H.M. (2014). Nekotoryie patoheneticheskie osobennosti techeniia pubertata u devochek-podrostkov s vospaleniem henitalii na fone ekstrahenitalnoi patolohii [Some pathogenetic features of pubertal flow in adolescent girls with inflammation of the genitals against extragenital pathology]. *Nauchnyie vedomosti Belhorodskoho hosudarstvennoho universiteta – Scientific Bulletin of the Belgorod State University*, № 4 (175), pp. 79–82 [in Russian].

6. Hernon M., McKenna J., Busby G., Sanders C., Garden A. (2010). The histology and management of ovarian cysts found in children and adolescents presenting to a children's hospital from 1991 to 2007: a call for more paediatric gynaecologists. *BJOG*, vol. 117, pp. 181–184.

7. Sidorova I.S., Huriiev T.D., Sarantsev A.I., Kapustina I.N., Ardu F.S. (2003). Tsvetnoie dopplerovskoie kartirovaniie v predoperatsionnoi diahnostike i prohnozirovanii pri obiemykh obrazovaniiah pridatkov [Color Doppler mapping in preoperative diagnosis and prognosis for volumetric appendages]. *Akusherstvo i hinekologhiia – Obstetrics and Hynecology*, № 3, pp. 41–46 [in Russian].

8. Ritchie J., O'Mahony F., Garden A. (2017). *Guideline for the management of ovarian cysts in children and adolescents. British Society for Paediatric & Adolescent Gynaecology. britspag.org*. Retrieved from www.britspag.org/webfm_send/195.

9. Solomatina A.A. (2006). Yaichnikovye obrazovaniia. Novyie tehnolohii v diahnostike i lechenii [Ovum formations. New technologies in diagnosis and treatment]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Moscow, 39 p. [in Russian].

О.В. Гнатенко

КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНА Й УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКИ ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ЖІНОК З КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ

З метою оптимізації діагностики і вибору тактики лікування обстежено 140 хворих (80 підлітків 12–17 років і 60 жінок молодого репродуктивного віку) із симптомами гострого живота. Остаточний діагноз «кіста яєчника» верифіковано у 132 пацієнок зі 140 (94,5 %). Доплерографія, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія були використані для підтвердження передопераційного діагнозу. У процесі діагностики визначено клініко-гормональні та ультразвукові маркери вибору тактики лікування. Встановлено, що при функціональних кістах яєчників з характерними ехографічними ознаками і периферичним кровотоком, що візуалізується, показана консервативна терапія, а методом вибору оперативного лікування кісти яєчника в молодому віці слід уважати лапароскопію з проведенням органозберігаючих операцій, що дозволить зберегти репродуктивний потенціал у майбутніх матерів.

Ключові слова: ехосонаографія, кіста яєчника, лапароскопія, підлітки, молоді жінки.

О.В. Gnatenko

CLINICAL-HORMONAL AND ULTRASOUND ASSESSMENTS OF ADOLESCENTS AND YOUNG WOMEN WITH OVARIAN CYSTS

The study involved examination of 140 patients (80 teenagers aged 12–17 and 60 women of young reproductive age) with symptoms of acute abdomen in order to improve diagnosis and choice of treatment. The final diagnosis of the ovarian cyst was confirmed in 132 patients out of 140 (94.5 %). Doppler, computer and magnetic resonance imagings were used to confirm the preoperative diagnosis. In the process of diagnosis, clinical-hormonal and ultrasound markers of the choice of treatment tactics were established. Functional ovarian cysts with typical echographic signs and visualized peripheral blood flow patients should be prescribed non-operative treatment and laparoscopy should be considered a method of choice in operative treatment of ovarian cysts at young age, with organ-preserving surgeries, which will help preserve the reproductive potential of future mothers.

Keywords: echosonography, ovarian cyst, laparoscopy, adolescents, young women.

Надійшла 14.06.17

Відомості про автора

Гнатенко Ольга Володимирівна – заочний аспірант кафедри акушерства, гінекології і дитячої гінекології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61045, м. Харків, вул. Отакара Яроша, 3б.

Тел.: +38(057)725-08-13.

E-mail: Ira.tuch@gmail.com.

УДК 618.11-008.64-616-71

*Л.А. Добровольская**Харьковский национальный медицинский университет***ОСОБЕННОСТИ СОНОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
У ДЕВУШЕК С ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕЕЙ
НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

В статье представлены основные ультразвуковые изменения внутренних гениталий у девушек с первичной дисменореей. Проведено обследование 171 девушки 14–18 лет: 148 больных с синдромом дисменореи и 23 девушек без гинекологической патологии. Комплексное исследование включало эхосонографию, доплеровское картирование органов малого таза в сопоставлении с клинико-лабораторными данными. Установлено, что ультразвуковая картина органов малого таза и доплерографические показатели у девушек с синдромом дисменореи значительно отличаются от аналогичных показателей здоровых сверстниц, а наиболее выраженные изменения выявлены при тяжелой форме заболевания. У большинства пациенток с синдромом дисменореи при средней и тяжелой формах заболевания выявлены достоверные эхосонографические изменения в виде увеличения размеров матки, гиперплазии эндометрия, увеличения размеров яичников, нередко за счет ретенционных образований. Указанные изменения выявляются на фоне экстрагенитальной патологии у 100 % больных и сопровождаются увеличением уровней простагландинов и ряда провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *девушки-подростки, дисменорея, эхосонография, гиперплазия эндометрия.*

Введение

Первичная дисменорея является одной из наиболее частых форм нарушения менструальной функции в периоде полового созревания и составляет, по данным различных авторов, 22–75 % в структуре гинекологической заболеваемости девушек [1–5]. Известно, что дисменорея – циклически повторяющийся патологический процесс, при котором менструации сопровождаются выраженным болевым синдромом, эмоционально-психическими, вегетативно-сосудистыми, обменно-эндокринными нарушениями и другими изменениями психоэмоциональной сферы [4–7]. Клинические проявления дисменореи у подростков связаны со степенью выраженности гиперпластических процессов в эндометрии.

Большинство исследователей полагают, что при формировании дисменореи главная

роль принадлежит простагландиновой теории, в основе которой лежит врожденное или приобретенное нарушения синтеза и обмена эйкозаноидов [5, 8]. Простагландины, которые накапливаются вследствие усиленного образования или свободной дегградации, и тромбоксаны вызывают нарушение синхронизации сократительной деятельности миометрия, приводя к спастическим сокращениям матки. В этих условиях происходит перенасыщение миофибрилл и мышечных клеток эндотелия биологически активными веществами и ионами кальция. Стойкая дистония миометрия, которая при этом развивается, постепенно вызывает нарушение маточного кровотока, ишемию матки и формирование стойкого болевого синдрома [9]. Кроме того, часто дисменорея сопровождается разнообразными вазовегетативными проявлениями, наблюдается болевой синдром разной степени

© Л.А. Добровольская, 2017

выраженности, из-за чего ухудшается общее качество жизни девочки-подростка [2, 3].

Цель настоящего исследования – проанализировать данные, полученные при проведении эхоэнографии органов малого таза у девочек-подростков с синдромом дисменореи разной степени тяжести.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета (клиническая база – Областная детская клиническая больница № 1, где выделены 10 гинекологических коек в стационаре и консультативный прием в поликлинике) и в городской детской поликлинике № 1. Нами была обследована 171 пациентка 14–18 лет. Из них 148 девушек с синдромом первичной дисменореи (основная группа) и 23 девушки, имевшие безболезненные менструации (контрольная группа). В основной группе были выделены подгруппы: 1-я – пациентки с легкой степенью тяжести дисменореи (75 человек); 2-я – девушки со средней степенью тяжести дисменореи (56 человек); 3-я – девушки с тяжелой формой дисменореи (17 человек).

У всех пациенток изучали анамнез, оценивали характер физического, полового развития, менструальной функции, данные общесоматического и специального гинекологического обследования, изучали параметры гормонального профиля (гонадотропные и стероидные гормоны), уровни простагландинов, цитокинов, эндотелина-1. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили на аппарате «Ultima-PA» (Харьков) с помощью линейного (3,5 мГц) датчика. Размеры матки и яичников, толщину и структуру эндометрия, доплерографические показатели определяли по общепринятым методикам в реальном масштабе времени [4, 8, 9]. Больные были консультированы смежными специалистами для выявления экстрагенитальной патологии. Полученные результаты обработаны с помощью современного статистического анализа с применением программного обеспечения «STATGRAFICA», версия 6.

Результаты и их обсуждение

Половое развитие у пациенток основной группы, как правило, соответствовало возрастным параметрам и совпадало с таковым

у девушек контрольной группы. При оценке физического развития пациенток основной группы установлено его ухудшение из-за снижения или превышения массы тела у 35 (23,6 %) обследованных. Частота экстрагенитальной патологии в основной группе составила 100 %, достоверно превысив аналогичный показатель у здоровых сверстниц контрольной группы – 21,7 % ($p < 0,05$). Чаще всего отмечена вегетативная дисфункция, особенно тяжело проявлявшаяся приступами вазовегетативных пароксизмов на фоне болевого синдрома накануне и во время менструаций у девушек 3-й подгруппы.

По данным, полученным при проведении эхоэнографии у больных с синдромом дисменореи, выявлены значительные патологические изменения относительно аналогичных показателей у девочек-подростков контрольной группы, причем патологические изменения ультразвуковых параметров коррелировали со степенью тяжести дисменореи. Так, если в 1-й подгруппе больных с легкой формой дисменореи увеличение размеров матки отмечалось лишь у 9 из 71 (12,7 %) пациентки, то во 2-й подгруппе этот показатель увеличился более чем в 5 раз и составил 73,2 % ($p < 0,02$), а в 3-й подгруппе при тяжелой форме дисменореи он составил 100 % ($p < 0,001$). У 81 % обследуемых подростков 2-й подгруппы при проведении исследования определялась гиперплазия эндометрия, у 60 % – увеличение обоих яичников. Эхографически эндометрий характеризовался утолщением, повышением эхогенности с гетерогенной структурой, как правило, за счет мелких анэхогенных включений диаметром до 2–3 мм. В цветовых доплеровских режимах определялись сосудистые сигналы в толще эндометрия и усиленный кровоток в базальных артериях. В подгруппе с тяжелой формой дисменореи гиперплазия эндометрия с повышенной эхогенностью, гетерогенной эхоструктурой за счет мелких анэхогенных включений визуализировалась у 94,1 % пациенток. У всех обследованных девушек с тяжелой формой дисменореи (100 %) отмечалось увеличение обоих яичников, структура которых отличалась неоднородностью из-за визуализации фолликулов разных размеров и наличия эхопозитивных включений. У 10 больных 2-й и 3-й подгрупп визуализировались ретенцион-

ные кисты в одном из яичников в виде округлых эхонегативных образований размерами от 30 до 50 мм в диаметре, что не было выявлено ни в одном случае при обследовании девушек контрольной группы.

В последние годы в ультразвуковой практике активно используется методология оценивания гемодинамики внутренних половых органов с помощью цветного доплеровского картирования и доплерографии. Цветное доплеровское картирование – это ультразвуковая технология визуализации кровотока, основанная на регистрации скоростей движения крови, кодировании их разными цветами и наложении полученной картины на двухмерное черно-белое изображение объекта, который обследуется. Широкий интерес к использованию цветного доплеровского картирования и доплерографии для изучения функциональных изменений, которые происходят в организме женщины на протяжении менструального цикла, обусловлен в первую очередь тем, что фолликул, а в дальнейшем и желтое тело в яичнике и эндометрий в матке являются областями, где происходит регулярный физиологический ангиогенез. Ультразвуковые доплеровские методы являются эффективными методами неинвазивного исследования внутренних половых органов, что имеет важное значение при обследовании пациенток подросткового возраста. Доплеровское обследование позволяет измерить кровоток в сосудах, оценить тип кровотока и его скорость, что помогает выявить нарушение кровообращения в органах и получить представление о количественных показателях кровотока. Показанием для проведения доплерографии в нашем исследовании стало то, что яичники имеют активную васкуляризацию. Мы провели указанные обследования у пациенток с синдромом дисменореи и сопоставили полученные данные с данными обследования здоровых пациенток. Проводилось обследование маточных артерий, но значительных расхождений между данными у здоровых и у гинекологических больных 1-й подгруппы с легкой формой дисменореи не выявлено. Проанализировав полученные данные, мы пришли к выводу, что визуализация сосудов внутренних половых органов у обследованных подростков зависела от степени выраженности дисме-

нореи. Изменения доплерографических индексов выявлены у 30 % больных 2-й подгруппы и у 94,1 % пациенток 3-й подгруппы.

При проведении статистического анализа с использованием χ^2 выявлена тесная прямая зависимость между степенью тяжести дисменореи и величиной гиперплазии эндометрия. У больных основной группы наряду с изменениями ультразвуковых параметров установлена также прямая корреляционная зависимость между повышенными уровнями эстрадиола (Э2) и прогестерона (ПРГ) с повышенным содержанием простагландина F2a и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: Э2–F2a ($r=0,34$); Э2–IL-1 ($r=0,33$); Э2–IL-6 ($r=0,54$); ПРГ–F2a ($r=0,36$); ПРГ–IL-1RA ($r=0,55$); ПРГ–IL-6 ($r=0,33$).

Выводы

1. Ультразвуковая картина при дисменорее у подростков характеризуется увеличением размеров матки в зависимости от степени тяжести заболевания: у 73,2 % больных с дисменореей средней тяжести, у 100 % девушек с тяжелой формой дисменореи.

