



МЕДИЦИНА СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

№ 4 (89), 2020

Медицина сьогодні і завтра

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук,
категорія Б
(додаток 4 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 02.07.20 № 886)

Редактор *Л.В. Степаненко*
Комп'ютерне верстання *Н.І. Дубська*

Адреса редакції та видавця:

Україна, 61022, Харків, пр. Науки, 4
Тел.: +38(057) 707-73-00

E-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net
msz.journal@kntu.edu.ua

Сайт: <https://msz.kntu.edu.ua>

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 12 від 17.12.20)

Підписано до друку 18.12.20
Ум. друк. арк. 4,875
Обл.-вид. арк. 6,375
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 21-34185.

Надруковано в редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.А. КАПУСТНИК*

Почесний головний редактор *В.М. Лісовий*

Заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.В. Гаргін, М.О. Гончарь, І.І. Князькова,
Л.В. Журавльова, В.А. Огнєв, В.В. Макаров,
Р.С. Назарян, В.М. Синайко, І.А. Тарабан,
А.С. Ткаченко, І.О. Тучкіна, Т.О. Чумаченко,
А.С. Шалімова, Д.В. Щукін*

Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),
О.М. Біловол (Харків), В.В. Бойко (Харків),
П.В. Волошин (Харків), М.П. Воронцов (Харків),
О.Я. Гречанина (Харків), В.М. Ждан (Полтава),
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),
Ю.В. Одинець (Харків), В.О. Ольховський (Харків),
М.І. Пилипенко (Харків), М.Г. Проданчук (Київ),
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

Видання індексується Google Scholar

Індекси DOI обслуговуються базою даних CrossRef

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

Харків · ХНМУ · 2020

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Ісаєва Г.О., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Гончарь М.О., Логвінова О.Л., Басюк М.А. Вплив антибактеріальних препаратів на біоплівкову форму існування мікроорганізмів, виділених від дітей із позалікарняною пневмонією</i>	<i>Isaieva H.O., Mishyna M.M., Mozgova Yu.A., Gonchar M.O., Logvinova O.L., Basiuk M.A. Action of antibacterial drugs to the biofilm form of microorganisms, which were isolated from children with community-acquired pneumonia</i>
	4
<i>Оленович О.А. Механізми формування тубулоінтерстиційного ураження нирок на початкових етапах розвитку експериментального цукрового діабету</i>	<i>Olenovych O.A. Mechanisms of formation of tubulointerstitial renal impairment at the initial stages of experimental diabetes mellitus</i>
	13
<i>Пантелеєв П.Г., Гайдаш І.С. Імунокомплексні зміни у слізній рідині і сироватці крові хворих на герпесвірусні кератокон'юнктивіти та їхня корекція</i>	<i>Panteleev P.G., Gaidash I.S. Immunocomplex changes in the lacrimal fluid and in the blood serum of patients with herpesvirus keratoconjunctivitis and their correction</i>
	20
<i>Fedosieieva O.V. The features of proliferative processes in the thyroid gland of the Wistar rat's offspring after intrauterine action of dexamethasone</i>	<i>Федосєєва О.В. Особливості проліферативних процесів у щитоподібній залозі нащадків щурів лінії Вістар після внутрішньоутробного впливу дексаметазону</i>
	28
ТЕРАПІЯ	GENERAL PRACTICE
<i>Вороненко О.С., Бринза М.С. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу після імплантації постійного електрокардіостимулятора залежно від маси тіла</i>	<i>Voronenko O.S., Brynza M.S. Aspects of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus after implantation of a permanent pacemaker, depending on body weight</i>
	35
ДЕРМАТОЛОГІЯ	DERMATOLOGY
<i>Почерніна В.В. Роль ендотеліального фактора росту судин у розвитку різних форм псоріазу</i>	<i>Pochernina V.V. The role of vascular endothelial growth factor in the development of various forms of psoriasis</i>
	42

НЕВРОЛОГІЯ

Кузнєцов А.А. Діагностичне і прогностичне значення інтегральної оцінки сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу

47

NEUROLOGY

Kuznietsov A.A. Diagnostic and prognostic value of serum interleukins 6 and 10 integrated assessment in patients with acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ
ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Васильєва О.В. Специфіка психологічної дезадаптації іноземних студентів англійської форми навчання

59

PSYCHIATRY, NARCOLOGY
AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Vasylieva O.V. Specifics of psychological maladaptation of international students studying in English

Зеленська К.О., Красковська Т.Ю. Біосугестивна терапія в системі лікування стрес-асоційованих розладів у вимушено переміщених осіб

66

Zelenska K.O., Kraskovska T.Yu. Biosuggestive therapy in the treatment system of stress-related disorders in internally displaced persons

Платинюк О.В. Феноменологія непсихотичних психічних розладів в учасників бойових дій, які одержали поранення

74

Platyniuk O.B. Phenomenology of non-psychotic mental disorders in injured combatants

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.01>

УДК 579.262:616.24-002-053.2-085.33

**Г.О. Ісаєва, М.М. Мішина, Ю.А. Мозгова, М.О. Гончарь,
О.Л. Логвінова, М.А. Басюк***

*Харківський національний медичний університет, Україна
Харківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

ВПЛИВ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА БІОПЛІВКОВУ ФОРМУ ІСНУВАННЯ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ДІТЕЙ ІЗ ПОЗАЛІКАРНЯНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ

Вивчали дію антибактеріальних препаратів на біоплівкові форми мікроорганізмів. Були використані штами *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, які були виділені від дітей із позалікарняною пневмонією. Здатність мікроорганізмів до формування біоплівок вивчали у плоскодонних планшетах. Цефтріаксон, амікацин, кларитроміцин та левофлоксацин були відібрані для дослідження. Чутливість збудників позалікарняних пневмоній визначали методом серійних розведень. Установлено, що всі штами мікроорганізмів, виділених від хворих, були здатні формувати первинні та вторинні біоплівки. При порівнянні оптичної щільності (ОЩ) *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *P. aeruginosa* після дії антибактеріальних препаратів (АБП) на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *P. aeruginosa* без дії АБП виявлено, що у відібраних розведеннях товщина первинної біоплівки під дією АБП була менше товщини первинної біоплівки без дії АБП. При порівнянні ОЩ *S. aureus*, *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. aureus*, *S. pneumoniae* без дії АБП виявлено, що в обраних розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більше товщини вторинної біоплівки без дії АБП.

Ключові слова: біоплівки, антибактеріальні препарати, позалікарняна пневмонія, діти.

Вступ

Позалікарняна пневмонія є одним з основних захворювань органів дихання в дітей, що викликає високий рівень захворюваності та смертності. Для запобігання наслідкам треба знати основні збудники та вміти підібрати адекватне антибактеріальне лікування. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) вважаються одними з основних збудників позалікарняної пневмонії, за думкою авторів [1].

Антибіотикорезистентність залишається однією з головних проблем сьогодення, що спонукає змінювати методи прийому та дозування антибактеріальних препаратів. Основний критерій біоплівок – їхня резистентність до ерадикації, або толерантність до широкого спектра антибактеріальних препаратів, захисних механізмів макроорганізму, стресових умов зовнішнього середовища. Завдяки цьому біоплівки персистують як у зовнішньому середовищі, так і в організмі людини. Мікро-

організми в біоплівковій формі існування можуть виживати у концентраціях антибактеріальних препаратів та біоцидів, що у 100–1000 разів перевищують концентрації планктонних форм [2, 3].

Багато механізмів сприяють толерантності мікроорганізмів у біоплівковій формі до протимікробних препаратів [3–6]. Екзополісахариди всередині матриксу біоплівок можуть приєднуватись до антибактеріальних препаратів завдяки заряду та гідрофобним взаємодіям, що лімітує їхню внутрішньоклітинну пенетрацію. Наприклад, дифузія позитивно заряджених аміноглікозидів може бути лімітована екзополісахаридами *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) [3, 7, 8].

Центр з контролю захворюваності та профілактики та Всесвітня організація охорони здоров'я підкреслюють серйозність загрози здоров'ю антибіотикорезистентних штамів *P. aeruginosa* та закликають до розробки нових антибактеріальних методів лікування *P. aeruginosa*. Крім того, урахуовуючи проблеми толерантності біоплівкоутворюючих ізолятів *P. aeruginosa*, актуальним є вибір лікування, спрямованого на біоплівки мікроорганізму [9].

Мета дослідження – вивчення впливу антибактеріальних препаратів на біоплівкову форми мікроорганізмів, збудники позалікарняних пневмоній у дітей.

Матеріал і методи

Штами мікроорганізмів були відібрані від дітей віком до 18 років, які знаходились на лікуванні в пульмонологічному відділенні та відділенні реанімації в Харківській обласній дитячій клінічній лікарні з діагнозом позалікарняна пневмонія. У дослідженні було використано 51 штамп мікроорганізмів, з них: *Staphylococcus aureus* – 13, *Streptococcus pneumoniae* – 27, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) – 6, *Pseudomonas aeruginosa* – 5.

Здатність мікроорганізмів до формування біоплівок вивчали у плоскодонних планшетах. Нічні культури штамів розводили свіжим поживним середовищем 1:100. По 150 мкл отриманих суспензій стерильно вносили в лунки планшетів (у 3 повторах). Для контролю у 3 лунки вносили стерильне поживне середовище. Планшети розміщували в термостаті при температурі 28 °С у вологій камері на 24 години. Оптичну щільність (ОЩ) добових

культур визначали на фотометрі Multiskan Ex 350 при довжині хвилі 540 нм. Після цього вміст лунок обережно відсмоктували та заповнювали 150 мкл дистильованої води та 15 мкл 1%-вого спиртового розчину кристалвіолету. Лунки, які були заповнені барвником, інкубували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Потім барвник акуратно відсмоктували та лунки промивали три рази дистильованою водою. У відмиті від незв'язаної фарби лунки вносили по 250 мкл етилового спирту та залишали на 45 хвилин при кімнатній температурі. Інтенсивність забарвлення спирту в лунках планшетів оцінювали на фотометрі при 540 нм [10]. Для експерименту були відібрані антибактеріальні препарати (АБП): цефтріаксон, левофлоксацин (використання тільки за умов тяжкого перебігу хвороби та переважання користі від препарату над побічними діями й наслідками, а також за відсутності в анамнезі хворого анемії), кларитроміцин, амікацин на підставі використання в лікарні, а також відповідно до рекомендацій [11–13]. Чутливість збудників позалікарняних пневмоній визначали методом серійних розведень із використанням бульйону Мюллера–Хінтона [14]. Дослідження спочатку було проведено у пробірках та визначено мінімальну інгібуючу концентрацію, потім мікрометодом – у плоскодонних планшетах. Було відібрано 12 концентрацій (1-ша – максимальна, 12-та – мінімальна). Готували змиви культур (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) із м'ясопептонного бульйону, мутність 0,5 McFarland та суспензію *S. pneumoniae* з кров'яного агару у бульйоні Мюллера–Хінтона. Отриману суспензію з мутністю 0,5 McFarland розводили 1:100. Вносили 50 мкл культури у стерильні лунки планшетів + 150 мкл стерильного бульйону + 50 мкл антибактеріального препарату (відповідної концентрації).

Було обчислено середнє та стандартне відхилення. Для порівняння ОЩ біоплівок, що формували мікроорганізми під дією АБП та без неї, використовували t-test. Статистично значущими результати вважали лише за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Усі штами мікроорганізмів, виділених від хворих, були здатні формувати первинні та вторинні біоплівки. При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки

S. aureus без дії АБП виявлено, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була менше товщини первинної біоплівки без дії АБП у таких розведеннях: цефтріаксону – у 2-му (t-test=3,14; p<0,05) та 5-му (t-test=2,12; p=0,04) розведеннях; левофлоксацину – у 1-му (t-test=2,48; p=0,02), 2-му (t-test=2,85; p<0,05), 5-му (t-test=3,68; p<0,05), 7-му (t-test=3,32; p<0,05), 8-му (t-test=2,91; p<0,05), 9-му (t-test=3,44; p<0,05) та 11-му (t-test=2,36; p=0,03); амікацину – у 5-му (t-test=2,07; p=0,049), 11-му (t-test=2,85; p<0,05) та 12-му (t-test=2,72; p=0,01); кларитроміцину – статистично значущих результатів не було; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 1-му (t-test=3,37; p<0,05), 3-му (t-test=3,49; p<0,05), 4-му (t-test=2,45; p=0,02), 5-му (t-test=2,48; p=0,02) та 7-му (t-test=2,11; p=0,045) розведеннях.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 6-му розведенні; левофлоксацину – у 5-му розведенні; амікацину – у 11-му розведенні; кларитроміцину – у 11-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 3-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. aureus* без дії АБП виявлено, що товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більше товщини вторинної біоплівки без дії АБП у таких розведеннях: цефтріаксону – у 1-му (t-test=3,24; p<0,05), 2-му (t-test=2,22; p=0,04), 3-му (t-test=2,57; p=0,02), 5-му (t-test=2,99; p<0,05), 6-му (t-test=2,28; p=0,03),

7-му (t-test=2,12; p=0,04), 10-му (t-test=2,40; p=0,02), 11-му (t-test=3,41; p<0,05) та 12-му (t-test=4,10; p<0,05); левофлоксацину – у 1-му (t-test=2,56; p=0,02), 3-му (t-test=2,42; p=0,02), 4-му (t-test=2,25; p=0,03), 5-му (t-test=2,54; p=0,02), 6-му (t-test=2,28; p=0,03), 8-му (t-test=2,30; p=0,03), 9-му (t-test=2,25; p=0,03), 10-му (t-test=2,38; p=0,03), 11-му (t-test=3,23; p<0,05) та 12-му (t-test=2,91; p<0,05); амікацину – у 1-му (t-test=2,10; p=0,046), 2-му (t-test=2,12; p=0,04), 3-му (t-test=2,48; p=0,02), 4-му (t-test=3,86; p<0,05), 5-му (t-test=3,28; p<0,05), 6-му (t-test=3,67; p<0,05), 7-му (t-test=4,30; p<0,05), 8-му (t-test=3,67; p<0,05), 9-му (t-test=3,42; p<0,05), 10-му (t-test=3,02; p<0,05), 11-му (t-test=2,74; p=0,01) та 12-му (t-test=3,60; p<0,05); кларитроміцину – у 1-му (t-test=3,13; p<0,05), 2-му (t-test=3,42; p<0,05), 3-му (t-test=5,57; p<0,05), 4-му (t-test=7,07; p<0,05), 5-му (t-test=4,74; p<0,05), 6-му (t-test=4,82; p<0,05), 7-му (t-test=4,80; p<0,05), 8-му (t-test=3,90; p<0,05), 9-му (t-test=3,65; p<0,05), 10-му (t-test=2,66; p=0,01), 11-му (t-test=3,88; p<0,05) та 12-му (t-test=4,48; p<0,05); комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 1-му (t-test=2,80; p<0,05), 2-му (t-test=2,66; p=0,01), 3-му (t-test=3,19; p<0,05), 4-му (t-test=2,45; p=0,02), 9-му (t-test=3,12; p<0,05), 10-му (t-test=3,60; p<0,05), 11-му (t-test=3,35; p<0,05) та 12-му (t-test=5,03; p<0,05).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. aureus* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 4-му розведенні; левофлоксацину – у 7-му розведенні; амікацину – у 3-му розведенні; кларитроміцину – у 3-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 3-му розведенні.

Мінімальне значення оптичної щільності мікроорганізмів після дії антибактеріальних препаратів на сформовану первинну і вторинну біоплівку, од. оц. (Mean±Std. Dev.)

Антибактеріальні препарати	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>Первинна біоплівка</i>				
Цефтріаксон	0,75±0,40	0,35±0,14	1,05±0,58	1,71±0,89
Левофлоксацин	0,52±0,11	0,34±0,03	1,05±0,28	1,77±1,16
Амікацин	0,62±0,19	0,66±0,04	1,25±0,23	1,98±1,21
Кларитроміцин	1,20±0,54	0,96±0,09	1,39±0,45	2,35±0,94
Цефтріаксон + кларитроміцин	0,47±0,16	0,40±0,10	1,16±0,51	1,81±0,61
<i>Вторинна біоплівка</i>				
Цефтріаксон	1,05±0,59	0,57±0,11	0,75±0,36	0,76±0,34
Левофлоксацин	1,29±1,03	0,79±0,22	0,91±0,21	1,44±0,13
Амікацин	0,69±0,07	0,78±0,19	0,67±0,13	0,98±0,45
Кларитроміцин	1,32±0,53	0,86±0,20	0,83±0,13	1,76±0,48
Цефтріаксон + кларитроміцин	0,51±0,17	0,45±0,04	1,08±0,72	0,70±0,15

ну – у 10-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 6-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП виявлено, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була менше товщини первинної біоплівки без дії АБП у таких розведеннях: цефтріаксону – у 1-му (t-test=3,09; p<0,05), 3-му (t-test=2,52; p=0,01), 4-му (t-test=2,96; p<0,05), 5-му (t-test=2,65; p=0,01), 6-му (t-test=3,90; p<0,05), 7-му (t-test=4,12; p<0,05), 8-му (t-test=4,17; p<0,05), 9-му (t-test=3,92; p<0,05), 10-му (t-test=2,26; p=0,03), 11-му (t-test=2,22; p=0,03) розведеннях; левофлоксацину – у 1-му (t-test=2,10; p=0,04), 2-му (t-test=2,32; p=0,02), 3-му (t-test=2,37; p=0,02), 4-му (t-test=2,98; p<0,05), 5-му (t-test=3,00; p<0,05), 6-му (t-test=3,24; p<0,05), 7-му (t-test=4,95; p<0,05), 8-му (t-test=3,80; p<0,05), 9-му (t-test=3,36; p<0,05), 10-му (t-test=2,94; p<0,05) та 11-му (t-test=4,35; p<0,05); амікацину – у 1-му (t-test=2,88; p<0,05), 2-му (t-test=2,22; p=0,03), 9-му (t-test=2,38; p=0,02), 10-му (t-test=3,21; p<0,05) та 11-му (t-test=3,55; p<0,05); кларитроміцину – у 2-му (t-test=2,06; p=0,04); комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 1-му (t-test=4,22; p<0,05), 2-му (t-test=2,74; p<0,05), 3-му (t-test=4,18; p<0,05), 4-му (t-test=4,25; p<0,05), 5-му (t-test=2,83; p<0,05), 6-му (t-test=3,59; p<0,05), 7-му (t-test=3,84; p<0,05), 8-му (t-test=3,15; p<0,05) та 11 (t-test=2,11; p=0,04) розведеннях.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 7-му розведенні; левофлоксацину – у 7-му розведенні; амікацину – у 11-му розведенні; кларитроміцину – у 2-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 1-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *S. pneumoniae* без дії АБП виявлено, що товщина вторинної біоплівки під дією АБП була більше товщини вторинної біоплівки без дії АБП у таких розведеннях: цефтріаксону – у 1-му (t-test=2,64; p=0,01), 2-му (t-test=2,90; p<0,05), 3-му (t-test=2,23; p=0,03), 4-му (t-test=2,49; p=0,02), 5-му (t-test=2,29; p=0,03), 6-му (t-test=2,05; p=0,045),

10-му (t-test=2,68; p<0,05), 11-му (t-test=3,97; p<0,05) та 12-му (t-test=3,95; p=0,0002) розведеннях; левофлоксацину – у 1-му (t-test=3,36; p<0,05), 2-му (t-test=2,70; p<0,05), 3-му (t-test=2,42; p=0,02), 4-му (t-test=2,56; p=0,01), 5-му (t-test=2,54; p=0,01), 6-му (t-test=2,72; p<0,05), 8-му (t-test=3,12; p<0,05), 9-му (t-test=2,86; p<0,05), 10-му (t-test=2,72; p<0,05), 11-му (t-test=2,65; p=0,01) та 12-му (t-test=3,11; p<0,05); амікацину – у 2-му (t-test=2,66; p=0,01), 3-му (t-test=2,60; p=0,01), 5-му (t-test=2,03; p=0,047), 7-му (t-test=2,08; p=0,04), 8-му (t-test=3,00; p<0,05), 9-му (t-test=2,75; p<0,05), 10-му (t-test=2,98; p<0,05), 11-му (t-test=3,54; p<0,05) та 12-му (t-test=2,88; p<0,05); кларитроміцину – у 1-му (t-test=2,31; p=0,02), 2-му (t-test=2,34; p=0,02), 3-му (t-test=2,63; p=0,01), 4-му (t-test=2,30; p=0,03), 5-му (t-test=2,62; p=0,01), 6-му (t-test=7,38; p<0,05), 7-му (t-test=3,42; p<0,05), 8-му (t-test=8,79; p<0,05), 9-му (t-test=4,50; p<0,05), 10-му (t-test=4,29; p<0,05), 11-му (t-test=3,92; p<0,05) та 12-му (t-test=4,12; p<0,05); комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 5-му (t-test=2,57; p=0,01), 9-му (t-test=2,79; p<0,05), 10-му (t-test=3,36; p<0,05), 11-му (t-test=3,91; p<0,05) та 12-му (t-test=6,00; p<0,05).

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *S. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 7-му розведенні; левофлоксацину – у 7-му розведенні; амікацину – у 5-му розведенні; кларитроміцину – у 2-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 7-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП статистично значущих результатів не виявлено.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 8-му розведенні; левофлоксацину – у 7-му розведенні; амікацину – у 10-му розведенні; кларитроміцину – у 7-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 6-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *K. pneumoniae* без дії АБП статистично значущих результатів не виявлено.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *K. pneumoniae* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 8-му розведенні; левофлоксацину – у 3-му розведенні; амікацину – у 10-му розведенні; кларитроміцину – у 11-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 6-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку та ОЩ первинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП виявлено, що товщина первинної біоплівки під дією АБП була менше товщини первинної біоплівки без дії АБП у таких розведеннях: цефтріаксону – у 6-му ($t\text{-test}=2,47$; $p=0,04$) та 10-му ($t\text{-test}=2,39$; $p=0,04$) розведеннях; левофлоксацину – статистично значущих результатів не було; амікацину – статистично значущих результатів не було; кларитроміцину – статистично значущих результатів не було; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 7-му ($t\text{-test}=2,36$; $p=0,045$), 9-му ($t\text{-test}=2,45$; $p=0,04$) та 12-му ($t\text{-test}=3,26$; $p=0,01$) розведеннях.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану первинну біоплівку: цефтріаксону – у 8-му розведенні; левофлоксацину – у 7-му розведенні; амікацину – у 9-му розведенні; кларитроміцину – у 9-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 9-му розведенні (таблиця).

При порівнянні ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку та ОЩ вторинної біоплівки *P. aeruginosa* без дії АБП статистично значущих результатів не було.

Було виявлено мінімальне значення ОЩ *P. aeruginosa* після дії АБП на сформовану вторинну біоплівку: цефтріаксону – у 7-му розведенні; левофлоксацину – у 11-му розведенні; амікацину – у 1-му розведенні; кларитроміцину – у 11-му розведенні; комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин) – у 9-му розведенні (таблиця).

При дії АБП на сформовану як первинну, так і вторинну біоплівку *S. aureus* найменшу ОЩ (0,47 та 0,51 од. ош. відповідно) було виявлено у комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин).

При дії АБП на сформовану первинну біоплівку *S. pneumoniae* найменшу ОЩ (0,34 од. ош.)

було виявлено при дії левофлоксацином (0,34 од. ош.) та цефтріаксоном (0,35 од. ош.). При дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *S. pneumoniae* найменшу ОЩ (0,45 од. ош.) було виявлено у комбінації препаратів (цефтріаксон + кларитроміцин).

При дії АБП на сформовану первинну біоплівку *K. pneumoniae* найменшу ОЩ (1,05 од. ош.) було виявлено при дії цефтріаксону та левофлоксацину. При дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *K. pneumoniae* найменшу ОЩ (0,67 од. ош.) було виявлено за дії амікацину.

При дії АБП на сформовану первинну біоплівку *P. aeruginosa* найменшу ОЩ було виявлено в цефтріаксону (1,71 од. ош.) та левофлоксацину (1,77 од. ош.). При дії АБП на сформовану вторинну біоплівку *P. aeruginosa* найменшу ОЩ (0,67 од. ош.) було виявлено у комбінації цефтріаксон + кларитроміцин (0,70 од. ош.) та цефтріаксону (0,76 од. ош.).

Висновки

1. При порівнянні оптичної щільності *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *P. aeruginosa* після дії антибактеріальних препаратів на сформовану первинну біоплівку та оптичної щільності первинної біоплівки без дії антибактеріальних препаратів виявлено, що в досліджуваних розведеннях товщина первинної біоплівки під дією антибактеріальних препаратів була менше товщини первинної біоплівки без їхньої дії.

2. У перші дні виникнення позалікарняної пневмонії, коли йде процес формування первинної біоплівки, викликаной *S. aureus*, рекомендовано прийом комбінації цефалоспоринів III покоління в поєднанні з макролідами.

3. У перші дні виникнення позалікарняної пневмонії, коли йде процес формування первинної біоплівки, викликаной *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, рекомендовано прийом цефалоспоринів III покоління або фторхінолонів III покоління.

4. При порівнянні оптичної щільності *S. aureus*, *S. pneumoniae* після дії антибактеріальних препаратів на сформовану вторинну біоплівку та оптичної щільності вторинної біоплівки без дії антибактеріальних препаратів виявлено, що в обраних розведеннях товщина вторинної біоплівки під дією антибактеріальних препаратів була більше товщини вторинної біоплівки без їхньої дії.

Список літератури

1. Grousd J. A. Host-pathogen interactions in Gram-Positive bacterial pneumonia / J. A. Grousd, H. E. Rich, J. F. Alcorn // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2019. – Vol. 32, issue 3. – P. e00107–18.
2. Survival strategies of infectious biofilms / C. A. Fux, J. W. Costerton, P. S. Stewart, P. Stoodley // *Trends in Microbiology*. – 2005. – Vol. 13, issue 1. – P. 34–40.
3. Microbial biofilms in pulmonary and critical care diseases / A. A. Boisvert, M. P. Cheng, D. C. Sheppard, D. Nguyen // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2016. – Vol. 13, issue 9. – P. 1615–1623.
4. Van Acker H. Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms / H. van Acker, P. Van Dijck, T. Coenye // *Trends in Microbiology*. – 2014. – Vol. 22, issue 6. – P. 326–333.
5. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies / C. de la Fuente-Nunez, F. Reffuveille, L. Fernandez, R. E. W. Hancock // *Current Opinion in Microbiology*. – 2013. – Vol. 16, issue 5. – P. 580–589.
6. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance / H. T. Taff, K. F. Mitchell, J. A. Edward, D. R. Andes // *Future Microbiology*. – 2013. – Vol. 8, issue 10. – P. 1325–1337.
7. The pel polysaccharide can serve a structural and protective role in the biofilm matrix of *Pseudomonas aeruginosa* / K. M. Colvin, V. D. Gordon, K. Murakami [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2011. – Vol. 7, issue 1. – P. e1001264.
8. Extracellular DNA shields against aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / W. C. Chiang, M. Nilsson, P. O. Jensen [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, issue 5. – P. 2352–2361.
9. Maurice N. M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: host response and clinical implications in lung infections / N. M. Maurice, B. Bedi, R. T. Sadikot // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 58, issue 4. – P. 428–439. – DOI : 10.1165/rcmb.2017-0321TR.
10. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / Ю. М. Романова, Н. В. Алексеева, Т. А. Смирнова [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2006. – № 4. – С. 38–42.
11. Antibiotic treatment in childhood community-acquired pneumonia – clinical practice versus guidelines: results from two university hospitals / S. C. Man, V. Sas, C. Schnell [et al.] // *Clujul Medical*. – 2018. – Vol. 91, issue 1. – P. 53–57.
12. Management of community-acquired pneumonia in infants and children: Clinical practice guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society / O. Alzomor, S. Alhajjar, F. Aljobair [et al.] // *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. – 2017. – Vol. 4, issue 4. – P. 153–158.
13. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J. S. Bradley, C. L. Byington, S. S. Shah [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 53, issue 7. – P. e25–e76.
14. Наказ МОЗ України від 05.04.07 № 167. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text>.

References

1. Grousd J.A., Rich H.E., Alcorn J.F. (2019). Host-pathogen interactions in Gram-Positive bacterial pneumonia. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 32, issue 3, pp. e00107–18. DOI: 10.1128/CMR.00107-18, PMID: 31142498, PMCID: PMC6589866.
2. Fux C.A., Costerton J.W., Stewart P.S., Stoodley P. (2005). Survival strategies of infectious biofilms. *Trends in Microbiology*, vol. 13, issue 1, pp. 34–40. DOI: 10.1016/j.tim.2004.11.010, PMID: 15639630.
3. Boisvert A.A., Cheng M.P., Sheppard D.C., Nguyen D. (2016). Microbial biofilms in pulmonary and critical care diseases. *Annals of the American Thoracic Society*, vol. 13, issue 9, pp. 1615–1623. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201603-194FR, PMID: 2734-8071, PMCID: PMC5059503.
4. Van Acker H., Van Dijck P., Coenye T. (2014). Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends in Microbiology*, vol. 22, issue 6, pp. 326–333. DOI: 10.1016/j.tim.2014.02.001, PMID: 24598086.

5. De la Fuente-Nunez C., Reffuveille F., Fernandez L., Hancock R.E.W. (2013). Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: antibiotic resistance and new therapeutic strategies. *Current Opinion in Microbiology*, vol. 16, issue 5, pp. 580–589. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.013, PMID: 23880136.
6. Taff H.T., Mitchell K.F., Edward J.A., Andes D.R. (2013). Mechanisms of Candida biofilm drug resistance. *Future Microbiology*, vol. 8, issue 10, pp. 1325–1337, DOI: 10.2217/fmb.13.101, PMID: 24059922, PMCID: PMC3859465.
7. Colvin K.M., Gordon V.D., Murakami K., Borlee B.R., Wozniak D.J., Wong G.C.L., Parsek M.R. (2011). The pel polysaccharide can serve a structural and protective role in the biofilm matrix of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathogens*, vol. 7, issue 1, pp. e1001264, DOI: 10.1371/journal.ppat.1001264, PMID: 21298031, PMCID: PMC3029257.
8. Chiang W.C., Nilsson M., Jensen P.O., Hoiby N., Nielsen T.E., Givskov M., Tolker-Nielsen T. (2013). Extracellular DNA shields against aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 57, issue 5, pp. 2352–2361, DOI: 10.1128/AAC.00001-13, PMID: 24059922, PMCID: PMC3859465.
9. Maurice N.M., Bedi B., Sadikot R.T. (2018). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: host response and clinical implications in lung infections. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, vol. 58, issue 4, pp. 428–439. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0321TR, PMID: 29372812, PMCID: PMC5894500.
10. Romanova Yu.M., Alekseieva N.V., Smirnova T.A., Andreiev A.L., Didenko L.V., Gintsburg A.L. (2006). Sposobnost k formirovaniu bioplenok v iskusstvennykh sistemakh u razlichnykh shtammov *Salmonella typhimurium* [Biofilm formation by different strains of *Salmonella typhimurium* in artificial systems]. *Zhurnal Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, issue 4, pp. 38–42 [in Russian].
11. Man S.C., Sas V., Schnell C., Florea C., Tutu A., Szilagyi A. et al. (2018). Antibiotic treatment in childhood community-acquired pneumonia – clinical practice versus guidelines: results from two university hospitals. *Clujul Medical*, vol. 91, issue 1, pp. 53–57. DOI: 10.15386/cjmed-808, PMID: 29440952, PMCID: PMC5808268.
12. Alzomor O., Alhajjar S., Aljobair F., Alenizi A., Alodyani A., Alzahrani M. et al. (2017). Management of community-acquired pneumonia in infants and children: Clinical practice guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, vol. 4, issue 4, pp. 153–158. DOI: 10.1016/j.ijpam.2017.12.002, PMID: 30805522, PMCID: PMC6372484.
13. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C. et al. (2011). Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 53, issue 7, pp. e25–e76. DOI: 10.1093/cid/cir531, PMID: 21880587, PMCID: PMC7107838.
14. Nakaz MOZ Ukrainy vid 05.04.07 № 167. Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.04.07 № 167. On approval of methodical recommendations «Detection sensibility of microorganisms to antibacterial drugs»]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text> [in Ukrainian].

А.О. Исаева, М.М. Мишина, Ю.А. Мозговая, М.А. Гончарь, О.Л. Логвинова, М.А. Басюк
ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА БИОПЛЕНОЧНУЮ ФОРМУ
СУЩЕСТВОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДЕТЕЙ С ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ
ПНЕВМОНИЕЙ

Изучали действие антибактериальных препаратов на биопленочные формы микроорганизмов. Были использованы штаммы *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, выделенные от детей с внегоспитальной пневмонией. Способность микроорганизмов формировать биопленки была изучена в плоскодонных планшетах. Цефтриаксон, амикацин, кларитромицин и левофлоксацин были отобраны для исследования. Определение чувствительности микроорганизмов – возбудителей внебольничных пневмоний у детей проводили методом серийных разведений. Установлено, что все штаммы выделенных микроорганизмов были способны формировать первичные и вторичные биопленки. При сравнении оптической плотности (ОП)

S. aureus, *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* после действия антибактериальных препаратов (АБП) на сформированную первичную биопленку и ОП первичной биопленки *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa* без воздействия АБП было выявлено, что в отобранных разведениях толщина первичной биопленки при воздействии АБП была меньше толщины первичной биопленки без действия АБП. При сравнении ОП *S. aureus*, *S. pneumoniae* после действия АБП на сформированную вторичную биопленку и ОП вторичной биопленки *S. aureus*, *S. pneumoniae* без действия АБП было выявлено, что в изучаемых разведениях толщина вторичной биопленки под действием АБП была больше толщины вторичной биопленки без воздействия АБП.