2. У девочек-подростков с дисменореей сонографическая картина характеризуется гиперплазией эндометрия (у 81 % обследуемых с дисменореей средней степени тяжести, у 94,1 % пациенток с тяжелой формой), увеличением одного или обоих яичников (у 60 % пациенток с дисменореей средней тяжести, у 100 % обследуемых девушек с тяжелой формой).

3. Визуализация сосудов внутренних половых органов у обследованных подростков доплерографическим методом зависит от степени выраженности дисменореи. Изменения доплерографических индексов выявляются у 30 % больных с дисменореей средней тяжести и у 94,1 % пациенток с тяжелой формой заболевания.

4. У подростков с синдромом дисменореи частота экстрагенитальной патологии достоверно превышает аналогичный показатель у здоровых сверстниц. Чаще всего регистрируется патология вегетативной нервной системы.

5. Выраженные клинические проявления синдрома дисменореи сопровождаются повышением уровней простагландинов и ряда провоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Богданова Е. А. Практическая гинекология молодых / Е. А. Богданова. – М. : Медицинская книга, 2011. – 268 с.
2. Межевитинова Е. А. Дисменорея с позиций доказательной медицины / Е. А. Межевитинова, П. Р. Абакарова, А. Н. Мгерян // *Consilium Medicum*. – 2014. – № 6. – С. 83–87.
3. Тумилович Л. Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – М. : Практическая медицина, 2009. – 210 с.
4. Тучкіна І. О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / І. О. Тучкіна. – Харків, 2007. – 40 с.
5. Тучкина И. А. Медицинские и социальные аспекты формирования дисменореи у девушек-подростков / И. А. Тучкина, Л. А. Добровольская // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2016. – Вип. 2 (38). – С. 376–380.
6. Руководство по эндокринной гинекологии / [под ред. Е. М. Вихляевой]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 784 с.
7. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment / L. French // *Paediatr. Drugs*. – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 1–7.
8. Tuchkina I. Realization of reproductive potential in women with dysmenorrhea in adolescent age / I. Tuchkina, L. Zobina, L. Dobrovolskaya // *16th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze, 5–8 March, 2014*. – Firenze, 2014. – P. 79. – Abstract ID: 1970.
9. Тучкина И. А. Клинико-диагностические аспекты первичной дисменореи в подростковом возрасте / И. А. Тучкина, Л. А. Добровольская, М. Ю. Тучкина // *Международный профессиональный журнал MEDICINE (Almaty, Казахстан)*. – 2016. – № 6 (168). – С. 51–55.

References

1. Bohdanova Ye.A. (2011). *Prakticheskaja hinekologija molodykh [Practical gynecology of young]*. Moscow: Meditsinskaia kniha, 268 p. [in Russian].
2. Mezhevitinova Ye.A., Abakarova P.R., Mherian A.N. (2014). Dismenoreia s pozitsii dokazatelnoi meditsiny [Dysmenorrhea from the perspective of evidence-based medicine]. *Consilium Medicum*, № 6, pp. 83–87 [in Russian].
3. Tumilovich L.H., Hevorkian M.A. (2009). *Spravochnik hinekologa-endokrinologa [Handbook of the gynecologist-endocrinologist]*. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 210 p. [in Russian].
4. Tuchkina I.O. (2007). Etapna rehabilitatsiia pidlitkiv z hinekologichnymy zakhvoriuvanniamy ta yunyk vahitnykh z ekstrahenitalnoiu patolohieiu [Stage rehabilitation of adolescents with gynecological diseases and young pregnant women with extragenital pathology]. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Kharkiv, 40 p. [in Ukrainian].
5. Tuchkina I.A., Dobrovolskaia L.A. (2016). Meditsinskiie i sotsialnyie aspekty formirovaniia dismenorei u devushek-podrostkov [Medical and social aspects of the formation of dysmenorrhea in adolescent girls]. *Zbirnik naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of obstetricians-gynecologists of Ukraine*, vol. 2 (38), pp. 376–380 [in Russian].
6. Vihliaieva Ye.M. (Eds.). (2006). *Rukovodstvo po endokrinnoi hinekologii [Guide to Endocrine Gynecology]*. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie ahentstvo, 784 p. [in Russian].
7. French L. (2008). Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr. Drugs*, vol. 10 (1), pp. 1–7.
8. Tuchkina I., Zobina L., Dobrovolskaia L. (2014). Realization of reproductive potential in women with dysmenorrhea in adolescent age. *Proceedings from 16th World Congress of Gynecological Endocrinology (5–8 March 2014)*. Firenze, pp. 79, abstract ID: 1970.
9. Tuchkina I.A., Dobrovolskaia L.A., Tuchkina M.Yu. (2016). Kliniko-diahnosticheskiie aspekty pervichnoi dismenorei v podrostkovom vozraste [Clinical and diagnostic aspects of primary dysmenorrhea in adolescence]. *Mezhdunarodnyi professionalnyi zhurnal MEDICINE (Almaty) – International Professional Journal MEDICINE (Almaty)*, № 6 (168), pp. 51–55 [in Russian].

Л.А. Добровольська

ОСОБЛИВОСТІ СОНОГРАФІЧНОЇ КАРТИНИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ У ДІВЧАТ З ПЕРВИННОЮ ДИСМЕНОРЕЄЮ НА ТЛІ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

У статті подано основні ультразвукові зміни внутрішніх геніталій у дівчат з первинною дисменореєю. Проведено обстеження 171 дівчинки 14–18 років: 148 хворих із синдромом дисменореї і 23 дівчат без гінекологічної патології. Комплексне дослідження полягало в ехосонографії, доплерівському картуванні органів малого тазу у зіставленні з клініко-лабораторними даними. Встановлено, що ультразвукова картина органів малого тазу і доплерографічні показники у дівчат із синдромом дисменореї значно відрізняються від аналогічних показників здорових однолітків, а найбільш виражені зміни виявлені при тяжкій формі захворювання. У більшості пацієток з синдромом дисменореї при середній і тяжкій формах захворювання виявлено достовірні ехосонографічні зміни у вигляді збільшення розмірів матки, гіперплазії ендометрія, збільшення розмірів яєчників, нерідко через ретенційні утворення. Зазначені зміни виявляються на тлі екстрагенітальної патології у 100 % хворих і супроводжуються збільшенням рівнів простагландинів і ряду прозапальних цитокінів.

Ключові слова: дівчата-підлітки, дисменорея, ехосонографія, гіперплазія ендометрія.

L.A. Dobrovolska

ULTRASOUND FEATURES OF PELVIC ORGANS IN ADOLESCENT WITH PRIMARY DYSMENORRHEA ON THE BACKGROUND OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY

The article presents the main ultrasound changes of internal genitalia in girls with primary dysmenorrhea. A total of 171 girls: 148 patients with dysmenorrhea syndrome (main group) and 23 girls without gynecological pathology – aged 14–18 were examined. A comprehensive study included echosonography, Doppler mapping of pelvic organs, in comparison with clinical and laboratory data. It was established, that the ultrasound picture of the pelvic organs and dopplerographic indices in girls with dysmenorrhea syndrome differ significantly from those of healthy adults, and the most pronounced changes were detected in severe form of the disease. The majority of patients with dysmenorrhea syndrome with moderate and severe forms of the disease showed significant echosonographic changes in the form of an increase in the size of the uterus, endometrial hyperplasia, enlargement of the ovaries, often due to retention formations. These changes are revealed against extragenital pathology in 100 % of patients and are accompanied by an increase in the levels of prostaglandins and a number of pro-inflammatory cytokines.

Keywords: adolescent girls, dysmenorrhea, echosonography, endometrial hyperplasia.

Надійшла 27.07.17

Відомості про автора

Добровольська Лариса Анатоліївна – лікар-гінеколог Харківської міської дитячої поліклініки № 1.

Адреса: Україна, 61124, м. Харків, пр. Героїв Сталінграда, 12.

Тел.: +38(067)769-96-30.

E-mail: larisadobrovolskaya1971@gmail.com.

ДЕРМАТОЛОГІЯ

УДК 616.521-053.2.085+615.454.1

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, С.К. Джораєва, В.Ю. Мангушева
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

**КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА
МЕТОДОМ СТУПІНЧАСТОЇ ЕЛІМІНАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ**

У статті подано дані щодо терапевтичної ефективності ступінчастої ентеросорбції із застосуванням препарату, який має у своєму складі високодисперсний діоксид кремнію, і комбінованого препарату, в якому містяться діоксид кремнію високодисперсний, лактулоза та аскорбінова кислота, у хворих на алергодерматози. Досліджено загальний стан, суб'єктивні й об'єктивні скарги і мікробіоценоз кишечника до і після терапії.

Ключові слова: алергодерматози, мікрофлора кишечника, дисбактеріоз, ступінчаста ентеросорбція.

Вступ

Значне погіршення екологічних умов у містах, повсякденне використання різноманітних синтетичних сполук, погіршення якості води та їжі, застосування великої кількості фармакологічних препаратів призвело до значного зростання частоти алергічних захворювань, зокрема, алергодерматозів. Їхня частота у структурі алергічних захворювань сягає 80 % [1].

На даний час прийшли до розуміння алергодерматозу як багатофакторного гетерогенного захворювання, розвиток якого відбувається внаслідок поєднаного впливу спадкових факторів і навколишнього середовища.

Значну роль у формуванні алергії відіграють супутні захворювання печінки, нирок, шлунково-кишкового каналу, дихальної системи, шкіри та ін. При аналізі фізичного статусу алергологічних хворих було показано високий відсоток (67,5 %) супутньої патології, особливо патології печінки (хронічні гепатохолециститу, жовчнокам'яна хвороба, дискінезія жовчовивідних шляхів), нирок. Ці захворювання відіграють важливу роль у патогенезі рецидивів алергічних захворювань як з імунологічним механізмом розвитку, так і без нього [2].

Особливу увагу варто приділити патології шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з алергодерматозами. Практично у 100 % пацієнтів спостерігаються різні порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Більш ніж у половини обстежуваних зустрічається дискінезія жовчних шляхів, у третини – гастродуоденіти і панкреатити, практично в усіх хворих на алергодерматози при обстеженні виявляються зміни з боку мікробіоценозу кишечника [3].

Крім порушень мікрофлори кишечника у пацієнтів з алергічними захворюваннями змінюється склад мікрофлори шкіри, що призводить до погіршення шкірного процесу, приєднання бактеріальної і мікологічної інфекції [4].

Існують два типи порушень мікробіоценозу кишечника. Перший тип характеризується зниженням кількості нормальної кишкової мікрофлори. Порушується бар'єрна функція шлунково-кишкового тракту внаслідок стоншування біоплівки, яка на 95 % складається з біфідобактерій. Зниження кількості біфідобактерій призводить до розвитку дисбіозу третього ступеня тяжкості незалежно від кількості інших представників нормофлори. Виникає харчова сенсibiliзація. При другому

© Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, С.К. Джораєва, В.Ю. Мангушева, 2017

типі дисбіозу у слизову оболонку, а потім у системний кровотік надходить велика кількість інфекційних антигенів. У результаті збільшується кількість умовно-патогенної флори, що спричинює сенсibiлізацію і погіршення перебігу шкірного процесу [5, 6].

Одним з оптимальних, простих і фізіологічних методів купірування токсикозів, зв'язування та елімінації є ентеросорбція. Даний метод еферентної терапії спрямований на лікування інтоксикаційного синдрому при різних захворюваннях, заснований на здатності ентеросорбентів зв'язувати і виводити з організму різні екзогенні речовини, мікроорганізми та їхні токсини, ендогенні проміжні та кінцеві продукти обміну, які здатні накопичуватись або проникати в порожнину шлунково-кишкового тракту при перебігу патологічного процесу [7]. В основі методу сорбційної детоксикації організму лежать науково обгрунтовані чотири механізми зниження системної концентрації токсичних речовин і метаболітів. Перший механізм передбачає можливість зворотнього пасажу токсичних речовин з крові в кишечник з подальшим зв'язуванням їх на сорбентах (схожий із механізмом кишкового діалізу). Другий механізм зводиться до очищення травних соків шлунково-кишкового тракту, що містять значну кількість токсичних речовин. Третій механізм полягає в модифікації ліпідного і амінокислотного спектрів кишкового вмісту завдяки виборчому поглинанню сорбентом вільних жирних кислот. Четвертий механізм зводиться до видалення токсичних речовин, що утворюються в самому кишечнику, відновлення цілісності і проникності слизових оболонок і зниження функціонального навантаження на печінку, що дозволяє більш повно використовувати її детоксикацій-

ний потенціал для пом'якшення проявів системного токсикозу і поліпшення функціонального стану шлунково-кишкового тракту в цілому. При використанні ентеросорбентів при даній патології досягається виведення алергенів, медіаторів алергії і широкого спектра речовин, що беруть участь в імунних реакціях [3, 8–12].

Метою дослідження було вивчення терапевтичної ефективності ступінчастої ентеросорбції із застосуванням препарату, який містить високодисперсний діоксид кремнію 10 г, і комбінованого препарату, у складі якого є кремнію діоксид високодисперсний 1,6 г, лактулоза 400 мг та аскорбінова кислота 20 мг.

Матеріал і методи

У дослідження було включено 30 пацієнтів з алергодерматозами у віці від 17 до 67 років (17 чоловіків і 13 жінок, 56,7 і 43,3% відповідно). За клінічними й анамнестичними даними хронічна екзема була виявлена у 7 (23 %) пацієнтів, алергічний дерматит – у 6 (20 %) пацієнтів, мікробна екзема – у 6 (20 %), атопічний дерматит – у 5 (17 %), токсидермія – у 4 (13 %), кропив'янка – у 2 (7 %) обстежених (рис. 1).

Діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, клінічної картини та результатів об'єктивного обстеження. Всім хворим на початку і наприкінці лікування проводили лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням глюкози, загального білка, загального білірубіну і його фракцій, АЛТ, АСТ, мікробіологічне дослідження калу).

Мікробіологічне дослідження калу було проведено на базі бактеріологічної лабораторії обласної СЕС м. Харкова, лабораторія атестована на проведення даних досліджень

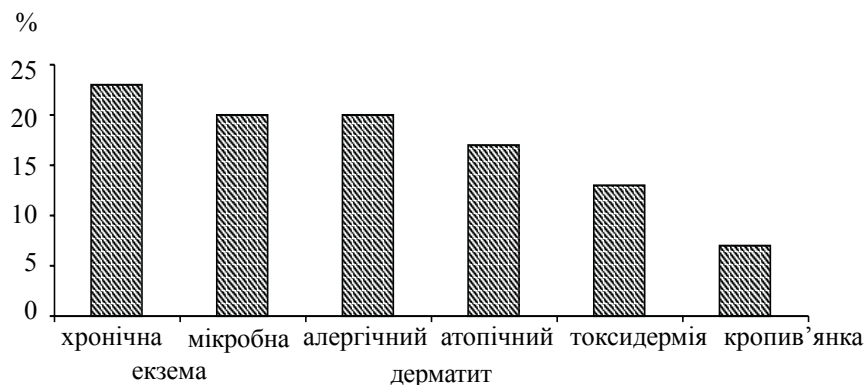


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за нозологічними формами захворювання

(свідоцтво про атестацію № 100-163/2013 від 06.06.13, дійсне до 05.06.16) та має дозвіл на роботу зі збудниками III–IV груп патогенності (№ 130/28-12 від 21.12.12, дійсне до 21.12.17).

Бактеріологічне дослідження калу і ступінь дисбіотичних порушень оцінювали відповідно до уніфікованої робочої класифікації Куваєвої–Ладодо [9]. Вираженість проявів дисбактеріозу кишечника оцінювали шляхом посіву серійних розведень фекалій [13] з використанням щільних і рідких поживних середовищ: Ендо, Плоскірева, Сабуро, Сіммонса, Олькеницького, Вільсона–Блера, Блаурокка та ін.

Для оцінювання терапевтичної ефективності ступінчастої абсорбції всі обстежені хворі були розподілені на дві групи. Хворі 1-ї (основної) групи отримували традиційне лікування і ступінчасту терапію, а саме: високодисперсний діоксид кремнію 10 г у день протягом 3 днів з подальшим прийомом комбінованого препарату, в якому міститься кремнію діоксид високодисперсний 1,6 г, лактулоза 400 мг, аскорбінова кислота 20 мг 3 рази в день протягом 14 днів. Хворі 2-ї групи (порівняння) отримували традиційне лікування без застосування ентеросорбції.

Терапевтичну ефективність запропонованої ступінчастої схеми ентеросорбції оцінювали за динамікою даних суб'єктивних (скарги на свербіж, печіння, сухість) і об'єктивних обстежень (шкірний процес, а також вивчення стану мікрофлори кишечника в динаміці).

Результати досліджень

В основній групі у період застосування етапної схеми прийому препарату, який містить високодисперсний діоксид кремнію 10 г, і комбінованого препарату, у складі якого є кремнію діоксид високодисперсний 1,6 г, лактулоза 400 мг та аскорбінова кислота 20 мг, поліпшення загального стану відмічалось на 2-гу–4-ту доби, при лікуванні лише базовою терапією у групі порівняння – на 7-му добу. Повний регрес шкірного процесу в основній групі був відмічений на 9–11-й день, у групі порівняння – на 14–17-й день. Після терапії у хворих основної групи зменшення свербіжу відмічалось на 3–4 дні раніше, ніж у групі порівняння.

Найбільш виражений терапевтичний ефект спостерігався у хворих з токсикодермією. Цю групу становили пацієнти, які страждають на аліментарну, рідше медика-

ментозну токсикодермію легкого та середнього ступеня тяжкості. Регрес висипання відмічався на 2-гу–3-тю доби, що було на 2 доби раніше, ніж у пацієнтів групи порівняння.

У хворих з екземою (мікробною та істинною) відмічався регрес гострозапальних висипань, зменшення площі вогнищ ураження на 2–3 дні раніше, ніж у хворих групи порівняння.

В результаті досліджень до лікування порушення мікробіоценозу товстого кишечника було виявлено в усіх 30 осіб (100,0 %). Так, дисбактеріоз I ступеня було виявлено у 3 (10,0 %), II ступеня – у 16 (53,3 %), III ступеня – у 11 (36,7 %) обстежених осіб.

Дисбіотичні порушення характеризувались зниженням кількісного вмісту індигенної мікрофлори – представників як аеробних, так і анаеробних бактерій. Найбільш часто у пацієнтів знижувались кількість біфідобактерій – у 9 (30 %) осіб. Крім того, було відмічено зниження показників висівання лактобактерій у 4 (13,3 %) хворих і нормальної кишкової палички у 3 (10 %) пацієнтів. Дані показники заслуговують на увагу, оскільки саме ці мікроорганізми, з одного боку, забезпечують колонізаційну резистентність кишкового біотопу, перешкоджаючи проникненню і закріпленню на слизовій патогенних агентів, а з другого – являють собою природні біосорбенти, що перешкоджають всмоктуванню алергенів у кишечнику і стимулюють синтез IgA – основних антитіл проти харчових алергенів.

У 25 (83,3 %) хворих було виявлено збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (*H. alvei*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *E. aerogenes*). Крім того, на тлі якісного дисбалансу мікрофлори були виявлені зміни кількісного складу: у 9 (30,0 %) обстежених – кишкова паличка з гемолітичними властивостями, у 6 (20,0 %) – лактозонегативна і у 2 (6,7 %) хворих – кишкова паличка зі зниженою ферментативною активністю. Звертає на себе увагу частота виявлення грибів роду *Candida* і *S. aureus* – у 22 (73,3 %) і 4 (13,3 %) обстежених відповідно. Таким чином, виявлені порушення колонізаційної резистентності кишкового біотопу, пов'язані зі зміною складу постійної мікрофлори, спричинюють його заселення патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами, що і призводить до формування дисбіозу і, як наслідок, до посилення харчової сенсibiliзації.

При мікробіологічному дослідженні калу основної групи (15 осіб) після лікування була відмічена стійка тенденція до нормалізації основних показників біоти кишечника. Так, дисбактеріоз I ступеня було виявлено у 2 (13,3 %) обстежених, II ступеня – у 6 (40,0 %), III ступеня – у 2 (13,3 %) хворих (до лікування 10,0; 53,3 та 13,3 % відповідно), у 5 (33,3 %) осіб на тлі терапії відбувалась повна нормалізація всіх показників. Крім того, у 14 (93,3 %) пацієнтів даної групи нормалізувався вміст лакто- і біфідобактерій, у всіх 15 пацієнтів відновилась загальна кількість типових кишкових паличок при повній відсутності гемолізуючих коків і умовно-патогенних форм ентеробактерій. Також після комплексної терапії спостерігалось зниження показників обсіменіння грибами роду *Candida* з 73,7 до 26,7 %.

При бактеріологічному дослідженні калу у пацієнтів групи порівняння (15 осіб) позитивні зміни в біоті кишечника були виражені значно менше. Дисбактеріоз I ступеня було

виявлено у 4 (26,6 %) пацієнтів, II ступеня – у 10 (66,7 %), III ступеня – у 1 (6,7 %) обстеженого. В основному зберігалось зниження вмісту біфідо- (у 33,3% обстежених), лактобактерій (у 13,3 % пацієнтів), типової кишкової палички (у 6,7 % хворих) та підвищення вмісту кишкової палички з гемолітичною активністю (у 40,0 %) лактозонегативних форм (у 13,3 %) на тлі виявлення кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю (у 6,7 %), а також умовно-патогенних мікроорганізмів (у 53,3 %), кокових форм бактерій (*S. aureus* – у 6,7 %) і наявності грибів роду *Candida* (у 53,3 %). Таким чином, зберігалась необхідність додаткової корекції біотопу клінічно.

Динаміку основних показників, що характеризують стан ценозу кишечника до і після терапії, подано на рис. 2, 3.

Проведено мікробіологічне оцінювання ефективності методу лікування алергічних дерматозів з використанням ступінчастої ен-

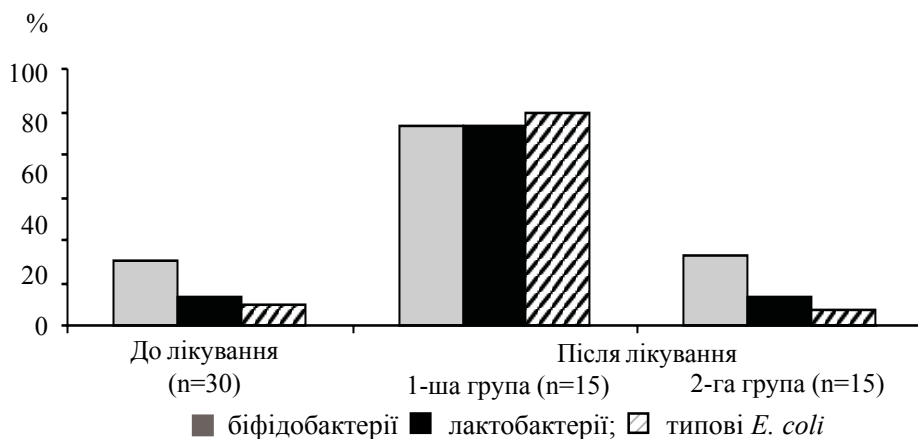


Рис. 2. Динаміка основних показників біоти кишечника

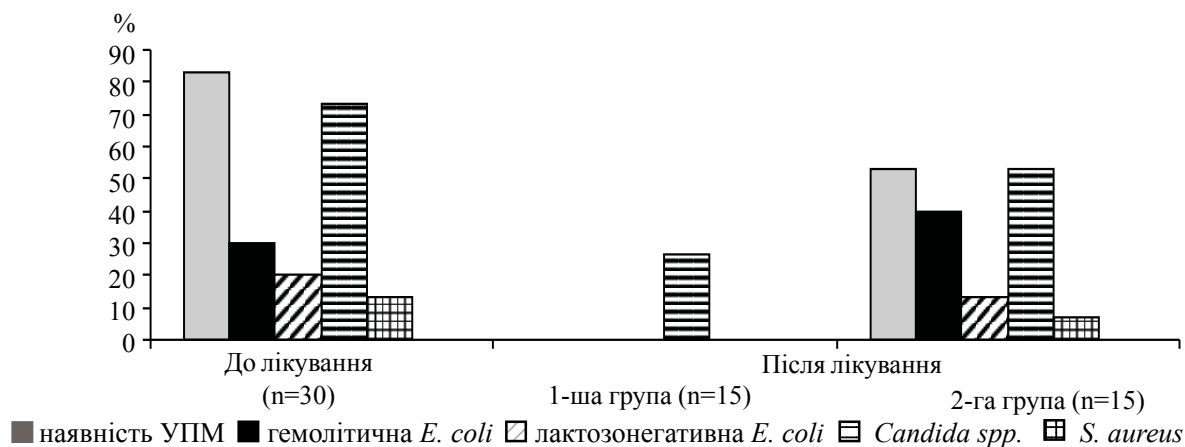


Рис. 3. Динаміка клінічно значущих мікроорганізмів у ценозі кишечника

теросорбції. Мікробіологічна результативність проведеної терапії полягала в нормалізації кількості біфідо- і лактобактерій, відсутністю умовно-патогенних ентеробактерій, зниженням у 2,7 разу кількості грибів роду *Candida*, поліпшення якісного складу біоти кишечника зі зникненням *S. aureus*, лактозонегативних і гемолітичних *E. coli*.

Висновки

Еферентна терапія в осіб з алергічними захворюваннями патогенетично обґрунтована

і займає гідне місце в арсеналі сучасних засобів реабілітації таких пацієнтів.

Розроблений метод лікування алергічних дерматозів з використанням ступінчастої ентеросорбції має високу терапевтичну ефективність, добре переноситься хворими, практично безпечний, дозволяє навіть без додаткового призначення лакто- і біфідобактерій нормалізувати біоценоз кишечника: зменшити вміст патогенної мікрофлори і збільшити – вміст корисної.