Ключевые слова: биопленки, антибактериальные препараты, внегоспитальная пневмония, дети.

Н.О. Isaeva, М.М. Mishyna, Yu.A. Mozgova, М.О. Gonchar, O.L. Logvinova, М.А. Basiuk

ACTION OF ANTIBACTERIAL DRUGS TO THE BIOFILM FORM OF MICROORGANISMS, WHICH WERE ISOLATED FROM CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Action of antibiotics to the microorganisms in their biofilm forms was detected. Strains of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* were used in the research. Microorganisms were isolated from children with community-acquired pneumonia. Ability of microorganisms to form biofilms was detected in 96-well plates. For detection action of antibacterial drugs to the biofilm forms of isolated microorganisms Ceftriaxon, Amikacin, Clarithromycin and Levofloxacin were chosen. Serial dilution method was used to determine susceptibility of microorganisms to the action of antibacterial drugs. All strains, which were isolated from patients with community acquired pneumonia, were able to form biofilms. Comparing optical density (OD) of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa* after action of antibiotics to the primary biofilms and OD of primary biofilms without action of antibacterial drugs revealed that in specific dilutions depth of primary biofilms with antibiotic action was thinner than depth of primary biofilms without action of antibacterial drugs. Comparing OD of *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *P. aeruginosa* after action of antibiotics to the secondary biofilms and OD of secondary biofilms without action of antibacterial drugs revealed that in certain dilutions depth of secondary biofilms with antibiotic action was thicker than depth of secondary biofilms without action of antibacterial drugs.

Keywords: biofilms, antibiotics, community acquired pneumonia, children.

Надійшла 08.10.20

Відомості про авторів

Ісаєва Ганна Олегівна – аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(098)005-90-12.

E-mail: anna1989isaeva@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6361-0904>.

Мішина Марина Митрофанівна – доктор медичних наук, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету, професор.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(097)324-91-15.

E-mail: mishina1969mmm@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6484-4198>.

Мозгова Юлія Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(093)948-82-07.

E-mail: yumozgova1980@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6770-9397>.

Гончарь Маргарита Олександрівна – доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, професор.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(097)494-23-45.

E-mail: margarytagonchar@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9167-2034>.

Логвінова Ольга Леонідівна – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(097)378-33-44.

E-mail: olga.logvinova25@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-4822>.

Басюк Маріанна Андріївна – лікар-бактеріолог Харківської обласної дитячої клінічної лікарні.

Адреса: Україна, 61093, м. Харків, вул. Озерянська, 5, Харківська обласна дитяча клінічна лікарня.

Тел.: +38(067)803-12-98.

E-mail: basyk11maryanna@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7586-9534>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.02>
УДК 616.379-008.64-06:616.61-008.6]-02-092

О.А. Оленович

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК НА ПОЧАТКОВИХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Досліджено тубулоінтерстиційні розлади за 11-денного експериментального алоксан-індукованого цукрового діабету. Дійшли висновку, що зміни концентраційних градієнтів натрію та калію відбуваються вже на ранніх етапах розвитку патології і вказують на ініціацію канальцевих дисфункцій, які супроводжуються посиленням натрійурезу та калійурезу. Незважаючи на регуляторний контроль поворотно-множильної системи нирок і посилення реабсорбції натрію та калію на рівні висхідного відділу петлі Генле, подальше прогресування тубулопатії призводить як до відносної недостатності проксимального й дистального канальців, так і до порушення гормонально-залежної реабсорбції катіонів, пригнічення альдостерон- та вазопресин-залежних механізмів регуляції осмолярності інтерстицію з розвитком тубулоінтерстиційних порушень, що унеможливають адекватне осмотичне концентрування сечі.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет, алоксан, концентраційні градієнти іонів натрію і калію, тубулоінтерстиційне ураження нирок.

Вступ

Діабетичне ураження нирок виникає за різної тривалості хвороби і має прогресуючий перебіг – від мікроальбумінурії до нефротичного синдрому, від нормальної функції нирок до термінальної хронічної ниркової недостатності. Незважаючи на численні спроби вивчення механізмів діабетичного ураження нирки, не з'ясованими досі залишаються питання ініціації пошкодження ниркової тканини, зміни функціональних адаптивно-компенсаторних механізмів структурно-дезадаптивними патологічними процесами, що призводять до прогресуючої втрати маси функціонуючих нефронів у динаміці розвитку діабету.

З-поміж численних обговорюваних у науковій літературі механізмів прогресування хронічної хвороби нирок за цукрового діабету

тубулоінтерстиційним порушенням відводиться провідна роль [1]. На думку багатьох сучасних дослідників, тубулоінтерстиційна тканина залучається до патологічного процесу раніше клубочкового апарату, у зв'язку з чим відносно збережена клубочкова структура, однак, не забезпечує нормального функціонування нефрону. Останніми роками численними масштабними клініко-морфологічними дослідженнями переконливо доведено, що при гломерулопатіях визначне значення для прогнозу хронічної хвороби нирок має не стільки вираженість гломерулосклерозу, скільки тяжкість тубулоінтерстиційного фіброзу [2, 3].

Отже, своєчасна діагностика тубулоінтерстиційного ураження та дослідження характеру й тяжкості ураження тубулоінтерстиційної тканини мають визначне значення для про-

© О.А. Оленович, 2020

гнозу швидкості прогресування ниркової недостатності. У зв'язку з цим **метою нашого дослідження** було дослідження механізмів формування тубулоінтерстиційних розладів на початкових етапах розвитку експериментального алоксан-індукованого цукрового діабету.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 20 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,18–0,20 кг, яких утримували за ідентичних стандартних умов виварію. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 10 тваринам розчину алоксану (Alloxan monohydrate, «Acros Organics», Бельгія) у дозі 160 мг/кг маси тіла після попередньої 12-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води. Контролем були 10 недіабетичних щурів. Через 10 діб після введення діабетогенної речовини щурів виводили з експерименту. 8 діабетичним шурам (рівень летальності становив 20,0 % – 2 шури) та 10 контрольним тваринам проводили навантаження водогінною водою в об'ємі 5 % від маси тіла, сечу збирали впродовж 2 годин, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболюванням. У пробах крові визначали рівень глюкози та враховували в подальшому лише показники щурів зі стійкою гіперглікемією, що сягала понад 7,0 ммоль/л.

Аналізували проби сечі та плазми крові. Оцінювали діяльність судинно-клубочкового апарату, проксимального та дистального канальцевих відділів нефрону кліренс-методом [4, 5]. Після оцінювання водного індукованого 2-годинного діурезу (у мл/100 г маси тіла за 2 години) розраховували швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну [4, 5], для чого концентрацію останнього визначали в реакції з пікриновою кислотою в сечі (за методикою Фоліна) та в плазмі крові (відповідно до методики А.К. Мерзон) [5]. Концентрацію іонів натрію і калію у пробах сечі та плазми крові визначали методом полум'яної фотометрії на «ФПЛ-1» (Україна) із подальшим розрахунком показників екскреції електролітів, інтенсивності їхньої фільтрації, абсолютної та відносної реабсорбції, кліренсу та концентраційного індексу, їхнього проксимального й дистального ниркового транспорту. Для стандартизації показників ниркового транспорту електролітів абсолютні їхні вели-

чини перераховували на 100 мкл клубочкового фільтрату (КФ) [4, 5].

Для підвищення точності діагностики тубулоінтерстиційного ураження вилучені після декапітації щурів нирки відмивали від домішок крові, їхню середню ділянку розшаровували на 3 частини – кіркову й мозкову речовини та сосочок нирки. Наважки виокремлених шарів ниркової тканини занурювали у 5 мл дистильованої води у флаконах із герметичними пробками, залишали на 24 год у холодильнику при температурі 4 °С для повної екстракції електролітів. Концентрацію іонів натрію та калію в отриманому екстракті відповідної частини ниркової паренхіми визначали методом полум'яної фотометрії та розраховували на 1 г тканини нирок. Обчислювали сосочково-кірковий, сосочково-мозковий та мозково-кірковий концентраційні градієнти іонів натрію та калію, а за їхнім відхиленням оцінювали характер тубулоінтерстиційного синдрому.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали із визначенням середньої величини та стандартних відхилень. Для оцінювання вірогідності різниці між досліджуваними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна–Уїтні за алгоритмами, що реалізовані в комп'ютерній програмі «Statistica for Windows», «Version 8.0» [6].

Дослідження проводили з дотриманням положень Директиви ЄС № 609 (1986) та наказу МОЗ України від 23.09.09 № 690 «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Результати та їх обговорення

У ході дослідження встановлено, що на 11-й день алоксан-індукованого ЕЦД відбувалось достовірне зменшення вмісту іонів натрію у всіх відділах нирок – на 54,0 % у кірковій речовині нирок, на 14 % – у мозковій, на 57 % – у сосочку нирок (*табл. 1*). Зниження вмісту іонів калію в ниркових структурах алоксан-діабетичних щурів порівняно з показниками контрольної групи виявилось ще більш значущим – на 72 % у кірковій речовині нирок, на 31 % – у мозковій, на 55 % – у нирковому сосочку. Разом з тим натрій-калієвий коефіцієнт достовірно зростав для кіркової та мозкової речовини (на 63,9 та 25,0 % відповідно), демонструючи переважну ретенцію іонів натрію. Крім того,

Таблиця 1. Вміст іонів натрію і калію в різних відділах нирок за 11-денного алоксан-індукованого ЕЦД ($X \pm Sx$)

Показник	Група		p
	контроль (n=10)	11-денний алоксановий ЕЦД (n=8)	
<i>Кіркова речовина нирок</i>			
Натрій, ммоль/1 г тканини	57,26±1,48	26,34±1,74	<0,001
Калій, ммоль/1 г тканини	94,76±2,46	26,45±2,11	<0,001
Натрій-калієвий коефіцієнт, од.	0,61±0,01	1,00±0,02	<0,001
<i>Мозкова речовина нирок</i>			
Натрій, ммоль/1 г тканини	62,40±1,21	53,85±1,93	<0,01
Калій, ммоль/1 г тканини	92,52±1,97	63,73±3,03	<0,001
Натрій-калієвий коефіцієнт, од.	0,68±0,02	0,85±0,03	<0,01
<i>Нирковий сосочок</i>			
Натрій, ммоль/1 г тканини	112,38±1,23	48,91±0,76	<0,001
Калій, ммоль/1 г тканини	123,99±2,61	55,60±2,48	<0,001
Натрій-калієвий коефіцієнт, од.	0,91±0,01	0,89±0,04	>0,7

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю.

виявлено тенденцію до його зниження для ниркового сосочка.

При цьому за розрахунку концентраційних градієнтів іонів натрію виявлено дворазове зниження сосочково-мозкового градієнта ($p < 0,001$) та дворазове підвищення мозково-кіркового градієнта ($p < 0,001$) за практично незмінного сосочково-кіркового градієнта ($p > 0,3$) при порівнянні з контрольними результатами (рис. 1). З огляду на те що кіркова речовина нирок представлена клубочками і канальцями нефронів, саме з порушенням функції останніх можна пов'язати розвиток натрійурезу за 11-денного ЕЦД.

Водночас достовірне зростання сосочково-кіркового та мозково-кіркового калієвих градієнтів (відповідно у 1,6 разу, $p < 0,001$, та 2,6 разу, $p < 0,001$) зі зменшенням сосочково-мозкового градієнта (у 1,5 разу, $p < 0,001$) (рис. 2), могли б указувати на посилену альдостерон-залежну секрецію іонів калію клітинами дистального сегмента нефрону та кіркового відділу збиральних трубок в обмін на іони натрію, перевантаження якими відбувається через неспроможність проксимальних канальців реабсорбувати його за надміру ультрафільтрату. Разом з тим висловлене припущення потребує функціонального оцінювання транстубу-

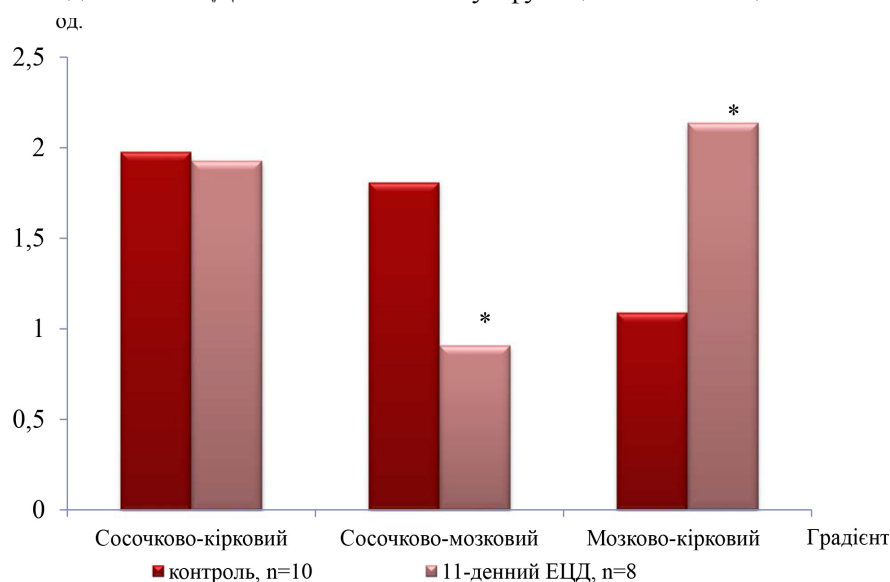


Рис. 1. Концентраційні градієнти іонів натрію (од.) у нирках щурів з 11-денним ЕЦД; * вірогідність розбіжності показників відносно контролю $p < 0,05$; міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні

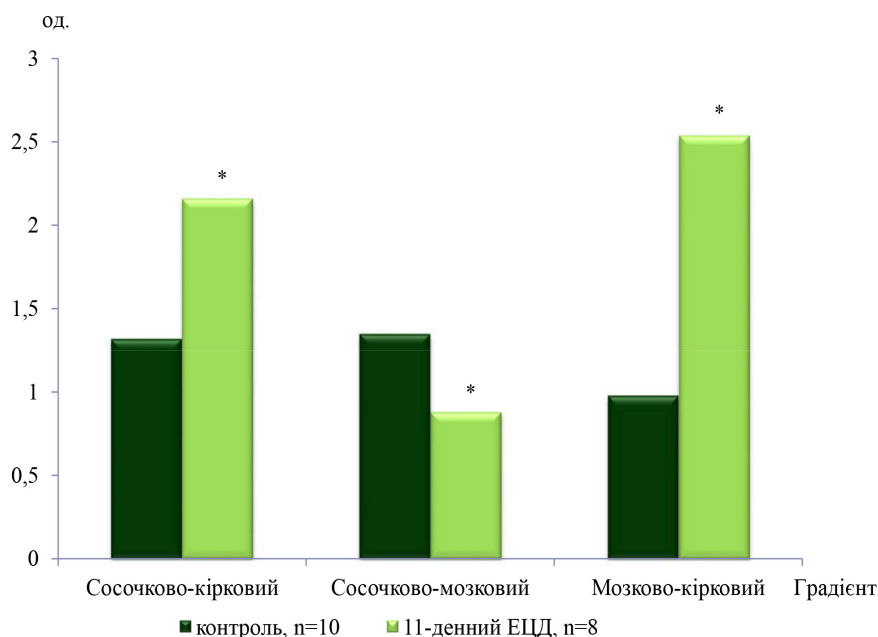


Рис. 2. Концентраційні градієнти іонів калію (од.) у нирках щурів з 11-денним ЕЦД:
* вірогідність розбіжності показників відносно контролю $p < 0,05$; міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні

лярного транспорту іонів натрію та реабсорбційного потенціалу каналців щодо катіона, адже з огляду на результати обчислення іонних концентраційних градієнтів інтенсифікація натрійурезу є маркером пригнічення каналцевої реабсорбції іонів натрію. Крім того, слід взяти до уваги, що лише близько 10 % іонів натрію всмоктуються в обмін на іони калію, що секретуються до просвіту каналця [7]. З огляду на відомості про те, що профільтрований калій практично повністю всмоктуються у відділах нефрону, котрі передують дистальному звивистому каналцю (значна кількість іонів калію реабсорбується у висхідному відділі петлі Генле і до початкових відділів дистального каналця надходить близько 10 % профільтрованого калію) [7], припускаємо, що посилення калійурезу на 11-й день алоксан-індукованого ЕЦД завдячує функціональній дисфункції проксимального відділу нефрону на цій стадії експерименту.

За результатами функціонального оцінювання тубулярних механізмів іоноурезу встановлено, що збільшена за 11-денного ЕЦД екскреція іонів натрію й калію (у 6,4 і 2,4 разу відповідно) призводила до зростання їхньої концентрації в кінцевій сечі – у 5,5 і 2 разу відповідно, тоді як вищий у 2,8 разу коефіцієнт співвідношення концентрацій зазначених іонів у сечі свідчив про порівняно більш істотні втра-

ти натрію у групі алоксан-діабетичних щурів порівняно з показниками тварин групи контролю (табл. 2).

Властива раннім стадіям діабету гіперфільтрація супроводжується значним збільшенням навантаження на каналцевий апарат нирки [8]. За підвищеного на 46,6 % фільтраційного завантаження нефронів іонами натрію кліренс катіона у 6,8 разу перевищував показник контролю, що, ймовірно, було пов'язано зі зменшенням реабсорбційної здатності каналцевого відділу нефрону: відносна реабсорбція іонів натрію була достовірно меншою за показник інтактних тварин і хоча проксимальна реабсорбція іонів натрію, а також його дистальний транспорт мали тенденцію до зростання (на 48,7 і 13,5 % відповідно), у перерахунку на одиницю діючого нефрону проксимальний та дистальний транспорт іонів натрію виявився меншим за показники контролю (на 0,3 і 20,0 % відповідно), табл. 3.

Неспроможність проксимальних сегментів нефрону адаптуватися до перевантаження ультрафільтратом із високим фільтраційним зарядом натрію спричиняє, ймовірно, надходження до петлі Генле та дистальних сегментів нефрону великих об'ємів внутрішньоканальцевої рідини та натрію, що закономірно викликає збільшення загального обсягу дистальної реабсорбції натрію за механізмом каналцево-ка-

Таблиця 2. Характеристика іоновидільної функції нирок у щурів з 11-денним алоксан-індукованим ЕЦД ($X \pm Sx$)

Показник	Група		p
	контроль (n=10)	11-денний алоксановий діабет (n=8)	
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,72±0,05	3,94±0,16	<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль за 2 год	2,09±0,18	13,48±0,76	<0,001
Стандартизована екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,59±0,03	2,78±0,30	<0,001
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв	43,39±1,82	63,61±8,08	>0,07
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,960±0,003	99,80±0,03	<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	10,45±0,52	21,31±1,59	<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль за 2 год	30,34±1,50	72,26±4,95	<0,001
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,070±0,005	0,194±0,019	<0,001

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю.

Таблиця 3. Характеристика каналцевого транспорту іонів натрію в щурів з 11-денним алоксан-індукованим ЕЦД ($X \pm Sx$)

Показник	Група		p
	контроль (n=10)	11-денний алоксановий діабет (n=8)	
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль за 2 год	4,85±0,21	7,21±0,95	>0,07
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль за 2 год	357,60±15,10	405,88±36,38	>0,1
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	11,45±0,18	11,48±0,74	>0,5
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,85±0,03	0,68±0,07	<0,05

Примітка. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні; p – вірогідність розбіжності показників відносно контролю.

нальцевого балансу, який у той самий час не повністю компенсує фільтраційне перевантаження нефронів катіоном. Незважаючи на великі потужні реабсорбційні можливості каналців щодо іонів натрію, проксимальна реабсорбція катіона кожним окремим нефроном обмежується, викликаючи максимальне напруження каналцево-каналцевого зв'язку і відносно неспроможність дистальних каналців забезпечити збереження в організмі іонів натрію, що уникнули реабсорбції у проксимальних каналцях. Калійурична реакція нирок щурів із 11-денним алоксан-індукованим ЕЦД завдячує своїм розвитком переважанню процесів екскреції іонів калію над їхньою секрецією, що в сукупності зі збільшенням мозково-кіркового та зменшенням сосочково-мозкового калієвих градієнтів вказує на відносну функціональну дисфункцію проксимальних відділів нефрону.

Список літератури

1. Шамхалова М. Ш. Фактори тубулоинтерстиціального поражения почек при сахарном диабете / М. Ш. Шамхалова, К. О. Курумова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2009. – Т. 12, № 4. – С. 61–65.

Висновки

Зміни концентраційних градієнтів натрію і калію спостерігаються вже на ранніх етапах розвитку алоксан-індукованого експериментального діабету і вказують на ініціацію каналцевих розладів, що супроводжуються посиленням натрійурезу та калійурезу. Незважаючи на регуляторний контроль поворотно-множильної системи нирок і посилення реабсорбції натрію та калію на рівні висхідного відділу петлі Генле, подальше прогресування тубулопатії призводить як до відносної недостатності проксимального й дистального каналців, так і до порушення гормонально-залежної реабсорбції катіонів, пригнічення альдостерон- та вазопресин-залежних механізмів регуляції осмолярності інтерстицію з розвитком тубулоінтерстиційних порушень, що унеможливають адекватне осмотичне концентрування сечі.

2. Бондарь И. А. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 11–15.
3. Vallon V. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney / V. Vallon, S. C. Thomson // *Annu. Rev. Physiol.* – 2012. – Vol. 74. – P. 351–375. – DOI : 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
4. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. – Прага : Авиценум, 1981. – 344 с.
5. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії : навчально-методичний посібник / [В. М. Магалаєс, А. О. Міхєєв, Ю. Є. Роговий та ін.]. – Чернівці : Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки / Ю. В. Наточин. – Л. : Медицина : Ленингр. отд-ние, 1982. – 208 с.
8. Boychuk T. M. Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes / T. M. Boychuk, O. A. Olenovych, A. I. Gozhenko // *Вісник морської медицини.* – 2018. – № 3 (80). – С. 102–109. – DOI : <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.

References

1. Shamkhalova M.Sh., Kurumova K.O., Shestakova M.V. (2009). Faktory tubulointerstitsialnogo porazheniia pochek pri sakharnom diabete [Factors of tubulointerstitial lesions in diabetic kidneys]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, vol. 12, № 4, pp. 61–65. DOI: 10.14341/2072-0351-5707 [in Russian].
2. Bondar' I.A., Klimontov V.V. (2008). Tubulointerstitsial'nyy fibroz pri diabeticheskoy nefropatii: mekhanizmy razvitiya i podkhody k lecheniyu [Tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy: mechanisms of development and approaches to treatment]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, vol. 11, № 2, pp. 11–15. DOI: 10.14341/2072-0351-5752 [in Russian].
3. Vallon V., Thomson S.C. (2012). Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 74, pp. 351–375. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333, PMID: 22335797, PMCID: PMC3807782.
4. Shiuk O. (1981). *Funktsionalnoie issledovaniie pochek [Examination of kidney function]*. Prague: Avitsenum, 344 p. [in Russian].
5. Mahalias V.M., Mikhieiev A.O., Rohovyi Yu.Ye., Shcherbinina A.V., Turchynets T.H., Chipko T.M. (2001). *Suchasni metodyky eksperymentalnykh ta klinichnykh doslidzhen tsentralnoi naukovo-doslidnoi laboratorii Bukovynskoi derzhavnoi medychnoi akademii: navchalno-metodychnyi posibnyk [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovina State Medical Academy: training manual]*. Chernivtsi: Bukovynska derzhavna medychna akademiia, 42 p. [in Ukrainian].
6. Rebrova O.Yu. (2002). *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: MediaSfera, 312 p. [in Russian].
7. Natochin Yu.V. (1982). *Osnovy fiziologii pochki [Fundamentals of Kidney Physiology]*. Leningrad: Meditsina: Leningradskoie otdeleniie, 208 p. [in Russian].
8. Boychuk T.M., Olenovych O.A., Gozhenko A.I. (2018). Peculiarities of excretory renal function in the early period of alloxan-induced experimental diabetes. *Visnyk morskoi medytsyny – Herald of Marine Medicine*, № 3 (80), pp. 102–109. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450849>.

О.А. Оленович

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Исследованы тубулоинтерстициальные нарушения при 11-дневном экспериментальном аллоксан-индуцированном сахарном диабете. Пришли к выводу о том, что изменения концентрационных

градиентов ионов натрия и калия происходят уже на ранних этапах развития патологии и указывают на инициацию канальцевых дисфункций, которые сопровождаются усилением натрийуреза и калийуреза. Несмотря на регуляторный контроль противоточно-множительной системы почек и усиление реабсорбции натрия и калия на уровне восходящего отдела петли Генле, дальнейшее прогрессирование тубулопатии приводит как к относительной недостаточности проксимального и дистального канальцев, так и к нарушению гормонально-зависимой реабсорбции катионов, угнетению альдостерон- и вазопрессин-зависимых механизмов регуляции осмолярности интерстиция с развитием тубулоинтерстициальных нарушений, которые исключают адекватное осмотическое концентрирование мочи.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, аллоксан, концентрационные градиенты ионов натрия и калия, тубулоинтерстициальное поражение почек.

О.А. Оленович

MECHANISMS OF FORMATION OF TUBULOINTERSTITIAL RENAL IMPAIRMENT AT THE INITIAL STAGES OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Tubulointerstitial disorders were studied in 11-day long experimental alloxan-induced diabetes mellitus. We concluded that changes in the concentration gradients of sodium and potassium are already observed at the early stages of pathology and indicate the initiation of tubular dysfunction accompanied by intensification of natriuresis and kaliuresis. Despite regulatory control of the renal countercurrent multiplication system and intensification of sodium and potassium reabsorption at the level of the ascending Henle loop, further progression of tubulopathy, in addition to the relative insufficiency of the proximal and distal tubules, will result in the disturbance of hormonal-dependent reabsorption of cations, inhibition of aldosterone- and vasopressin-dependent mechanisms of interstitial osmolarity regulation with the development of tubulointerstitial disorders that unable adequate osmotic concentration of urine.

Keywords: experimental diabetes mellitus, alloxan, concentration gradient of sodium and potassium, tubulointerstitial renal impairment.

Надійшла 27.10.20

Відомості про автора

Оленович Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2, Буковинський державний медичний університет.

Тел.: +38(097)784-48-69.

E-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-8885>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.03>

УДК 617.746.1-008.8:611.018.54:578.825

П.Г. Пантелєєв, І.С. Гайдаш

*ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України,
м. Рубіжне, Україна*

ІМУНОКОМПЛЕКСНІ ЗМІНИ У СЛІЗНІЙ РІДИНІ І СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГЕРПЕСВІРУСНІ КЕРАТОКОН'ЮНКТИВИТИ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ

Вивчали кількісний і якісний склад циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у слізній рідині і сироватці крові хворих на герпесвірусний кератокон'юнктивіт (ГКК), викликаний вірусом простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1). Оцінювали ефективність лікування гамаліном і німесилом. Обстежено 65 хворих на ГКК від 24 до 54 років обох статей. Полімеразна ланцюгова реакція до ВПГ-1 була позитивна в усіх пацієнтів. Контрольну групу становили 32 пацієнти, які отримували базисне лікування маззю «Зовіракс» і інтерфероном, основну групу – 33 пацієнти, які додатково до базисної терапії отримували гамалін і німесил, групу референтної норми – 38 здорових донорів. Досліджували слізну рідину й сироватку венозної крові. Циркулюючі імунні комплекси вивчали методом преципітації в поліетиленгліколі. Статистичну обробку проводили з використанням критеріїв Ст'юдента і Манна–Уїтні. Установлено, що при ГКК ВПГ-1 етіології у слізній рідині ураженого ока й сироватці крові хворих збільшуються рівні загальних ЦІК, переважно внаслідок збільшення вмісту середніх і дрібних фракцій, які у слізній рідині були найбільшими. У фазі реконвалесценції порушення кількісного і фракційного складу ЦІК у сироватці крові зникали, тоді як у слізній рідині зменшувалися без нормалізації. Використання гамаліну й німесилу в лікуванні хворих на ГКК ВПГ-1 етіології сприяє поліпшенню кількісного і фракційного складу ЦІК як у слізній рідині причинного ока, так і в сироватці крові хворих, що має прояв у зменшенні кількості загальних ЦІК, переважно внаслідок зменшення концентрацій середніх і дрібних фракцій.

Ключові слова: кератокон'юнктивіт, герпесвіруси, імунні комплекси, гамалін, німесил.

Актуальність

При герпесвірусних кератокон'юнктивітах (ГКК), як і при будь-яких інших запальних процесах, мають місце як метаболічні, так і імунні порушення [1, 2]. Найчастіше ураження органа зору викликають віруси простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1) [3].

Значущу роль у запаленні відіграють фактори імунітету [4, 5]. Остаточна інактивація герпесвірусів виконується за допомогою антигенспецифічних антитіл, у результаті чого

формується циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) різної молекулярної маси, при цьому циркулюючі імунні комплекси середньої і дрібної молекулярної маси здатні уражати здорові клітини, що посилює запальну реакцію [6–8]. Імунокомплексний статус при ГКК, викликаних ВПГ-1, не є вивченим достатньо, зокрема у слізній рідині, яка омиває уражені тканини кератокон'юнктиви.

Особливості імунокомплексного статусу хворих на ГКК є підставою для розробки пато-

© П.Г. Пантелєєв, І.С. Гайдаш, 2020

генетично обґрунтованого способу лікування. Забезпечення високої концентрації специфічних антигерпесвірусних антитіл у вогнищі репродукції герпесвірусів, а також блокування ланцюгів продукції цитокінів, які посилюють запалення і деструкцію тканин та клітин, є перспективним напрямком. Такій вимозі відповідає комбінація гамаліну (специфічні проти-герпесвірусні антитіла) і німесилу (нестероїдний протизапальний препарат). Указана комбінація лікарських засобів при лікуванні хворих на ГКК раніше не використовувалась.

Мета дослідження – вивчити динаміку кількісного і якісного складу ЦІК у слізній рідині й сироватці крові дорослих хворих на ГКК, викликані ВПГ-1, та оцінити ефективність способу лікування з використанням комбінації гамаліну й німесилу.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебувало 65 осіб, хворих на ГКК, віком від 24 до 54 років, середній вік – $(42,7 \pm 2,1)$ року, жінок було 31 (47,7%), чоловіків – 34 (52,3%). У 57 (87,7%) хворих ГКК був тільки на одному оці, у 8 (12,3%) хворих мало місце ураження обох очей. У 46 хворих (70,8%) ГКК виник уперше, у 19 пацієнтів (29,2%) – мав рецидивний перебіг. Етіологічний діагноз ГКК підтверджено полімеразною ланцюговою реакцією, яка була позитивною до ВПГ-1 у всіх пацієнтів.

Контрольну групу становили 32 пацієнти: 15 (46,9%) жінок, 17 (53,1%) чоловіків; середній вік пацієнтів у групі дорівнював $(41,2 \pm 2,1)$ року. Усі пацієнти контрольної групи отримували базисне лікування: в уражене око закладали 3% мазь «Зовіракс» 3 рази на добу, інстилювали інтерферон по 150–200 МО 4–6 разів на добу. Основну групу становили 33 пацієнти: 16 (48,5%) жінок, 17 (51,5%) чоловіків; середній вік пацієнтів у групі дорівнював $(44,5 \pm 2,3)$ року. Пацієнти основної групи додатково до базисної терапії отримували гамалін і німесил. Гамалін вводили внутрішньом'язово по 4,5 мл тричі з інтервалом у 2 дні, а також інстилювали в уражене око по 1–2 краплі 6–8 разів на добу протягом 10–12 днів. Німесил призначали всередину в 100 мл води по 1 пакетику (100 мг німесулід) 2 рази на добу протягом 5 днів після їжі. Групу референтної норми становили 38 практично здорових осіб: 17 (44,7%) жінок, 21 (55,3%) чоловік; середній вік осіб групи – $(41,4 \pm 1,5)$ року.

Матеріалом для дослідження були слізна рідина й сироватка венозної крові. Слізну рідину забирали з ураженого ока піпеткою, кров – шприцом із вени ліктьового згину. Кількісний і фракційний склад ЦІК вивчали за В.В. Меншиковим зі співавт. (1987). Усі дослідження виконували двічі: у гостру фазу ГКК (на 1–3-й день перебування у стаціонарі) і у фазі реконвалесценції (при виписуванні зі стаціонара).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми STATISTICA v. 10.0 (StatSoft, Inc., USA), ліцензійний номер STA999K347156-W. При аналізі результатів використано перевірку нормальності розподілу випадкової величини. Дані наведено у вигляді середніх величин (M) та похибки середньої величини (m). Достовірність відмінностей визначали з використанням критерію Ст'юдента для незв'язаних сукупностей у випадках нормального розподілу величин або з використанням критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок за відсутності нормальності розподілу величин. Відмінності вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Динаміку кількісного і фракційного складу ЦІК у слізній рідині впродовж ГКК, а також вплив на ці показники різних способів лікування наведено в *табл. 1*. За даними *табл. 1*, у гострій фазі ГКК вихідні показники концентрацій загальних ЦІК, а також фракційного складу ЦІК у слізній рідині причинного ока пацієнтів контрольної і основної груп статистично значущих розбіжностей між собою не мали, що свідчило про порівнянність указаних груп. У хворих обох груп, контрольної і основної, у гострій фазі ГКК у слізній рідині причинного ока мало місце збільшення концентрацій загальних ЦІК, переважно внаслідок збільшення вмісту середніх і дрібних ЦІК. У фазі реконвалесценції, навпаки, концентрації загальних ЦІК та їхніх середньо- і дрібномолекулярних фракцій зменшувались, а концентрації непатогенних великомолекулярних ЦІК збільшувались, при цьому в пацієнтів основної групи вказані показники покращувались значніше, ніж це мало місце в пацієнтів контрольної групи. За детального аналізу даних *табл. 1* було відмічено таке.

У гострому періоді ГКК у слізній рідині вміст загальних ЦІК був збільшеним в 1,86 разу відносно показників референтної норми

Таблиця 1. Вплив комбінації гамаліну й німесилу на кількісний і фракційний склад ЦІК слізної рідини у хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт у динаміці хвороби

ЦІК	Референтна норма (n=32)	Група хворих на ГКК	
		контрольна (n=32) (n=32)	основна (n=33) (n=33)
Загальні			
г/л	0,264±0,013	0,474±0,024 ^{&} 0,312±0,016 [#]	0,508±0,026 ^{&} 0,268±0,014 [*]
%	100	100 100	100 100
Великомолекулярні			
г/л	0,227±0,110	0,240±0,011 0,254±0,013	0,260±0,013 [#] 0,230±0,011
%	86,3±4,3	50,6±2,4 ^{&} 81,3±4,1	51,2±2,6 ^{&} 85,7±4,3
Середньомолекулярні			
г/л	0,022±0,001	0,164±0,008 ^{&} 0,039±0,002 ^{&}	0,173±0,009 ^{&} 0,021±0,002 [^]
%	8,2±0,4	34,6±1,7 ^{&} 12,4±0,6 ^{&}	34,0±1,7 ^{&} 8,0±0,4 [^]
Дрібномолекулярні			
г/л	0,0120±0,0006	0,071±0,004 ^{&} 0,0165±0,0008 ^{&}	0,074±0,004 ^{&} 0,0113±0,0006 [^]
%	4,5±0,2	14,2±0,7 ^{&} 5,3±0,3 [#]	14,5±0,7 ^{&} 4,2±0,2 [@]

Примітки: 1. Чисельник – показник у гострій фазі; знаменник – показник у фазі реконвалесценції. 2. Р розраховано відносно показника: контрольної групи (* p<0,05; @ p<0,01; ^ p<0,001); референтної норми (# p<0,05; & p<0,001).

(p<0,001) унаслідок збільшення вмісту великомолекулярних ЦІК в 1,10 разу (p>0,05), середньомолекулярних ЦІК – у 7,64 разу (p<0,001) та дрібномолекулярних ЦІК – у 5,92 разу (p<0,001). Частка великомолекулярних ЦІК зменшилась в 1,58 разу, а частки середньомолекулярних і дрібномолекулярних ЦІК збільшились у 4,18 і 3,2 разу відповідно (p<0,001 для всіх порівнянь). У періоді реконвалесценції у слізній рідині концентрація загальних ЦІК залишалась збільшеною відносно референтної норми в 1,18 разу (p<0,05), середньомолекулярних ЦІК – у 1,77 разу (p<0,001), дрібномолекулярних ЦІК – у 1,38 разу (p<0,001) при нормалізації вмісту великомолекулярних ЦІК. Частка середньомолекулярних ЦІК залишалась збільшеною в 1,51 разу (p<0,001), дрібномолекулярних ЦІК – у 1,18 разу (p<0,05) при нормалізації частки великомолекулярних ЦІК.

Динаміка кількісного і фракційного складу ЦІК у сироватці крові впродовж ГКК, а також вплив на ці показники різних способів лікування наведено в *табл. 2*. Установлено, що в гострій фазі ГКК вихідні показники концентрацій загальних ЦІК, а також фракційного

складу ЦІК у сироватці крові пацієнтів контрольної і основної груп статистично значущих розбіжностей між собою не мали, що свідчило про порівнянність указаних груп. У хворих обох груп, контрольної і основної, у гострій фазі ГКК у сироватці крові мало місце збільшення концентрацій загальних ЦІК, переважно внаслідок збільшення вмісту середніх і дрібних ЦІК. У фазі реконвалесценції, навпаки, концентрації загальних ЦІК та їхніх середньо- і дрібномолекулярних фракцій зменшувались, а концентрації великомолекулярних ЦІК збільшувались, при цьому в пацієнтів основної групи вказані показники покращувались значніше, ніж це мало місце в пацієнтів контрольної групи. За детального аналізу даних *табл. 2* було відмічено таке.

У сироватці крові в гострому періоді ГКК вміст загальних ЦІК був збільшеним відносно показників референтної норми в 1,22 разу (p<0,01), великомолекулярних ЦІК – у 1,19 разу (p<0,01), середньомолекулярних ЦІК – у 1,37 разу (p<0,001), дрібномолекулярних ЦІК – у 1,41 разу (p<0,001). Частка великомолекулярних ЦІК залишалась у межах референтної

Таблиця 2. Вплив комбінації гамаліну й німесилу на кількісний і фракційний склад ЦІК сироватки крові у хворих на герпетичний кератокон'юнктивіт у динаміці хвороби

ЦІК	Референтна норма (n=32)	Група хворих на ГКК	
		контрольна (n=32) (n=32)	основна (n=33) (n=33)
Загальні			
г/л	0,86±0,04	1,02±0,05 [#]	1,08±0,05 [#]
%	100	0,89±0,04 <u>100</u> 100	0,83±0,04 <u>100</u> 100
Великомолекулярні			
г/л	0,75±0,04	0,86±0,04 [#]	0,92±0,05 [#]
%	87,1±4,4	0,77±0,04 <u>84,6±4,1</u> 86,9±4,3	0,73±0,04 <u>85,1±4,3</u> 87,9±4,4
Середньомолекулярні			
г/л	0,067±0,003	0,091±0,005 ^{&}	0,094±0,005 ^{&}
%	7,8±0,4	0,072±0,004 <u>8,9±0,4</u> 8,1±0,4	0,063±0,003 <u>8,7±0,4</u> 7,6±0,4
Дрібномолекулярні			
г/л	0,044±0,002	0,060±0,003 ^{&}	0,060±0,003 ^{&}
%	5,1±0,3	0,045±0,002 <u>5,9±0,3</u> 5,0±0,3	0,037±0,002* <u>6,2±0,3</u> 4,5±0,2

Примітки: 1. Чисельник – показник у гострій фазі; знаменник – показник у фазі реконвалесценції. 2. Р розраховано відносно показника: контрольної групи (* p<0,05); референтної норми ([#] p<0,05; & p<0,001).

норми, частки середньомолекулярних і дрібномолекулярних ЦІК збільшилися в 1,13 і 1,16 рази відповідно (p<0,05 у всіх порівняннях). У періоді реконвалесценції в сироватці крові негативних змін кількісного і фракційного складу ЦІК не спостерігалось.

У хворих основної групи в періоді реконвалесценції у слізній рідині причинного ока концентрація загальних ЦІК нормалізувалась і була в 1,16 рази (p<0,05) менше такої в пацієнтів контрольної групи, а концентрації середньомолекулярних і дрібномолекулярних ЦІК були менші в 1,86 і 1,46 рази відповідно (p<0,001 в обох порівняннях). Поряд із цим частка великомолекулярних ЦІК збільшувалась, а частки середніх і дрібних ЦІК зменшувались.

Під впливом комбінації гамаліну й німесилу тривалість запалення в причинному оці пацієнтів основної групи скоротилась в 1,37 рази, тривалість знаходження на лікуванні в стаціонарі скоротилась в 1,31 рази, частота рецидивів ГКК протягом одного року в пацієнтів основної групи була меншою у 2,72 рази, ніж у хворих контрольної групи, а частота рецидивів ГКК протягом двох років була меншою у 2,21

рази порівняно з аналогічною частотою в пацієнтів групи контролю.

Обговорення результатів дослідження

Герпетичний кератокон'юнктивіт ВПГ-1 етіології у дорослих перебігає з розвитком імунної відповіді на інфікування ока герпесвірусами, а саме з утворенням ЦІК. При цьому клінічна маніфестація ГКК супроводжується порушеннями кількісного і фракційного складу ЦІК. Найбільші порушення кількісного і фракційного складу ЦІК у хворих на ГКК ВПГ-1 етіології мають місце у слізній рідині причинного ока порівняно з показниками у сироватці крові.

Найбільші порушення кількісного і фракційного складу ЦІК відбуваються у гострій фазі ГКК як у слізній рідині ураженого ока, так і в сироватці крові хворих. Ці порушення мають вираження у збільшенні концентрацій загальних ЦІК, переважно внаслідок збільшення концентрацій найбільш патогенних середньомолекулярних і дрібномолекулярних фракцій ЦІК. Порушення кількісного і фракційного складу ЦІК у гострій фазі ГКК у слізній рідині є найбільшими порівняно з порушеннями в сироватці крові.

У фазі реконвалесценції порушення кількісного і фракційного складу ЦІК у сироватці крові повністю нормалізуються, чого не відбувається у слізній рідині. У фазі реконвалесценції у слізній рідині причинного ока суттєво зменшуються концентрація загальних ЦІК, концентрації й частки середньо- і дрібномолекулярних ЦІК, покращується вміст великомолекулярних ЦІК. Залишкові порушення кількісного і фракційного складу ЦІК у слізній рідині причинного ока у фазі реконвалесценції є підставою для розробки оптимізованого способу їхньої медикаментозної корекції.

Отримані нами дані співпадають із даними інших дослідників, які вивчали зміни ЦІК, їхній кількісний та якісний склад за інших запальних процесів [6–8].

Загальновідомо, що основними складовими ЦІК є антигени й антитіла до них. Надлишкове утворення при ГКК найбільш патогенних середніх і дрібних ЦІК свідчить про те, що має місце дефіцит антигенспецифічних антитіл при переважанні кількості вірусних антигенів. Саме тому додаткове використання готових протигерпетичних імуноглобулінів (гамалін) здатне виправити дисбаланс між вірусними антигенами і специфічними до них антитілами.

Під впливом комбінації гамаліну й німесилу у слізній рідині причинного ока й сироватці крові пацієнтів зменшується вміст загальних ЦІК, а також покращується фракційний склад імунних комплексів, що проявляється в нормалізації частки й абсолютної кількості не патогенних великомолекулярних ЦІК при зменшенні частки й абсолютної кількості найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних комплексів. Позитивні зміни фракційного складу ЦІК пояснюються тим, що антитіла, які входять до складу гамаліну [9], повністю інактивують антигени ВПГ-1, що приводить до збільшення молекулярної маси ЦІК. Нейтралізація ВПГ-1 антитілами значно зменшує інфікування здорових клітин роگیвки і кон'юнктиви причинного ока, зменшує деструкцію клітин цитотоксичною дією ВПГ-1, що в ціло-

му приводить до зменшення активності всіх метаболічних й імунних складових запалення та сприяє прискореному припиненню інфекційного процесу в оці. Крім того, протизапальний ефект зумовлює німесил, який інгібує фермент циклооксигеназу-2 в каскаді метаболізму арахідонової кислоти, приводячи тим самим до зменшення продукції прозапальних простагландинів E2 і F2 α [10].

Висновки

1. При запаленні в кератокон'юнктиві, інфікованій вірусом простого герпесу 1-го типу, у слізній рідині ураженого ока та в сироватці крові хворих відбувається збільшення концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів, переважно внаслідок збільшення вмісту найбільш патогенних середньомолекулярних і дрібномолекулярних фракцій. Порушення кількісного і фракційного складу циркулюючих імунних комплексів у гострій фазі герпесвірусного кератокон'юнктивіту у слізній рідині є найбільшими порівняно з порушеннями в сироватці крові. У фазі реконвалесценції порушення кількісного і фракційного складу циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові зникають, тоді як у слізній рідині зменшуються без нормалізації.

2. Додаткове використання комбінації гамаліну й німесилу у складі базисної терапії хворих на герпесвірусні кератокон'юнктивіти, що виникли через інфікування вірусом простого герпесу 1-го типу, сприяє суттєвому покращанню кількісного і фракційного складу циркулюючих імунних комплексів як у слізній рідині причинного ока, так і в сироватці крові хворих порівняно з використанням тільки базисного лікування. Це покращання проявляється зменшенням у цих біологічних рідинах кількості загальних циркулюючих імунних комплексів, переважно внаслідок зменшення концентрацій середніх і дрібних фракцій.

Перспективність дослідження

Планується проведення порівняльного аналізу імунокомплексного статусу хворих на герпесвірусні кератокон'юнктивіти залежно від ступеня тяжкості захворювання.

Список літератури

1. Гайдаш И. С. Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в слезной жидкости и сыворотке крови больных офтальмогерпесом / И. С. Гайдаш, П. Г. Пантелеев // Медицина сьогодні і завтра. – 2016. – № 2–3 (71–72). – С. 68–70.

2. *Гайдаш И. С.* Цитокиновый профиль сыворотки крови и слёзной жидкости у больных офтальмогерпесом / И. С. Гайдаш, П. Г. Пантелеев // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – № 3–4 (76–77). – С. 25–29.
3. *Pflipsen M.* Evaluation of the painful eye / M. Pflipsen, M. Massaquoi, S. Wolf // *American Family Physician*. – 2016. – Vol. 93, issue 12. – P. 991–998.
4. *Klotz D.* Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases / D. Klotz, W. Baumgartner, I. Gerhauser // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. – 2017. – Issue 191. – P. 80–93.
5. *Chyuan I. T.* Signaling pathway softype I and type III interferons and targeted the rapies in systemic lupus erythematosus / I. T. Chyuan, H. T. Tzeng, J. Y. Chen // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, issue 9. – P. 963.
6. *Паталаха О. В.* Зміни фракційного складу циркулюючих імунних комплексів у крові наркозалежних із генералізованим пародонтитом та токсичним гепатитом / О. В. Паталаха // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можяєва. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 105–110.
7. *Гайдаш И. С.* Состояние гуморального иммунитета у больных опоясывающим лишаем / И. С. Гайдаш, А. Н. Новицкий // Медицина сьогодні і завтра. – 2017. – № 3–4 (76–77). – С. 17–20.
8. *Вербицький Є. Ю.* Патогенетичне значення імунокомплексних реакцій при посттравматичному стресовому розладі / Є. Ю. Вербицький, М. О. Овчаренко, І. В. Лоскутова // Архів психіатрії. – 2017. – Т. 23, № 2 (89). – С. 100–103.
9. Інструкція для застосування Гамалін® (імуноглобулін проти вірусу герпесу звичайного I типу людини) [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35939>.
10. Нимесил (Nimesil). Інструкція по применению [Электронный ресурс] // Справочник лекарственных средств Видаль. – Режим доступа : https://www.vidal.ru/drugs/nimesil__2208.

References

1. Gaidash I.S., Panteleev P.G. (2016). Aktivnost perekisnoho okisleniia lipidov i antioksidantnoi sistemy v sleznoi zhidkosti i syvorotke krovi bolnykh oftalmoherpesom [Activity of lipid peroxidation and antioxidant system in the tear fluid and serum of patients with ophthalmic herpes]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, № 2–3 (71–72), pp. 68–70. Retrieved from <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/436> [in Russian].
2. Gaidash I.S., Panteleev P.G. (2017). Tsitokinovyi profil syvorotki krovi i sleznoi zhidkosti u bolnykh oftalmoherpesom [Cytokine profile of blood serum and tear fluid in patients with ophthalmoherpess]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, № 3–4 (76–77), pp. 25–29. Retrieved from <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/374> [in Russian].
3. Pflipsen M., Massaquoi M., Wolf S. (2016). Evaluation of the painful eye. *American Family Physician*, vol. 93, issue 12, pp. 991–998. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2016/0615/p991.html>.
4. Klotz D., Baumgartner W., Gerhauser I. (2017). Type I interferons in the pathogenesis and treatment of canine diseases. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, issue 191, pp. 80–93. DOI: 10.1016/j.vetimm.2017.08.006, PMID: 28895871.
5. Chyuan I.T., Tzeng H.T., Chen J.Y. (2019). Signaling pathway softype I and type III interferons and targeted the rapies in systemic lupus erythematosus. *Cells*, vol. 8, issue 9, pp. 963. DOI: 10.3390/cells8090963, PMID: 31450787, PMCID: PMC6769759.
6. Patalakha O.V. (2016). Zminy fraktsiinoho skladu tsyrkuliuiuchykh imunnykh kompleksiv u krovi narkozaleznykh iz heneralizovanyim parodontytom ta toksychnym hepatytom [Changes in the fractional composition of circulating immune complexes in the blood of drug addicts with generalized periodontitis and toxic hepatitis]. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можяєва – Ukrainian Journal of Extreme Medicine named after G.O. Mozhayev*, vol. 17, № 3, pp. 105–110 [in Ukrainian].
7. Gaidash I.S., Novitsky A.N. (2017). Sostoianiie humoralnoho immuniteta u bolnykh opoiasyvaiushchim lishaiem [The state of humoral immunity in patients with shingles]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, № 3–4 (76–77), pp. 17–20. Retrieved from <https://msz.knmu.edu.ua/article/view/373> [in Russian].

8. Verbytskyi Ye.Yu., Ovcharenko M.O., Loskutova I.V. (2017). Patohenetychne znachennia imunokompleksnykh reaktsii pry posttravmatychnomu stresovomu rozladi [Pathogenetic role of immune reactions in posttraumatic stress disorders]. *Arkhiv psykhiatrii – Archives of Psychiatry*, vol. 23, № 2 (89), pp. 100–103. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2017_23_2_6 [in Ukrainian].

9. Instrukttsiia dlia zastosuvannia Hamalin® (imunoglobulin proty virusu herpesu zvychainoho 1 typu liudyny) [Instructions for use Gammalin® (immunoglobulin against herpes simplex virus type 1)]. Retrieved from <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35939> [in Ukrainian].

10. Nimesil (Nimesil). Instrukttsiia po primeneniui [Nimesil. Instructions for use]. *Spravochnik lekarstvennykh sredstv Vidal – Directory of medicines Vidal*. Retrieved from https://www.vidal.ru/drugs/nimesil__2208 [in Russian].

П.Г. Пантелеев, И.С. Гайдаш

ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛЁЗНОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫМ КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Изучали количественный и качественный состав циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в слёзной жидкости и сыворотке крови больных герпесвирусным кератоконъюнктивитом (ГКК), вызванным вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Оценивали эффективность лечения гаммалином и нимесилом. Обследовано 65 больных ГКК от 24 до 54 лет обоего пола. Полимеразная цепная реакция к ВПГ-1 была положительной у всех пациентов. Контрольную группу составили 32 пациента, получавших базисное лечение мазью «Зовиракс» и интерфероном, основную группу – 33 пациента, получавших дополнительно к базисной терапии гаммалин и нимесил, группу референтной нормы – 38 здоровых доноров. Исследовали слезную жидкость и сыворотку венозной крови. Циркулирующие иммунные комплексы изучали методом преципитации в полиэтиленгликоле. Статистическую обработку проводили с использованием критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Установлено, что при ГКК ВПГ-1 этиологии в слёзной жидкости пораженного глаза и сыворотке крови больных увеличиваются уровни общих ЦИК, преимущественно вследствие увеличения содержания средних и мелких фракций, которые в слёзной жидкости были наибольшими. В фазе реконвалесценции нарушения количественного и фракционного состава ЦИК в сыворотке крови исчезали, тогда как в слёзной жидкости уменьшались без нормализации. Использование гаммалина и нимесила в лечении больных ГКК ВПГ-1 этиологии способствует улучшению количественного и фракционного состава ЦИК как в слёзной жидкости причинного глаза, так и в сыворотке крови, что проявляется в уменьшении количества общих ЦИК, преимущественно вследствие уменьшения концентраций средних и мелких фракций.

Ключевые слова: кератоконъюнктивит, герпесвирусы, иммунные комплексы, гаммалин, нимесил.

P.G. Panteleev, I.S. Gaidash

IMMUNOCOMPLEX CHANGES IN THE LACRIMAL FLUID AND IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH HERPESVIRUS KERATOCONJUNCTIVITIS AND THEIR CORRECTION

The quantitative and qualitative composition of circulating immune complexes (CIC) in the lacrimal fluid and blood serum of patients with herpesvirus keratoconjunctivitis (HKC) caused by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) were studied. The effectiveness of the treatment by gammalin and nimesil was evaluated. 65 patients with HKC from 24 to 54 years of age of both sexes were examined. Polymerase chain reaction for HSV-1 was positive in all patients. The control group consisted of 32 patients who received basic treatment with Zovirax ointment and Interferon. The main group consisted of 33 patients who received Gammalin and Nimesil in addition to basic therapy. The reference norm group consisted of 38 healthy donors. Tear fluid and venous blood serum were examined. The CIC was studied by precipitation in polyethylene glycol. Statistical processing was performed using the Student and Mann–Whitney tests. It has been established that in HKC HSV-1 etiology in the lacrimal fluid of the affected eye and in the blood serum of patients the levels of total CIC increase, mainly due to medium and small fractions, which were the largest in the lacrimal fluid. In the convalescence phase violations of the quantitative and fractional composition of the CIC in the blood serum disappeared, while in the lacrimal fluid they decreased without normalization. The use of Gammalin and Nimesil in the treatment of patients with HKC HSV-1 etiology improves the quantitative and fractional composition of CIC, both in the lacrimal fluid of the causal eye and in the blood serum of patients, which is manifested in a decrease in the number of total CIC, mainly due to a decrease in the concentrations of medium and small fractions.

Keywords: keratoconjunctivitis, herpesviruses, immune complexes, Gammalin, Nimesil.

Надійшла 18.11.20

Відомості про авторів

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

Адреса: Україна, 93012, Луганська область, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 32, Луганський державний медичний університет.

Тел.: +38(096)022-11-00.

E-mail: panpavel@ua.fm.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8744-0580>.

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

Адреса: Україна, 93012, Луганська область, м. Рубіжне, вул. Будівельників, 32, Луганський державний медичний університет.

Тел.: +38(095)716-47-41.

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1502-4422>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.04>
UDC 612.44.014:616.441-71-089

O.V. Fedosieieva

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

THE FEATURES OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN THE THYROID GLAND OF THE WISTAR RAT'S OFFSPRING AFTER INTRAUTERINE ACTION OF DEXAMETHASONE

The features of proliferative processes in the thyroid gland of the Wistar rat's offspring after intrauterine action of dexamethasone were studied. Animals were divided into 3 groups: I – intact rats; II – control – animals, which on the 18th day of the dated pregnancy transuterine, transdermal, subcutaneously in the interscapular area was injected with 0.9 % saline in the amount of 0.05 ml; III – experimental group – animals, which during laparotomy by intrauterine, transdermal subcutaneous injection in the interscapular area was injected with a solution of dexamethasone at a dose of 0.05 ml at a dilution of 1:40 intrauterinely on the 18th day of pregnancy (Ukrainian patent № 112288). In the experimental subgroups used the allowable, generally accepted number of animals for statistical processing and obtaining reliable results – 6 animals. The thyroid gland with the tracheal area was removed on the 21st, 30th, 45th, 60th, 90th, 120th days of life. Immunohistochemical study was performed according to the protocol recommended for a particular antibody manufacturer. Monoclonal antibodies ki-67 (Ki-67), Fox-1 Antibody (A-12) were used to assess proliferative activity, the company Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA). The study found that the thyroid gland of rats of infantile period, which prenatally exposed to dexamethasone, is structurally represented by chaotically located follicles of different diameters with a predominance of large with desquamated cells in the lumen, and proliferative changes aimed at forming extrafollicular which is confirmed immunohistochemically by the presence of Ki-67-positive cells. Intracellularly, protein-synthesizing organelles of thyrocytes also proliferate, to which there is a clear cytoplasmic and nuclear reaction with Fox-1 antibodies. During the juvenile period, proliferative processes in the thyroid gland of animals of the experimental group are stabilized while maintaining the morphological structure of the hypofunctional type, and remain lower compared to the control and intact groups. Morphological signs of functional tension of the thyroid gland animals exposed prenatally to dexamethasone, which correlate with a decrease in proliferative activity, indicate a functional compensatory response of synthetic and hormone-producing function, but suppression of proliferative processes, despite the slight manifestations. The thyroid gland of morphological hypofunctional type after prenatal action of dexamethasone in young rats, indicates an adaptogenic compensatory response and morphofunctional immaturity of the organ during this period, which may be the basis for provoking the preservation of such morphogenetic factors under the influence of stressors.

Keywords: *thyroid gland, proliferation, dexamethasone, experiment, rats.*

Introduction

The urgency of the problem of thyroid disease in children and adolescents in Ukraine has existed

for a long time. Pathology of the thyroid gland in recent years has become the number one endocrine disease in children in Ukraine, and it

© O.V. Fedosieieva, 2020

forms the picture of the prevalence of all endocrine diseases, as it occupies more than 50 % of their structure, mainly due to disorders of organ morphogenesis and immune neuroneurosis, endocrine imbalance [1, 2]. In clinical practice, synthetic glucocorticoids such as dexamethasone are used to accelerate fetal maturation in pregnant women at risk of preterm birth. In humans and other mammals, a surge of cortisol in the body causes structural and functional changes in the tissues of the fetus, preparing it for childbirth and extrauterine life, but they can have long-term consequences in the structural organization of organs remotely postnatally [3–8]. Unfortunately, despite the large number of studies on the effects of glucocorticoids on the fetus, there is almost no data on the prenatal effect of dexamethasone on the processes of proliferation in the thyroid gland. Thus, the question of prenatal influence of dexamethasone on the processes of thyroid proliferation in the postnatal period of life is morphologically unresolved, and needs further scientific clarification, which is an extremely important experimental basis for improving the management of neonates, infants and children endocrinologists.

The purpose of the study was to establish the features of proliferative processes in the thyroid gland of rats in the age periods after prenatal exposure of dexamethasone.

Material and Methods

The study involved the thyroid glands of 108 white laboratory Wistar rats from 21 to 120 days of age. The animals were obtained from the vivarium of PE «Biomodelservice» in Kyiv. Rats were kept in a vivarium in acrylic cages with a volume of 300 cm³ for 4–5 animals each and free access to water on a standard diet. Before and during the experiment the rats were in the same conditions: in the vivarium at t 20–25 °C, humidity not more than 50 %, the volume of air exchange (extract-inflow) 8:10, in the light mode day and night. The animals were healthy in behavior and general condition. The conditions of care for animals complied with the norms of the «International Recommendations for Medical and Biological Research with the Use of Animals». The work also followed the rules and regulations established by the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 18.03.86) and the Law of Ukraine «On

Protection of Animals from Cruelty» (from 21.02.06 № 3447-IV, edition of 09.12.15, grounds 766-19).

Animals were divided into three groups: Group I – intact rats; Group II – control – animals, which on the 18th day of the dated pregnancy transuterine, transdermal, subcutaneously in the interscapular area was injected with 0.9 % saline in the amount of 0.05 ml; III – experimental group – animals, which during laparotomy by intrauterine, transdermal subcutaneous injection in the interscapular area was injected with a solution of dexamethasone at a dose of 0.05 ml at a dilution of 1:40 on the 18th day of pregnancy (Ukrainian patent № 112288). In the experimental subgroups used the allowable, generally accepted number of animals for statistical processing and obtaining reliable results – 6 animals.

For the convenience of interpretation, generalization and extrapolation of the obtained results of the study of animals of the corresponding life spans were grouped by age periodization [9]: infantile (late dairy) period – 21st–50th days; premarital (juvenile) period – 51st–120th days.

The thyroid gland with the tracheal area was removed on the 21st, 30th, 45th, 60th, 90th, 120th days of life, fixed in a 10 % solution of neutral buffered formalin during the day. The objects were filled into paraffin blocks by the conventional method. Histological sections with a thickness of 4 µm were stained with hematoxylin and eosin for observation light microscopy and morphometry, histochemically with azan to determine the density of the colloid. The number of cells was counted in histological sections in a standardized field of view of the microscope at magnification × 40 (number of cells per 40,000 µm²), followed by calculation of the cell density per 1 mm².

Immunohistochemical study was performed according to the protocol recommended for a particular antibody manufacturer. Monoclonal antibodies ki-67 (Ki-67), Fox-1 Antibody (A-12) were used to assess proliferative activity, the company Santa Cruz Biotechnology, Inc. (USA) using the method of indirect staining with immunoperoxidase using conjugated HRP murine IgG-binding proteins, m-IgGκ BP-HRP, followed by incubation in a substrate of peroxidase and a mixture of chromogen DAB-3-diaminobenzidine tetrachloride and hemp dyeing enlightenment and confinement in balm.

The result was regarded as positive in the precipitation of chromogen salts in the form of a

specific reaction (nuclear, cytoplasmic reaction depending on the location of the antigen). The intensity of benzidine label deposition was evaluated in points according to the following gradation: 0 – no reaction, light yellow color; 1 – weak reaction – light brown color; 2 – moderate reaction – brown color; 3 – intense reaction – dark brown color. Intermediate shades denoted 0.5; 1.5 and 2.5 points, respectively.

In order to control the method a series of studies was conducted using positive and negative samples, which served as standards.

Morphometry and photodocumentation of the studied objects were performed using a Primo Star microscope (Carl Zeiss, Germany) using an AxioCam camera, a set of morphometric studies was performed using the Zeiss Zen program (2011).

Statistical analysis of the results was performed using a personal computer based on the Windows XP operating system using the statistical package Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, Inc.), Excel (Microsoft Office, USA). All research results were recorded in journals and protocols of primary documentation, as well as with the use of electronic media. The hypothesis about the normality of the distribution of the studied indicators was tested using the Shapiro–Wilk test. The median, lower and upper quartiles were calculated, and the data were presented as Me (Q1; Q3). Significance of differences between means was assessed using Student's parametric t-test at normal and considered statistically significant at a confidence level of at least 95 %. For all types of analysis, the differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and Discussions

Infantile (late dairy) period. On the 21st day the number of light thyrocytes increased compared to the groups of intact and control, which indicates the differentiation of cells into active hormone-producing. Clearly, this process is a compensatory response to morphological manifestations of hypofunction of the thyroid gland, which correlated with the height of thyrocytes. On day 30th of postnatal life, large follicles with flattened thyrocytes, desquamated cells, and dense colloid without resorption vacuoles were subcapsularly visualized in the thyroid glands of animals prenatally exposed to dexamethasone. In the part of the follicles lined with cubic thyrocytes, the colloid was absent. The number of microfollicles became smaller, and the proportion of proliferating Ki-67-positive cells in

the wall of the follicles decreased insignificantly compared to the previous period, but compared to the control of proliferating cells was 1.8 times less. In the wall of the follicle there were much more light thyrocytes, which usually contained a large structured nucleus, in which 2–3 nucleoli were visualized. The height of thyrocytes decreased compared to the control and was 6.58 (3.75; 7.87) μm and 7.12 (5.69; 7.80) μm , respectively. On days 30–45th of postnatal development in the thyroid glands of rats experimentally prenatally exposed to dexamethasone in the wall of large follicles with flattened epithelium, extrafollicular proliferation of thyrocytes began against the background of visualization in the lumen of these follicles of desquamated cells. In extrafollicular proliferating thyrocytes there was a bright perinuclear and cytoplasmic Fox-1-positive reaction (*fig. 1, a*). This histological picture was throughout the parenchyma of the thyroid gland. In cubic thyrocytes of follicles of colloidal type of Fox-1 secretion, the expression was brightly visualized in the cytoplasm of cells, which is characteristic of the intensification of protein-synthetic processes and intracellular proliferation of synthetic organelles of thyrocytes. At the same time, in the thyroid gland of rats of intact and control groups there was a bright positive cytoplasmic and nuclear expression of Fox-1 antibodies in most follicular thyrocytes (*fig. 1, b*).