Список літератури

1. Балаболкин И. И. Влияние экологических факторов на аллергическую заболеваемость детского населения Российской Федерации / И. И. Балаболкин, Р. Н. Терлецкая, Е. Л. Дыбунова // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 54, вып. 6. – С. 31–40.
2. Буторова Л. И. Возможности коррекции нарушения кишечного микробиоценоза лактулозой / Л. И. Буторова, А. В. Калинин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 1. – С. 79–83.
3. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей / А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, Т. В. Бережкова, А. А. Сахарова // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 78–80.
4. Боткина А. С. Дерматологические проявления заболеваний ЖКТ / А. С. Боткина, С. В. Бельмер // Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», Москва, 13–15 марта 2007 г. / под общ. ред. В. А. Таболина. – М. : Медпрактика-М, 2007. – Режим доступа : <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=113011>.
5. Веселова Л. В. Состав микробиоценозов у больных алергодерматозами / Л. В. Веселова, И. В. Хамаганова, М. И. Савина // Социально значимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика : IV научно-практическая конференция. – М., 2006. – С. 36–37.
6. Гриневич В. Б. Принципы коррекции дисбиозов кишечника / В. Б. Гриневич, С. М. Захаренко, Г. А. Осипов // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 6–9.
7. Бондаренко В. М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В. М. Бондаренко, Н. М. Грачева, Т. В. Мацулевич. – М. : КМК, 2003. – 224 с.
8. Копанев Ю. А. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические, клинические, микробиологические аспекты / Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов. – М., 2002. – 147 с.
9. Куваева И. Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И. Б. Куваева, К. С. Ладодо. – М. : Медицина, 1991. – 240 с.
10. Николаев В. Г. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее / В. Г. Николаев // Вестник проблем биологии и медицины. – 2007. – № 4. – С. 7–17.
11. Пухлик Б. М. Стан імунітету населення України та шляхи його корекції / Б. М. Пухлик // Ліки України. – 2010. – № 9. – С. 32–33.
12. Энтеросорбция – роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии [пособие для врачей] / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, Т. В. Бережкова. – М., 2008. – 24 с.
13. Методические указания по бактериологической диагностике дисбактериоза кишечника (для работников бак. лабораторий СЭС Приднепровской железной дороги). – Днепропетровск, 2001. – 7 с.

References

1. Balabolkin I.I., Terletskaia R.N., Dybunova Ye.L. (2008). Vliianiie ekolohicheskikh faktorov na allerhicheskuiu zaboлеваiemost detskoho naseleniia Rossiiskoi Federatsii [Influence of ecological factors

on allergic incidence of children's population of the Russian Federation]. *Sibirskoie meditsinskoie obozreniie – Siberian Medical Review*, vol. 54, issue 6, pp. 31–40 [in Russian].

2. Butorova L.I., Kalinin A.V. (2008). Vozmozhnosti korrektsii narusheniia kischechno mikrobiotsenoza laktulozoi [Possibilities of correction of malformation of intestinal microbiocenosis by lactulose]. *Ros. zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii – Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, № 1, pp. 79–83 [in Russian].

3. Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Berezhkova T.V., Sakharova A.A. (2009). Klinicheskaia effektivnost novoho enterosorbenta v kompleksnoi terapii ostrykh kischechnykh infektsii virusnoi etiologii u detei [Clinical efficiency of a new enterosorbent in the complex therapy of acute intestinal infections of viral etiology in children]. *Lechaschii vrach – Treatment Doctor*, № 7, pp. 78–80 [in Russian].

4. Botkina A.S., Belmer S.V. (2007). Dermatologicheskie proiavleniia zabolovaniia ZhKT [Dermatological manifestations of diseases of the gastrointestinal tract]. Proceedings from Tabolin V.A. (Eds.). *Materialy XIV Konhressa detskikh gastroenterologov Rossii «Aktualnyie problemy abdominalnoi patologii u detei, Moskva, 13–15 marta 2007 h.» – Materials of the XIV Congress of Children's Gastroenterologists of Russia «Actual problems of abdominal pathology in children»*, Moscow, March 13–15, 2007. Moscow: Medpraktika-M. Retrieved from <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=113011> [in Russian].

5. Veselova L.V., Hamahanova I.V., Savina M.I. (2006). Sostav mikrobiotsenzov u bolnykh allerhodermatozami [Composition of microbiocenoses in patients with allergic dermatoses]. Proceedings from *IV nauchno-prakticheskaiia konferentsiia «Sotsialno znachimyie zabolovaniia v dermatovenerologii. Diahnostika, terapiia, profilaktika» – IV scientific-practical conference «Socially significant diseases in dermatovenerology. Diagnostics, therapy, prophylaxis»*. Moscow, pp. 36–37 [in Russian].

6. Hrивeich V.B., Zaharenko S.M., Osipov H.A. (2008). Printsipy korrektsii disbiozov kischechnika [Principles of correction of intestinal dysbiosis]. *Lechaschii vrach – Treatment Doctor*, № 6, pp. 6–9 [in Russian].

7. Bondarenko V.M., Hracheva N.M., Matsulevich T.V. (2003). *Disbakteriozy kischechnika u vzroslykh [Intestinal dysbacteriosis in adults]*. Moscow: KMK, 224 p. [in Russian].

8. Kopanev Yu.A., Sokolov A.L. (2002). *Disbakterioz kischechnika: mikrobiologicheskie, immunologicheskie, klinicheskie, mikrolozhicheskie aspekty [Intestinal dysbacteriosis: microbiological, immunological, clinical, and micrological aspects]*. Moscow, 147 p. [in Russian].

9. Kuvaieva I.B., Ladodo K.S. (1991). *Mikroekologicheskie i immunnyie narusheniia u detei [Microecological and immune disorders in children]*. Moscow: Meditsina, 240 p. [in Russian].

10. Nikolaiev V.H. (2007). Enterosorbtsiia: sostoianie voprosa i perspektivy na budushcheie [Enterosorption: the state of the question and prospects for the future] *Vestnik problem biologii i meditsiny – Bulletin of the Problems of Biology and Medicine*, № 4, pp. 7–17 [in Russian].

11. Pukhlyk B.M. (2010). Stan imunitetu naseleenniia Ukrainy ta shlakhy yoho korektsii [State of immunity of the population of Ukraine and ways of its correction]. *Liky Ukrainy – Medicines of Ukraine*, № 9, pp. 32–33 [in Ukrainian].

12. Uchaikin V.F., Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Berezhkova T.V. (2008). Enterosorbtsiia – rol enterosorbentov v kompleksnoi terapii ostroi i hronicheskoi gastroenterologicheskoi patologii. Posobiie dlia vrachei [Enterosorption – the role of enterosorbents in complex therapy of acute and chronic gastroenterological pathology. Manual for doctors]. Moscow, 24 p. [in Russian].

13. *Metodicheskie ukazaniia po bakteriologicheskoi diahnostike disbakterioza kischechnika (dlia rabotnikov bak. laboratorii SES Pridneprovskoi zheleznoi dorohi) [Methodical instructions for bacteriological diagnostics of intestinal dysbiosis (for workers of tank laboratories of SES of the Pridneprovskaya railroad)]*. (2001). Dnepropetrovsk, 7 p. [in Russian].

Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, С.К. Джораева, В.Ю. Мангушева

КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА МЕТОДОМ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

В статье представлены данные, касающиеся терапевтической эффективности ступенчатой энтеросорбции с применением препарата, содержащего высокодисперсный диоксид кремния, и комбинированного препарата, в составе которого есть кремния диоксид высокодисперсный, лактулоза

и аскорбиновая кислота, у больных аллергодерматозами. Исследовано общее состояние, субъективные и объективные жалобы и микробиоценоз кишечника до и после терапии.

Ключевые слова: аллергодерматозы, микрофлора кишечника, дисбактериоз, ступенчатая энтеросорбция.

Ya.F. Kutasevych, I.O. Oleinik, S.K. Djoraeva, V.Yu. Mangusheva

CORRECTION OF MICROBIOCENOSIS BY THE METHOD OF STEPINAL ELIMINATION THERAPY IN PATIENTS WITH ALLERGIC DERMATOSIS

The article presents data on the therapeutic efficacy of step-by-step enterosorption with the use of a preparation containing highly dispersed silicium dioxide and a combined preparation containing silicium dioxide, lactulose, ascorbic acid in patients with allergic dermatosis. The general condition, subjective and objective complaints and microbiocenosis of the intestine before and after the therapy were investigated.

Keywords: allergic dermatosis, intestinal microflora, dysbiosis, gradual enterosorbition.

Надійшла 19.09.17

Відомості про авторів

Кутасевич Яніна Францівна – доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Олійник Ірина Олександрівна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, головний науковий співробітник відділу дерматології, інфекційних і паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Джораєва Світлана Кар'ягдиївна – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Мангушева Вікторія Юріївна – очний аспірант ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Адреса: 61000, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.

Тел.: +38(050)92-44-065.

E-mail: skinlikar@gmail.com.

ЮВІЛЕЇ

УДК 016:613(477.54)(092)

*К.К. Васильев, Ю.К. Васильев***Одесский национальный медицинский университет***Сумской государственной университет***ВЫПУСКНИК ХАРЬКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРОФЕССОР-ГИГИЕНИСТ
МАТВЕЙ ЛЕОНТЬЕВИЧ ЛЕВОНТИН (1876–1945)**

Впервые исследованы жизнь и деятельность санитарного врача, впоследствии профессора-гигиениста М.Л. Левонтина. В 1904 г. Матвей Леонтьевич окончил медицинский факультет Харьковского университета. С 1912 г. его деятельность проходила в Одессе. В 1926–1930 гг. заведовал кафедрой гигиены труда в Одесском медицинском институте. Одновременно с этим в 1925–1930 гг. был директором Одесского филиала Всеукраинского института рабочей медицины (г. Харьков), который в 1928 г. был реорганизован в Одесский областной институт патологии и гигиены труда. С 1931 г. в Свердловске был заместителем директора по научной части Уральского института профессиональной патологии и гигиены труда. Научные труды посвящены различным проблемам гигиены труда и профессиональной патологии.

Ключевые слова: *Харьковский университет, гигиена труда, М.Л. Левонтин.*

Процесс дифференциации гигиены как науки и предмета преподавания сопровождался у нас появлением в высшей медицинской школе самостоятельных кафедр гигиены труда. Данное наименование дисциплины – гигиена труда – стали использовать в 1920-х годах в противовес употреблявшимся терминам, таким как фабричная гигиена, промышленная гигиена, профессиональная гигиена. Этот термин – гигиена труда – в те годы вытеснил все перечисленные, и это объяснялось тем, что объем и характер её содержания охватывает не только фабрику, производства или отдельную профессию, а и труд в целом.

Самостоятельные кафедры гигиены труда впервые в СССР появились в Украине. В 1922 г. в программах медицинских вузов Украины была предусмотрена как самостоятельная кафедра гигиены труда (первоначально её называли и кафедрой профессиональной гигиены). В 1923 г. кафедра гигиены труда была образована в Харьковском медицинском институте (ныне Харьковский на-

циональный медицинский университет), заведующий – профессор Э.М. Каган (1887–1948) [1]. Осенью 1923/24 академического года такая кафедра была создана в Киевском медицинском институте (теперь Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца), заведующий – профессор В.Я. Подгаецкий (1889–1937) [2]. В Одесском же медицинском институте (ныне Одесский национальный медицинский университет) кафедра гигиены труда была организована к началу следующего – 1924/25 – учебного года и её по совместительству возглавил заведующий кафедрой общей гигиены профессор Н.Н. Костямин (1869–1958), но уже с 1926 г. заведующим стал М.Л. Левонтин.

Если биографии первых заведующих кафедрами гигиены труда: Э.М. Кагана, В.Я. Подгаецкого, Н.Н. Костямина – известны, то жизнь и деятельность профессора М.Л. Левонтина до сих пор не исследована, а в литературе утверждается, что кафедра гигиены труда в Одессе была образована только в 1932 г. [3].

© К.К. Васильев, Ю.К. Васильев, 2017

В связи с этим **целью** данной работы было осветить основные вехи жизни и деятельности профессора Матвея Леонтьевича Левонтина. Источниками для данной публикации стали как опубликованные, так и архивные материалы – личное дело М.Л. Левонтина в архиве Одесского национального медицинского университета [4] и материалы Центрального государственного архива высших органов власти и управления Украины (г. Киев).

Матвей Левонтин родился 3/15 декабря 1876 г. в селе Веряево Елатомского уезда Тамбовской губ. (ныне в Пителинском районе Рязанской обл. РФ). В его «Послужном списке» 1925 г. в пункте «бывшее звание или бывший чин» отмечено: «сын служащего Московского лесопромышленного товарищества», а в графе национальность – еврей. Среднее образование М.Л. Левонтин получал в Касимовской прогимназии (Рязанская губ.; Касимов ныне в Рязанской обл.), а затем в Елатомской гимназии (Тамбовская губ.; Елатьма ныне в Рязанской обл.).

В 1896 г. М. Левонтин поступил на медицинский факультет Харьковского университета. В 1901 г. на 5-м курсе он был арестован по политическому делу, после чего два года пробыл за границей, где прослушал два семестра медицинского факультета Гейдельбергского университета, один семестр Берлинского университета и после этого сдал экзамен на звание доктора медицины в последнем университете. Выпускные же экзамены на родине он выдержал только в 1904 г. при Харьковском университете и получил степень лекаря.

В анкете, заполненной М.Л. Левонтиным 11 февраля 1924 г., в пункте «имеет ли революционный стаж, какой и в чем именно выражается» он отметил следующее: «С 1896 г. состоял в марксистских кружках, с какого времени принимал участие в революционном движении, с 1901 г. в качестве члена социал-демократической партии». К 1924 г. был беспартийным («вне партии»), а состоял в партии «социал-демократов» по 1920 г., но не посчитал необходимым дать дальнейшие уточнения, то есть не указал, примыкал к большевикам или меньшевикам. В «Послужном списке», составленном 6 июня 1925 г., на вопрос, когда, за что и в каком порядке был подвергнут наказаниям, соединенным с огра-

ничением по службе, ответил: «До 1917 г. подвергался ограничению по службе (не утверждался губернской властью) по политическим моментам, в 1899, 1901, 1904 и 1906 гг. арестовывался и высылался из пределов мест проживания в административном порядке».

Итак, в связи с участием в студенческие годы в революционном движении получение высшего образования у Матвея Левонтина составило не пять лет – в те годы полный курс медицинского факультета был десять семестров, т. е. пять курсов, – а затянулось до восьми лет. Исключенный из Харьковского университета на последнем курсе, он смог благодаря материальной поддержке родителей продолжить и окончить медицинское образование в Германской империи и подтвердил свой заграничный диплом на родине в Альма-матер. После этого началась его трудовая деятельность в качестве врача.

С сентября 1904 г. по сентябрь 1906 г. М.Л. Левонтин состоял на службе эпидемиологическим врачом Чериковского уезда Могилевской губ. в г. Кричеве (ныне в Могилевской обл., Беларусь). С апреля 1907 г. по сентябрь 1912 г. он работал в качестве участкового врача в селе Нечаянное и в г. Овидиополе Одесского уезда Херсонской губ., а с сентября 1912 г. по март 1917 г. работал в качестве санитарного врача-эпидемиолога и санитарного статистика при санитарном бюро Одесской уездной земской управы. В досоветском периоде земством три раза был командирован на курсы бактериологии, санитарно-гигиенические в «Еленинский институт» (Клинический институт Великой княгини Елены Павловны, Санкт-Петербург).

С марта по ноябрь 1917 г. М.Л. Левонтин заведовал Одесским городским санитарным бюро, а с ноября 1917 г. по март 1919 г. и с октября 1919 г. по март 1920 г. возглавлял санитарно-статистическое бюро Одесской уездной земской управы, с марта по октябрь 1919 г. (т. е. в период советской власти в Одессе) заведовал Одесским уездным отделом здравоохранения. В 1920–1921 гг. Матвей Леонтьевич – заместитель заведующего Одесского губернского отдела здравоохранения, в 1921–1922 гг. – участковый врач села Петровка Вознесенского уезда Одесской губ., с 1922 г. – заведующий профилактической частью рабочей медицины Одесского губздрава.

Наконец, с 1924 г. Левонтин работал в Одесском медицинском институте, где в том году была создана кафедра гигиены труда. На этой кафедре он занял должность старшего ассистента, а в 1926–1930 гг. был заведующим кафедрой. Кроме того, одновременно с этим (с 1925 г.) он работал директором Одесского филиала Всеукраинского института рабочей медицины (г. Харьков), который в 1928 г. был реорганизован в Одесский областной институт патологии и гигиены труда. Институт состоял из следующих отделов: поликлинико-обследовательского, химико-гигиенического, физиологического, психотехнического и статистического. В соответствии с потребностями отдельных видов промышленности на местах научная тематика распределялась между институтами патологии и гигиены труда УССР и их филиалами. Так, если Донецкий (Сталинский) институт занимался угольной и химической промышленностью, Днепропетровский – металлургической, то Одесский – легкой. На Одесский филиал, а затем институт было возложено обследование и изучение профессиональных вредностей и профессиональной патологии работников кожевенной промышленности, табачного и сахарного производств.

Кроме того, институт проводил диспансерные наблюдения за контингентами, имеющими определенные профессиональные вредности и профессиональный отбор отдельных контингентов перед поступлением их на работу. Одесский институт патологии и гигиены труда являлся научной базой для подготовки промышленных санитарных врачей, обучая современным методам исследования и руководя их обследовательской работой на предприятиях [5, 6].

Работы тех лет профессора М.Л. Левонтина были посвящены изучению заболеваемости и травматизма, физического развития городского населения, и прежде всего рабочих. Им был дан детальный анализ заболеваемости по обращаемости застрахованных и членов их семей в Одессе: по классам заболеваний, полу, возрасту, профессиям (Профилактическая медицина. – 1925. – № 12). Он провел анализ промышленного травматизма в Одессе за 1923 и 1924 гг. на основе выборочного исследования – данные пунктов первой помощи на предприятиях (Современная медицина. –

1924. – № 4–6; Профилактическая медицина. – 1926. – № 6). Им была исследована заболеваемость одесских рабочих туберкулезом, причем было показано, что она особенно высока на табачных предприятиях (Современная медицина. – 1924. – № 7–9). Был собран и разработан материал по медицинскому освидетельствованию рабочих подростков (Профилактическая медицина. – 1925. – № 7). Кроме того, была определена потребность застрахованных фабрично-заводских предприятий в санаторно-курортном лечении («ремонтные кампании») в зависимости от профессии и выявлено, что только 40 % нуждающихся ее получают (Южный медицинский журнал. – 1926. – № 3–4). Отметим также экспериментальное исследование влияния джутовой, древесной и табачной пыли на животных (Гигиена труда. – 1928. – № 12).

М.Л. Левонтин принимал активное участие в работе научной ассоциации врачей при Одесском отделе профсоюза работников медико-санитарного труда («Медсантруд»). Эта научная ассоциация, созданная в мае 1924 г., включая себя в рамки профсоюзной организации, рассматривала это не только как форму, но и как гарантию связи научной работы с общими задачами пролетарской общественности и советского здравоохранения. Одновременно научно-общественная работа внутри профсоюза «Медсантруд» должна была поднять авторитет последней. Деятельность Одесской научной ассоциации протекала не только в пленарных заседаниях, но и в работе секций. Среди образовавшихся секций была и секция по социальной и профессиональной гигиене (с декабря 1924 г.). М.Л. Левонтин делал доклады как на пленарных заседаниях научной ассоциации (туберкулез среди застрахованных Одессы; к вопросу о диспансеризации лечебной помощи в Одессе; врач и общее миропонимание; динамика промышленного травматизма в Одессе), так и на заседаниях названной секции: о статистическом методе изучения профессиональных болезней; об XI Всесоюзном съезде бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей в Ленинграде (1928) [7].

В сентябре 1926 г. в Одессе был проведен X Всесоюзный съезд бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей имени И.И. Мечникова. Кроме секции гигиены и

санитарии была предусмотрена подсекция профессиональной гигиены. Всего было заслушано 14 докладов по данной секции, в том числе и сообщение профессора М.Л. Левонтина «Методика и формы массовых обследований профессиональных групп населения». Высказанные в докладе положения вошли в постановления съезда: об обязательных периодических медицинских осмотрах рабочих вредных производств; о формах и методике массовых обследований (одномоментные обследования как метод изучения влияния среды должны быть заменены динамическим наблюдением через повторные осмотры).

В 1931 г. мы видим профессора М.Л. Левонтина уже в Свердловске (ныне г. Екатеринбург). Ещё в 1926 г. при одной из поликлиник города был создан Свердловский кабинет профессиональных заболеваний, который занялся разработкой вопросов гигиены труда и профессиональной патологии. Процесс индустриализации привел к появлению новых заводов; ряд отраслей промышленности приобретал не только союзное, но и мировое значение. В связи с происходившими быстрыми темпами реконструкций старых предприятий и строительством новых заводов появилась настоятельная потребность в оздоровлении условий труда рабочих, в снижении их заболеваемости и травматизма. В 1929 г. кабинет профессиональных заболеваний был преобразован в Уральский областной институт гигиены труда и профессиональной патологии (УрОИГТиПП; ныне Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих), для которого было возведено специальное здание. Он состоял из гигиенического отдела (лаборатория экспериментальной гигиены и физико-химическая лаборатория) и отдела профессиональной патологии: клиника со стационаром на 60 коек и поликлиника с кабинетами диагностики, антропометрии, неврологическим, хирургическим, глазным, ЛОР-органов, дерматологическим, рентгеновским, зубным, клинично-микроскопическим, гистологическим, лабораториями токсикологии и биохимии. Кроме того, в институте были виварии для лабораторных животных и научная библиотека, но в тогдашнем Свердловске не было кадров для нового научного центра [8]. Матвей Леонтьевич согласился переехать из Одес-

сы в Свердловск, чтобы занять должность заместителя директора по научной части созданного института.

В 1933 г. УрОИГТиПП был преобразован в Свердловский институт экспериментальной медицины, что сказалось на расширении тематики данного научного учреждения. Начали проводить исследования, не имеющие отношения к запросам промышленности, и такая многопроблемность не способствовала углубленному изучению гигиенической тематики, в связи с чем в 1940 г. последовала очередная реорганизация – институт сменил вывеску, став Свердловским институтом гигиены труда и профессиональных заболеваний.

В течение 1932–1940 гг. в институте было издано пять сборников трудов и профессор М.Л. Левонтин был членом редколлегии этих сборников. В первом сборнике он поместил пять своих работ: «Основные принципы конкретизации плана научной и научно-практической работы Уральского областного института гигиены труда и профзаболеваний на вторую пятилетку»; «Очерк заболеваемости и протравматизма по некоторым видам уральской промышленности»; «Борьба с отравлениями угарным газом в металлургической промышленности»; «К вопросу об оздоровлении электротермического производства металлов» (в соавторстве); «Санитарно-гигиеническая оценка производства фтор-солей» (в соавторстве) [9].

Во втором сборнике опубликованы две статьи М.Л. Левонтина: «Очерк санитарно-гигиенического состояния железорудной промышленности Урала и заболеваемости в ней» и «Санитарно-гигиеническая характеристика добычи золотоплатины» [10]. В этих работах автор не только дал санитарно-техническую характеристику железорудной и золотоплатиновой промышленности на Урале, выявил ряд дефектов в охране здоровья рабочих, но и указал на те мероприятия, которые необходимо провести для снижения показателей заболеваемости и травматизма.

В четвертый сборник М.Л. Левонтин представил две работы: «Профессионально-гигиеническое значение ванадиевых соединений в условиях производства» и «Профессионально-гигиеническая оценка обработки шламов» [11]. В те годы особую актуальность приобретает изучение влияния на здоровье

работающих ванадия, а также «шлама» (ценный отход производства, содержащий смесь металлов). Так, обработка шламов являлась сравнительно новым видом промышленности, а значит, плохо изученным в плане влияния на рабочих. В составе высококачественной легированной стали одно из видных мест занимает ванадий, а третья пятилетка (1938–1942) была объявлена пятилеткой специальных сталей. Автор дал научно обоснованный комплекс мер по предупреждению профессиональных отравлений у рабочих.

С 1940-х годов Свердловский институт гигиены труда и профессиональных заболеваний периодически организовывал научные сессии. Так, в мае 1943 г. такая научная сессия была проведена им совместно с Центральным институтом гигиены труда и профессиональных заболеваний им. Обуха (ныне Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова). Были подведены итоги работы этих институтов за период Великой Отечественной войны и намечены пути дальнейшей их деятельности. Профессор Левонтин дал характеристику опасных по силикозу производств на Урале и привел данные о запыленности воздуха и

распространенности силикоза на одном из рудников по добыче золота. Он также остановился на системе мероприятий по профилактике силикоза в промышленности Урала и на путях дальнейшего изучения данного заболевания [12].

В последние годы жизни Л.М. Левонтин изучал медеплавильное производство, где основной производственной вредностью является сернистый ангидрид, который загрязняет не только рабочее место в цехе, но и атмосферу населенных пунктов (Сернистый газ как профессиональная вредность при плавке сульфидных руд // Гигиена и санитария. – 1946. – № 7–8). Им были выявлены уровни загрязнения рабочих зон сернистым ангидридом на ряде заводов, показана связь степени этой загазованности от технических особенностей производства, а также даны развернутые предложения в отношении мероприятий, направленных на снижение концентраций сернистого ангидрида на рабочих местах и в рабочих помещениях медеплавильных заводов.

В 1943 г. Матвей Леонтьевич Левонтин стал заслуженным врачом РСФСР, а через два года – в 1945 г. – скончался в Свердловске.

Список литературы

1. Миллер В. С. Роль Э. М. Кагана в развитии советской гигиены труда / В. С. Миллер // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1967. – № 4. – С. 34–36.
2. Підгаєцький В. Я. Робота кафедри професійної гігієни Київського медичного інституту за 1923–1929 роки / В. Я. Підгаєцький // Українські медичні вісті. – 1929. – № 4–5. – С. 455–459.
3. Надворний М. М. Нотатки з історії гігієни / М. М. Надворний. – Одеса : Чорномор'я, 2005. – 108 с.
4. Личное дело М. Л. Левонтина // Архив Одесского национального медицинского университета. – Описание: 1920–1941 гг. – Д. 631. – ЛЛ. 1–44.
5. Центральный государственный архив высших органов власти и управления Украины. – Ф. 342. – Оп. 2. – Д. 2022. – ЛЛ. 3–9. Там же. Оп. 3. – Д. 446. – ЛЛ. 15–17, 73–78; Д. 447. – ЛЛ. 160–172; Д. 448. – ЛЛ. 17–20; Д. 1483. – ЛЛ. 9–22, 135–148, 237–239.
6. Левонтин М. Л. Діяльність Одеського крайового інституту патології та гігієни праці за 1928–29 рік / М. Л. Левонтин // Український медичний архів. – 1930. – Т. 5, зошит 2. – С. 178.
7. Одесская научная ассоциация врачей // Одесский медицинский журнал. – 1929. – № 8–10. – С. 607–627.
8. Михайлов В. А. Краткий обзор истории возникновения и развития Свердловского института гигиены труда и профессиональной патологии / В. А. Михайлов // Вопросы гигиены, физиологии труда, профессиональной патологии и промышленной токсикологии. – Свердловск, 1961. – Т. 6. – С. 622–634.
9. Оздоровление труда и быта. Труды и материалы Уральского областного института гигиены труда и профзаболеваний за 1932 г. – Свердловск, 1933. – С. 6–8, 9–20, 41–48, 66–71, 115–120.