Premarital (juvenile) period. On the 60th day of postnatal life the structure of the gland changed in the direction of increasing the manifestations of the process of blocking the excretion of thyroid hormones, but the synthesis and excretion of components into the follicle cavity was preserved. Throughout the body, the follicles enlarged, and large subcapsular follicles were even slightly deformed due to the appearance of intussusception directed into the cavity of the follicles. The average values of thyrocyte height of such follicles were inextricably reduced compared to the control and their median was 5.87 (4.84; 6.38) μm , but their cubic shape was preserved. At the sites of intussusception, the shape of the cells was cubic and single prismatic, Ki-67-positive cells were visualized, resorption vacuoles were absent, and their number was significantly smaller compared to the thyroid glands of intact and control animals. One week after birth in the thyroid glands of experimental animals exposed to dexamethasone

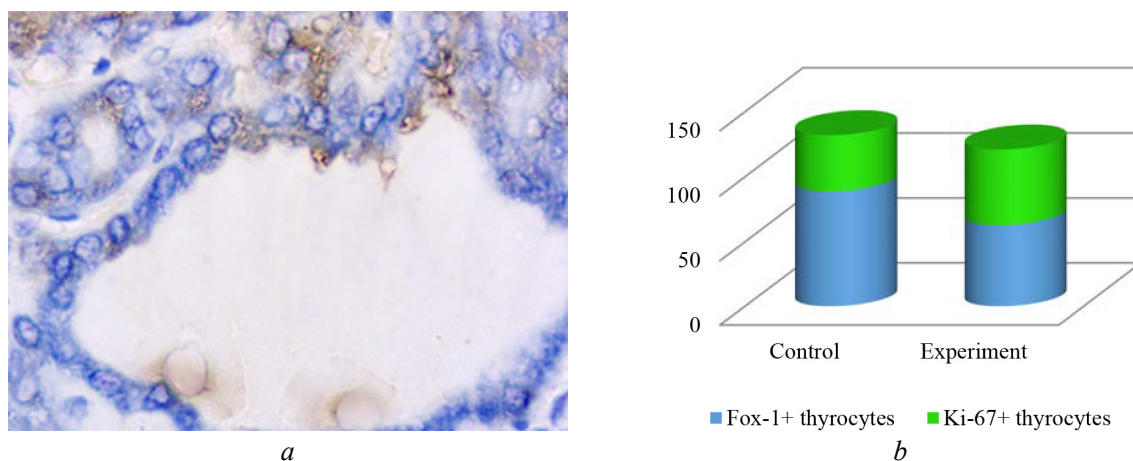


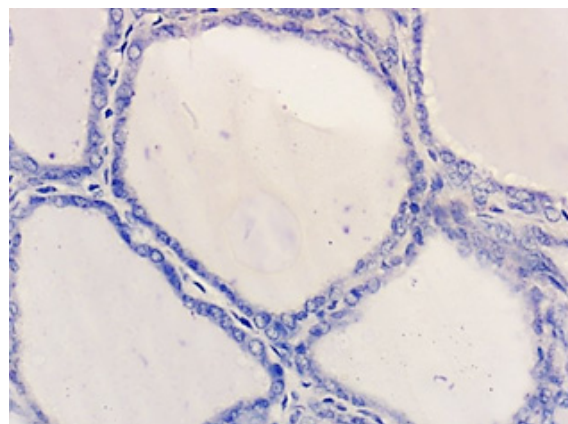
Fig. 1. Cytological profile of proliferative processes in the infantile rat's thyroid gland: *a* – immunohistochemical study with Fox-1 antibodies (arrows indicate a positive cytoplasmic reaction in extrafollicular proliferative clusters of thyrocytes), magnification $\times 400$; *b* – cytological profile of Fox-1 and Ki-67-positive thyrocytes in control group and experimentally prenatally exposed animals with dexamethasone, which reflects intracellular and cellular proliferative processes in the thyroid gland

showed a decrease in the area of the thyroid epithelium. This is due to the fact that the height of the cells of the follicular epithelium becomes smaller, the cubic and flat shape of thyrocytes predominates, cylindrical cells are rare, mainly in small follicles. The increase in the area of the colloid compared to the control was 1.7 times [864 (789.5; 843.6) μm^2] due to the increase in the number of large and medium-sized follicles containing dense, dense colloid and desquamated cells, with no vacuolation of the colloid. On the 60th day of the postnatal period of life under review microscopy of immunohistochemically treated sections of thyroid glands of animals of intact and control groups using Fox-1 antibodies, it should be noted that the detection of Fox-1 expression was uniform over the entire area and in the experimental group in flattened thyrocytes of overstretched follicles, Fox-1 expression was present only in the apical part. Due to the mosaic location of follicles with flattened thyroid epithelium throughout the parenchyma of the gland, examination microscopy revealed the location of follicles with reduced Fox-1 expressive activity, indicating a decrease in synthetic organelles in such cells and reorganization of hormone-forming processes about disturbance of resorption function of thyrocytes.

At the period of 90–120th days in thyrocytes, regardless of the size of the follicles and location in the particle (peripheral or central part) throughout the parenchyma of the organ, a bright cytoplasmic reaction with Fox-1 antibodies was observed. Immunohistochemically Fox-1-positive cyto-

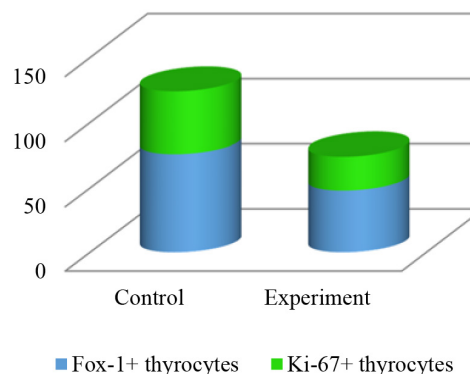
plasmic expression in most thyrocytes was present throughout the cytoplasm, occasionally in the apical part of thyrocytes, which indicated the intensive rapid development of the protein-synthesizing apparatus. The pattern of distribution of immunohistochemical Fox-1-positive reaction in thyrocytes of thyroid follicles of control and intact groups was mosaic and was visualized mainly in thyrocytes of peripheral follicles, and there was both nuclear and cytoplasmic positive reaction with Fox-1. Comparing the results of immunohistochemical studies with Fox-1 antibodies between groups, it should be noted that prenatal administration of dexamethasone affects about differentiation not only of structural and functional units – follicles, but also a specific synthetic intracellular apparatus of thyrocytes, which encode thyroglobulin synthesis, bind precisely due to Fox-1. Thus, immature pre-mRNA is converted into mature mRNA, from which thyroid proteins, in particular thyroglobulin, are translated [10]. At this age, there is a large number of light thyrocytes in the wall of the follicles, it is Ki-67-positive cell. The axis of proliferation is oriented parallel to the basement membrane of the follicle. If in the preparations of the thyroid gland of intact animals it was easy to find epithelial proliferative cell clusters, then in the glands of this period the animals of the experimental group they were almost absent (*fig. 2, a*). On the premarital period of life in the thyroid glands of animals in the experimental group thyrocytes high was 4.37 (3.35; 5.92) μm , which was 1.4 times

less than the control value. In the thyroid glands of animals after 90th day of the postnatal period, morphological changes occurred in all groups of the experiment (fig. 2, b).



a

a functional compensatory response of synthetic and hormone-producing function, but suppression of proliferative processes, despite the slight manifestations. Morphogenesis of the thyroid



b

Fig. 2. Histological structure and cytological profile of proliferative processes in the juvenile rat's thyroid gland: a – immunohistochemical study with Fox-1 antibodies non-positive reaction in thyrocytes of large size follicles, magnification $\times 400$; b – cytological profile of Fox-1 and Ki-67-positive thyrocytes in control group and experimentally prenatally exposed animals with dexamethasone, which reflects intracellular and cellular proliferative processes in the thyroid gland

Thus, in animals of the experimental group, which were prenatally exposed to dexamethasone, hollow follicles of colloidal type of large, medium and some small diameter were randomly visualized throughout the body, and large follicles of irregular shape with immunohistochemical weak or negative reaction with Fox-1 antibodies, which indicated a decrease in specific synthetic activity in these thyrocytes (fig. 2, a). Follicles filled with colloid with mosaic cytoplasmic and nuclear expression of Fox-1 antibodies in thyrocytes were present in the thyroid glands of animals of the control and intact groups. In most of the follicles of the peripheral part of the thyroid gland in thyrocytes there was a bright cytoplasmic reaction with Fox-1 antibodies.

Conclusions

Morphological signs of functional tension of the thyroid gland infantile animals exposed prenatally to dexamethasone, which correlate with a decrease in proliferative activity, indicate

gland by hypofunctional type after prenatal action of dexamethasone in young rats, indicates an adaptogenic compensatory response and morphofunctional immaturity of the organ during this period, which may be the basis for provoking the preservation of such morphogenetic factors under the influence of stressors. In rats prenatally receiving dexamethasone, this period was characterized by intense structural changes in the thyroid gland, in particular intracellularly in thyrocytes of monolayer flattened epithelium, the expression of Fox-1 antibodies was sharply reduced, which was then replaced by bright cytoplasmic and follicles of colloidal type of secretion, which is an adaptive-compensatory mechanism of intracellular enhancement of proliferation of synthesizing organelles in response to the rearrangement of a significant number of existing follicles by hypofunctional type, aimed at maintaining a normal level of thyroid function.

Список літератури

1. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. / В. І. Ткаченко, Я. А. Максимець, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 279–284.
2. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України / О. О. Чукур // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4 (78). – С. 19–25.

3. Effects of antenatal dexamethasone administration on fetal and uteroplacental Doppler waveforms in women at risk for spontaneous preterm birth / E. Elsnosy, O. M. Shaaban, A. M. Abbas [et al.] // *Middle East Fertility Society Journal*. – 2017. – Vol. 22, issue 1. – P. 13–17.
4. Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation / K. Haram, J. H. Mortensen, E. F. Magann, J. C. Morrison // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 30, issue 12. – P. 1437–1441.
5. *Moisiadis V. G.* Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes / V. G. Moisiadis, S. G. Matthews // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, issue 7. – P. 391–402.
6. *Rizzo L. F.* Drug-induced hypothyroidism / L. F. Rizzo, D. L. Mana, H. A. Serra // *Medicina (B Aires)*. – 2017. – Vol. 77, № 5. – P. 394–404.
7. *Ahmed R. G.* Gestational dexamethasone alters fetal neuroendocrine axis / R. G. Ahmed // *Toxicology Letters*. – 2016. – Vol. 258. – P. 46–54.
8. *Махинько В. И.* Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В. И. Махинько, В. Н. Никитин // *Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития*. – К. : Наукова думка, 1975. – С. 308–325.
9. *Ahmed R. G.* Letter: gestational dexamethasone may be at higher risk for thyroid disease developing peripartum / R. G. Ahmed // *Open Journal of Biomedical & Life Sciences*. – 2017. – Vol. 3, issue 2. – P. 01–06.
10. *Asztalos E.* Antenatal corticosteroids: a risk factor for the development of chronic disease / E. Asztalos // *J. Nutrition Metab.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 930591.

References

1. Tkachenko V.I., Maksymets Ya.A., Vydyborets N.V., Kovalenko O.F. (2018). Analiz poshyrenosti tyreoidnoi patolohii ta zakhvoriuvanosti na nei sered naselennia Kyivskoi oblasti ta Ukrainy za 2007–2017 rr. [Analysis of the prevalence of thyroid pathology and its incidence among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal – International Journal of Endocrinology*, vol. 14, № 3, pp. 279–284. DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426 [in Ukrainian].
2. Chukur O.O. (2018). Dynamika zakhvoriuvanosti y poshyrenosti patolohii shchypodibnoi zalozy sered dorosloho naselennia Ukrainy [Dynamics of morbidity and prevalence of thyroid pathology among the adult population of Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Reports of Social Hygiene and Organization of Health Care of Ukraine*, № 4 (78), pp. 19–25. DOI: 10.11603/1681-2786.2018.4.10020 [in Ukrainian].
3. Elsnosy E., Shaaban O.M., Abbas A.M., Gaber H.H., Darwish A. (2017). Effects of antenatal dexamethasone administration on fetal and uteroplacental Doppler waveforms in women at risk for spontaneous preterm birth. *Middle East Fertility Society Journal*, vol. 22, issue 1, pp. 13–17. DOI: 10.1016/j.mefs.2016.09.007.
4. Haram K., Mortensen J.H., Magann E.F., Morrison J.C. (2017). Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 30, issue 12, pp. 1437–1441. DOI: 10.1080/14767058.2016.1219716, PMID: 27487405.
5. Moisiadis V.G., Matthews S.G. (2014). Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 10, issue 7, pp. 391–402. DOI: 10.1038/nrendo.2014.73, PMID: 24863382.
6. Rizzo L.F., Mana D.L., Serra H.A. (2017). Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*, vol. 77, № 5, pp. 394–404. PMID: 29044016.
7. Ahmed R.G. (2016). Gestational dexamethasone alters fetal neuroendocrine axis. *Toxicology Letters*, vol. 258, pp. 46–54. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.05.020, PMID: 27220267.
8. Mahinko V.I., Nikitin V.N. (1975). Konstanty rosta i funktsionalnyie periody razvitiia v postnatalnoi zhizni belykh krysh [Growth constants and functional periods of development in the postnatal life of white rats]. *Molekuliarnyie i fiziologicheskiie mehanizmy voznastnoho razvitiia – Molecular and Physiological Mechanisms of Age-Related Development*. Kyiv: Naukova dumka, pp. 308–325 [in Russian].
9. Ahmed R.G. (2017). Letter: gestational dexamethasone may be at higher risk for thyroid disease developing peripartum. *Open Journal of Biomedical & Life Sciences*, vol. 3, issue 2, pp. 01–06.
10. Asztalos E. (2012). Antenatal corticosteroids: a risk factor for the development of chronic disease. *J. Nutrition Metab.*, vol. 2012, article ID 930591. DOI: 10.1155/2012/930591, PMID: 22523677, PMCID: PMC3317130.

О.В. Федосеева

ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОТОМКОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Изучены особенности пролиферативных процессов в щитовидной железе потомков крыс линии Вистар после внутриутробного действия дексаметазона. Животные были разделены на три группы: I – интактные крысы; II – контроль – животные, которым на 18-е сутки беременности чрескожно, трансдермально, подкожно в межлопаточную область вводили 0,9 % физиологический раствор в количестве 0,05 мл; III – основная группа – животные, которым при лапаротомии внутриматочно, чрескожно подкожно в межлопаточную область вводили раствор дексаметазона в дозе 0,05 мл в разведении 1:40 на 18-й день беременности (патент Украины № 112288). Установлено, что щитовидная железа крыс инфантильного периода жизни, которые пренатально подверглись воздействию дексаметазона, структурно представлена хаотично расположенными фолликулами разного диаметра с превалированием крупных с десквамированными клетками в просвете и пролиферативными изменениями, направленными на формирование экстрафолликулярных скоплений с последующим формированием микрофолликулов, что подтверждено иммуногистохимически наличием Ki-67-положительных клеток. Внутриклеточно пролиферируют и белок-синтезирующие органеллы тироцитов, на что имеется яркая цитоплазматическая и ядерная реакция с Fox-1 антителами. В течение ювенильного периода пролиферативные процессы в щитовидной железе животных экспериментальной группы стабилизируются с сохранением морфологического строения по гипофункциональному типу и остаются ниже, чем у животных из группы контроля и интактных.

Ключевые слова: щитовидная железа, пролиферация, дексаметазон, эксперимент, крысы.

О.В. Федосеева

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ НАЩАДКІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВПЛИВУ ДЕКСАМЕТАЗОНУ

Вивчено особливості проліферативних процесів у щитоподібній залозі нащадків щурів лінії Вистар після внутрішньоутробної дії дексаметазону. Тварин було розподілено на три групи: I – інтактні щури; II – контроль – тварини, яким на 18-ту добу вагітності черезшкірно, трансдермально, підшкірно в міжлопаткову ділянку вводили 0,9 % фізіологічний розчин у кількості 0,05 мл; III – основна група – тварини, яким при лапаротомії внутрішньоматково, черезшкірно підшкірно в міжлопаткову ділянку вводили розчин дексаметазону в дозі 0,05 мл у розведенні 1:40 на 18-й день вагітності (патент України № 112288). Установлено, що щитоподібна залоза щурів інфантильного періоду життя, які пренатально зазнали дії дексаметазону, структурно представлена хаотично розташованими фолікулами різного діаметра з превалюванням великих із десквамованими клітинами у просвіті та проліферативними змінами, направленими на формування екстрафолікулярних скупчень із подальшим формуванням мікрофолікулів, що підтверджено імуногістохімічно наявністю Ki-67-позитивних клітин. Внутрішньоклітинно проліферують і білок-синтезуючі органели тироцитів, на що є наявна яскрава цитоплазматична і ядерна реакції з Fox-1 антитілами. Протягом ювенільного періоду проліферативні процеси в щитоподібній залозі тварин експериментальної групи стабілізуються зі збереженням морфологічної будови за гіпофункціональним типом та залишаються нижчими, ніж у тварин із групи контролю та інтактних.

Ключові слова: щитоподібна залоза, проліферація, дексаметазон, експеримент, щури.

Надійшла 14.12.20

Відомості про автора

Федосеева Ольга Віталіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Україна, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Запорізький державний медичний університет.

Тел.: +38(050)070-11-07; +38(067)355-77-45.

E-mail: fedoseeva.ov.1@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2247-1965>.

ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.05>

УДК 616.12-008.64-085.817-06:616.379-008.64]-056.25

О.С. Вороненко, М.С. Бринза

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ
ПОСТІЙНОГО ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРА
ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА**

Проаналізовано перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, які перенесли імплантацію електрокардіостимулятора (ЕКС), залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Проведено ретроспективний аналіз даних ехокардіографії 203 хворих на ХСН, яким імплантовано ЕКС, серед яких 102 мали супутній ЦД 2-го типу (основна група) та 101 учасник не страждав на це метаболічне захворювання (контрольна група). Імплантацію ЕКС вважали вдалою за умови підвищення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) на 15 % через 12 міс після операції. Хворих, що не досягли таргетного значення КДО ЛШ, уважали невідповідниками; аналізували фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). В основній групі не відповіли на імплантацію ЕКС 22 особи (21,57 %), у контрольній – 12 осіб (11,9 %). Серед невідповідників переважали особи з ожирінням I, II та III ступенів. У когорті осіб, що відповіли на встановлення ЕКС, переважали пацієнти з нормальним і підвищеним ІМТ; у них відбувалось вірогідне ($p < 0,001$) збільшення середніх значень ФВ ЛШ. У хворих із нормальним ІМТ середній показник ФВ ЛШ збільшився з $(52,0 \pm 0,8)$ до $(61,4 \pm 0,8)$ %. Подібні зміни мали місце в пацієнтів із надлишковою масою тіла: ФВ ЛШ достовірно ($p < 0,05$) збільшилась із $(47,7 \pm 1,4)$ до $(55,1 \pm 1,3)$ %. Хворим на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, що потребують ЕКС, притаманне зниження ФВ ЛШ, яка прогресивно зменшується зі збільшенням ІМТ. Найнижчі значення ФВ ЛШ властиві пацієнтам із ХСН, ЦД 2-го типу та морбідним ожирінням. Гарна відповідь на імплантацію ЕКС асоційована з нормальним і підвищеним ІМТ; недосягнення таргетного значення КДО ЛШ та недостатнє зростання ФВ ЛШ частіш за все реєструються за умов наявності супутнього ожиріння, особливо II та III ступенів.

Ключові слова: *серцева недостатність, електрокардіостимулятор, цукровий діабет, фракція викиду лівого шлуночка.*

Вступ

Кардіоресинхронізуючі втручання є реальною сьогодення в лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [1, 2]. Зазвичай довготривалу ефективність імплантації електрокардіостимулятора (ЕКС) оцінюють за допомогою трансторакальної ехокар-

діографії (Ехо-КГ), аналізуючи зміни основних функціонально-структурних показників серця в динаміці [3, 4]. Серед багатьох факторів, що впливають на можливість проведення й ефективність планової імплантації ЕКС, особливо виділяють надлишкову масу тіла, ожиріння та цукровий діабет (ЦД) [5]. Саме тому метою

© О.С. Вороненко, М.С. Бринза, 2020

нашого дослідження був аналіз перебігу ХСН у хворих на ЦД 2-го типу, які перенесли імплантацію ЕКС, залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів Ехо-КГ 203 хворих на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу або без нього, яким виконано імплантацію ЕКС у відділенні ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики і міні-інвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (м. Харків, Україна) із лютого 2013 року по грудень 2019 року. Імплантацію ЕКС проведено 102 хворим на ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, які становили основну групу. Серед представників цієї групи було 47 чоловіків, середній вік обстежених учасників дорівнював ($67,6 \pm 5,6$) року. Як контрольну групу обрано 101 пацієнта із ХСН, але без коморбідного ЦД, котрим також проведено імплантування ЕКС у тому самому відділенні. У контрольній групі невірогідно переважали чоловіки (55 осіб), середній вік пацієнтів – ($68,2 \pm 8,1$) року.

Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за допомогою індексу маси тіла Кетле (ІМТ) – відношення маси тіла, вираженої в кілограмах, до квадрата зросту в метрах. За рекомендаціями ВООЗ (1997) [6], при ІМТ у межах $18,5$ – $24,5$ $\text{кг}/\text{м}^2$ масу тіла оцінювали як нормальну, при ІМТ $24,6$ – $29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$ говорили про підвищену масу тіла, при ІМТ $30,0$ – $34,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$ діагностували ожиріння I ступеня, при ІМТ $35,0$ – $39,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння II ступеня, при ІМТ більш ніж $40,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння III ступеня.

Довготривалу результативність імплантації ЕКС оцінювали через 12 міс за результатами Ехо-КГ. За умов зниження кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДО ЛШ) на 15 % операцію вважали ефективною, недосягнення цього критерію було приводом для констатування недостатньої ефективності втручання.

При проведенні Ехо-КГ оцінювали стандартні показники, за допомогою яких визначають структурно-функціональний стан міокарда [3, 4], але у цій статті ми наводимо аналіз тільки одного параметра – фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Відомо, що ФВ ЛШ є сурогатним індексом скоротливості міокарда, який неповною мірою відображає систолічну функцію ЛШ, оскільки залежить від перед- та післянавантаження, об'єму ЛШ, частоти сер-

цевих скорочень, клапанної патології і не є прямим аналогом ударного об'єму, серцевого викиду [3, 4]. Незважаючи на ці недоліки, саме ФВ ЛШ вважають найбільш інформативним, доступним та безпечним методом оцінювання функції ЛШ в рутинній практиці попри його суб'єктивність, тому ми використовували його для подальшого аналізу.

У дослідженні брали участь хворі на ЦД 2-го типу, які компенсували рівень глікемії завдяки підтриманню дієти, прийому пероральних гіпоглікемічних засобів та не потребували призначення інсуліну.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.1 (Statsoft Inc., 2008) Microsoft Office Excel 2003 [7]. Результати представлено у вигляді абсолютних і відносних частот (n, %); для кількісних ознак, що мали нормальний розподіл, указували середнє значення і стандартне відхилення ($M \pm SD$). Кількісні ознаки, котрі відповідали закону нормального розподілу, порівнювали за допомогою параметричних методів, в інших випадках використовували непараметричні методи. Міжгрупові, внутрішньогрупові відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення

Проаналізувавши показники ІМТ, ми встановили, що у сформованій когорті тільки невелика кількість хворих мала нормальну масу тіла: 37,25 % осіб в основній групі та 40,6 % осіб – у контрольній. Кількість учасників основної групи із надмірною масою тіла становила 34,9 %, із ожирінням I ступеня – 11,7 %, із ожирінням II ступеня – 11,7 % та із ожирінням III ступеня – 4,8 % та достовірно не відрізнялась від аналогічних показників у пацієнтів контрольної групи, у яких дорівнювали відповідно 39,6; 8,9; 8,9 та 1,9 % (у всіх випадках $p > 0,05$). Таким чином, сформовані групи були порівнянними за гендерно-віковими показниками та ІМТ.

Через 12 міс після імплантації ЕКС проаналізували кількість хворих, у яких показники КДО ЛШ збільшилися на ≥ 15 %. В основній групі не відповідали на оперативне втручання 22 особи (21,57 %), у контрольній – 12 осіб (11,9 %), але виявлена різниця не була статистично вірогідною ($p < 0,05$). Більш детальний аналіз ефективності ЕКС залежно від показників ІМТ наведено на *рис. 1*.

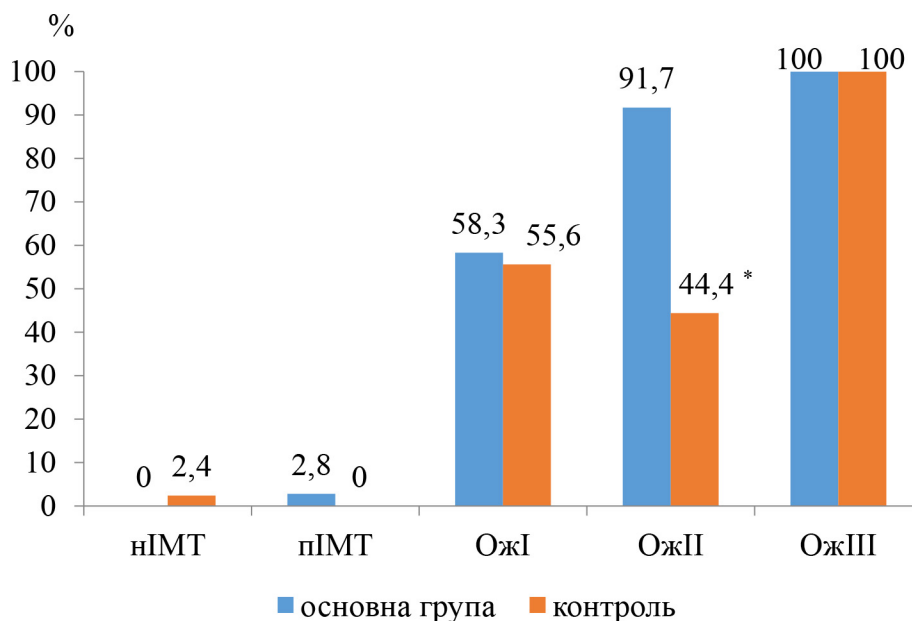


Рис. 1. Розподіл за ІМТ пацієнтів основної і контрольної груп, які не відповіли на імплантацію ЕКС: * вірогідна міжгрупова різниця $p < 0,05$

При збільшенні ІМТ серед учасників із супутнім ЦД 2-го типу збільшується кількість хворих, які не відповіли на імплантацію ЕКС. Слід підкреслити, що серед пацієнтів з ожирінням II ступеня, в яких проведення оперативного втручання не дозволило досягти бажаного КДО ЛШ, вірогідно ($p < 0,05$) переважали хворі із коморбідним ЦД 2-го типу (рис. 1).

Слід відмітити, що всі хворі основної групи, які мали нормальні значення ІМТ, відповіли на імплантацію ЕКС; серед осіб із надлишковою масою тіла до невідповідників потрапив тільки 1 хворий (2,8%). Більш прикрі дані отримано у хворих із ЦД та супутнім ожирінням: серед осіб з ожирінням I ступеня не відповіли на встановлення ЕКС 58,3% учасників. Ожиріння II і III ступенів у хворих на ХСН, ЦД 2-го типу звело зусилля щодо покращання функціонального стану серця май-

же нанівець: не відповіли на ЕКС відповідно 91,7 та 100,0%.

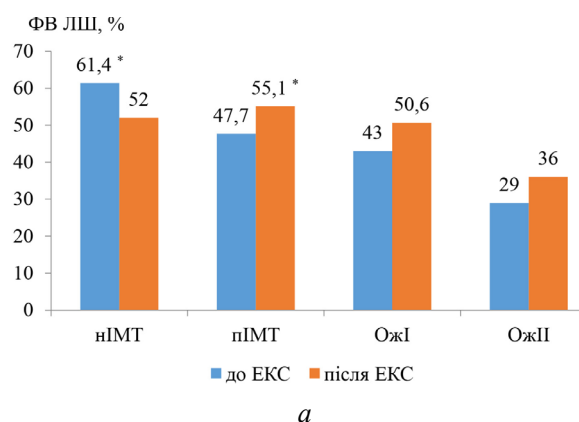
У контрольній групі не відповіли на лікування 2,4 та 0% пацієнтів із нормальною та підвищеною масою тіла відповідно. Ожиріння I та III ступенів завадило відповідно 55,6 та 100,0% хворим отримати переваги від лікування (міжгрупова різниця невірогідна). Статистично значущі міжгрупові відмінності зафіксовано в осіб з ожирінням II ступеня: у контролі їхня кількість становила 44,4%, у основній групі – 91,7% ($p < 0,01$).

Проаналізувавши значення ФВ ЛШ у пацієнтів, які не відповіли на імплантацію ЕКС, ми не зафіксували достовірних змін цього показника в динаміці спостереження. В осіб з ожирінням незалежно від наявності / відсутності супутнього ЦД 2-го типу, констатували тенденцію до збільшення ФВ ЛШ, яка, однак, не була статистично значущою (таблиця).

Значення ФВ ЛШ у хворих на ХСН, які не відповіли на імплантацію ЕКС, у динаміці спостереження, %

Група хворих на ХСН, що не відповіли на імплантацію ЕКС	Ступінь ожиріння	ФВ ЛШ	
		до імплантації	після імплантації
З основної групи (n=22)	1-й	48,3±2,4	51,9±2,1
	2-й	42,6±1,9	46,4±2,1
	3-й	40,0±2,7	43,8±2,9
З контрольної групи (n=12)	1-й	43,6±3,8	47,2±3,4
	2-й	40,0±3,6	43,8±3,8
	3-й	43,5±5,5	46,5±6,5

За окремого аналізу змін ФВ ЛШ у когорті хворих, що відповіли на імплантацію ЕКС до статистичним збільшенням КДО ЛШ, виявлено такі особливості (рис. 2). Середні значення ФВ ЛШ



шення цього показника більш значуще в осіб із нормальним і підвищеним ІМТ. Подібної тенденції серед представників контрольної групи не відмічали.

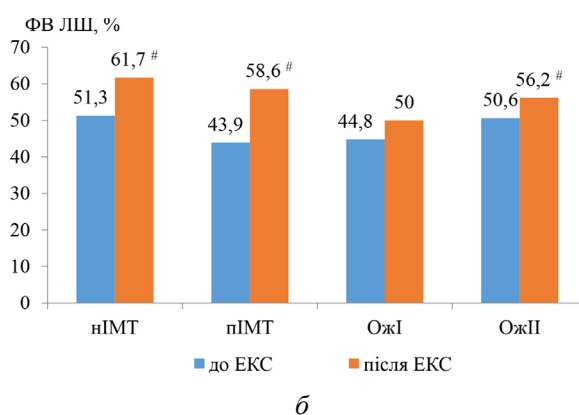


Рис. 2. ФВ ЛШ у хворих основної і контрольної груп, які відповіли на імплантацію ЕКС, у динаміці спостереження залежно від значень ІМТ: нІМТ – нормальний ІМТ; пІМТ – підвищений ІМТ; ОжІ – ожиріння I ступеня; ОжІІ – ожиріння II ступеня; $p < 0,05$, вірогідна різниця показника: * основної групи; # контрольної групи

в осіб із нормальною масою тіла, які входили до складу основної групи, вірогідно ($p < 0,001$) збільшились із $(52,0 \pm 0,8)$ до $(61,4 \pm 0,8)$ %. Подібний факт мав місце в пацієнтів із надлишковою масою тіла: ФВ ЛШ достовірно збільшилась із $(47,7 \pm 1,4)$ до $(55,1 \pm 1,3)$ %, але рівень вірогідності був трохи меншим ($p < 0,05$). Подібні зміни констатували у хворих контрольної групи: пацієнти з нормальним і надлишковим ІМТ відповіли на імплантацію вірогідним (в обох випадках $p < 0,001$) збільшенням ФВ ЛШ: до лікування цей показник дорівнював відповідно $(51,3 \pm 0,8)$ і $(43,9 \pm 0,9)$ % через 12 міс після імплантації ЕКС він збільшився до $(61,7 \pm 0,8)$ і $(58,6 \pm 1,0)$ % відповідно.

Вірогідне ($p < 0,05$) збільшення ФВ ЛШ також відмічали в осіб контрольної групи з ожирінням II ступеня – з $(50,6 \pm 2,1)$ до $(56,2 \pm 1,9)$ %; зазначеної тенденції не було у хворих основної групи з подібним ІМТ. Можливо, саме відсутність супутнього ЦД 2-го типу є причиною збільшення ФВ ЛШ навіть в умовах ожиріння.

Дані рис. 2 яскраво демонструють, що у хворих на ЦД 2-го типу збільшення ІМТ асоціюється зі зменшенням середніх значень ФВ ЛШ до імплантації ЕКС, а через 12 міс збіль-

Висновки і перспективність подальших досліджень

1. Хворим на хронічну серцеву недостатність із супутнім цукровим діабетом 2-го типу, що потребують електрокардіостимулятора, притаманне зменшення фракції викиду лівого шлуночка; цей показник прогресивно зменшується відповідно зі збільшенням індексу маси тіла. Найнижчі значення фракції викиду лівого шлуночка властиві пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом 2-го типу та морбідним ожирінням.

2. Гарна відповідь на імплантацію електрокардіостимулятора має місце у хворих із нормальною або підвищеною масою тіла, тоді як наявність супутнього ожиріння, особливо II та III ступенів, асоціюється з недосягненням цільного значення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, недостатнім збільшенням фракції викиду лівого шлуночка.

3. Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні аналізу впливу компенсації цукрового діабету 2-го типу на довгострокову ефективність імплантації електрокардіостимулятора.

Список літератури

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, issue 27. – P. 2129–2200.

2. Воронков Л. Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков // *Український кардіологічний журнал.* – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 11–59.

3. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 18, issue 12. – P. 1301–1310.

4. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28, issue 1. – P. 1–39. – e14.

5. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41, issue 2. – P. 255–323.

6. Бутрова С. А. Лечение ожирения (Рекомендации для врачей) / С. А. Бутрова. – М., 2000. – 21 с.

7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

References

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, vol. 37, issue 27, pp. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

2. Voronkov L.H. (2018). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukraine Association of Cardiology for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2017)]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, vol. 25, № 3, pp. 11–59. Retrieved from <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/39> [in Ukrainian].

3. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G. et al. (2017). Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 18, issue 12, pp. 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244, PMID: 29045589.

4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 28, issue 1, pp. 1–39, e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003, PMID: 25559473.

5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, vol. 41, issue 2, pp. 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486, PMID: 31497854.

6. Butrova S.A. (2000). *Lecheniie ozhireniia (Rekomendatsii dlia vrachei) [Obesity Treatment (Recommendations for Physicians)]*. Moscow, 21 p. [in Russian].

7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. (2000). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in biomedical sciences research using Excel]*. Kyiv: Morion, 320 p. [in Russian].

Е.С. Вороненко, М.С. Брынза

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

Проанализировано течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, перенесших имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС), в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Проведен ретроспективный анализ данных эхокардиографии 203 больных ХСН, перенесших имплантацию ЭКС, среди которых 102 имели сопутствующий СД 2-го типа (основная группа) и 101 участник не страдал этой метаболической патологией (контрольная группа). Имплантацию ЭКС считали эффективной при повышении конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) на 15 % через 12 мес после операции. Больных, не достигших целевого значения КДО ЛЖ, считали неответчиками; анализировали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). В основной группе не ответили на имплантацию ЭКС 22 человека (21,57 %), в контрольной – 12 человек (11,9 %). Среди неответчиков преобладали лица с ожирением I, II и III степеней. В когорте лиц, ответивших на установление ЭКС, преобладали пациенты с нормальным и повышенным ИМТ; у них происходило достоверное ($p < 0,001$) увеличение средних значений ФВ ЛЖ. У больных с нормальным ИМТ средний показатель ФВ ЛЖ увеличился с $(52,0 \pm 0,8)$ до $(61,4 \pm 0,8)$ %. Подобные изменения имели место у больных с избыточной массой тела: ФВ ЛЖ достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $(47,7 \pm 1,4)$ до $(55,1 \pm 1,3)$ %. Больным ХСН с сопутствующим СД 2-го типа, нуждающимся в ЭКС, присуще снижение ФВ ЛЖ, которая прогрессивно уменьшается при увеличении ИМТ. Самые низкие значения ФВ ЛЖ свойственны пациентам с ХСН, СД 2-го типа и морбидным ожирением. Хороший ответ на имплантацию ЭКС ассоциирован с нормальным, повышенным ИМТ; недостижение целевого значения КДО ЛЖ и недостаточный рост ФВ ЛЖ чаще всего регистрируются при наличии сопутствующего ожирения, особенно II и III степеней.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, электрокардиостимулятор, сахарный диабет, фракция выброса левого желудочка.*

O.S. Voronenko, M.S. Brynza

ASPECTS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER IMPLANTATION OF A PERMANENT PACEMAKER, DEPENDING ON BODY WEIGHT

The course of chronic heart failure (CHF) had been analyzed in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) who had undergone pacemaker implantation, depending on body mass index (BMI). A retrospective analysis of echocardiographic data was carried out in 203 CHF patients who underwent pacemaker implantation, among whom 102 had concomitant type 2 diabetes (main group) and 101 participants did not have this metabolic pathology (control group). Pacemaker implantation was considered effective when the left ventricular end-diastolic volume (LV EDV) increased by 15 % after 12 months after operation. Patients who did not reach the target value of LV EDV were considered non-responders; analyzed the left ventricular ejection fraction (LVEF). In the main group, 22 patients (21,57 %) did not respond to implantation of the pacemaker, in the control group 12 people (11,9 %) did not respond to implantation of the pacemaker. Among the nonresponders, obese persons of the I, II and III degrees predominated. In the cohort of persons who responded to the establishment of the pacemaker, patients with a normal and increased BMI predominated; recorded a significant ($p < 0,001$) increase in the mean values of LVEF in patients with normal BMI from $(52,0 \pm 0,8)$ % to $(61,4 \pm 0,8)$ %. Similar changes were noted in overweight patients: LVEF significantly ($p < 0,05$) increased from $(47,7 \pm 1,4)$ % to $(55,1 \pm 1,3)$ %. Patients with CHF with concomitant type 2 diabetes, requiring pacemaker, have an inherent decrease in LVEF, which progressively decreases with increasing BMI. Low LVEF values are characteristic to patients with chronic heart failure, type 2 diabetes and morbid obesity. A good response to pacemaker implantation is associated with a normal, elevated BMI; failure to achieve the target value of LV EDV and insufficient growth of LVEF is more often recorded in the presence of concomitant obesity, especially of the II and III degrees.

Keywords: *heart failure, pacemaker, diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction.*

Надійшла 15.12.20

Відомості про авторів

Вороненко Олена Сергіївна – асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61108, м. Харків, пр. Академіка Курчатова, 29, Медико-санітарна частина, 13, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації.

Тел.: +38(050)808-50-04.

E-mail: esvoronenko@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9474-198X>.

Бринза Марія Сергіївна – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61108, м. Харків, пр. Академіка Курчатова, 29, Медико-санітарна частина, 13, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації.

Тел.: +38(096)079-94-04.

E-mail: m.brynza@karazin.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>.

ДЕРМАТОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.06>

УДК 616.517-008.97-036.17

В.В. Почерніна

Харківський національний медичний університет, Україна

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ СУДИН У РОЗВИТКУ РІЗНИХ ФОРМ ПСОРИАЗУ

Досліджено зміни вмісту ендотеліального фактора росту судин (VEGF) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми псоріазу. VEGF є ключовим ангіогенним фактором, що відповідає за утворення нових кровеносних судин у псоріатичних бляшках. Після обстеження 96 пацієнтів виявлено, що рівень VEGF у сироватці крові хворих на вульгарний псоріаз становив $(189,8 \pm 11,6)$ пг/мл (при локалізованому варіанті перебігу – IPsV) та $(412,6 \pm 17,2)$ пг/мл (при дифузному варіанті перебігу – dPsV), найбільш високі показники VEGF було визначено при пустульозній формі псоріазу (PsP) – $(469,4 \pm 18,3)$ пг/мл та при еритродермічній формі (PsE) – $(443,2 \pm 17,5)$ пг/мл ($p < 0,01$ порівняно з показником групи контролю). Установлено суттєве збільшення рівня VEGF у крові хворих на краплеподібну, дифузну, еритродермічну та пустульозну форми псоріазу (PsG, dPsV, PsE та PsP) у прогресуючій стадії захворювання – у 2,0; 2,4; 2,5 та 2,7 разу відповідно порівняно з контрольними показниками.

Ключові слова: псоріаз, клінічні форми, ендотеліальний фактор росту судин, площа ураження.

Вступ

За патогенетичними особливостями як маніфестації, так і перебігу псоріаз є одним з актуальних і складних захворювань. У хворих на псоріаз дотепер остаточно не визначено антигенний стимул, що викликає запалення, ангіогенез та проліферацію імунокомпетентних клітин. У зв'язку з цим у результаті розвитку ендотеліальної дисфункції виникає дисбаланс між судинорозширювальними, судинозвужувальними, антитромботичними, а також між проліферативними і прозапальними факторами [1, 2].

Одним із біологічних маркерів ендотеліальної дисфункції є фактор росту ендотелію судин (VEGF) [3]. Він може продукуватися різними типами клітин, зокрема макрофагами й кератиноцитами, та відіграє важливу роль у нормальних фізіологічних функціях організму.

Доведено, що даний фактор спричинює антиапоптотичну дію [4]. Оскільки в патогенезі псоріазу важливу роль відіграє ангіогенез, то оцінювання особливостей експресії васкулоендотеліального фактора росту в пацієнтів, які страждають на псоріаз, є цікавим.

У дослідженнях останніх років показано, що одним із провідних факторів у патогенезі псоріазу є незбалансована васкуляризація, причому судинні порушення з'являються раніше за епідермальні, дермальні судинні зміни виявляються у клінічно здорових ділянках шкіри хворих.

Однією важливою та найменш вивченою функцією ендотелію при псоріазі є регуляція росту судин, що визначається за допомогою ростових факторів, синтезу яких за нормальних умов практично не відбувається, однак він збільшується за активації ендотелію [5]. Го-

ловним механізмом регуляції ангиогенезу є вивільнення ангиогенних факторів. Одним із потужних промоторів ангиогенезу є VEGF, що являє собою мітоген для епітеліальних клітин судин, при цьому транскрипція мРНК VEGF індукується в основному цитокінами [6].

Провідними дослідженнями закордонних фахівців показано, що VEGF є ключовим ангиогенним фактором, який відповідає за утворення нових кровоносних судин у псоріатичних бляшках [7, 8].

Є поодинокі роботи, присвячені вивченню ангиогенезу у хворих на псоріаз, але питання патогенетичної ролі VEGF при псоріазі у про-

незі; дані в анамнезі щодо проведення цитостатичної, імуносупресивної терапії (не пізніше ніж 6 місяців до дослідження); тяжка супутня соматична або інфекційна патологія в стадії декомпенсації патологічного процесу; використання системних кортикостероїдів протягом 6 місяців до початку цього дослідження.

Хворі на псоріаз у прогресуючій стадії мали різну площу уражених ділянок шкіри (рис. 1).

У 16 % спостережень псоріатичний процес носив обмежений характер, у 84 % випадків – дифузний.

Основні клінічні форми перебігу псоріазу в обстежених пацієнтів – учасників досліджен-

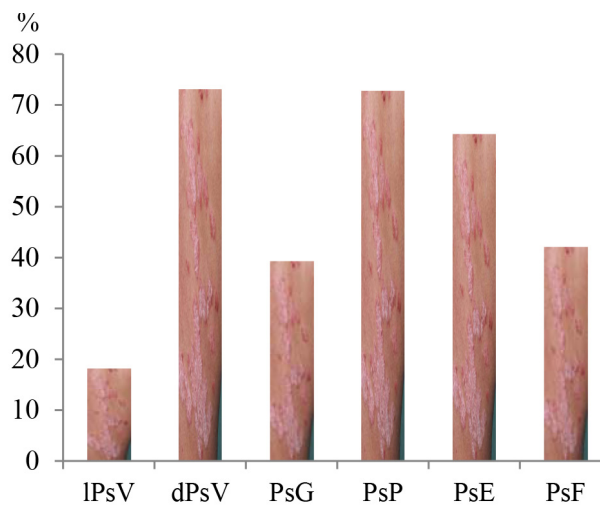


Рис. 1. Середній показник площі ураженої шкіри у хворих на псоріаз у прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання: IPsV – локалізований варіант перебігу псоріазу; dPsV – дифузний; PsG – краплеподібна форма псоріазу; PsP – пустульозна; PsE – еритродермічна; PsF – псоріаз згинальних поверхонь

гресуючій стадії залежно від клінічної форми залишається відкритим.

У зв'язку з цим **метою даного дослідження** було визначення рівня VEGF у сироватці крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання, площі ураження, терміну тривалості, частоти виникнення та перебігу захворювання.

Матеріал і методи

В основну групу досліджуваних увійшли 96 хворих на псоріаз у прогресуючій стадії (66 жінок і 30 чоловіків) без тяжкої соматичної або інфекційної патології. Вік обстежених – 18–60 років. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Критерії виключення з дослідження такі: псоріатичний артрит; біологічна терапія в анам-

незі – були такі: у 65,8 % випадків – вульгарна форма, у 10,5 % – краплеподібна, у 7,9 % – пустульозна, у 7,0 % – еритродермічна, псоріаз згинальних поверхонь був виявлений у 8,8 %.

Рівень VEGF визначено за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів для імуноферментного аналізу BioSource (Бельгія) і Bender Medsystems (Австрія).

Результати та їх обговорення

Установлено, що рівень VEGF у сироватці крові хворих із вульгарним псоріазом становив $(189,8 \pm 11,6)$ пг/мл (при локалізованому варіанті перебігу – IPsV) та $(412,6 \pm 17,2)$ пг/мл (при дифузному варіанті перебігу – dPsV). Найбільш високі показники VEGF були визначені за пустульозної форми (PsP) – $(469,4 \pm$

18,3) пг/мл та еритродермічної форми (PsE) – (443,2±17,5) пг/мл ($p < 0,01$ порівняно з показником групи контролю), *рис. 2*.

мікросудин усього організму. Отже, аналіз рівня VEGF у сироватці крові в пацієнтів із тяжким псоріазом і частими рецидивами

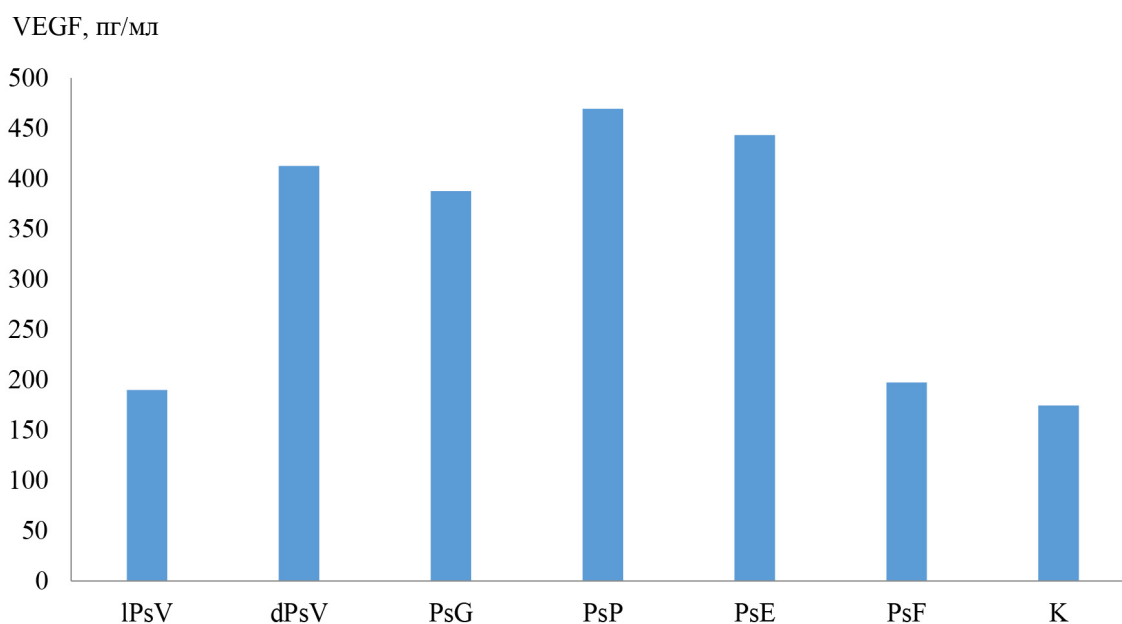


Рис. 2. Рівень судинного ендотеліального фактора VEGF у крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії: IpvV – локалізований варіант перебігу псоріазу; dPsV – дифузний; PsG – краплеподібна форма псоріазу; PsP – пустульозна; PsE – еритродермічна; PsF – псоріаз згинальних поверхонь; К – контроль

У дослідженні виявлено суттєве збільшення рівня VEGF у крові хворих на краплеподібну, дифузну, еритродермічну та пустульозну форми псоріазу (PsG, dPsV, PsE та PsP) у прогресуючій стадії захворювання – у 2,0; 2,4; 2,5 та у 2,7 разу відповідно порівняно з контрольними значеннями. Тенденцію до збільшення мали показники VEGF за PsF та IpvV. Звертає на себе увагу той факт, що різке збільшення вмісту VEGF у сироватці крові спостерігається у пацієнтів із тяжким ступенем псоріазу. Достовірних розбіжностей між показниками в пацієнтів із різною тривалістю хвороби не встановлено ($p > 0,05$). Проаналізовано зміни вмісту VEGF у крові залежно від частоти рецидивів псоріазу та виявлено істотне збільшення даного показника у хворих на псоріаз у прогресуючій стадії, рецидивування захворювання в яких відбувалось частіше за 2 рази на рік, відносно аналогічного показника при рецидивах 1–2 рази за рік ($p < 0,01$). Даний факт можна пояснити тим, що синтезований в ушкодженій ділянці шкіри VEGF надходить у системний кровотік і впливає на проникність

може бути одним із прогностичних критеріїв несприятливого перебігу захворювання.

Таким чином, збільшення вмісту VEGF у крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії достовірно при PsE, PsP, dPsV та PsG клінічних формах захворювання свідчить про активний патологічний ангиогенез і ендотеліальну дисфункцію, що можна оцінити як відповідь на неадекватне утворення в ендотелі біологічно активних речовин.

Висновки

Вміст VEGF у сироватці крові хворих на псоріаз у прогресуючій стадії за краплеподібної, дифузної, еритродермічної та пустульозної форм захворювання збільшився у 2,0–2,7 разу.

Між VEGF та частотою рецидивів і площею уражених ділянок виявлено корелятивні зв'язки, що свідчить про діагностичне значення вмісту VEGF при псоріазі.

Перспективність подальших досліджень

Подальше вивчення змін показників VEGF у хворих на різні клінічні форми псоріазу може дозволити значно поглибити знання щодо патогенезу захворювання.

Список літератури

1. Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk / S. Shao, H. Fang, E. Dang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Article 746.
2. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study / J. Shapiro, A. D. Cohen, M. David [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, issue 4. – P. 629–634.
3. Ng Y. S. VEGF function in vascular pathogenesis / Y. S. Ng, D. Krilleke, D. T. Shima // *Exp. Cell Res.* – 2006. – Vol. 312, issue 5. – P. 527–537.
4. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris / L. Sankar, D. Arumugam, S. Boj, P. Pradeep // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol. 11, issue 3. – P. EC23–EC27.
5. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils / A. Sudhesan, M. Rajappa, L. Chandrashekar [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2017. – Vol. 78, issue 10. – P. 657–663.
6. miR-203 contributes to IL17induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes / Y. Xu, Y. Ji, X. Lan [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 16, issue 6. – P. 8989–8996.
7. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis / O. Boyman, C. Conrad, G. Tonel [et al.] // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28, issue 2. – P. 51–57.
8. Heidenreich R. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis / R. Heidenreich, M. Rocken, K. Ghoreschi // *Drug News Perspect.* – 2018. – Vol. 21, issue 2. – P. 97–105.

References

1. Shao S., Fang H., Dang E., Xue K., Zhang J., Li B. et al. (2019). Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk. *Front. Immunol.*, vol. 10, article 746. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00746, PMID: 31024570, PMCID: PMC6460719.
2. Shapiro J., Cohen A.D., David M., Hodak E., Chodik G., Viner A. et al. (2007). The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 56, issue 4, pp. 629–634. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.09.017, PMID: 17157411.
3. Ng Y.S., Krilleke D., Shima D.T. (2006). VEGF function in vascular pathogenesis. *Exp. Cell Res.*, vol. 312, issue 5, pp. 527–537. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.008, PMID: 16330026.
4. Sankar L., Arumugam D., Boj S., Pradeep P. (2017). Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 11, issue 3, pp. EC23–EC27. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525, PMID: 28511390, PMCID: PMC5427316.
5. Sudhesan A., Rajappa M., Chandrashekar L., Ananthanarayanan P.H., Thappa D.M., Satheesh S., Chandrasekaran A. (2017). Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum. Immunol.*, vol. 78, issue 10, pp. 657–663. DOI: 10.1016/j.humimm.2017.08.004, PMID: 28803785.
6. Xu Y., Ji Y., Lan X., Gao X., Chen H.D., Geng L. (2017). miR-203 contributes to IL17induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes. *Mol. Med. Rep.*, vol. 16, issue 6, pp. 8989–8996. DOI: 10.3892/mmr.2017.7759, PMID: 29039484.
7. Boyman O., Conrad C., Tonel G., Gilliet M., Nestle F.O. (2007). The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.*, vol. 28, issue 2, pp. 51–57. DOI: 10.1016/j.it.2006.12.005, PMID: 17197238.
8. Heidenreich R., Rocken M., Ghoreschi K. (2018). Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis. *Drug News Perspect.*, vol. 21, issue 2, pp. 97–105. DOI: 10.1358/dnp.2008.21.2.1188196, PMID: 18389101.

В.В. Почернина**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ В РАЗВИТИИ РАЗНЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА**

Исследованы изменения содержания эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в сыворотке крови больными различными клиническими формами псориаза. VEGF является ключевым ангиогенным фактором, который отвечает за образование новых кровеносных сосудов в псориатических бляшках. После обследования 96 пациентов выявлено, что уровень VEGF в сыворотке крови больных вульгарным псориазом составлял (189,8±11,6) пг/мл (при локализованном варианте течения – IPsV) и (412,6±17,2) пг/мл (при диффузном варианте течения – dPsV), наиболее высокие показатели VEGF были определены при пустулезной форме псориаза (PsP) – (469,4±18,3) пг/мл и при эритродермической форме (PsE) – (443,2±17,5) пг/мл ($p < 0,01$ по сравнению с показателем группы контроля). Установлено существенное увеличение уровня VEGF в крови больных каплевидной, диффузной, эритродермической и пустулезной формами псориаза (PsG, dPsV, PsE и PsP) в прогрессирующей стадии заболевания – в 2,0; 2,4; 2,5 и 2,7 раза соответственно по сравнению с контрольными значениями.

Ключевые слова: псориаз, клинические формы, эндотелиальный фактор роста сосудов, площадь поражения.

V.V. Pochernina**THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF VARIOUS FORMS OF PSORIASIS**

One of the biological markers of endothelial dysfunction is vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF can be produced by various cell types, including macrophages, keratinocytes, and plays an important role in the normal physiological functions of the body. This factor has been shown to have antiapoptotic effects. VEGF is a key angiogenic factor responsible for the formation of new blood vessels in psoriatic plaques. Changes in VEGF in patients with various clinical forms of psoriasis were investigated. After examination of 96 patients it was found that the level of VEGF in the serum of patients with psoriasis vulgaris was (189.8±11.6) pg/ml (in the localized variant – IPsV) and (412.6±17.2) pg/ml (in diffuse variant – dPsV), the highest VEGF values were determined at pustular psoriasis (PsP) – (469.4±18.3) pg/ml and erythrodermic form of psoriasis (PsE) – (443.2±17.5) pg/ml ($p < 0.01$ compared with data of the control group). Studies have shown a significant increase in VEGF levels in the blood of patients with drop-shaped, diffuse, erythrodermic and pustular forms of psoriasis (PsG, dPsV, PsE and PsP) in the advanced stage of the disease in 2.0 times, 2.4 times, 2.5 times and in 2.7 times compared to control values. Analysis of VEGF measurement depending on the frequency of recurrence of psoriasis revealed a significant increase in VEGF levels in patients with psoriasis in the advanced stage, recurrence of the disease occurred more often than twice a year relative to similar recurrences 1–2 times a year ($p < 0,01$), which can be explained by the fact that synthesized in the damaged area of skin VEGF enters the systemic bloodstream and affects the permeability of microvascular throughout the body, so the analysis of VEGF levels in patients with severe psoriasis and frequent recurrences may be one of the prognostic criteria for adverse disease.

Keywords: psoriasis, clinical forms, vascular endothelial growth factor, lesion area.

Надійшла 17.12.20

Відомості про автора

Почернина Валерія Вадимівна – асистент кафедри дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61002, м. Харків, узвіз Куликівський, 15, кафедра дерматології, венерології і СНІДу Харківського національного медичного університету.

Тел.: +38(093)973-03-59.

E-mail: valeriapochernina@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2701-5125>.

НЕВРОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.07>

УДК 616.831-005.1-036.11-021.3:612.017.1.014]-07-037

А.А. Кузнєцов

*Запорізький державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Україна*

**ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ІНТЕГРАЛЬНОЇ ОЦІНКИ СИРОВАТКОВИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ
ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 6 ТА 10 У ПАЦІЄНТІВ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ
СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО
ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ**

Проведено проспективне когортне дослідження із залученням 104 пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом (ССВМК) на тлі консервативної терапії. Діагноз встановлювали за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Досліджували діагностичну і прогностичну інформативність інтегральної оцінки сироваткових концентрацій інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих у гострому періоді ССВМК. На 1-шу і 5-ту доби з моменту госпіталізації здійснювали забір зразків крові натще з подальшою детекцією сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10. Як клінічні кінцеві точки розглядали раннє клініко-неврологічне погіршення та несприятливий вихід гострого періоду ССВМК у вигляді значення 4–6 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21-шу добу захворювання, окремо виділяли випадки летального виходу й несприятливого функціонального виходу. На підставі кластерного аналізу ідентифіковано 3 типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у хворих на ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації. Установлено, що типи профілю, які характеризуються реципрочною елевацією вмісту досліджуваних цитокінів, асоційовані з тяжчим ушкодженням церебральних структур і підвищеними ризиками раннього клініко-неврологічного погіршення (відносний ризик (95 % ДІ) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$), летального виходу (відносний ризик (95 % ДІ) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) та несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання (відносний ризик (95 % ДІ) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Ідентифіковано 4 типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації. Установлено, що типи профілю, які відрізняються елевацією вмісту ІЛ-6, асоційовані з підвищенням ризику несприятливого виходу гострого періоду ССВМК у 2,1 разу (відносний ризик (95 % ДІ) = 2,13 (1,44–3,15), $p=0,0002$). Тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у хворих зі ССВМК є інформативним інтегральним показником для визначення короткострокового прогнозу на тлі консервативної терапії.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, прогноз.

Вступ

Мозковий геморагічний інсульт (МГІ) з урахуванням зумовлених ним медико-соціальних наслідків є найбільш деструктивною

формою цереброваскулярної патології, адже протягом 30 днів від дебюту захворювання помирають 40 % пацієнтів, протягом року – 54 %, а серед тих пацієнтів, хто вижив, лише

© А.А. Кузнєцов, 2020

10 % осіб повертаються до повноцінного життя [1–3]. Вагомою складовою підгрунтя для персоналізованого вибору оптимальної лікувальної тактики в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК) – найрозповсюдженішого типу МГІ – є короткостроковий прогноз [4]. З огляду на наведене вельми актуальним вбачається проведення досліджень, спрямованих на пошук показників, які асоційовані з перебігом та виходом гострого періоду захворювання і здатні надати цінну в діагностичному аспекті додаткову інформацію для підвищення точності рутинної клініко-нейровізуалізаційної верифікації короткострокового прогнозу у хворих зазначеного контингенту. Одним із найбільш перспективних напрямів указанного пошуку вважається патогенетично обґрунтована ідентифікація маркерів, завдяки яким можна вдосконалити об'єктивізацію ініціальної тяжкості ураження церебральних структур [5].

Важливе значення в патогенезі ССВМК відіграють індуковані внутрішньомозковою гематомою механізми вторинного ушкодження нервової тканини [6]. Відомо, що інтрацеребральна геморагія ініціює фізіологічну відповідь, провідною складовою якої на першому етапі є прозапальна активація. Саме прозапальна активація чинить ушкоджуючий вплив на нервову тканину і водночас стимулює механізми саногенезу, які реалізують переважно протизапальні ефекти [7]. Так, доведеним є поляризуючий вплив внутрішньомозкового крововиливу на мікроглію, який полягає у формуванні «прозапального» М1-фенотипу та «протизапального» М2-фенотипу. Поляризація мікроглії – результат динамічного процесу, який являє собою варіабельне поєднання антагоністичних за спрямуванням (прозапальних / протизапальних) механізмів [8]. Викладене обґрунтовує доцільність інтегрального підходу до оцінювання інформативності сироваткових маркерів, які об'єктивізують зазначені протилежні, але разом із тим реципрокні механізми у хворих на ССВМК. Одними з провідних ефекторних молекул, які беруть активну участь у реалізації відповіді церебральних структур на внутрішньомозковий крововилив, є цитокіни. При цьому типовими представниками «прозапальних» та «протизапальних» цитокінів виступають відповідно інтерлейкін-6

(ІЛ-6) та інтерлейкін-10 (ІЛ-10) [9, 10]. За даними експериментальних досліджень, зазначені інтерлейкіни здійснюють модулюючий вплив на перебіг МГІ [7, 11]. Разом із тим робіт, присвячених вивченню інформативності інтегральної оцінки сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у визначенні прогнозу перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії, не проводилось.

Мета даної роботи – дослідити діагностичну і прогностичну інформативність інтегральної оцінки сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів у гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу.

Матеріал і методи

На базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради проведено проспективне когортне порівняльне дослідження із залученням 104 хворих на МГІ (55 чоловіків і 49 жінок), вік – 66 (59; 75) років. Критеріями включення в дослідження були: спонтанний (гіпертензивний) супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; госпіталізація у термін не більш ніж 24 години від дебюту захворювання; підписана інформована згода на участь пацієнта в дослідженні.

Клініко-неврологічне обстеження здійснювали під час надходження до стаціонара та в динаміці перебігу гострого періоду захворювання. Воно полягало в оцінюванні за такими шкалами: шкала коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR); шкала коми Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS); шкала інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institute of Stroke Health Scale – NIHSS). Візуалізацію церебральних структур проводили методом комп'ютерної томографії за допомогою апаратів Siemens Somatom Spirit (Федеративна Республіка Німеччина) або Toshiba Asteion (Японія). Об'єм внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховували за формулою еліпсоїда, вираженість латеральної дислокації серединних структур мозку – як середнє від зсуву прозорої перетинки та епіфіза, об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ОВВШК) – за такою формулою: $ОВВШК = e^{(IVHS/5)}$, де IVHS – значення сумарного бала за шкалою Intraventricular Hemorrhage Scale [12]. Загальний об'єм інтракраніальної гемо-

рагії (ЗОІКГ) визначали шляхом сумації ОБМК та ОБВШК. Усі пацієнти були оглянуті нейрохірургом, офтальмологом та терапевтом. Під час госпіталізації були проведені загальноклінічні лабораторні обстеження.

Критеріями невиключення в дослідження були: гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; внутрішньомозковий крововилив, зумовлений церебральним інфарктом, пухлиною головного мозку або прийомом антикоагулянтної терапії; гостре фокальне ураження церебральних структур іншого генезу та локалізації; показання до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; захворювання запального (зокрема інфекційного) генезу на момент госпіталізації; злоякісні новоутворення; декомпенсована соматична патологія.

Протягом 24 годин із моменту госпіталізації в усіх пацієнтів здійснювали забір лабораторних зразків крові натще. У 72 пацієнтів забір лабораторних зразків крові проводили також на 5-ту добу з моменту госпіталізації. Сироваткові концентрації інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів «Bender MedSystems GmbH®» (Austria) та «Elabscience®» (USA) на імуноферментному комплексі «ImmunoChem-2100» (USA) у клініко-діагностичній лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету (загальна кількість визначень кожного цитокіна – 176).

Усі пацієнти отримували консервативну терапію згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання спеціалізованої допомоги хворим на спонтанний внутрішньомозковий крововилив, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.14 № 275 [1].

Вихід гострого періоду ССВМК визначали на 21-шу добу захворювання за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS). Як клінічні кінцеві точки були обрані такі: раннє клініко-неврологічне погіршення (РКНП – настання протягом 48 годин із моменту госпіталізації однієї або декількох із наведених подій: збільшення вираженості загальнономозкового синдрому у вигляді зниження сумарного бала за шкалою коми FOUR \geq 2; поглиблення неврологічного дефіциту у вигляді збільшення сумарного бала за NIHSS \geq 4;

летальний вихід); несприятливий вихід гострого періоду ССВМК (значення 4–6 балів за mRS на 21-шу добу захворювання); летальний вихід (6 балів за mRS); несприятливий функціональний вихід (4–5 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК).