10. Труды и материалы. Свердловский институт экспериментальной медицины. Сборник 2. – Свердловск, 1935. – С. 96–114, 115–126.
11. Труды и материалы. Свердловский институт экспериментальной медицины. Сборник 4. – Свердловск, 1940. – С. 127–136, 149–154.
12. Научная сессия Центрального и Свердловского институтов гигиены труда и профзаболеваний в Свердловске // Гигиена и санитария. – 1943. – № 11–12. – С. 47–49.

References

1. Miller V.S. (1967). Rol E.M. Kahana v razvitii sovetskoï hihieny truda [The role of E.M. Kagan in the development of Soviet Occupational Health]. *Hihiiena truda i professionalnyie zabolevaniia – Occupational Hygiene and Occupational Diseases*, № 4, pp. 34–36 [in Russian].
2. Pidhaietskyi V.Ya. (1929). Robota kafedry profesiinoi hihiieny Kyivskoho medychnoho instytutu za 1923–1929 roky [The work of the Department of Occupational Health in Kiev Medical Institute in the years 1923–1929]. *Ukrainski medychni visti – Ukrainian Medical News*, № 4–5, pp. 455–459 [in Ukrainian].
3. Nadvornyi M.M. (2005). *Notatky z istorii hihiieny [Notes on the history of hygiene]*. Odessa: Chornomoria, 108 p. [in Ukrainian].
4. Lichnoie delo M.L. Levontina [Personal case of M.L. Levontin]. *Arkhiv Odesskoho natsionalnoho meditsinskoho universiteta – The Archive of Odessa National Medical University*, inventory: 1920–1941, case 631, P.P. 1–44 [in Russian].
5. Tsentralnyi hosudarstvennyi arkhiv vysshikh orhanov vlasti i upravleniia Ukrainy [Central State Archive of the Supreme Authorities of Ukraine]. Fund 342. Inventory 2, case 2022, P.P. 3–9. In the same place Inventory 3, case 446, P.P. 15–17, 73–78; case 447, P.P. 160–172; case 448, P.P. 17–20; case 1483, P.P. 9–22, 135–148, 237–239 [in Russian].
6. Levontin M.L. (1930). Diialnist Odeskoho kraiovoho institutu patolohii ta hihiieny pratsi za 1928–29 rik [The activities of Odessa Regional Institute of Pathology and Occupational Health for the years 1928–1929]. *Ukrainskyi medychnyi arkhiv – Ukrainskyi Medychnyi Arkhiv*, vol. 5, section 2, pp. 178 [in Ukrainian].
7. Odesskaia nauchnaia assotsiatsiia vrachei [Odessa Scientific Association of Physicians] (1929). *Odesskii meditsinskii zhurnal – Odessa Medical Journal*, № 8–10, pp. 607–627 [in Russian].
8. Mikhailov V.A. (1961). Kratkii obzor istorii vozniknoveniia i razvitiia Sverdlovskoho instituta hihieny truda i professionalnoi patolohii [A brief review of the history of origin and development of Sverdlovsk Institute of Occupational Health and Pathology]. *Voprosy hihieny, fiziolohii truda, professionalnoi patolohii i promyshlennoi toksikolohii – Questions of Hygiene, Labor Physiology, Occupational Pathology and Industrial Toxicology*, vol. 6, pp. 622–634 [in Russian].
9. *Ozdorovleniie truda i byta. Trudy i materialy Uralskoho oblastnoho instituta hihieny truda i profzabolevanii za 1932 h. [Improvement of work and life. Proceedings and materials of the Ural Regional Institute of Occupational Health and Occupational Diseases for 1932]*. (1933). Sverdlovsk, pp. 6–8, 9–20, 41–48, 66–71, 115–120 [in Russian].
10. *Trudy i materialy. Sverdlovskii institut eksperimentalnoi meditsiny [Proceedings and materials. Sverdlovsk Institute of Experimental Medicine]*. (1935). Sverdlovsk, Sbornik 2, pp. 96–114, 115–126 [in Russian].
11. *Trudy i materialy. Sverdlovskii institut eksperimentalnoy meditsiny. [Proceedings and materials. Sverdlovsk Institute of Experimental Medicine]*. (1940). Sverdlovsk, Sbornik 4, pp. 127–136, 149–154 [in Russian].
12. Nauchnaia sessiia Tsentralnogo i Sverdlovskoho institutov hihieny truda i profzabolevanii v Sverdlovsk [Scientific session of the Central and Sverdlovsk Institutes of Occupational Health and Occupational Illnesses in Sverdlovsk]. (1943). *Hihiiena i sanitaria – Hygiene and sanitation*, № 11–12, pp. 47–49 [in Russian].

К.К. Васильєв, Ю.К. Васильєв

ВИПУСКНИК ХАРКІВСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ ПРОФЕСОР-ГІГІЄНІСТ МАТВІЙ ЛЕОНТІЙОВИЧ ЛЕВОНТІН (1876–1945)

Уперше досліджено життя і діяльність санітарного лікаря, професора-гігієніста М.Л. Левонтіна. В 1904 р. Матвій Леонтійович закінчив медичний факультет Харківського університету. З 1912 р. його діяльність проходила в Одесі. У 1926–1930 рр. завідував кафедрою гігієни праці в Одеському медичному інституті. Одночасно з цим у 1925–1930 рр. був директором Одеського філіалу Всеукраїнського інституту робочої медицини (м. Харків), який у 1928 р. було реорганізовано в Одеський обласний інститут патології та гігієни праці. З 1931 р. у Свердловську працює заступником директора з наукової частини Уральського інституту професійної патології та гігієни праці. Наукові роботи присвячені різним проблемам гігієни праці та професійної патології.

Ключові слова: Харківський університет, гігієна праці, М.Л. Левонтін.

К.К. Vasylyev, Ju.K. Vasylyev

GRADUATE OF KHARKOV UNIVERSITY PROFESSOR-HYGIENIST MATVEY LEONTYEVICH LEVONTIN (1876–1945)

There was made the first attempt to investigate the life and work of a health officer and later Professor-hygienist M.L. Levontin. In 1904 he graduated from the Medical Faculty of Kharkov University. Since 1912, his activities took place in Odessa. In 1926–1930 he headed the Department of Occupational Health at Odessa Medical Institute. At the same time (in 1925–1930) he was the Director of Odessa branch of All-Ukrainian Institute of Working Medicine (Kharkov), which in 1928 was reorganized into Odessa Regional Institute of Pathology and Occupational Health. Since 1931 in Sverdlovsk he was the Deputy Director for Science of Ural Institute of Occupational Pathology and Occupational Health. The scientific works were devoted to various problems of occupational health and professional pathology.

Keywords: Kharkov University, occupational health, M.L. Levontin.

Надійшла 01.09.17

Відомості про авторів

Васильєв Костянтин Костянтинович – доктор медичних наук, професор кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я і медичного права Одеського національного медичного університету.

Адреса: 65082, м. Одеса, пров. Валиховський, 2.

Тел.: +38(048)728-54-21.

E-mail: vasylyevkk.odessa@gmail.com.

Васильєв Юрій Костянтинович – кандидат медичних наук, доцент кафедри громадського здоров'я Сумського державного університету.

УДК 616-036.2(477-25ХАР)(091)(092)Ладний

Т.О. Чумаченко, Ю.І. Поливянна, В.І. Семішев

Харківський національний медичний університет

**ВИДАТНИЙ УЧЕНИЙ ХАРКІВСЬКОЇ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ ШКОЛИ
У БОРОТЬБІ З ГЛОБАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ
(до 90-річчя з дня народження І.Д. Ладного)**



Дана стаття присвячена відомому українському епідеміологу, випускнику ХМІ (зараз ХНМУ), доктору медичних наук Івану Даниловичу Ладному. Подано його наукову біографію, а також внесок у боротьбу проти страшної хвороби, що забирала тисячі людських життів, – натуральної віспи. Підкреслюються високий професіоналізм, наукові досягнення Івана Даниловича та практична значущість його роботи. Надано короткий історичний і епідеміологічний огляд натуральної віспи і стратегію здійснення програми викоренення цієї хвороби.

Ключові слова: натуральна віспа, викоренення, вакцинація, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ).

10 жовтня 2017 року відомому українському епідеміологу, лікарю, доктору медичних наук Івану Даниловичу Ладному виповнилося б 90 років. Проживши лише 60 років, він залишив глибокий слід в історії медицини, зробив величезний внесок у боротьбу людства з чорною віспою. Оточуючі знали Івана Даниловича як спокійну, розсудливу та освічену людину. Він був талановитим керівником та висококваліфікованим фахівцем. Завдяки саме цим якостям його життя не було марним. Іван Да-

нилович ніколи не думав про славу чи про гроші, він просто самовіддано працював для людей.

Життєвий шлях І.Д. Ладного розпочався в Україні, де він народився у невеликому селищі Велика Рибиця Краснопільського району Сумської області. Іван Данилович мав ще двох братів, Миколу та Віктора, які пізніше стали обізнаними і досвідченими фахівцями: Микола Данилович – лікарем-хірургом у Сумській області, а Віктор Данилович – заслуже-

© Т.О. Чумаченко, Ю.І. Поливянна, В.І. Семішев, 2017

ним учителем. Мешканці села досі дуже шанують родину Ладних.

Іван Данилович змалку намагався віддавати себе людям, тому під час Великої Вітчизняної війни, у 1944 році, як тільки підріс, пішов служити у лавах Радянської армії. Після закінчення війни Ладний І.Д. залишився на військовій службі до 1949 року [1].

Після звільнення з армії Іван Данилович присвятив життя вивченню медицини. У 1951 році він стає студентом санітарно-гігієнічного факультету Харківського медичного інституту (ХМІ, зараз Харківський національний медичний університет, ХНМУ). Іван був старостою курсу. Однокурсники дуже поважали товариша, прислухалися до його порад і зауважень. Одним із вчителів Івана Даниловича, який найбільш суттєво вплинув на особистість студента, був видатний український епідеміолог Михайло Миколайович Соловйов, завідувач кафедри епідеміології ХМІ. Своему вчителю І.Д. Ладний присвятив книгу, видану у 1982 році в серії «Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения» [2]. Завдяки М.М. Соловйову Іван Данилович зацікавився профілактичною медициною та вирішив після закінчення інституту у 1957 році стати вченим-епідеміологом. Залишившись на кафедрі епідеміології, він вступає до аспірантури, де протягом 1957–1959 років уперто вчиться, освоює тонкощі науки епідеміології, а з 1959 по 1965 рік обіймає посаду асистента кафедри. У цей період Іван Данилович працює над дисертацією на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук «Вплив пеніциліну, стрептоміцину і біоміцину на антитоксичний протиправцевий імунітет в експерименті», яку успішно захищає у 1962 році, та обраний на посаду доцента кафедри епідеміології ХМІ [3].

У період, коли жив і працював Іван Данилович, у світі лютувала натуральна віспа, забираючи життя, спричиняючи сліпоту, спотворюючи обличчя людей. З історії цієї хвороби відомо, що вперше вона з'явилась у Стародавньому Єгипті, про що свідчать виявлені на муміях пустули, характерні для натуральної віспи. Потім інфекція поширилася в Індії та Китаї. Війська Олександра Македонського завезли цю хворобу в країни, де вони воювали. У VII ст. н. е. з Єгипту натуральна віспа була завезена в країни Південної Європи. А за часів

хрестових походів хвороба розповсюджується у країнах Східної Європи. В Америку ця інфекційна хвороба була завезена англійськими та іспанськими колонізаторами [4, 5].

Перед людством здавна протягом тривалого часу стояло завдання запобігання хворобі та збереження життів. Боротися з цією недугою населення намагалося ще у Стародавніх Китаї та Індії. Люди в цих країнах помічали, що, якщо носити одягу хворого на віспу або полежати деякий час в його ліжку, можна захворіти на віспу у легкій формі або не захворіти взагалі. Китайські лікарі вкладали в ніс здорової людини вату, змочену гноєм з віспяних пустул. Так з'явилася варіоляція, яка у 1796 році була замінена на вакцинацію завдяки Едварду Дженеру, який винайшов вакцину проти цієї хвороби. Але лише у 1801 році Едвард Дженер зміг довести, що його вакцина – це єдиний ефективний засіб у боротьбі із віспою, і через 30 років почалася масова вакцинація населення країн [5].