Із дослідження виключали пацієнтів із підтвердженою аневризмою чи артеріовенозною мальформацією церебральних судин, а також у разі верифікації екстрацеребральної причини летального виходу за результатами патологоанатомічного дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10J) та MedCalc (version 18.2.1). Оскільки розподіл більшості досліджуваних показників відрізнявся від нормального за критерієм Шапіро–Уїлка, описова статистика була подана у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу. Використовували кластерний аналіз. Міжгрупові відмінності оцінювали за критеріями Краскела–Уолліса та Манна–Уїтні, взаємозв'язки дискретних (якісних) ознак – за критерієм χ^2 Пірсона. Розраховували показники відносного ризику (ВР), чутливості (sensitivity – Se), специфічності (specificity – Sp), позитивної прогностичної цінності (positive predictive value – PPV) та негативної прогностичної цінності (negative predictive value – NPV). Критичним для відхилення нульових гіпотез вважали рівень значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Для визначення кількості градацій інтегральної (комплексної) оцінки сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у контрольних точках спостереження (1-ша та 5-та доби з моменту госпіталізації) було застосовано кластерний аналіз. На першому етапі, використовуючи алгоритми ієрархічної кластеризації спостережень, після попередньої стандартизації значень досліджуваних цитокінів здійснювали побудову вертикальної дендрограми клінічних кейсів за методом Варда з урахуванням евклідової відстані. Рішення щодо оптимальної кількості кластерів спостережень приймали на підставі візуального аналізу побудованої дендрограми, а також з урахуванням даних протоколу амальгамації. Після з'ясування оптимальної кількості кластерів, використовуючи ітераційні алгоритми кластеризації

(метод К-середніх Мак-Кіна), визначали належність кожного клінічного кейса до відповідного кластера. Застосування зазначеного підходу дозволило ідентифікувати 3 кластери спостережень. До першого кластера ввійшли 52 (50,0 %) пацієнти, другий кластер становили 26 (25,0 %) хворих на ССВМК, третій кластер – 26 (25,0 %) осіб. На підставі непараметричного дисперсійного аналізу з використанням критерію Краскела–Уолліса виявлено статистично значущі відмінності кластерів за сироватковими концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації (табл. 1).

чення їхньої діагностичної інформативності проведено порівняльний аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження в пацієнтів із різними типами профілю в 1-шу добу з моменту госпіталізації (табл. 2). Установлено, що пацієнти з III типом профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 відрізнялися найтяжчим ушкодженням церебральних структур за даними клініко-нейровізуалізаційного дослідження. У пацієнтів зазначеної субкогорті найвищими були медіани ОВМК (у 4,4 разу вище порівняно з показником за II типу та в 4,2 разу вище порівняно

Таблиця 1. Порівняльний аналіз кластерів спостережень за сироватковими концентраціями ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації, пг/мл (Ме (Q1; Q3))

Показник	Кластер			p
	1 (n=52)	2 (n=26)	3 (n=26)	
ІЛ-6	5,26 (3,65; 6,71)	14,07 (7,79; 20,90)	32,68 (29,53; 39,55)	$p^{1-2-3} < 0,0001$ $p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,0001$ $p^{2-3} < 0,0001$
ІЛ-10	8,05 (7,21; 9,65)	77,40 (71,33; 88,95)	77,31 (56,80; 95,00)	$p^{1-2-3} < 0,0001$ $p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,0001$ $p^{2-3} = 0,9494$

Примітка. Достовірність відмінностей показників: p^{1-2-3} – трьох груп за критерієм Краскела–Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – відповідних двох груп за критерієм Манна–Уїтні.

Згідно з даними табл. 1, третій кластер спостережень відрізнявся найвищою медіаною сироваткової концентрації ІЛ-6 (у 4,0 разу вище за показник другого кластера і в 6,2 разу вище за такий першого кластера). Медіани вмісту ІЛ-10 були найвищими в другому та третьому кластерах: 77,40 (71,33; 88,95) пг/мл проти 77,31 (56,80; 95,00) пг/мл за відсутності міжгрупових відмінностей ($p=0,9494$), що перевищувало аналогічний показник у першому кластері у 9,6 разу ($p < 0,0001$). Таким чином, наведені статистично значущі відмінності кластерів обґрунтовують можливість ідентифікації відповідних типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10, які являють собою їхню інтегральну (комплексну, цілісну) оцінку. Так, характеристики першого, другого та третього кластерів спостережень було обрано як критерії відповідно I, II та III типів профілю досліджуваних цитокінів у пацієнтів зі ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації.

З метою інтерпретації ідентифікованих типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК в аспекті визна-

чення показником за I типу), ОВВШК (у 2,7 разу вище порівняно з даними за II типу та в 13,7 разу вище порівняно з показником за I типу), ЗОІКГ (у 2,3 разу вище, ніж показник за II типу, та в 4,6 разу вище, ніж показник за I типу), тоді як медіана вираженості ЛД була вище, ніж така за I типу – 4,0 (1,5; 5,0) мм проти 1,5 (0,0; 2,5) мм ($p=0,0013$) за відсутності відмінностей з показником за II типу. Субкогорта пацієнтів із II типом профілю відрізнялась від групи хворих із I типом профілю більш високими медіанами ЛД (на 66,7 % вище) та ЗОІКГ (вище в 1,9 разу), при цьому міжгрупових відмінностей показників ОВМК та ОВВШК не виявлено. Викладене містить нейровізуалізаційне обґрунтування можливості інтеграції II і III типів під час дослідження інформативності інтегральної оцінки сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у визначенні прогнозу перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії. Результати порівняльного аналізу нейровізуалізаційних показників свідчать про більш глибокий неврологічний дефіцит у пацієнтів із III типом

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження в пацієнтів зі ССВМК із різними профілями сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації, Me (Q1; Q3)

Показник	Тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10			p ¹⁻²⁻³	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	I (n=52)	II (n=26)	III (n=24)				
Шкала коми FOUR, балів	16 (15; 16)	15 (14; 16)	15 (13; 16)	0,0627	0,2029	0,0429	0,3489
GCS, балів	14 (12; 15)	13 (12; 15)	12 (11; 14)	0,0299	0,7164	0,0130	0,0444
NIHSS, балів	13 (9; 15)	15 (11; 17)	17 (15; 21)	0,0003	0,0890	0,0001	0,0160
ОВМК, мл	10,1 (4,9; 14,4)	9,6 (5,4; 29,1)	41,8 (13,3; 52,1)	0,0001	0,3291	<0,0001	0,0093
ЛД, мм	1,5 (0,0; 2,5)	2,5 (0,4; 4,4)	4,0 (1,5; 5,0)	0,0022	0,0441	0,0013	0,1520
ОВВШК, мл	1,2 (0,0; 9,0)	6,0 (0,0; 18,4)	16,4 (8,3; 30,0)	0,0003	0,0831	0,0001	0,0337
ЗОІКГ, мл	13,2 (5,3; 24,5)	25,7 (12,1; 52,0)	60,1 (26,8; 104,3)	<0,0001	0,0272	<0,0001	0,0152

Примітки: 1. FOUR – шкала коми Full Outline of UnResponsiveness; GCS – шкала коми Глазго; NIHSS – шкала інсульту Національного інституту здоров'я США; ОВМК – об'єм внутрішньомозкового крововиливу; ЛД – латеральна дислокація; ОВВШК – об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; ЗОІКГ – загальний об'єм інтракраніальної геморагії.

2. Достовірність відмінностей показників: p¹⁻²⁻³ – трьох груп за критерієм Краскела–Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – відповідних двох груп за критерієм Манна–Уїтні.

профілю порівняно з дефіцитом за I та II типів. Разом із тим достовірних відмінностей за рівнем неврологічного дефіциту між субкогортами хворих із I та II типами профілю не виявлено.

Крім того, досліджено структуру сироваткового профілю цитокінів (ІЛ-6 і ІЛ-10) залежно від тяжкості ушкодження церебральних структур. Виявлено достовірно більшу частку III типу в групах пацієнтів з ОВМК > 30 мл, ОВВШК > 15 мл та ЗОІКГ > 40 мл порівняно з такими в субкогортах хворих, у яких відповідні об'єми ураження були менше (табл. 3).

Таким чином, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК у 1-шу добу з моменту

госпіталізації асоційований з ОВМК (критерій χ^2 Пірсона = 20,4; p<0,0001), ОВВШК (критерій χ^2 Пірсона = 14,4; p=0,0008) та ЗОІКГ (критерій χ^2 Пірсона = 21,2; p<0,0001).

Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин із моменту госпіталізації було зафіксовано у 22 (21,2 %) пацієнтів, при цьому частота РКНП була найбільшою в групі пацієнтів із III типом профілю (38,5 %), тоді як у субкогортах хворих із I та II типами профілю значення даного показника були нижче і становили відповідно 9,6 та 26,9 %. Крім того, визначено структуру варіантів виходу гострого періоду ССВМК у групах пацієнтів із різними типами сироваткового профілю досліджуваних цитокінів (табл. 4).

Таблиця 3. Результати зіставлення типу профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів у 1-шу добу після госпіталізації з тяжкістю ураження церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження

Тип профілю вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові	Тяжкість ураження церебральних структур за даними нейровізуалізаційного дослідження					
	ОВМК		ОВВШК		ЗОІКГ	
	≤ 30 мл (n=79)	> 30 мл (n=25)	≤ 15 мл (n=76)	> 15 мл (n=28)	≤ 40 мл (n=74)	> 40 мл (n=30)
I (n=52)	48 (60,8 %)	4 (16,0 %)	45 (59,2 %)	7 (25,0 %)	46 (62,2 %)	6 (20,0 %)
II (n=26)	19 (24,1 %)	7 (28,0 %)	19 (25,0 %)	7 (25,0 %)	18 (24,3 %)	8 (26,7 %)
III (n=26)	12 (15,2 %)	14 (56,0 %)	12 (15,8 %)	14 (50,0 %)	10 (13,5 %)	16 (53,3 %)
Критерій χ^2 Пірсона	20,4 p<0,0001		14,4 p=0,0008		21,2 p<0,0001	

Примітки: ОВМК – об'єм внутрішньомозкового крововиливу; ОВВШК – об'єм вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу; ЗОІКГ – загальний об'єм інтракраніальної геморагії.

Таблиця 4. Результати зіставлення профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 в обстежених пацієнтів у 1-шу добу після госпіталізації з виходом гострого періоду ССВМК

Тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10	Вихід гострого періоду ССВМК		
	сприятливий функціональний (n=44)	несприятливий функціональний (n=43)	летальний (n=17)
I (n=52)	34 ПВ ₁ : 65,4 % ПВ ₂ : 77,3 % ПВ ₃ : 32,7 %	16 ПВ ₁ : 30,8 % ПВ ₂ : 37,2 % ПВ ₃ : 15,4 %	2 ПВ ₁ : 3,8 % ПВ ₂ : 11,8 % ПВ ₃ : 1,9 %
II (n=26)	7 ПВ ₁ : 26,9 % ПВ ₂ : 15,9 % ПВ ₃ : 6,7 %	14 ПВ ₁ : 53,8 % ПВ ₂ : 32,6 % ПВ ₃ : 13,5 %	5 ПВ ₁ : 19,2 % ПВ ₂ : 29,4 % ПВ ₃ : 4,8 %
III (n=26)	3 ПВ ₁ : 11,5 % ПВ ₂ : 6,8 % ПВ ₃ : 2,9 %	13 ПВ ₁ : 50,0 % ПВ ₂ : 30,2 % ПВ ₃ : 12,5 %	10 ПВ ₁ : 38,5 % ПВ ₂ : 58,8 % ПВ ₃ : 9,6 %

Примітка. Частка пацієнтів: ПВ₁ – із відповідним виходом гострого періоду ССВМК у когорті хворих із певним профілем сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10; ПВ₂ – із відповідним типом профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10; ПВ₃ – у загальній когорті.

У групі пацієнтів із III типом сироваткового профілю досліджуваних цитокінів летальний вихід мав місце у 38,5 % випадків, несприятливий функціональний вихід – у 50,0 %. Порівняно кращою була структура варіантів виходу гострого періоду ССВМК у пацієнтів із II типом профілю (головним чином завдяки нижчому показнику летальності – 19,2 %, разом із тим у 53,8 % випадків був зареєстрований несприятливий функціональний вихід). У групі пацієнтів із I типом профілю переважав сприятливий функціональний вихід (65,4 %), тоді як несприятливий функціональний вихід та летальний вихід було зафіксовано у 30,8 та 3,8 % випадків відповідно. Отже, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації асоційований із перебігом (критерій χ^2 Пірсона = 9,3; $p=0,0094$) та виходом гострого періоду захворювання (критерій χ^2 Пірсона = 29,6; $p<0,0001$).

Оскільки найбільшою частка несприятливих варіантів перебігу й виходу гострого періоду ССВМК була зареєстрована в субкогортах пацієнтів із II–III типами профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10, проведено комплексний аналіз інформативності інтегрованого (II/III) типу профілю та окремо III типу профілю у разі їхнього застосування як критеріїв прогнозування перебігу й виходу гострого періоду захворювання. Для цього розраховано показники відносного ризику – співвідно-

шення фактично зареєстрованої частоти (абсолютного ризику) певної кінцевої точки у групі хворих із певним типом профілю, прогностична цінність якого оцінюється (інтегрований (II/III) тип або III тип), та фактично зареєстрованої частоти (абсолютного ризику) цієї самої кінцевої точки у групі пацієнтів з альтернативним типом профілю (відповідно I тип та інтегрований (I/II) тип). Крім того, розраховано показники чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності та негативної прогностичної цінності інтегрованого (II/III) типу та окремо III типу профілю в разі їхньої інтерпретації як інтегральних предикторів несприятливих варіантів перебігу й виходу гострого періоду ССВМК (табл. 5).

У групах пацієнтів з інтегрованим (II/III) типом профілю та I типом профілю клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин із моменту госпіталізації було зафіксовано відповідно у 32,7 та 9,6 % випадків, тому можна обґрунтовано стверджувати, що інтегрований (II/III) тип профілю асоційований зі збільшенням ризику РКНП у 3,4 разу (ВР (95 % ДІ) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$). Крім того, виявлено статистично значущі асоціації інтегрованого (II/III) типу профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 з підвищеними ризиками настання як комбінованої клінічної кінцевої точки у вигляді значення 4–6 балів за mRS на 21-шу добу захворювання (ВР (95 % ДІ) = 2,33 (1,57–3,47), $p<0,0001$), так і окремих неспри-

Таблиця 5. Значення параметрів відносного ризику, чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності деяких типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 і ІЛ-10 у разі їхньої інтерпретації як інтегральних предикторів несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК

Тип сироваткового профілю ІЛ-6 і ІЛ-10 у 1-шу добу	Кінцеві точки, що прогноуються	Відносний ризик		Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
		95 % ДІ	p				
Інтегрований (ІІ/ІІІ)	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації	3,40 (1,35–8,53)	0,0091	77,3	57,3	32,7	90,4
	4–6 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	2,33 (1,57–3,47)	<0,0001	70,0	77,3	80,8	65,4
	Летальний вихід протягом гострого періоду ССВМК (6 балів за mRS)	7,50 (1,80–31,17)	0,0056	88,2	57,5	28,8	96,2
	4–5 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	2,28 (1,46–3,57)	0,0003	62,8	72,3	73,0	68,0
ІІІ	Клініко-неврологічне погіршення протягом 48 годин з моменту госпіталізації	2,50 (1,23–5,10)	0,0117	45,5	80,5	38,5	84,6
	4–6 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	1,87 (1,42–2,45)	0,0001	38,3	93,2	88,5	52,6
	Летальний вихід протягом гострого періоду ССВМК (6 балів за mRS)	4,28 (1,82–10,11)	0,0009	58,8	81,6	38,5	91,0
	4–5 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК	1,92 (1,34–2,76)	0,0004	30,2	93,2	81,3	57,7

Примітка. ССВМК – спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив; ДІ – довірчий інтервал; Se – чутливість; Sp – специфічність; PPV – позитивна прогностична цінність; NPV – негативна прогностична цінність.

ятливих варіантів виходу гострого періоду захворювання – летального виходу (ВР (95 % ДІ) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) та несприятливого функціонального виходу (ВР (95 % ДІ) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Установлено, що інтегрований (ІІ/ІІІ) тип профілю як предиктор РКНП та летального виходу гострого періоду ССВМК характеризується зсувом балансу чутливості та специфічності у бік чутливості. Зазначений зсув спричинює підвищення негативної прогностичної цінності і через це – збільшення частки істинно негативних результатів, що дозволяє передбачати досить високу ймовірність сприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії в пацієнтів із І типом профілю.

Установлено, що ІІІ тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 асоційований із підвищенням ризиків РКНП у 2,5 разу (ВР (95 % ДІ) = 2,50 (1,23–5,10), $p=0,0117$), комбінованої клінічної кінцевої точки (4–6 балів за mRS на 21-шу добу ССВМК) – у 1,9 разу (ВР (95 % ДІ) = 1,87 (1,42–2,45), $p=0,0001$),

летального виходу – у 4,3 разу (ВР (95 % ДІ) = 4,28 (1,82–10,11), $p=0,0009$) та несприятливого функціонального виходу – у 1,9 разу (ВР (95 % ДІ) = 1,92 (1,34–2,76), $p=0,0004$). При цьому зазначений прогностичний критерій відрізняється від попереднього (інтегрованого (ІІ/ІІІ) типу профілю) зсувом балансу чутливості та специфічності у бік специфічності. Зазначений зсув сприяє підвищенню позитивної прогностичної цінності і через це – збільшенню частки істинно позитивних результатів, що дозволяє передбачати досить високу ймовірність несприятливих варіантів перебігу та виходу гострого періоду ССВМК на тлі консервативної терапії в пацієнтів із ІІІ типом профілю.

На підставі кластеризації 72 спостережень за показниками вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові на 5-ту добу з моменту госпіталізації було ідентифіковано 4 кластери, які, за даними непараметричного дисперсійного аналізу з використанням критерію Краскела–Уолліса, розрізнялись за сироватковими концентраціями досліджуваних цитокінів ($p<0,0001$). Так, перший кластер ($n=31$) характеризувався

найнижчими сироватковими концентраціями ІЛ-6 (11,68 (7,58; 14,47) пг/мл) та ІЛ-10 (2,94 (1,62; 3,61) пг/мл). Медіана сироваткової концентрації ІЛ-6 у другому кластері (n=14) була вище на 54,0 % (17,99 (13,41; 23,12) пг/мл, p=0,0116), ІЛ-10 – вище у 12,6 разу (37,08 (34,45; 40,42) пг/мл, p<0,0001). У третьому кластері (n=13) медіани сироваткової концентрації досліджуваних цитокінів були найвищими: ІЛ-6 – 37,08 (34,45; 40,42) пг/мл (вище у 2,8 (p<0,0001) та 4,4 разу (p<0,0001) порівняно з показниками у другому та першому кластерах відповідно), ІЛ-10 – 40,66 (37,75; 51,51) пг/мл (вище на 9,7 % (p=0,0482) та у 13,8 разу (p<0,0001) порівняно з показниками у другому та першому кластерах відповідно). У четвертому кластері (n=14) медіана сироваткової концентрації ІЛ-6 була лише на 8,0 % нижче (47,01 (43,23; 50,10) пг/мл), ніж у третьому кластері (p=0,0193), де значення даного показника було найвищим, тоді як медіана сироваткової концентрації ІЛ-10 (3,39 (2,83; 9,98) пг/мл) достовірно не відрізнялася від такої у першому кластері (p=0,1089), де значення даного показника було найнижчим. Відповідно, четвертий кластер відрізнявся більш високими медіанами сироваткових концентрацій ІЛ-6 порівняно з такими у першому та другому кластерах (p<0,0001), а також нижчими медіанами сироваткових концентрацій ІЛ-10 порівняно з показниками за другого та третього кластерів (p<0,0001). Таким чином, наведені статистично значущі відмінності кластерів обґрунтовують можливість ідентифікації відповідних типів профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації. Так, характеристики першого, другого, третього та четвертого кластерів спостережень було обрано як критерії відповідно I, II, III та IV типів профілю досліджуваних цитокінів у пацієнтів зі ССВМК у зазначеній контрольній точці спостереження.

У групі пацієнтів з ОВМК > 30 мл (n=58) частка IV типу профілю була в 3,1 разу більше, ніж у субкогорті хворих з ОВМК ≤ 30 мл (42,9 % проти 3,8 %), III типу профілю – у 1,8 разу більше (28,6 % проти 15,5 %), II типу профілю – у 3,2 разу менше (7,1 % проти 22,4 %), IV типу профілю – у 2,3 разу менше (21,4 % проти 48,3 %). Отже, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК на 5-ту добу з моменту госпіталізації асоційований з ініціальним

ОВМК (критерій χ^2 Пірсона = 9,2; p=0,0049), при цьому взаємозв'язків сироваткового профілю досліджуваних цитокінів з ОВШК та ЗОІКГ не виявлено.

Крім того, зіставлено типи сироваткового профілю досліджуваних цитокінів на 5-ту добу з моменту госпіталізації з виходом гострого періоду ССВМК. Найбільш несприятливу структуру варіантів виходу гострого періоду захворювання зафіксовано в групах пацієнтів із III (летальний вихід – 23,1 %, несприятливий функціональний вихід – 61,5 %) та IV типами профілю (летальний вихід – 21,4 %, несприятливий функціональний вихід – 64,3 %). Кращою була структура варіантів виходу гострого періоду ССВМК у субкогорті хворих із II типом профілю (летальний вихід – 7,1 %, несприятливий функціональний вихід – 42,9 %), найкращою – у групі пацієнтів із I типом профілю (летальний вихід – 0,0 %, несприятливий функціональний вихід – 35,5 %, сприятливий функціональний вихід – 64,5 %). Згідно з наведеними результатами ми можемо стверджувати, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК на 5-ту добу з моменту госпіталізації асоційований із виходом гострого періоду захворювання (критерій χ^2 Пірсона = 18,3; p<0,0001). Установлено, що з несприятливим виходом (4–6 балів за mRS) асоційовані такі типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації: інтегрований (II/III/IV) тип (BP (95 % ДІ) = 2,06 (1,24–3,43), p=0,0054; Se=73,2 %; Sp=64,5 %; PPV=73,2 %; NPV=64,5 %), інтегрований (III/IV) тип (BP (95 % ДІ) = 2,13 (1,44–3,15), p=0,0002; Se=56,1 %; Sp=87,1 %; PPV=85,2 %; NPV=60,0 %) та IV тип (BP (95 % ДІ) = 1,71 (1,23–2,40), p=0,0016; Se=29,3 %; Sp=93,5 %; PPV=85,7 %; NPV=50,0 %). При цьому найвищими показниками чутливості й негативної прогностичної цінності відрізняється інтегрований (II/III/IV) тип, тоді як IV та інтегрований (III/IV) типи профілю характеризуються більш високими показниками специфічності та позитивної прогностичної цінності.

Таким чином, у результаті дослідження визначено провідні типи профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих у гострому періоді ССВМК. Розроблено діагностичні критерії зазначених типів. Доведено, що тип профілю вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці

крові хворих на ССВМК у 1-шу добу з моменту госпіталізації асоційований з ОВМК, ОВВШК та ЗОІКГ. Установлено, що типи сироваткового профілю досліджуваних цитокінів, які характеризуються реципрокною елевацією вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у 1-шу добу з моменту госпіталізації та елевацією ІЛ-6 у поєднанні зі зменшенням рівня ІЛ-10 на 5-ту добу з моменту госпіталізації, асоційовані з більш тяжким ініціальним ушкодженням церебральних структур. Отримані результати дозволяють розглядати ідентифіковані типи сироваткового профілю досліджуваних цитокінів як відповідні градації інтегральної оцінки вираженості прозапальної активації, яка індукована внутрішньомозковим крововиливом. Крім того, встановлено, що тип профілю сироваткових концентрацій ІЛ-6 та ІЛ-10 у пацієнтів зі ССВМК асоційований із перебігом та виходом гострого періоду захворювання. Обґрунтовано доцільність ідентифікації типу сироваткового профілю досліджуваних цитокінів у хворих на ССВМК з метою підвищення точності верифікації короткострокового прогнозу і забезпечення якомога раннього виявлення пацієнтів із критичними ризиками несприятливих варіантів перебігу й виходу гострого періоду захворювання на тлі консервативної терапії як однієї зі складових підгрунтя

для подальшого визначення оптимальної лікувальної тактики.

Висновки

1. Визначено типи профілю сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів у гострому періоді геморагічного півкульового інсульту. Тип профілю в 1-шу добу з моменту госпіталізації асоційований з об'ємом внутрішньомозкового крововиливу (критерій χ^2 Пірсона = 20,4; $p < 0,0001$), об'ємом вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (критерій χ^2 Пірсона = 14,4; $p = 0,0008$) та загальним об'ємом інтракраніальної геморагії (критерій χ^2 Пірсона = 21,2; $p < 0,0001$).

2. Ідентифіковано типи профілю сироваткових концентрацій інтерлейкінів 6 та 10 у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом у 1-шу добу з моменту госпіталізації, які характеризуються реципрокною елевацією вмісту досліджуваних цитокінів і є інформативними інтегральними маркерами підвищеного ризику раннього клініко-неврологічного погіршення (ВР (95 % ДІ) = 3,40 (1,35–8,53), $p = 0,0091$), летального виходу (ВР (95 % ДІ) = 7,50 (1,80–31,17), $p = 0,0056$) та несприятливого функціонального виходу гострого періоду захворювання (ВР (95 % ДІ) = 2,28 (1,46–3,57), $p = 0,0003$) на тлі консервативної терапії.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_275_ykpm_d_gi.pdf.
2. Weimar C. Epidemiology, prognosis and prevention of non-traumatic intracerebral hemorrhage / C. Weimar, J. Kleine-Borgmann // *Current Pharmaceutical Design*. – 2017. – Vol. 23, issue 15. – P. 2193–2196.
3. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update / S. J. An, T. J. Kim, B. W. Yoon // *Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 3–10.
4. Akpinar E. Factors affecting prognosis in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage under medical and surgical treatment / E. Akpinar, M. S. Gurbuz, M. Z. Berkman // *The Journal of Craniofacial Surgery*. – 2019. – Vol. 30, issue 7. – P. e667–e671.
5. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update / J. Pinho, A. S. Costa, J. M. Araujo [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 398. – P. 54–66.
6. Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury / P. K. Belur, J. J. Chang, S. He [et al.] // *Neurosurgical Focus*. – 2013. – Vol. 34, issue 5. – E9.
7. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets / C. Tschoe, C. D. Bushnell, P. W. Duncan [et al.] // *Journal of Stroke*. – 2020. – Vol. 22, issue 1. – P. 29–46.
8. Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage / Zhen Zhang, Ze Zhang, H. Lu [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2017. – Vol. 54, issue 3. – P. 1874–1886.

9. Ouyang W. IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation / W. Ouyang, A. O'Garra // *Immunity*. – 2019. – Vol. 50, issue 4. – P. 871–891.
10. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2014. – Vol. 6, issue 10. – a016295.
11. Role of interleukin-10 in acute brain injuries / J. M. Garcia, S. A. Stillings, J. L. Leclerc [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 244.
12. Kuznietsov A. A. Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage / A. A. Kuznietsov // *Zaporozhye Medical Journal*. – 2018. – T. 20, № 4. – С. 543–547.

References

1. (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii «Hemorahichnyi insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovovylyv)». Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_275_ykpm_d_gi.pdf [in Ukrainian].
2. Weimar C., Kleine-Borgmann J. (2017). Epidemiology, prognosis and prevention of non-traumatic intracerebral hemorrhage. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 23, issue 15, pp. 2193–2196. DOI: 10.2174/1381612822666161027152234.
3. An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. (2017). Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *Journal of Stroke*, vol. 19, № 1, pp. 3–10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864, PMID: 28178408, PMCID: PMC5307940.
4. Akpinar E., Gurbuz M.S., Berkman M.Z. (2019). Factors affecting prognosis in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage under medical and surgical treatment. *The Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 30, issue 7, pp. e667–e671. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005733, PMID: 31306386.
5. Pinho J., Costa A.S., Araujo J.M., Amorim J.M., Ferreira C. (2019). Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 398, pp. 54–66. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.013.
6. Belur P.K., Chang J.J., He S., Emanuel B.A., Mack W.J. (2013). Emerging experimental therapies for intracerebral hemorrhage: targeting mechanisms of secondary brain injury. *Neurosurgical Focus*, vol. 34, issue 5, E9. DOI: 10.3171/2013.2.FOCUS1317.
7. Tschoe C., Bushnell C.D., Duncan P.W., Alexander-Miller M.A., Wolfe S.Q. (2020). Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *Journal of Stroke*, vol. 22, issue 1, pp. 29–46. DOI: 10.5853/jos.2019.02236, PMID: 32027790, PMCID: PMC7005353.
8. Zhang Zhen, Zhang Ze, Lu H., Yang Q., Wu H., Wang J. (2017). Microglial polarization and inflammatory mediators after intracerebral hemorrhage. *Molecular Neurobiology*, vol. 54, issue 3, pp. 1874–1886. DOI: 10.1007/s12035-016-9785-6, PMID: 26894396, PMCID: PMC4991954.
9. Ouyang W., O'Garra A. (2019). IL-10 family cytokines IL-10 and IL-22: from basic science to clinical translation. *Immunity*, vol. 50, issue 4, pp. 871–891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020, PMID: 30995504.
10. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, vol. 6, issue 10, a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295, PMID: 25190079, PMCID: PMC4176007.
11. Garcia J.M., Stillings S.A., Leclerc J.L., Phillips H., Edwards N.J., Robicsek S.A. et al. (2017). Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in Neurology*, vol. 8, p. 244. DOI: 10.3389/fneur.2017.00244, PMID: 28659854, PMCID: PMC5466968.
12. Kuznietsov A.A. (2018). Comparative analysis of predictive significance of neuroimaging parameters in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Zaporozhye Medical Journal*, vol. 20, № 4, pp. 543–547. DOI: 10.14739/2310-1210.

А.А. Кузнецов

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СЫВОРОТОЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6 И 10 У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование с включением 104 пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием (ССВМК) на фоне консервативной терапии. Диагноз устанавливали по данным клинико-нейровизуализационного обследования. Исследовали диагностическую и прогностическую информативность интегральной оценки сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных в остром периоде ССВМК. На 1-е и 5-е сутки с момента госпитализации осуществляли забор образцов крови натощак с последующей детекцией сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10. В качестве клинических конечных точек рассматривали раннее клинико-неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход острого периода ССВМК в виде значения 4–6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сутки заболевания, отдельно регистрировали случаи летального исхода и неблагоприятного функционального исхода. На основании кластерного анализа идентифицированы 3 типа профиля сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных ССВМК в 1-е сутки с момента госпитализации. Установлено, что типы профиля, которые характеризуются реципрокной элевацией содержания исследуемых цитокинов, ассоциированы с более тяжелым повреждением церебральных структур и повышенными рисками раннего клинико-неврологического ухудшения (относительный риск (95 % ДИ) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$), летального исхода (относительный риск (95 % ДИ) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) и неблагоприятного функционального исхода острого периода заболевания (относительный риск (95 % ДИ) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Идентифицированы 4 типа профиля сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 на 5-е сутки с момента госпитализации. Установлено, что типы профиля, отличающиеся элевацией содержания ИЛ-6, ассоциированы с повышением риска неблагоприятного исхода острого периода ССВМК в 2,1 раза (относительный риск (95 % ДИ) = 2,13 (1,44–3,15), $p=0,0002$). Тип профиля сывороточных концентраций ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных с ССВМК является информативным интегральным показателем для определения краткосрочного прогноза на фоне консервативной терапии.

Ключевые слова: *внутричерепное кровоизлияние, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прогноз.*

А.А. Kuznietsov

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF SERUM INTERLEUKINS 6 AND 10 INTEGRATED ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ACUTE PERIOD OF SPONTANEOUS SUPRATENTORIAL INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Prospective cohort research that included 104 patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH) on the ground of conservative treatment was carried out. Diagnosis was made by using clinical and neurovisualization investigation. The diagnostic and prognostic informativeness of serum interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) integrated assessment was investigated in patients with acute period of SSICH. Laboratory fasting blood samples were taken on the 1st and 5th day of admission with further detection of serum IL-6 and IL-10 concentrations. Early neurological deterioration and unfavorable acute period spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage outcome as grading 4–6 scores by modified Rankin scale on the 21st day of the disease were chosen as clinical combined endpoints. Lethal outcome and unfavorable functional outcome were also recorded. Three profile types of serum IL-6 and IL-10 concentrations were identified on the ground of cluster analysis in patients with SSICH. It was revealed that profile's types with reciprocal elevation of cytokines are associated with heavier brain structures affection and increased risk of early neurological deterioration (relative risk (95 % CI) = 3,40 (1,35–8,53), $p=0,0091$), lethal outcome (relative risk (95 % CI) = 7,50 (1,80–31,17), $p=0,0056$) and unfavorable acute period functional outcome (relative risk (95 % CI) = 2,28 (1,46–3,57), $p=0,0003$). Four types of IL-6 and IL-10 serum profile on the 5th day of admission were identified. In this case profiles with elevation IL-6 levels are associated with increased risk of unfavorable acute period SSICH outcome into 2,1 times (relative risk (95 % CI) = 2,13 (1,44–3,15), $p=0,0002$). Profile's types of serum IL-6 and IL-10 levels in patients with SSICH are informative integrated parameter for short-term prognosis on the ground of conservative treatment.

Keywords: *cerebral hemorrhage, interleukin-6, interleukin-10, prognosis.*

Надійшла 11.12.20

Відомості про автора

Кузнецов Антон Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Україна, 69035, Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра нервових хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Тел.: +38(050)421-38-78.

E-mail: titus3.05@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6118-9682>.

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.08>

УДК 378=111-054.68:612.821

О.В. Васильєва

Харківський національний медичний університет, Україна

СПЕЦИФІКА ПСИХОЛОГІЧНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ АНГЛОМОВНОЇ ФОРМИ НАВЧАННЯ

Інтерналізація вищої освіти зумовлена глобалізацією сучасного світу. Якісна підготовка спеціалістів і доступність вищої освіти спонукають іноземних громадян до навчання в закладах вищої освіти України. Пріоритетними завданнями сучасної медичної психології є ефективно вирішення питань особливостей проявів і механізмів розвитку дезадаптивних станів в умовах соціального стресу, оптимізація надання кваліфікованої медико-психологічної допомоги та психопрофілактики подібних хворобливих станів. Із дотриманням принципів біоетики й медичної деонтології проведено комплексне обстеження 372 іноземних студентів англomовної форми навчання I–VI курсів Харківського національного медичного університету обох статей у середньому віці (19 ± 3) роки. Усіх обстежених було розподілено на три групи залежно від регіонів, з яких вони приїхали на навчання. Проаналізовано вираженість проявів дезадаптивних станів. Виділено такі варіанти патопсихологічної симптоматики: астено-депресивний (23,1 % обстежених I групи, 15,8 % – II групи та 25,6 % обстежених III групи), гіперестезичний (29,9; 29,8 та 22,2 % обстежених відповідно), тривожний (25,5 % обстежених I групи, 18,9 % – II групи та 31,1 % обстежених III групи) та дисфоричний (21,5; 35,5 та 21,1 % відповідно). Дійшли висновку, що нервово-психічне напруження найбільш сильно пов'язано з руховою активністю, працездатністю та емоційними проявами, при цьому найбільш за все функціональні навантаження відмічаються у такій сфері, як пам'ять.

Ключові слова: дезадаптація, англomовні студенти, адаптація, вища освіта.

Вступ

Зараз вища освіта є інтернаціональною, що зумовлено глобалізацією сучасного світу. У нашій країні завжди була якісна освіта, до того ж, порівняно з освітою в інших країнах є досить доступною. Ці факти і спонукають іноземних громадян до навчання в закладах вищої освіти України [1, 2].

Імідж закладу вищої освіти підіймає не лише навчання іноземних студентів, а і якість навчання в цьому закладі. Запорукою збереження робочих місць та стабільним фінансовим доходом закладу вищої освіти є підготовка іноземних студентів [3, 4].

Українська медична освіта є фундаментальною, що й робить Україну привабливою для іноземців з усього світу. Унаслідок цього досить важливим є вивчення проблем адаптації іноземних студентів до освітнього процесу в українському закладі вищої освіти [5, 6].

Під час навчання в закладах вищої освіти висувають різні вимоги до особистості, мають місце різноманітні перенавантаження. У навчальному процесі може виникати багато складних ситуацій, що висуває до студентів високі вимоги. Ці ситуації зазвичай призводять до перевантаження адаптаційних можливостей людини, порушують взаємодію осо-

бистості з соціумом. Найважливішим педагогічним завданням будь-якого закладу вищої освіти є робота зі студентами, спрямована на більш успішну та швидку їх адаптацію до навчання й нових соціальних відносин, на освоєння ними нової ролі студентів [7–9].

За навчального процесу іноземні студенти стикаються з новим соціокультурним і мовним середовищем, незвичним кліматом, новими методами і формами організації навчання, що неминуче викликає в них нові емоційні переживання і психічні стани. У зв'язку з цим стає актуальним вивчення проблем адаптації студентів-іноземців до освітнього процесу в українському закладі вищої освіти. Це об'єктивно ставить перед викладачами й керівництвом закладів вищої освіти проблему психологічної адаптації іноземних студентів до умов навчання й ефективної організації навчально-виховного процесу в новому кліматичному, соціокультурному та іншомовному середовищі [10, 11].

Головною психологічною, медичною та соціально-економічною проблемою є розвиток станів дезадаптації студентів протягом професійного навчання. Ці стани несприятливо впливають на ефективність майбутньої професійної діяльності студентів медичних закладів вищої освіти. За даними різних джерел, розповсюдженість дезадаптивних розладів у студентській популяції коливається від 5,80 до 61,35 %. Саме такі стани й зумовлюють погіршення навчальної адаптації, зниження працездатності, погіршення академічної успішності і звичайно впливають на якість життя студентів [12, 13].

Важливим завданням сучасної медичної психології визначають ефективне вирішення питання дезадаптивних станів в умовах соціального стресу, оптимізацію надання кваліфікованої психопрофілактики та медико-психологічної допомоги таких хворобливих станів [14, 15].

За останні роки в Харківському національному медичному університеті значно збільшилась кількість іноземних студентів, що навчаються англійською мовою. Великий відсоток цих студентів – це представники африканських та азійських країн. Такий факт привів до підняття вимог не лише щодо рівня професійної та педагогічної підготовки викладачів, а й щодо їхнього володіння навичками міжкуль-

турної комунікації, що спирається на знання національної культури іноземних студентів, їхньої етнічної та соціальної психології.

Мета – вивчити феноменологію клінічних проявів станів психологічної дезадаптації іноземних студентів англійськомовної форми навчання.

Матеріал і методи

Дослідження виконано з дотриманням принципів біоетики й медичної деонтології. Проведено комплексне клініко-психологічне, клініко-анамнестичне та психодіагностичне обстеження 372 іноземних студентів англійськомовної форми навчання I–VI курсів Харківського національного медичного університету обох статей у середньому віці (19±3) роки. Усіх обстежених було розподілено на три групи за регіонами, із яких вони приїхали на навчання: I – 194 студенти з Індії; II – 96 студентів із країн Азії (араби Близького Сходу); III – 82 студенти з країн Африки (представники африкансько-негроїдної географічної раси).

Обстеження виконано із застосуванням шкали Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) та Госпітальної шкали тривоги й депресії (HADS).

Результати та їх обговорення

Як показали результати дослідження, високий рівень психологічної дезадаптації спостерігався у 2,1 % студентів I групи, 1,3 % студентів II групи та 2,9 % студентів III групи; виражений рівень – у 6,1; 11,5 та 12,6 % відповідно; помірний рівень дезадаптації – у 25,1 % студентів I групи, 26,2 % – II групи та 31,3 % студентів III групи; незначний рівень – у 31,5; 33,9 та 35,1 % студентів відповідно. У 35,2 % студентів I групи, 27,1 % студентів II групи та 18,1 % студентів III групи ознак психологічної дезадаптації не виявлено.

Дезадаптивні стани проявлялись надмірною й помірною тривогою, помірною депресією, підвищеною чутливістю до раніше нейтральних подразників, відсутністю бажання спілкуватися, втратою інтересу до навколишніх подій, конфліктами з оточуючими. Обстежені студенти висували скарги на неухважність, швидку розумову втому, зниження запам'ятовування необхідної інформації, підвищене відволікання уваги та її прикутість до неприємних переживань, особливо в період екзаменаційних сесій та здачі КРОКУ.

Домінуючими були тривожні прояви, які пов'язані з проблемами в адаптації до на-

вчальної діяльності в медичному університеті та звичайно складним навчальним матеріалом, браком часу для відпочинку, відсутністю взаєморозуміння з однолітками, тугою за родиною, недосконалістю механізмів психологічного захисту, непевністю у правильності обраного шляху та подальших перспективах.

Астенічна симптоматика в усіх обстежених виявлялася: загальною слабкістю, швидкою стомлюваністю, відчуттям нездужання, низькою продуктивністю розумової й фізичної праці, труднощами при зосередженні.

Особливістю дезадаптивних станів у студентів була їхня масивна соматизація, що характеризувалась поліморфними вегетовісцеральними розладами, серед яких домінували сухість у роті, тахікардія, задуха, приступи жару або ознобу, диспепсія, відчуття клубка в горлі, пітливість, холодні та вологі долоні, запаморочення, тремор, підвищення тону м'язів та міальгії.

За результатами психодіагностичного дослідження, маркерами станів дезадаптації в обстежених за шкалою Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) студентів є високі рівні тривоги (у 54,2 % обстежених I групи, 55,2 % – II та 56,1 % – III групи), депресії (у 31,5; 28,5 та 32,2 % відповідно) та соматизації (у 29,2 % обстежених I групи, 31,1 % – II та 32,2 % – III групи).

Список літератури

1. Нова стратегія розвитку медичної освіти в Україні: інтеграція досвіду лідерів галузі / М. М. Хаустов, Н. О. Гордієнко, В. В. Поручіков, О. В. Колотілов // Громадське здоров'я в Україні: проблеми та способи їх вирішення : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (до 95-річного ювілею з дня заснування кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я ХНМУ), м. Харків, 24 жовтня 2018 р. – Харків : ХНМУ, 2018. – С. 139–140.
2. *Вороненко Ю. В.* Актуальні проблеми розвитку системи підготовки іноземних громадян у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України / Ю. В. Вороненко, Ю. І. Фесун // Медична освіта. – 2002. – № 3. – С. 14–16.
3. Оптимізація підготовки іноземних спеціалістів-лікарів на медичних факультетах ХНМУ / Д. В. Кацапов, С. М. Потапов, О. В. Васильєва [та ін.] // Організація навчального процесу студентів з різними кваліфікаційними рівнями підготовки в ХНМУ : матеріали XLVII навчально-методичної конференції, Харків, 27 листопада 2013 р. – Харків, 2013. – С. 15–17.
4. К вопросу об оптимизации учебно-воспитательного процесса с иностранными студентами в украинских медицинских ВУЗах / Д. И. Маракшин, О. В. Васильева, В. М. Синайко [и др.] // Современное состояние, проблемы и перспективы медицинского образования : международная учебно-научно-практическая конференция (Бухара, Узбекистан, 12.04.18) : материалы конференции. – Бухара, 2018. – С. 71–75.
5. *Летік І. В.* Виховна робота з іноземними студентами як запорука формування творчої особистості майбутнього лікаря / І. В. Летік, О. В. Васильєва, С. М. Потапов // Наукові записки кафедри педагогіки. – 2014. – Вип. 37. – С. 189–196.

У обстежених студентів за Госпітальною шкалою тривоги й депресії (HADS) встановлено клінічні прояви тривоги (у 29,8 % обстежених I групи, 30,1 % – II та 29,9 % – III групи) і депресії (у 25,6; 24,9 та 25,1 % відповідно) та субклінічні прояви тривоги (у 52,1 % обстежених I групи, 53,4 % – II та 53,2 % – III групи) і депресії (у 31,6; 33,4 та 32,6 % відповідно).

Проаналізовано рівень нервово-психічного напруження у структурі дезадаптивних станів іноземних студентів та встановлено переважання у студентів I і II груп (у 37,2 та 37,4 % відповідно) інтенсивного (помірного) напруження та у студентів III групи (у 38,1 %) – екстенсивного (надмірного).

Завдяки аналізу вираженості проявів дезадаптивних станів нами виділено такі варіанти патопсихологічної симптоматики: астено-депресивний (у 23,1 % обстежених I групи, 15,8 % – II групи та 25,6 % обстежених III групи), гіперестезичний (у 29,9; 29,8 та 22,2 % обстежених відповідно), тривожний (у 25,5 % обстежених I групи, 18,9 % – II групи та 31,1 % обстежених III групи) та дисфоричний (у 21,5; 35,5 та 21,1 % відповідно).

Таким чином, нервово-психічне напруження найбільш сильно пов'язано з руховою активністю, емоційними проявами, працездатністю, при цьому значне функціональне навантаження відмічається у сфері пам'яті.

6. Актуальні питання формування мотивації до навчання у студентів Харківського національного медичного університету / В. О. Коробчанський, Ю. К. Резуненко, О. І. Герасименко [та ін.] // Медична освіта. – 2018. – № 4. – С. 141–144.

7. К проблеме адаптационного синдрома студентов младших курсов вузов III–IV уровней аккредитации / А. М. Кожина, М. В. Маркова, Е. Г. Гриневиц, Е. А. Зеленская // Архів психіатрії. – 2011. – Т. 17, № 4 (67). – С. 32–35.

8. Чабан О. С. Шляхи підвищення ефективності навчання студентів за спеціальністю «Медична психологія» / О. С. Чабан, О. О. Хаустова, Л. Є. Трачук // Медична психологія. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 3–8.

9. Лещина І. В. Скринінгова діагностика неспсихотичних психічних розладів у студентів-медиків / І. В. Лещина // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 131–135.

10. Пшук Н. Г. Роль психосоціальних чинників в генезі соціальної дезадаптації у студентської молоді / Н. Г. Пшук, Д. П. Слободянюк // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 2 (83). – С. 86–91.

11. Керівництво роботою іноземних студентів медичних ВНЗ в сучасних умовах навчання / В. А. Капустник, В. Д. Марковський, Д. В. Кацапов [та ін.] // Впровадження нових технологій за кредитно-модульної системи організації навчального процесу у ВМ(Ф)НЗ III–IV рівнів акредитації : Всеукраїнська навчально-наукова конференція, присвячена 55-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (26–27 квітня 2012 р.) : матеріали конференції. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – С. 77–78.

12. Зіставлення показників складання англійськомовними студентами ліцензійного іспиту «Крок 2» та державних іспитів як оптимальних критеріїв підготовки іноземних лікарів у медичних ВНЗ України / В. Д. Марковський, Д. В. Кацапов, О. В. Васильєва [та ін.] // Кредитно-модульна система організації навчального процесу у вищих медичних навчальних закладах України на новому етапі : Х ювілейна Всеукраїнська навчально-наукова конференція з міжнародною участю : матеріали конференції. – Тернопіль : ТДМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 209–212.

13. Kozhyna H. The phenomenon of psychological adaptation to the professional activities of doctors / H. Kozhyna, V. Mykhaylov, V. Vyun // European Psychiatry. The Journal of the European psychiatric association. – 2017. – Vol. 41. – P. 690–691.

14. Проблемність адаптації студентів-медиків / П. С. Малахов, Ю. О. Асєєва, В. В. Волинко, А. С. Харітонова // Медична психологія. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 3–5.

15. Медико-психологічний погляд на проблему адаптації англійськомовних студентів молодших курсів до навчальної діяльності / Г. М. Кожина, К. О. Зеленська, Л. М. Гайчук [та ін.] // Англійськомовне навчання в ХНМУ: сучасний стан, проблеми та перспективи : LI навчально-методична конференція, м. Харків, 31 січня 2018 р. : тези доповідей. – Харків : ХНМУ, 2018. – С. 54–56.

References

1. Khaustov M.M., Hordiienko N.O., Poruchikov V.V., Kolotilov O.V. (2018). Nova stratehiia rozvytku medychnoi osvity v Ukraini: intehratsiia dosvidu lideriv haluzi [A new strategy for the development of medical education in Ukraine: the integration of the experience of industry leaders]. Proceedings from *Hromadske zdorovia v Ukraini: problemy ta sposoby yikh vyrishennia : naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu (do 95-richnoho yuvileiu z dnia zasnuvannia kafedry hromadskoho zdorovia ta upravlinnia okhoronoiu zdorovia KhNMU)*. (Kharkiv, 24 zhovtnia 2018 roku) – *Public health in Ukraine: problems and ways to solve them: scientific-practical conference with international participation (to the 95th anniversary of the founding of the Department of Public Health and Health Management of KhNMU)*. (Kharkiv, October 24, 2018). (pp. 139–140). Kharkiv, KhNMU. Retrieved from <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/21858> [in Ukrainian].

2. Voronenko Yu.V., Fesun Yu.I. (2002). Aktualni problemy rozvytku systemy pidhotovky inozemnykh hromadian u vyshchykh medychnykh (farmatsevychnomu) navchalnykh zakladakh Ukrainy [Actual problems of development of the system of training of foreign citizens in higher medical (pharmaceutical) educational institutions of Ukraine]. *Medychna osvita – Medical Education*, № 3, pp. 14–16 [in Ukrainian].

3. Katsapov D.V., Potapov S.M., Vasylieva O.V., Baliuk O.H., Krainenko O.V., Oliinyk A.O. (2013). Optyimizatsiia pidhotovky inozemnykh spetsialistiv-likariv na medychnykh fakultetakh KhNMU [Optimization of training of foreign specialists-doctors at medical faculties of KhNMU]. Proceedings from *Orhanizatsiia navchalnoho protsesu studentiv z riznymy kvalifikatsiinymy rivniamy pidhotovky v KhNMU: XLVII navchalno-metodychna konferentsiia (Kharkiv, 27 lystopada 2013 roku) – Organization of the educational process of students with different qualification levels at KhNMU: XLVII educational and methodical conference* (Kharkiv, November 27, 2013). (pp. 15–17). Kharkiv: KhNMU. Retrieved from <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/4820> [in Ukrainian].
4. Marakushin D.I., Vasilyeva O.V., Sinaiko V.M., Oleinik A.A., Poluektova G.I., Oleinik M.A., Peshenko I.V. (2018). K voprosu ob optimizatsii uchebno-vospitatelnoho protsessa s inostrannymi studentami v ukrainskikh meditsinskikh vuzakh [To the question of optimization of a training and educational process with foreign students in ukrainian medical high schools]. *Sovremennoie sostoianniie, problemy i perspektivy meditsinskoho obrazovaniia: mezhdunarodnaia uchebno-nauchno-prakticheskaiia konferentsiia (Bukhara, Uzbekystan, 12.04.18) – Current Condition, Problems and Prospects of Medical Education: The international educational-scientific-practical conference (Bukhara, Uzbekistan, 04/12/18)*. (pp. 71–75). Bukhara. Retrieved from <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/19474/1/%D0%91%D1%83%D1%85%D0%B0%D1%80%D0%B012-04-2018.PDF> [in Russian].
5. Letik I., Vasylieva O., Potapov S. (2014). Vykhovna robota z inozemnymi studentamy yak zaporuka formuvannia tvorchoi osobystosti maibutnoho likaria [Educational (moral building) work with foreign students as a key to creative personality of future doctor formation]. *Naukovi zapysky kafedry pedahohiky – Scientific Notes of the Department of Pedagogy*, issue 37, pp. 189–196. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nzpk_2014_37_25 [in Ukrainian].
6. Korobchanskyi V.O., Rezunenکو Yu.K., Herasymenko O.I., Katelevska N.M., Bohachova O.S. (2018). Aktualni pytannia formuvannia motyvatsii do navchannia u studentiv Kharkivskoho natsionalnoho medychnoho universytetu [Actual questions of formation of study motivation in students of Kharkiv National Medical University]. *Medychna osvita – Medical Education*, № 4, pp. 141–144. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2018.4.9397 [in Ukrainian].
7. Kozhyna A.M., Markova M.V., Grinevich E.G., Zelenskaya E.A. (2011). K probleme adaptatsionnoho sindroma studentov mladshykh kursov VUZov III–IV urovnei akkreditatsii [The problem of the undergraduate students of universities III–IV accreditation levels]. *Arkhiv psykhiatrii – Archive of Psychiatry*, vol. 17, № 4 (67), pp. 32–35. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2011_17_4_9 [in Russian].
8. Chaban O.S., Khaustova O.O., Trachuk L.Ye. (2016). Shliakhy pidvyshchennia efektyvnosti navchannia studentiv za spetsialnistiu «Medychna psykholohiia» [Ways to improve the effectiveness of teaching medical students majoring in medical psychology]. *Medychna psykholohiia – Medical Psychology*, № 1, pp. 3–8. Retrieved from <http://www.mps.kh.ua/archive/2016/1/1> [in Ukrainian].
9. Leshchyna I.V. (2011). Skryninhova diahnozyka nepsykhotychnykh psykhychnykh rozladiv u studentiv-medykiv [Screening diagnosis of non-psychotic mental disorders in medical students]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems in Biology and Medicine*, vol. 1, № 2, pp. 131–135 [in Ukrainian].
10. Pshuk N.G., Slobodianiuk D.P. (2015). Rol psykosotsialnykh chynnykiv v genezi sotsialnoi dezadaptatsii u studentskoi molodi [Role of psychosocial factors in the genesis of social exclusion among student youth]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 23, issue 2 (83), pp. 86–91. Retrieved from <https://uvnnp.com.ua/upload/iblock/d3f/d3f5232d0c31aac7e5270f2bf509f1c9.pdf> [in Ukrainian].
11. Kapustnyk V.A., Markovskiy V.D., Katsapov D.V. et al. (2012). Kerivnytstvo robotoiu inozemnykh studentiv medychnykh VNZ v suchasnykh umovakh navchannia [Management of foreign students of medical universities in modern conditions of study]. Proceedings from *Vprovadzheniia novykh tekhnolohii za kredytno-modulnoi systemy orhanizatsii navchalnoho protsesu u VM(F)NZ III–IV rivniv akredytatsii: Vseukrainska navchalno-naukova konferentsiia, prysviachena 55-richchiu Ternopilskoho derzhavnoho medychnoho universytetu imeni I.Ya. Horbachevskoho MOZ Ukrainy (26–27 kvitnia 2012 r.) – Introduction of new technologies under the credit-modular system of organization of educational process*

in VM (F) NZ of III–IV levels of accreditation: All-Ukrainian educational-scientific conference dedicated to the 55th anniversary of I. Gorbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine April 26–27 2012). (pp. 77–78). Ternopil: TDMU [in Ukrainian].

12. Markovskiy V.D., Katsapov D.V., Vasylieva O.V. et al. (2013). Zistavleniia pokaznykiv skladannia anhlomovnykh studentamy litsenziinoho ispytu «Krok 2» ta derzhavnykh ispytiv yak optymalnykh kryteriiv pidhotovky inozemnykh likariv u medychnykh VNZ Ukrainy [Comparison of indicators of passing the license exam «Krok 2» by English-speaking students and state exams as optimal criteria for training foreign doctors in medical universities of Ukraine]. Proceedings from *Kredytno-modulna systema orhanizatsii navchalnoho protsesu u vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladakh Ukrainy na novomu etapi : X yuvileina Vseukrainska navchalno-naukova konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu – Credit-module system of organization of educational process in higher medical educational establishments of Ukraine at a new stage: 10th anniversary All-Ukrainian educational and scientific conference with international participation*. (Part 2). (pp. 209–212). Ternopil: TDMU [in Ukrainian].

13. Kozhyna H., Mykhaylov V., Vyun V. (2017). The phenomenon of psychological adaptation to the professional activities of doctors. *European Psychiatry. The Journal of the European Psychiatric Association*, vol. 41, pp. 690–691.

14. Malakhov P.S., Asieieva Yu.O., Volynko V.V., Kharitonova A.S. (2016). Problemnist adaptatsii studentiv-medykiv [Problems of adaptation of medical students]. *Medychna psykholohiia – Medical Psychology*, vol. 11, № 2, pp. 3–5. Retrieved from <http://www.mps.kh.ua/archive/2016/2/1> [in Ukrainian].

15. Kozhyna H.M., Zelenska K.O., Haichuk L.M., Khaustov M.M., Zelenska H.M. (2018). Medyko-psykholohichni pohliad na problemu adaptatsii anhlomovnykh studentiv molodshykh kursiv do navchalnoi diialnosti [Medico-psychological view on the problem of adaptation of English-speaking junior students to educational activities]. Proceedings from *Anhlomovne navchannia v KhNMU: suchasnyi stan, problemy ta perspektyvy materialy: LI navchalno-metodychna konferentsiia (m. Kharkiv, 31 sichnia 2018 r.) – English-language education at KhNMU: current state, problems and prospects: LI educational-methodical conference (Kharkiv, January 31, 2018)*. (pp. 54–56). Kharkiv: KhNMU [in Ukrainian].

О.В. Васильева

СПЕЦИФИКА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Інтерналізація вищого образования обусловлена глобалізацією сучасного світа. Качественная підготовка спеціалістів і доступність вищого образования побуждають іноземних громадян к обученію в учреждениях высшего образования Украины. Приоритетными задачами сучасной медичинської психології являються ефективне рішення питання особливостей проявлень і механізмів розвитку дезадаптивних состояний в условиях социального стресса, оптимізація оказання кваліфікованої медико-психологічної допомоги і психопрофілактики подібних болезненних состояний. С соблюдением принципів біоетики і медичинської деонтології проведено комплексне обстеження 372 іноземних студентів англоязычної форми обучения I–VI курсів Харківського національного медичинського університету обоих полов в среднем возрасте (19±3) года. Все обстеженні були розподілені на три групи в зависимости от регионов, из которых они приехали на учебу. Проаналізована вираженість проявлень дезадаптивних состояний. Виділені наступні варіанти патопсихологічної симптоматики: астено-депресивний (23,1 % обстежених I групи, 15,8 % – II групи і 25,6 % обстежених III групи), гіперестезичний (29,9; 29,8 і 22,2 % обстежених відповідно), тривожний (25,5 % обстежених I групи, 18,9 % – II групи і 31,1 % обстежених III групи) і дисфорический (21,5; 35,5 і 21,1 % відповідно). Пришли к выводу, что нервно-психическое напряжение наиболее сильно связано с двигательной активностью, работоспособностью, эмоциональными проявленіями, при этом больше всего функциональные нагрузки отмечаются в такой сфере, как память.

Ключевые слова: дезадаптація, англоязычні студенти, адаптація, вище образование.

O. V. Vasylieva

SPECIFICS OF PSYCHOLOGICAL MALADAPTATION OF INTERNATIONAL STUDENTS STUDYING IN ENGLISH

Internalization of higher education is conditioned by the globalization of the modern world. High-quality training of specialists and accessibility of higher education encourages foreign citizens to study in higher education institutions of Ukraine. The priority task of modern medical psychology is to effectively address the peculiarities of manifestations and mechanisms of development of maladaptive states in conditions of social stress, optimization of qualified medical and psychological care and psychoprophylaxis of such painful conditions. There was conducted a comprehensive survey of 372 international students studying in English at I–VI courses of Kharkiv National Medical University in compliance with the principles of bioethics and medical deontology. They were both sexes, with an average age of (19±3) years. All respondents were divided into three groups depending on the regions which they came to study from. Analysis of the severity of manifestations of maladaptive states allowed us to identify the following variants of pathopsychological symptoms. There are astheno-depressive (23.1 % of subjects group I, 15.8 % of subjects group II and 25.6 % of group III subjects), hyperesthetic (29.9 %; 29.8 % and 22.2 % of the surveyed respectively), anxious (25.5 % of examined in group I, 18.9 % of the surveyed group II and 31.1 % of the surveyed group III) and dysphoric (21.5 %; 35.5 % and 21.1 % respectively) pathopsychological symptoms. We came to conclusion that neuropsychological stress was been most strongly associated with motor activity, efficiency, emotional manifestations, with the greatest functional load were observed in such an area as memory.

Keywords: *maladaptation, English-speaking students, adaptation, higher education.*

Надійшла 09.12.20

Відомості про автора

Васильєва Оксана Василівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри фізіології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(050)739-96-40.

E-mail: oksana_vasylieva@i.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0285-8820>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.09>

УДК 616.891.6:616.895.4-085.851.11-054.73

К.О. Зеленська, Т.Ю. Красковська

Харківський національний медичний університет, Україна

БІОСУГЕСТИВНА ТЕРАПІЯ В СИСТЕМІ ЛІКУВАННЯ СТРЕС-АСОЦІЙОВАНИХ РОЗЛАДІВ У ВИМУШЕНО ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

Проведено комплексне обстеження 86 осіб, вимушено переміщених із зони АТО, хворих на стрес-асоційовані розлади, обох статей у віці 18–55 років. Основну групу (ОГ) становили 50 хворих, які крім стандартного лікування за клінічними протоколами отримували курс біосугестивної терапії, контрольну (КГ) – 36 хворих, які отримували стандартну терапію за клінічними протоколами. Установлено, що на тлі терапії у хворих ОГ відбувається більш виражене зниження показників тривоги та депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS). За клінічними шкалами тривоги і депресії Гамільтона були отримані дані щодо зниження симптомів тривоги та депресії з клінічно виражених значень до субклінічних протягом використання біосугестивної терапії в пацієнтів ОГ відносно показників за цими ж шкалами в пацієнтів КГ. Використання біосугестивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів із тривожними та тривожно-депресивними розладами справляє позитивний вплив на відчуття психологічного благополуччя, посилення почуття причетності й особистісної реалізованості, поліпшення міжособистісних відносин, відчуття підтримки від близьких і соціуму, що зі свого боку відбивається на загальному сприйнятті якості життя, а головне – знижуються основна симптоматика і рівень нервово-психічного напруження.

Ключові слова: стрес-асоційовані розлади, біосугестивна терапія, тривога, депресія.

Вступ

Будь-який стрес викликає спочатку активацію всіх систем і органів, що зі свого боку є станом адаптації організму на зовнішні чинники. Однак, якщо сила стресора або тривалість впливу стресора завеликі або ці дві ситуації виникають одночасно, відбувається дезадаптація організму. Якщо розглядати цю дезадаптацію з боку психічної діяльності, а як стрес ми маємо на увазі будь-яку психічну травму (переїзд, переселення, міграція, війна і т. п.), то в цьому випадку можуть з'являтися гостра реакція на стрес та розлади адаптації (найчастіше це пролонгована тривожно-депресивна реакція, змішана тривожно-депре-

сивна реакція). Ці стани прогнозовані, однак прояви та види втручань будуть різними [1–3].

У наш час багатьма дослідниками виокремлені особистісні предиктори, які спричиняють появу різноманітних психологічних і психічних порушень, що виникають у відповідь на стресовий вплив. До них відносять: особистісні особливості (надмірна тривожність, нігілізм, соціальна відчуженість, низька стресостійкість тощо); рівень стійкості та опірності захисних психологічних механізмів та неодмінно наявність стратегій протистояння стресовому впливу; відсутність / наявність соціальної підтримки та допомоги; оцінка людиною стресової події (негативна її оцінка та перебільшення

© К.О. Зеленська, Т.Ю. Красковська, 2020

небезпеки від її впливу можуть стати причиною розвитку більш значущого впливу на організм і стан психічного здоров'я [4, 5].

Найвпливовішим психосоціальним стресором в останні 6 років, що охоплює всі верстви сучасного українського суспільства, є війна та всі її наслідки від жертв до вимушеної міграції населення. Цей стресор негативно впливає на стан психічного здоров'я всього населення нашої країни, військовослужбовців, їхніх родичів та біженців, які вимушено лишилися місця постійного мешкання [6, 7].

За даними ВООЗ, 16,2 % населення світу страждають від наслідків війн, а ще 12,5 % мають травмованих війною родичів. Бойова психічна травма стає безпосередньою причиною розладів соціально психологічної адаптації у 80 % осіб, які постраждали від бойових дій, а у її віддаленому періоді (1 місяць або більше) часто спостерігаються різні тривожно-депресивні розлади [8, 9].

Проблеми у сфері психічного здоров'я та психосоціальні наслідки кризових травмуючих подій тісно пов'язані між собою, що зумовлює необхідність проведення профілактики розвитку психічних розладів та реабілітації осіб, які постраждали внаслідок бойових дій [10, 11].

Щодо методів лікування пацієнтів з психічними розладами цієї групи, то, звісно, застосовують лікування з використанням стандартних схем лікування, передбачених клінічними протоколами, а також використання комплексу стандартних методів і різних видів психотерапевтичних впливів. Одним із таких є біосугестивна терапія (БСТ), яка наразі є не дуже поширеним, однак дуже дієвим [12, 13].

Мета даного дослідження – провести оцінювання ефективності біосугестивної терапії в лікуванні стрес-асоційованих розладів у вимушено переміщених осіб.

Матеріал і методи

На базі КНП ХОР «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3» та ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» із дотриманням принципів біоетики й деонтології було проведено комплексне обстеження 86 осіб, вимушено переміщених із зони АТО, хворих на стрес-асоційовані розлади, обох статей у віці 18–55 років. У 42,5 % діагностовано гостру реакцію на стрес (F 43.0), у 35,2 % – пролонговану тривожно-депресивну реакцію

(F 43.21), у 22,3 % – змішану тривожно-депресивну реакцію (F 43.22).

Основну групу (ОГ) становили 50 хворих, які окрім стандартного лікування за клінічними протоколами отримували курс БСТ, контрольну (КГ) – 36 хворих, які отримували стандартну терапію за клінічними протоколами.

У роботі використані такі методи дослідження: клініко-психопатологічний, психометричний та психодіагностичний.

Метод БСТ (О. Стражний, 1996) є простим психотерапевтичним прийомом, спрямованим на позбавлення людини психічних розладів, відновлення психологічного комфорту і гарного самопочуття. Цей метод поєднує прийоми вербального й невербального навіювання у стані легкого трансу. Використання префікса біо-у назві каже про те, що застосовується не тільки сугестія, а й інші впливи: контакт долоні терапевта з клієнтом, певна постановка голосу, у ситуації групової терапії – індукція клієнта членами групи.

Метод БСТ використовували для пацієнтів ОГ в закритих групах із кількістю учасників не більше 6. Було проведено 8 сеансів із кратністю 1 сеанс через 1 добу.