Успіх вакцинації проти чорної віспи був зумовлений низкою обставин. Вірус натуральної віспи вражає лише людину, хвороба є антропонозною інфекцією, тобто у природі не існує резервуара інфекції. Відсутні носії інфекції, у хвороби немає субклінічних форм. Зараження здійснюється повітряно-крапельним, повітряно-пиловим та контактним побутовим шляхами, комахи або інші вектори не розповсюджують хворобу. Після перенесеної натуральної віспи у людини з'являється стійкий довічний імунітет [6, 7]. Клінічна симптоматика натуральної віспи практично не може бути сплутана з симптомами інших хвороб. Висип натуральної віспи з'являється на 3–4-й день хвороби, після зниження температури; спочатку його можна побачити на голові: за вухами, на чолі, потім висип розповсюджується на тулуб, нижні та верхні кінцівки, при цьому висип є на долонях і стопах; для висипань характерними є мономорфізм і симетричність. Найважливішим для досягнення успіху в боротьбі з інфекцією слід уважати наявність дуже ефективної, термостабільної і доступної вакцини, процедура одноразового щеплення якою була дуже простою. Наявність маркера (підсохла корочка в місці нанесення вакцини), який легко виявляється, дозволяла судити про успішність проведеної вакцинації. Протиепідемічні заходи в осередках хвороби також бу-

ли ефективними. Розповсюдженість інфекції могла бути обмежена завдяки ранній ізоляції хворих та медичному спостереженню за контактними [5].

Можливість викоренення чорної віспи за допомогою вакцинації передбачав ще Едвард Джернер. Незважаючи на критику вакцинації її противниками, вже у ХІХ столітті низка країн увела обов'язкову вакцинацію проти натуральної віспи, внаслідок чого ендемічність хвороби в індустріально розвинутих країнах почала зникати, але ще залишалось багато нещепленого населення в Африці та Азії. Хвороба лютувала у даних регіонах, забираючи життя цілих поселень. Особливо страждали діти. До того ж був великий ризик завезення натуральної віспи у країни, де завдяки щепленням та організованому епідеміологічному нагляду майже поборолі цю хворобу [8, 9].

У 1958 році на 11-ту Генеральну асамблею Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у Женеву була відправлена делегація від СРСР на чолі з академіком В.М. Ждановим, випускником ХМІ. Іван Данилович Ладний також увійшов до складу цієї делегації завдяки своєму широкому науковому кругозору, відмінним знанням у таких науках, як інфекційні хвороби, епідеміологія, мікробіологія та вірусологія, а також організаторським здібностям. Радянська делегація висунула унікальну медичну ідею і запропонувала програму глобального викоренення натуральної віспи. Однак деякі члени вірусологічної експертної групи ВООЗ були проти проведення плану глобальної імунізації проти натуральної віспи. Радянські вчені змогли довести необхідність проведення противіспяної вакцинації на світовому рівні, і в наступному році пропозиція СРСР була схвалена. У січні 1966 року ВООЗ отримала подарунок від СРСР – 25 млн доз вакцини для проведення першої вакцинації в Африці. У світі в 1966 році було зареєстровано 10–15 млн випадків чорної віспи, від неї померло 2 млн осіб у 31 країні, у яких дана інфекція була ендемічна. Саме у 1966 році ВООЗ ухвалює рішення про інтенсифікацію викоренення натуральної віспи за допомогою масової вакцинації людства. Був стверджений спеціальний бюджет під назвою «Інтенсифікована програма ліквідації віспи» [5, 6]. І у цей час Ладного Івана Даниловича призначають радником ВООЗ.

І.Д. Ладний працював у складі інтернаціонального дивізіону по боротьбі з натуральною віспою у найбільш віддалених і неблагополучних державах Африки. Під його опікою були 22 країни, і за чотири роки вся зона його відповідальності – Східна, Центральна і Південна Африка – стала вільна від віспи [9]. В більшості країн Африканського регіону не були розвинені інфраструктура і система охорони здоров'я. Але, незважаючи на все це, Іван Данилович працював самовіддано, не відчуваючи страху. Він оцінював ситуацію у відповідній країні, традиції та звичаї населення, можливості для подолання епідемії за конкретних умов, робив певні висновки та давав рекомендації уряду кожної з цих країн і ВООЗ з оптимізації та впровадження найбільш ефективних заходів щодо запобігання випадків натуральної віспи [3, 9]. Іван Данилович був людиною, яка не тільки пропонувала ефективні протиепідемічні, профілактичні та організаційні заходи для успішного досягнення цілей, а й особисто брав активну участь в організації виконання амбітної програми подолання натуральної віспи. Для цього він постійно



І.Д. Ладний серед місцевого населення.
Нігерія, квітень 1976 року

проводив глибокий аналіз епідеміологічної обстановки, налагоджував епідеміологічне спостереження, поточну реєстрацію захворюваності, організовував масові щеплення, санітарну просвіту. У цей період у його житті було багато поїздок до міст поселення корінних жителів. Мешканці багатьох місцевих поселень не бажали робити щеплення. Тоді за ініціативи Івана Даниловича було запропоновано варити український куліш у пунктах, де проводились щеплення. Для підвищення ефективності кампанії імунізації населення



І.Д. Ладний проводить медогляд дітей перед щепленням від натуральної віспи. Нігерія, 1976

проти натуральної віспи ВООЗ погодилась виділити додаткові кошти на придбання продуктів для приготування цієї страви. Місцеві жителі стали приходити на смачний запах. Але їх пригощали кулішом тільки за умови, якщо вони зроблять щеплення від віспи [1]. Таким чином винахідливий учений збільшив охоплення вакцинацією населення африканських поселень.

Доволі часто Івану Даниловичу допомагали місцеві знахарі, які намагалися пояснити жителям поселень, чому необхідно робити щеплення. І.Д. Ладному вдалося завоювати авторитет не тільки серед колег, а й серед вождів племен і мешканців поселень. Слід відмітити, що населення бідних африканських країн досить часто не мало відповідних знань щодо імунізації, що призводило до небажаних наслідків. Так, Іван Данилович помітив, що з'являються нові випадки чорної віспи там, де вони не повинні виникати. Розслідування виявило джерело інфекції. Їм був шаман, який намагався «допомогти» у боротьбі з віспою. Однак він робив варіоляцію за допомогою бамбукової трубочки, в якій був матеріал з гнійних струпів хворого на віспу у легкій формі, що часто спричиняло хворобу. Іван Данилович запропонував йому поміняти бамбукову трубочку для варіоляції на біфуркаційну голку для щеплень і залучив до успішної кампанії вакцинації ще одну авторитетну людину – шамана племені [9].

Під час роботи в Африці та Азії І.Д. Ладний не тільки надавав практичну допомогу країнам з ендемічною віспою, а й проводив наукові дослідження, які мали міжнародне значення. Він обґрунтував переваги введення противіспяної вакцини за допомогою біфур-

каційної голки, випробував різні схеми профілактичної та екстреної імунізації для підвищення її ефективності тощо. Він першим у світі описав випадок віспи мавп у людини в Заїрі, а потім вивчав цю патологію разом з вірусологами [10–15].

Директор відділу ВООЗ американський епідеміолог Дональд Хендерсон дав таку оцінку діяльності Івана Даниловича: «Швидку ліквідацію віспи у Східній Африці ми відносимо на користь Ладного І.Д. У нас дуже мало таких людей, про яких можна сказати – з їхньою допомогою успіх у роботі був забезпечений, а без них успіх сумнівний або неможливий» [16].



Ді-Ей Хендерсон та І.Д. Ладний. Франція, Діжон, 1980

У зв'язку з наближенням 55-х роковин пропозиції, висунутої проф. В.М. Ждановим від радянської делегації на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я про створення програми ліквідації натуральної віспи, доктор Д. Хендерсон, який керував протягом 11 років заходами по ліквідації віспи, висвітлив роль різних учених у досягненні цілі програми ліквідації віспи, де оцінив внесок І.Д. Ладного таким чином: «І, нарешті, останнім, але далеко не гіршим, хочеться згадати доктора Івана Ладного. Майже одночасно з моїм призначенням на пост Головного лікаря Глобальної програми він приступив до роботи як Регіональний радник ВООЗ по віспі для Східної і Південно-Східної Африки. При відсутності підтримки з боку регіонального бюро ВООЗ (фактично – протидії) він зробив все можливе для поживлення діяльності ліквідаційних заходів у країнах регіону. Незважаючи на те що співробітники ВООЗ знаходилися тільки у двох із них і матеріальна



Члени глобальної комісії із засвідчення ліквідації віспи і співробітники штаб-квартири ВООЗ після підписання заключення про повсюдну ліквідацію віспи, 9 грудня 1979 р., Женева

підтримка ВООЗ цим країнам була вельми обмежена, він домогся такого рівня інтенсивності заходів, що через чотири роки весь регіон від віспи звільнився. Я благав доктора Венедиктова знайти можливість продовження контракту доктора Ладного ще на кілька років. Він намагався, але безуспішно. Доктор Венедиктов порадив, щоб я написав переконливий рекомендаційний лист, а він постарався б через рік відновити цей контракт з ВООЗ. Такий лист я направив, але, на свій подив, дізнався, що доктор Ладний вже призначений на відповідальну посаду в Москві і тому у ВООЗ відряджений бути не може. На своєму посту в Москві він пробув недовго, до моменту, коли Гендиректор ВООЗ д-р Халфдан Малер звернувся до уряду СРСР з проханням повернути його в ВООЗ як свого помічника. Незабаром д-р Ладний з'явився в Женеві, але вже як мій бос. Ми з ним продовжували плідно взаємодіяти, однак через короткий проміжок часу вже я покинув Женеву у зв'язку з затвердженням мене на посаді декана Школи громадської охорони здоров'я Університету Джона Хопкінса. Ладний став одним зі співавторів фундаментальної історії ліквідації натуральної віспи. Сумно, що Іван так рано помер, оскільки він мав усі передумови до ще більших досягнень» [17].

Іван Данилович Ладний працював не тільки в команді борців з натуральною віспою, а і як керівник ще за кількома напрямками діяльності ВООЗ: контроль інших інфекційних захворювань, включаючи програму попередження сліпоти, спричиненої вірусом віспи;

програми боротьби з паразитарними хворобами, з малярією, діарейними хворобами; ветеринарна санітарія; розширена програма імунізації; дослідження біології переносників і методів боротьби з ними.

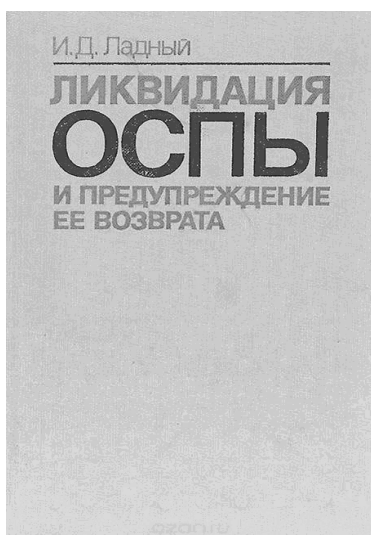
У 1971 році І.Д. Ладному запропонували посаду начальника Головного управління карантинних інфекцій Міністерства охорони здоров'я СРСР. А у 1976 році він був запрошений на посаду заступника Генерального директора у ВООЗ, де він працював до 1983 року [1].



Професор Черненко В.Д., ректор ХМІ, приймає заступника Генерального директора ВООЗ Ладного І.Д.

У 1982 році Іван Данилович захистив докторську дисертацію на тему «Наукові й організаційні основи глобального викоренення віспи та попередження її повернення». А у 1985 році він видав книгу «Викоренення віспи

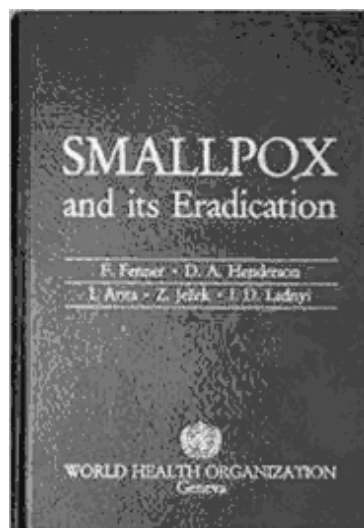
та запобігання її повернення», в якій розповідав про свій великий досвід роботи з викоренення однієї з найбільш загрозливих інфекцій у світі – натуральної віспи [8]. Іван Данилович описує деякі проблеми, які доводилось вирішувати для реалізації цієї програми. У книзі представлено нові методи та заходи, які ввійшли у систему протиепідемічних заходів у боротьбі з цією хворобою.



Вартість кампанії ерадикації натуральної віспи оцінена в 300 млн доларів США. Але ж ніякими грошима не можна виміряти позбавлення людства від страждань, спричинених тяжкою хворобою. Для порівняння – вартість польоту та висадки людини на Луну становить 24 млрд доларів США [5, 6].

Останні роки життя Іван Данилович Ладний жив і працював у Москві. З 1983 по 1987 рік він був призначений заступником директора Всесоюзного НДІ медичної та медико-технічної інформації. У цей самий час (1986–1987 роки) він працював директором державної центральної наукової бібліотеки. Він є автором близько 150 наукових робіт та 5 монографій. Працюючи на батьківщині, І.Д. Ладний брав активну участь у підготовці фундаментальної праці, яка створювалась у Женеві

під егідою ВООЗ, «Smallpox and its Eradication» («Віспа та її викоренення») [5]. Ця праця була видана лише англійською та японською мовами і І.Д. Ладний був один із п'яти її авторів. У книзі висвітлено історичні дані про натуральну віспу, шляхи її розповсюдження, описано клінічну картину, епідеміологію, методи лікування та профілактики цієї хвороби. У ній цікаво викладені оповідання про те, як



розпочиналась програма з ліквідації натуральної віспи, з якими труднощами стикалася ВООЗ та як долалися ці труднощі. Автори описали кожну країну, в якій проводили програму з ліквідації натуральної віспи. Розповіли про учасників та керівників, які брали участь у цій програмі. Окрім натуральної віспи автори описали деякі інші види віспи, такі як коров'яча та мавп'яча. І тут свій внесок зробив Іван Данилович Ладний, коли вперше описав вірусологічно підтверджений випадок віспи мавп у людини в Заїрі [13]. У книзі обговорюються й інші питання, зокрема, чи може повернутися натуральна віспа і чого слід боятися при її поверненні.

23 вересня 1987 року життя І.Д. Ладного трагічно обірвалося в автокатастрофі. Його поховали в Москві на Кунцевському кладовищі.

Список літератури

1. Немировська Н. Г. Гідний найвищих похвал / Н. Г. Немировська, Ж. М. Перцева // Медична газета. – 2011. – № 11 (300). – С. 6–7.
2. Гольд Э. Ю. М. Н. Соловьёв (1886–1980) / Э. Ю. Гольд, И. Д. Ладный. – М. : Медицина, 1982. – 64 с. – (Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения).

3. *Перцева Ж. Н.* Иван Данилович Ладный и его вклад в работу ВОЗ по борьбе с натуральной оспой / Ж. Н. Перцева // Медицинская профессура СССР : краткое содержание и материалы докладов научной конференции, 20 мая 2011 г. / РАМН. – М., 2011. – С. 217–219.
4. *Ладный И. Д.* Глобальная программа ликвидации натуральной оспы. Сообщение 1. Натуральная оспа в мире до принятия программы ее ликвидации Всемирной ассамблеей здравоохранения / И. Д. Ладный // Журнал Микробиология. – 1977. – № 5. – С. 98–105.
5. *Smallpox and its eradication* / [F. Fenner, D. A. Henderson, I. Arita et al.]. – Geneva : World Health Organization, 1988. – 1460 p.
6. *Ада Г.* Вакцины, вакцинация и иммунный ответ / Г. Ада, А. Рамсей ; [пер. с англ.]. – М. : Медицина, 2002. – 344 с.
7. *Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря : [навчальний посібник]* / А. П. Подаваленко, Т. О. Чумаченко, В. І. Задорожна, І. С. Кратенко. – Харків : Фоліо, 2008. – 224 с.
8. *Ладный И. Д.* Ликвидация оспы и предупреждение ее возврата / И. Д. Ладный. – М. : Медицина, 1985. – 222 с.
9. Как это было: программа глобальной ликвидации оспы в воспоминаниях ее участников / под ред. С. С. Маренниковой ; Гос. науч. центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». – Новосибирск : ЦЭРИС, 2011. – 276 с.
10. *Ladnyi I. D.* Studies of smallpox vaccination by bifurcated needles in Kenia / I. D. Ladnyi. – WHO, 1968. – 10 p.
11. *Ладный И. Д.* Вакцинация против оспы бифуркационными иглами / И. Д. Ладный // Проблемы особо опасных инфекций. – 1974. – Вып. 2 (36). – С. 116–120.
12. *Ладный И. Д.* Оценка эффективности вакцинопрофилактики оспы, проведенной в инкубационном периоде / И. Д. Ладный // Журнал Микробиология. – 1973. – № 4. – С. 131–135.
13. *Ladnyi I. D.* A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo / I. D. Ladnyi, P. Ziegler, E. Kima // Bull. World Health Organ. – 1972. – Vol. 46 (5). – P. 593–597.
14. *Arita I.* Monkeypox and white poxviruses in West and Central Africa / I. Arita, D. A. Henderson. – WHO/SE/ 76–78, 1976. – 10 p.
15. Poxviruses isolated from clinically ill and asymptotically infected monkeys and a chimpanzee / S. S. Marennikova, E. M. Šeluhina, N. N. Malceva, I. D. Ladnyi // Bull. World Health Organ. – 1972. – Vol. 46 (5). – P. 613–620.
16. *Перцева Ж. М.* Ладный Иван Данилович (1927–1987) / Ж. М. Перцева // Видатні вихованці Харківської вищої медичної школи. Біобібліографічний довідник / за заг. ред. професора В.М. Лісового. – Харків : ХНМУ, 2010. – С. 110–111.
17. *Хендерсон Д. А.* Ликвидация натуральной оспы: лидирующая роль и вклад России / Д. А. Хендерсон // Проблемы особо опасных инфекций. – 2013. – № 3. – С. 86–89.

References

1. Nemyrovskaya N.H., Pertseva Zh.M. (2011). Hidnyi naivysshchykh pokhval [Worthy of the highest praise]. *Medychna hazeta – Medical newspaper*, № 11 (300), pp. 6–7 [in Ukrainian].
2. Hold E. Yu., Ladnyi I.D. (1982). *M.N. Soloviev (1886–1980) [M.N. Soloviev (1886–1980)]*. Moscow: Meditsina, 64 p. (Vydaishchiiesia deiateli otechestvennoi meditsiny i zdravookhraneniia – Outstanding figures in domestic medicine and public health) [in Russian].
3. Pertseva Zh.N. (2011). Ivan Danilovich Ladnyi i eho vklad v rabotu VOZ po borbe s naturalnoi ospoi [Ivan Danilovich Ladnyi and his contribution to the work of WHO in the fight against natural smallpox]. Proceedings from *Meditsinskaia professura SSSR: kratkoie sodержaniie i materialy dokladov nauchnoi konferentsii, 20 maia 2011 h. / RAMN – Medical professor of the USSR: summary and materials of the reports of the scientific conference*, May 20, 2011 / RAMS. Moscow, pp. 217–219 [in Russian].
4. Ladnyi I.D. (1977). Hlobalnaia prohramma likvidatsii naturalnoi ospy. Soobshcheniie 1. Naturalnaia ospa v mire do priniatiia prohrammy yeie likvidatsii Vsemirnoi asambleiei zdravookhraneniia [Global Natural Cancer Reduction Program. Message 1. Natural smallpox in the world before the adoption of the

program for its liquidation by the World Health Assembly]. *Zhurnal Mikrobiologhii – Journal of Microbiology*, № 5, pp. 98–105 [in Russian].

5. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., Jezek Z., Ladnyi I.D. (1988). *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization, 1460 p.

6. Ada G., Ramsay A. (2002). *Vaktsyny, vaktsinatsiia i immunnyi otvet [Vaccines, Vaccination and Immune Response]* (English translation). Moscow: Meditsina, 344 p. [in Russian].

7. Podavalenko A.P., Chumachenko T.O., Zadorozhna V.I., Kratenko I.S. (2008). *Imunoprofilaktyka v praktysii simeinoho likaria: navchalnyi posibnyk [Immunoprophylaxis in the practice of a family doctor: a tutorial]*. Kharkiv: Folio, 224 p. [in Ukrainian].

8. Ladnyi I.D. (1985). *Likvidatsiia ospy i preduprezhdeniie yeie vozvrata [Elimination of smallpox and prevention of its return]*. Moscow: Meditsina, 222 p. [in Russian].

9. Gos. nauch. tsentr virusolohii i biotekhnolohii «Vektor» (2011). *Kak eto bylo: prohramma hlobalnoi likvidatsii ospy v vospominaniiakh yeie uchastnikov [How it was: a program for the global eradication of smallpox in the memories of its participants]*. S.S. Marennikova (Ed.). Novosibirsk: TsERIS, 276 p. [in Russian].

10. Ladnyi I.D. (1968). *Studies of smallpox vaccination by bifurcated needles in Kenia*. WHO, 10 p.

11. Ladnyi I.D. (1974). Vaktsinatsiia protiv ospy bifurkatsionnymi ihlami [Vaccination against smallpox bifurcating needles]. *Problemy osobo opasnykh infektsii – Problems of Especially Dangerous Infections*, issue 2 (36), pp. 116–120 [in Russian].

12. Ladnyi I.D. (1973). Otsenka effektivnosti vaktsinoprofilaktiki ospy, provedennoi v inkubatsionnom periode [Evaluation of the effectiveness of vaccine prophylaxis of smallpox carried out in the incubation period]. *Zhurnal Mikrobiologhii – Journal of Microbiology*, № 4, pp. 131–135 [in Russian].

13. Ladnyi I.D., Ziegler P., Kima E. (1972). A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull. World Health Organ*, vol. 46 (5), pp. 593–597.

14. Arita I., Henderson D.A. (1976). *Monkeypox and white poxviruses in West and Central Africa*. WHO/SE/76.78, 10 p.

15. Marennikova S.S., Seluhina E.M., Malceva N.N., Ladnyj I.D. (1972). Poxviruses isolated from clinically ill and asymptotically infected monkeys and a chimpanzee. *Bull. World Health Organ*, vol. 46 (5), pp. 613–620.

16. Pertseva Zh.M. (2010). Ladnyi Ivan Danylovych (1927–1987) [Ladnyi Ivan Danylovych (1927–1987)]. *Vydatni vykhovantsi Kharkivskoi vyshchoi medychnoi shkoly. Bibliografichnyi dovidnyk – Outstanding pupils of Kharkiv Higher Medical School. Bibliographic and bibliographical guide*. B.M. Lisovyi (Ed.). Kharkiv: KhNMU, pp. 110–111 [in Ukrainian].

17. Khenderson D.A. (2013). Likvidatsiia naturalnoi ospy: lideruiushchaia rol i vklad Rossii [Elimination of smallpox: Russia's leading role and contribution]. *Problemy osobo opasnykh infektsii – Problems of Especially Dangerous Infections*, № 3, pp. 86–89 [in Russian].

Т.А. Чумаченко, Ю.И. Полывянная, В.И. Семишев

ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ ХАРЬКОВСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ В БОРЬБЕ С ГЛОБАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ И.Д. ЛАДНОГО)

Данная статья посвящена известному украинскому эпидемиологу, выпускнику ХМИ (сейчас ХНМУ), доктору медицинских наук Ивану Даниловичу Ладному. Представлена его научная биография, а также вклад в борьбу против страшной болезни, уносившей тысячи человеческих жизней, – натуральной оспы. Подчеркивается высокий профессионализм, научные достижения Ивана Даниловича и практическая значимость его работы. Представлены краткий исторический и эпидемиологический обзор натуральной оспы и стратегия осуществления программы искоренения этой болезни.

Ключевые слова: натуральная оспа, искоренение, вакцинация, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ).

Т.О. Chumachenko, Yu.I. Poluvyanna, V.I. Semishev

OUTSTANDING SCIENTIST OF THE KHARKIV EPIDEMIOLOGICAL SCHOOL IN THE FIGHT AGAINST GLOBAL INFECTIONS (ON THE OCCASION OF THE 90TH ANNIVERSARY OF I.D. LADNYI)

This article is devoted to the well-known Ukrainian epidemiologist, graduate of HMI (now KhNMU), doctor of medical sciences Ivan Danilovich Ladnyi. Presented is his scientific biography, as well as his contribution to the fight against a terrible disease that killed thousands of human lives – smallpox. High

professionalism of Ivan Danilovich, his scientific achievements and practical significance of his work are emphasized. A brief historical and epidemiological review of smallpox, and a strategy for implementing a program to eradicate this disease are provided.

Keywords: *smallpox, eradication, vaccination, World Health Organization (WHO).*

Надійшла 07.09.17

Відомості про авторів

Чумаченко Тетяна Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, вул. Трінклера, 12.

Тел.: +38(057)702-11-73.

E-mail: epidemos@ukr.net.

Поливянна Юлія Іванівна – асистент кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету.

Семішев Віктор Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету.

Вимоги до оформлення статей для публікації в журналі «Медицина сьогодні і завтра»

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – 5–12 сторінок тексту, оглядової – до 18, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску, флешці, електронною поштою).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf та міститися в одному файлі. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора.

5. Текст статті має 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, в якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційне направлення від керівника установи (або іншої уповноваженої особи) та довідка про перевірку на плагіат.

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК;

Автори (ім'я, по батькові та прізвище, посада, звання);

Установа;

Назва статті;

Вступ (опис проблеми, яка вирішується у статті);

Аналіз літературних даних (посилання не тільки на роботи, які підкріплюють результати дослідження, а й на ті, які мають протиріччя; роботи, які підкреслюють наукову новизну проблеми);

Мета і завдання дослідження;

Матеріал і методи дослідження (має бути чітко описана система дослідження та шляхи отримання результатів);

Результати та їх обговорення (описується результат дослідження або експерименту; результати можуть бути подані за допомогою таблиць, діаграм, рисунків і обов'язково містити пояснювальну частину);

Висновки (порівнюються результати власного дослідження з результатами попередників, роз'яснюється, чим результати дослідження можуть бути корисними у даній галузі; як можна застосовувати отримані результати в подальшому як у даній галузі, так і в інших; як отримані результати узагальнюють результати попередніх досліджень);

Перспективність подальших досліджень;

Список літератури (не менше 7 джерел у порядку згадування в тексті; якщо авторів більше 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. Мінімум 50% посилань мають бути на літературні джерела, які були опубліковані не пізніше 10 років тому;

Список літератури, транслітерований англійськими літерами. Оформлюється відповідно до міжнародного стандарту;

Резюме із назвою і прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською. Ключові слова мають бути якомога більш інформативними.

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). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка–Об'єкт–Equation), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення слід подавати в оригіналі й обов'язково окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з роздільною здатністю не менш ніж 300 dpi.

11. Текст статті й матеріали до неї повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Авторам необхідно повідомити такі дані: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail, реєстраційний номер ORCID.

Усі статті, подані в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коригувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. +38 (057) 707-73-00

e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net