Результати

За даними клініко-психопатологічного дослідження ми змогли виділити такі особливості психічних розладів в обстежених хворих: пригніченість настрою й афект туги (нудьга, зневіра, смуток, сум) (у 82,3 % обстежених), невмотивоване занепокоєння, тривога (у 81,1 %), внутрішнє напруження з неможливістю розслабитися (у 78,2 %), різні розлади сну (у 77,2 %), астеничний симптомокомплекс (у 46,9 %), різного роду страхи і нав'язливі спогади стресової ситуації (у 42,3 %), схильність до бурхливих афективних реакцій (у 33,2 %), втрата інтересу до колишніх занять (у 36,3 %), транзиторне зниження пам'яті (у 33,9 %), повна дисоціативна амнезія психотравмуючої ситуації (у 11,1 %).

Результати психодіагностичного дослідження свідчать про те, що в обстежених хворих до проведення комплексної терапії з використанням БСТ мали місце тяжка (у 45,8 % обстежених) і помірна (у 54,2 %) тривога та тяжка (у 43,8 %) і помірна (у 56,2 %) депресія за шкалою Гамільтона, клінічні прояви тривоги (у 38,9 %) і депресії (у 42,1 %) або субклінічні прояви тривоги (у 61,1 %) і депресії (у 57,8 %)

за лікарняною шкалою; помірний (у 63,8 % обстежених) та надмірний (у 32,4 %) рівні вираженості нервово-психічного напруження за шкалою Т.А. Немчина.

У процесі діагностики стратегій подолання конфліктних ситуацій (копінг-поведінки) виявлено, що для обстежених хворих до проведення терапії була характерна схильність долати негативні переживання шляхом суб'єктивного зниження її значущості та ступеня емоційної залученості до проблеми, цілеспрямованого зниження і стримування емоцій, особистих мотивів і ігнорування власних потреб, прагнення до приховування особистісних переживань від близьких.

Усі обстежені хворі отримували комплексну терапію згідно з клінічними протоколами, хворим ОГ у комплекс лікувальних заходів була включена БСТ (О. Стражний, 1996). Ефективність терапевтичної програми з використанням БСТ здійснювали у співставленні з традиційними заходами на підставі оцінювання динаміки клініко-психопатологічних і патопсихологічних особливостей хворих та якості їхнього життя.

Як свідчать отримані дані, на тлі терапії у хворих ОГ відбувається більш виражене зни-

ження показників тривоги та депресії за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS). За клінічними шкалами тривоги й депресії Гамільтона було отримано дані щодо зниження симптомів тривоги та депресії з клінічно виражених значень до субклінічних протягом використання БСТ у пацієнтів ОГ відносно показників за цими самими шкалами в пацієнтів КГ (рис. 1).

За шкалою нервово-психічного напруження в ОГ спостерігалась така динаміка: кількість пацієнтів, які набрали 30–50 балів, що відповідає слабкому нервово-психічному напруженню, була найбільшою в пацієнтів ОГ після лікування (52 %) і кількість пацієнтів, що набрали 71–90 балів, тобто мали надмірне нервово-психічне напруження в ОГ після БСТ, була найменшою (10 %). Щодо пацієнтів КГ після лікування, то значних змін за показниками шкали нервово-психічного напруження у їхній кількості не спостерігалось (табл. 1).

На тлі комплексного лікування з використанням БСТ в обстежених ОГ було виявлено позитивні зміни в копінг-стратегіях пацієнтів, що свідчило про збільшення можливості активного протистояння труднощам і стресоген-

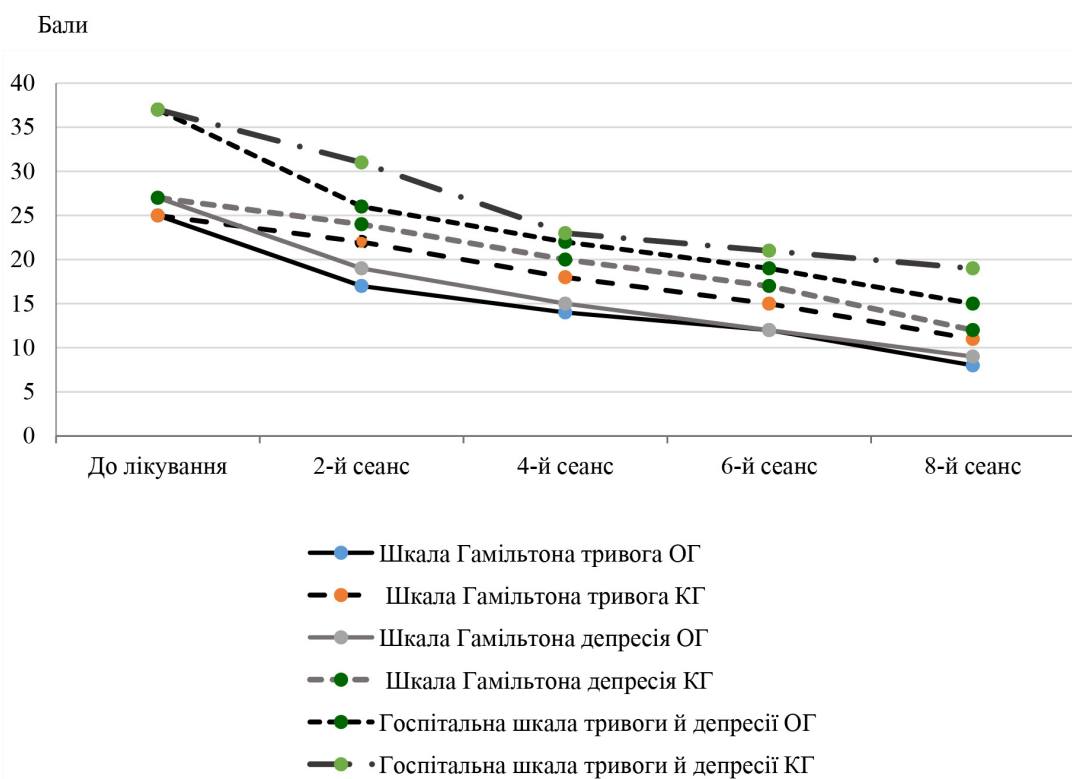


Рис. 1. Динаміка тривоги й депресії за основними психодіагностичними шкалами в пацієнтів основної і контрольної груп

Таблиця 1. Ступінь вираженості проявів нервово-психічного напруження в пацієнтів основної і контрольної груп до та після лікування

Ступінь НПН	ОГ				КГ			
	до терапії		після терапії		до терапії		після терапії	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабкий	16	32	26	52	12	33,3	13	36,1
Помірний	18	36	19	38	14	38,9	14	38,9
Надмірний	16	32	5	10	10	27,8	9	25

ним впливам завдяки застосуванню копінг-стратегій, направлених на вирішення проблем. У хворих КГ таких значних змін не було (табл. 2).

Після проведення БСТ показник якості життя в пацієнтів ОГ значно підвищився за всіма шкалами відносно показників хворих КГ (рис. 2). Так, поліпшення сприйняття фізичного стану в ОГ збільшилось на 31,2 %, у КГ –

Висновки

Використання біосугестивної терапії в комплексному лікуванні пацієнтів із тривожними та тривожно-депресивними розладами справляє позитивний вплив на відчуття психологічного благополуччя, посилення почуття причетності і особистісної реалізованості, поліпшення міжособистісних відносин, відчуття під-

Таблиця 2. Динаміка стрес-долаючої поведінки в обстежених хворих, %

Копінг-стратегії	КГ		ОГ	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
Уникнення	26,1	25,6	25,6	22,2
Вирішення проблем	18,9	33,3	19,5	86,2
Емоції	42,1	22,5	40,5	9,4

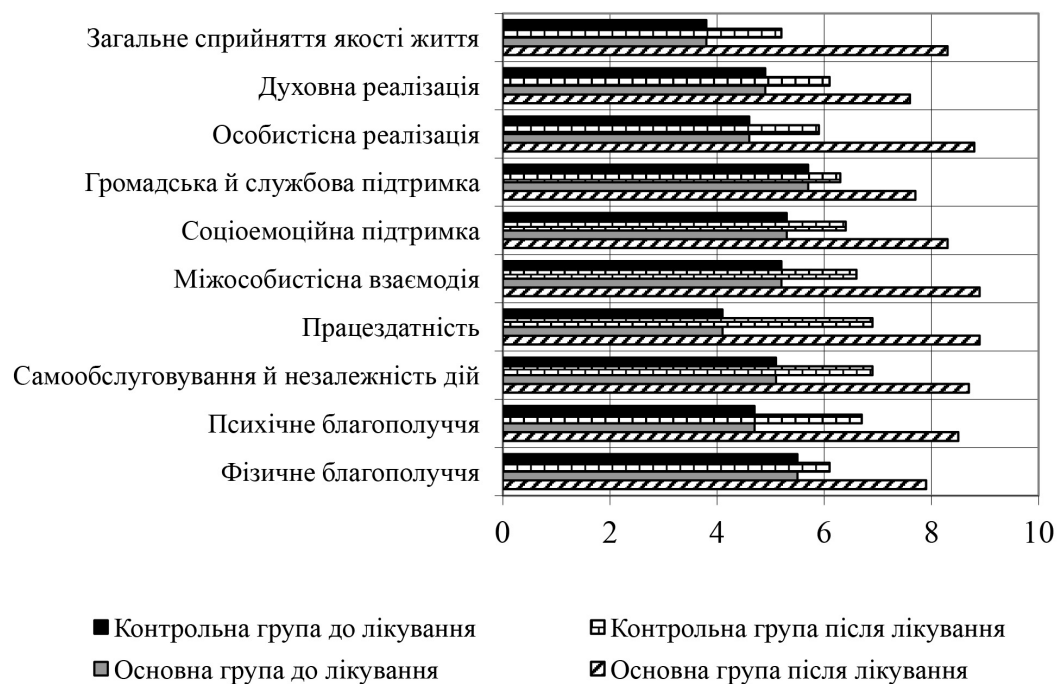


Рис. 2. Динаміка рівня якості життя у хворих на тлі біосугестивної терапії

на 18,2 %; відчуття незалежності дій покращилось на 61,3 і 39,5 % відповідно; задоволеність працездатністю – на 55,1 % в ОГ та на 31,3 % у КГ; відчуття духовної реалізації – на 68,2 і 18,1 % відповідно.

тримки від близьких і соціуму, що зі свого боку відбивається на загальному сприйнятті якості життя, а головне – знижуються основна симптоматика і рівень нервово-психічного напруження.

Список літератури

1. Волошин П. В. Стратегія охорони психічного здоров'я населення України: сучасні можливості та перешкоди / П. В. Волошин, Н. О. Марута // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 1 (82). – С. 5–11.
2. Скрипніков А. М. Специфіка соціальної підтримки та провини, тривоги і напруженості в сімейних стосунках у жінок, хворих на депресивні розлади різного генезу й вираженості психосоціальної дезадаптації / А. М. Скрипніков, Р. І. Ісаков // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2019. – № 32. – Р. 13–21.
3. Mellbye A. Seafarers' depression and suicide / A. Mellbye, T. Carter // International Maritime Health. – 2017. – Vol. 68, № 2. – Р. 108–114.
4. Ісаков Р. І. Порівняльний аналіз вираженості психосоціальної дезадаптації й афективної симптоматики у жінок, хворих на депресивні розлади різного генезу / Р. І. Ісаков // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 3 (96). – С. 20–26.
5. Герасименко Л. О. Терапія, реабілітація та профілактика психосоціальної дезадаптації у жінок із розладами адаптації / Л. О. Герасименко // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, вип. 2 (91). – С. 38–39.
6. Будьонний П. В. Особливості суїцидальної поведінки осіб, які мешкають у депресивному промисловому регіоні м. Лисичанськ (2006–2013 рр.) / П. В. Волошин // Архів психіатрії. – 2016. – Т. 22, № 3 (86). – С. 28–32.
7. Вербицкий Е. Ю. Гендерные особенности распространенности и клинико-психопатологические проявления нозологических форм непсихотических психических, связанных со стрессом расстройств у вынужденных переселенцев из зоны антитеррористической операции в Луганской области / Е. Ю. Вербицкий // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 323–328.
8. Психоневрологічна допомога постраждалим внаслідок військових дій на сході України / К. М. Логановський, О. К. Напреєнко, Н. А. Зданевич [та ін.] // Психічне здоров'я. – 2017. – № 1–2 (50–51). – С. 28–35.
9. Ощепкова В. С. Особенности социально-психологической адаптации вынужденных мигрантов из Украины [Электронный ресурс] / В. С. Ощепкова // Гуманитарные научные исследования. – 2017. – № 12 (76). – Режим доступа к журн. : <https://human.snauka.ru/2017/12/24633>.
10. Марута Н. О. Структура психопатологічних проявів у внутрішньо переміщених осіб / Н. О. Марута, Т. В. Панько, Г. Ю. Каленська // Український вісник психоневрології. – 2019. – Т. 27, вип. 2 (99). – С. 33–37.
11. Марута Н. О. Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання / Н. О. Марута, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 21–28.
12. Соціально-стресові розлади (клініка, діагностика, профілактика) : [колективна монографія / за ред. професора П. В. Волошина, професора Н. О. Марути]. – Харків : Видавець Строков Д. В., 2016. – 335 с.
13. Друзь О. В. Напрямок медико-психологічної профілактики постстресових психічних розладів у учасників локальних бойових дій / О. В. Друзь, І. О. Черненко // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, вип. 1 (90). – С. 45–48.

References

1. Voloshyn P.V., Maruta N.O. (2015). Stratehiia okhorony psykhychnoho zdorovia naseleennia Ukrainy: suchasni mozhlyvosti ta pereshkody [The Strategy of Mental Health Care of the population of Ukraine: contemporary opportunities and obstacles]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 23, issue 1 (82), pp. 5–11. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2015_23_1_3 [in Ukrainian].
2. Skrypnikov A.M., Isakov R.I. (2019). Spetsyfyka sotsialnoi pidtrymky ta provyny, tryvohy i napruzhenosti v simeinykh stosunkakh u zhinok, khvorykh na depresyvni rozlady riznogo henezu y

vyrazhenosti psykhosotsialnoi dezadaptatsii [Specific of social support and guilt, anxiety and stress in family relations in women with depressive disorders of different genesis and psychosocial maladaptation]. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, № 32, pp. 13–21. Retrieved from http://elib.umsa.edu.ua/jspui/bitstream/umsa/11449/1/Specific_of_social_support_and_guilt_anxiety_and_stress_in_family_relations.pdf [in Ukrainian].

3. Mellbye A., Carter T. (2017). Seafarers' depression and suicide. *International Maritime Health*, vol. 68, № 2, pp. 108–114. DOI: 10.5603/IMH.2017.0020, PMID: 28660614.

4. Isakov R.I. (2018). Porivnialnyi analiz vyrazhenosti psykhosotsialnoi dezadaptatsii y afektyvnoi symptomatyky u zhinok, khvorykh na depresyvni rozlady riznoho genezu [Comparative analysis of psychosocial disadaptation and efficient symptomatics in women with depressive disorders of different geneses]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 26, issue 3 (96), pp. 20–26. Retrieved from <https://uvnnp.com.ua/arkhiv-nomeriv/2018/tom-26-vipusk-3-96/por-vnyalnyi-anal-z-virazhenost-psikhosots-alno-dezadaptats-y-afektivno-simptomatiki-u-zh-nok-khvori> [in Ukrainian].

5. Herasymenko L.O. (2017). Terapiia, reabilitatsiia ta profilaktyka psykhosotsialnoi dezadaptatsii u zhinok iz rozladamy adaptatsii [Therapy, rehabilitation and prevention of psychosocial maladjustment in women with adjustment disorders]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 25, issue 2 (91), pp. 38–39. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_2_11 [in Ukrainian].

6. Budonnyi P.V. (2016). Osoblyvosti suitsydalnoi povedinky osib, yaki meshkaiut u depresyvnomu promyslovomu rehioni m. Lysychansk (2006–2013 rr.) [Features of suicidal behavior of persons living in a depressed industrial region Lisichansk (2006–2013)]. *Arkhiv psykhiatrii – Archives of Psychiatry*, vol. 22, № 3 (86), pp. 28–32. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2016_22_3_7 [in Ukrainian].

7. Verbitskiy E. (2016). Hendernyie osobennosti rasprostranennosti i kliniko-psikhopatolohicheskiie proiavlennia nozologicheskikh form nepsikhoticheskikh psikhicheskikh, svyazannykh so stressom rasstroistv u vyzhdenykh pereselentsev iz zony antiterroristicheskoi operatsii v Luhanskoii oblasti [Gender features of prevalence and clinical psychopathology of nosological forms of non-psychotic mental disorders among internally displaced persons from anti-terrorist operation area in the Lugansk region]. *Psikhiatriia, psikhoterapiia i klinicheskaia psikhologhiia – Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*, vol. 7, № 3, pp. 323–328. Retrieved from <https://psihea.recipe.by/en/?editions=2016-tom-7-n-3> [in Russian].

8. Lohanovskiy K.M., Naprieienko O.K., Zdanevych N.A., Lohanovska T.K., Naprieienko N.Yu., Hresko M.V. (2017). Psykhonevrolohichna dopomoha postrazhdalym vnaslidok viiskovykh dii na skhodi Ukrainy [Psychoneurological medical care for victims of military conflict in eastern Ukraine]. *Psykhichne zdorovia – Mental Health*, № 1–2 (50–51), pp. 28–35. Retrieved from https://nmapo.edu.ua/zagruzka/GPZ2017_1-2.pdf [in Ukrainian].

9. Oshchepkova V.S. (2017). Osobennosti sotsialno-psikhologicheskoi adaptatsii vyzhdenykh mihrantov iz Ukrainy [Features of the social and psychological adaptation of forced migrants from Ukraine]. *Humanitarnyye nauchnyie issledovaniia – Humanities Research*, № 12 (76). Retrieved from <https://human.snauka.ru/2017/12/24633> [in Russian].

10. Maruta N.O., Panko T.V., Kalenska H.Yu. (2019). Struktura psykhopatolohichnykh proiaviv u vnutrishno peremishchenykh osib [The structure of psychopathological manifestations in internally displaced persons]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 27, issue 2 (99), pp. 33–37. DOI: 10.36927/2079-0325-V27-is2-2019-8 [in Ukrainian].

11. Maruta N.O., Markova M.V. (2015). Informatsiino-psikhologichna viina yak novyi vyklyk suchasnosti: stan problemy ta napriamky yii podolannia [The information in psychological war as a new challenge of our time: state of the problem and directions of its overcoming]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 23, issue 3 (84), pp. 21–28. Retrieved from <https://uvnnp.com.ua/arkhiv-nomeriv/2015/tom-23-vipusk-3-84/nformats-yno-psikholog-chna-v-yna-yak-noviy-viklik-suchasnost-stan-problemi-ta-napryamki-podolannya> [in Ukrainian].

12. Voloshyn P.V., Maruta N.O. (2016). Sotsialno-stresovi rozlady (klinika, diahnozyka, profilaktyka): kolektyvna monohrafiia [Social stress disorders (clinic, diagnosis, prevention): a collective monograph]. Kharkiv: Vydavets Stokov D.V., 335 p. [in Ukrainian].

13. Druz O.V., Chernenko I.O. (2017). Napriamky medyko-psykholohichnoi profilaktyky poststresovykh psykhiichnykh rozladiv u uchasykiv lokalnykh boiovykh dii [Directions of medical and psychological prevention of post-stress mental disorders in participants of local hostilities]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 25, issue 1 (90), pp. 45–48. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_11 [in Ukrainian].

Е.А. Зеленская, Т.Ю. Красковская

БИОСУГГЕСТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В СИСТЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫХ РАССТРОЙСТВ У ВЫНУЖДЕННО ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ

Проведено комплексное обследование 86 человек, вынужденно перемещенных из зоны АТО, больных стресс-ассоциированными расстройствами, обоих полов в возрасте 18–55 лет. Основную группу (ОГ) составили 50 больных, которые кроме стандартного лечения по клиническим протоколам получали курс биосуггестивной терапии, контрольную (КГ) – 36 больных, получавших стандартную терапию по клиническим протоколам. Установлено, что на фоне терапии у больных основной группы происходит более выраженное снижение показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). По клиническим шкалам тревоги и депрессии Гамильтона были получены данные, касающиеся снижения симптомов тревоги и депрессии с клинически выраженных значений до субклинических на протяжении использования биосуггестивной терапии у пациентов ОГ относительно показателей по этим же шкалам у пациентов КГ. Использование биосуггестивной терапии в комплексном лечении пациентов с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами оказывает положительное влияние на ощущение психологического благополучия, усиление чувства сопричастности и личной реализуемости, улучшение межличностных отношений, ощущение поддержки от близких и социума, что, в свою очередь, отражается на общем восприятии качества жизни, а главное – снижаются основная симптоматика и уровень нервно-психического напряжения.

Ключевые слова: стресс-ассоциированные расстройства, биосуггестивная терапия, тревога, депрессия.

К.О. Zelenska, T.Yu. Kraskovska

BIOSUGGESTIVE THERAPY IN THE TREATMENT SYSTEM OF STRESS-RELATED DISORDERS IN INTERNALLY DISPLACED PERSONS

A comprehensive examination of 86 internally displaced persons from Anti-Terrorist Operation zone with stress-related disorders was conducted. Patients were both sexes, aged 18–55 years. The main group (MG) consisted of 50 patients who in addition to standard treatment according to clinical protocols received a course of biosuggestive therapy, control group (CG) consisted of 36 patients who received standard therapy according to clinical protocols. According to the study data obtained during on the background of therapy in patients of the main group there was a more pronounced decrease in anxiety and depression on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Hamilton Depression and Anxiety Scales (HDRS, HAM-A). The clinical data were received about reduction of symptoms of anxiety and depression from clinically expressed values to subclinical during use of biosuggestive therapy at patients of the MG, in comparison with scores by the same scales at patients of CG. The use of biosuggestive therapy in the complex treatment of patients with anxiety and mixed anxiety-depressive disorders has a positive effect on the feeling of psychological well-being, strengthening the sense of belonging and personal realization, improving interpersonal relationships, feeling of support from relatives and society, which affects the overall perception of quality of life, and most importantly reduces main symptoms and level of mental stress.

Keywords: stress-related disorders, biosuggestive therapy, anxiety, depression.

Надійшла 12.12.20

Відомості про авторів

Зеленська Катерина Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(050)632-47-11.

E-mail: zelenskaya135@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9190-8211>.

Красковська Тетяна Юріївна – аспірант кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(050)906-86-54.

E-mail: kraskovskaya2014@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2810-5472>.

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.89.04.10>
УДК 616.891/.895-085.851-057.36(477.54)

О.Б. Платинюк

Харківський національний медичний університет, Україна

ФЕНОМЕНОЛОГІЯ НЕПСИХОТИЧНИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ В УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ, ЯКІ ОДЕРЖАЛИ ПОРАНЕННЯ

За даними ООН, жертвами збройного конфлікту в Україні стали 6 764 особи (включно з цивільним населенням), поранення отримали 16 877 осіб, а кількість тимчасово переміщених осіб перевищила 2,3 млн. Станом на 1 січня 2020 року в Україні нараховується 459 655 учасників бойових дій. У зв'язку з викликами сьогодення неспсихотичні психічні розлади є серйозною проблемою загальної і особливо військової психіатрії. Обстежено 115 військовослужбовців ЗСУ, які брали безпосередню участь у бойових діях у зоні АТО. Усіх обстежених було розподілено на дві групи. В основну групу ввійшли 60 комбатантів, які одержали поранення та мали неспсихотичні психічні розлади, у групу порівняння – 55 комбатантів із неспсихотичними психічними розладами, які не мали поранень. Установлено, що у структурі неспсихотичних психічних розладів в обстежених хворих спостерігались тяжкий рівень депресії (у 89,1 та 79,2 %) та тривоги (у 95,6 та 94,4 %) за шкалою Гамільтона, субклінічні прояви депресії (у 56,8 та 49,9 %) та клінічні прояви тривоги (у 69,8 та 66,5 %) за госпітальною шкалою. Феноменологічна структура неспсихотичних психічних розладів в учасників бойових дій, які одержали поранення, представлена переважанням депресивного, тривожного, астеничного та психосоматичного синдромокомплексів.

Ключові слова: поранення, неспсихотичні психічні розлади, комбатанти, стрес.

Вступ

Сьогодні в Україні відмічається збільшення зустрічальності психічної патології, зумовленої впливом соціально-стресових факторів. Збільшення частоти зустрічальності цих психічних розладів пов'язано з напруженою і нестабільною соціально-політичною, економічною та психологічною ситуацією, яка спричинює формування психоемоційного перенапруження й розвитку різних порушень, основу яких становлять неспсихотичні психічні розлади [1, 2].

За даними ООН, жертвами збройного конфлікту в Україні стали 6 764 особи (включно з цивільним населенням), поранення отримали 16 877 осіб, а кількість тимчасово переміще-

них осіб перевищила 2,3 млн. Станом на 1 січня 2020 року в Україні налічується 459 655 учасників бойових дій. У зв'язку з викликами сьогодення неспсихотичні психічні розлади є серйозною проблемою загальної і особливо військової психіатрії. Дані щодо їхньої поширеності серед військовослужбовців та ветеранів війн широко різняться, але безперечним залишається той факт, що перебування в зоні військових дій безпосередньо пов'язано з підвищенням ризику розвитку неспсихотичних психічних розладів в 1,5–3,0 рази в осіб даного контингенту [3–5].

Діагностика, лікування та реабілітація військовослужбовців із неспсихотичними пси-

хічними розладами, безумовно, є однією з важливих медичних і соціальних проблем сучасного суспільства. Ця важливість викликана зокрема й тим, що неспсихотичні психічні розлади не тільки призводять до страждання комбатанта, але й перешкоджають його особистому й соціальному функціонуванню та має великий вплив на військову готовність і досягнення військових цілей під час бойових дій [6–8].

За аналізу сучасної літератури, присвяченої дослідженню впливу екстремальних психотравмуючих факторів на психіку людини, показано, що далеко не в усіх тих, хто зазнає травматичного впливу, розвиваються постстресові психічні розлади. Це вказує на те, що існують окремі позастресові фактори підвищеного ризику розвитку неспсихотичних психічних розладів. Розуміння таких факторів ризику, зокрема в учасників бойових дій, які отримали поранення, може допомогти клініцистам забезпечити необхідне лікування та розробити специфічні психопрофілактичні заходи [9–11].

Викладене визначило актуальність нашої роботи, **мета** якої полягає в комплексному вивченні феноменології неспсихотичних психічних розладів в учасників бойових дій, котрі отримали поранення.

Об'єкт і методи

На базі Військово-медичного центру Північного регіону (м. Харків) обстежено 115 військовослужбовців ЗСУ, які брали безпосередню участь у бойових діях у зоні АТО. Усіх обстежених було розподілено на дві групи. В основну групу ввійшли 60 комбатантів, які одержали поранення та мали неспсихотичні психічні розлади, у групу порівняння – 55 комбатантів із неспсихотичними психічними розладами, які не мали поранень. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики й деонтології.

Було використано клініко-психопатологічний, психодіагностичний та анамнестичний методи дослідження.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження, клінічна структура неспсихотичних психічних розладів в обстежених комбатантів була представлена депресивним (у 32,2 % обстежених основної групи та 28,2 % – групи порівняння), тривожним (у 31,8 і 35,9 % відповідно), дисфоричним (у 9,5 і 15,1 % відповідно), астеничним (у 15,6 і 13,4 %) та психосоматичним (у 10,9 і 7,4 %) синдромокомплексами.

Депресивний симптомокомплекс був здебільшого представлений зниженим настроєм (у 91,9 % обстежених основної групи та 90,8 % – групи порівняння), тугою (у 89,2 і 91,1 %), смутком (у 75,4 і 69,8 %), зниженням працездатності й активності (у 51,2 та 58,2 %), пригніченістю (у 61,1 і 58,6 %), почуттям власної провини перед загиблими (у 39,8 і 41,1 %), безпорадністю що-небудь змінити (у 29,8 і 26,2 %), психомоторною загальмованістю (у 56,8 та 57,5 %), андедонією (у 49,2 і 32,8 % обстежених відповідно) та іпохондричними проявами (у 39,8 і 29,5 % обстежених відповідно).

Тривожний симптомокомплекс характеризувався відчуттям тривоги (у 96,7 % обстежених основної групи та 99,5 % – групи порівняння), внутрішнім дискомфортом (у 85,6 і 71,6 %), підвищеним рівнем пильнування (у 81,6 і 65,3 %), нападами паніки (у 56,2 і 62,1 %), почуттям небезпеки (у 61,7 і 71,1 %) та невмотивованими побоюваннями і страхами (у 59,38 і 61,9 % обстежених відповідно).

Дисфоричному симптомокомплексу були притаманні нестриманість афекту (у 59,6 % хворих основної групи та 69,2 % – групи порівняння), гнівливості (у 65,8 та 49,7 %), схильності до частих суперечок (у 39,5 та 36,9 %), перебільшене реагування на звичайні стимули (у 41,1 та 38,4 %) та невербальна агресивна поведінка (у 62,8 та 71,1 %).

Астеничний синдромокомплекс проявлявся підвищеною фізичною та психічною втомою (у 91,1 % хворих основної групи та 92,2 % – групи порівняння), пасивністю (у 42,5 і 35,8 %), роздратованістю (у 39,5 і 31,6 %), гіперестезіями, найчастіше у процесі засинання (у 45,9 і 35,8 %).

Психосоматичний синдромокомплекс характеризувався емоційною лабільністю (у 39,8 % хворих основної групи та 41,1 % – групи порівняння), соматичними м'язовими симптомами (у 35,6 і 41,1 %), концентрацією уваги на стані соматичного неблагополуччя (у 41,1 і 32,2 % обстежених відповідно).

Облігатними для всіх хворих були порушення циклу сон–неспанья, вегетативні пароксизми, нав'язливі спогади психотравмуючих подій, зниження апетиту, прагнення до вживання психостимулюючих (кава, міцний чай або енергетичні напої) і алкогольних напоїв, уникнення перегляду телепрограм із новинами.

Обстеженим хворим основної групи були притаманні більш високі показники за шкала-

ми SCL-90R: ворожість (у 61,8 % обстежених основної групи та 41,2 % – групи порівняння), паранояльність (у 32,8 і 25,6 %), депресія (у 72,2 і 65,2 %), тривожність (у 89,15 і 72,2 %), соматизація (у 75,6 і 46,2 %), фобічна тривожність (у 45,5 і 39,1 %), obsесивність–компульсивність (у 56,8 і 43,2 %), міжособистісна сенситивність (у 57,4 і 41,6 %), загальна тяжкість психопатології (у 58,5 і 44,1 % обстежених відповідно).

Прояви посттравматичних стресових розладів за військовим варіантом Міссісіпської шкали перевищували нормативні величини для обстежених обох груп, але в комбатантів основної групи були більш вираженими симптоми уникнення (у 71,1 % обстежених основної групи та 56,8 % – групи порівняння), вторгнення (у 81,2 і 66,2 %) та гіперактивності (у 69,2 і 41,4 %).

У структурі неспіхотичних психічних розладів в обстежених хворих спостерігались тяжкий рівень депресії (у 89,1 і 79,2 %) та три-

воги (у 95,6 і 94,4 %) за шкалою Гамільтона, субклінічні прояви депресії (у 56,8 і 49,9 %) та клінічні прояви тривоги (у 69,8 і 66,5 %) за госпітальною шкалою.

Висновки

1. Феноменологічна структура неспіхотичних психічних розладів в учасників бойових дій, які отримали поранення, представлена переважанням депресивного, тривожного, астеничного та психосоматичного синдромокомплексів.

2. Учасникам бойових дій, які мали поранення, притаманні високі показники за такими шкалами SCL-90R: ворожості, паранояльності, депресії, тривожності, соматизації, obsесивності–компульсивності та міжособистісної сенситивності; симптоми уникнення, вторгнення та гіперактивності за військовим варіантом Міссісіпської шкали; тяжкий рівень депресії та тривоги за шкалою Гамільтона, субклінічні прояви депресії та клінічні прояви тривоги за госпітальною шкалою.

Список літератури

1. *Марута Н. А.* Принципи реабілітації воєннослужащих с различными вариантами посттравматического стрессового расстройства / Н. А. Марута, В. И. Заворотный // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 3 (96). – С. 33–38.
2. Охорона психічного здоров'я в умовах війни : у 2 т. / [пер. з англ. Тетяна Семигіна, Ірина Павленко, Євгенія Овсяннікова та ін.]. – К. : Наш формат, 2017. – Т. 1. – 2017. – 579 с.
3. Сучасна модель формування постстресових розладів в учасників бойових дій / Г. М. Кожина, О. В. Друзь, К. О. Зеленська, І. А. Черненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2020. – № 1 (86). – С. 39–45.
4. Вказівки щодо збереження психічного здоров'я військовослужбовців в зоні застосування військ (сил) та під час відновлення боєздатності військових частин (підрозділів) / [Верба А. В., Барбазюк О. А., Швець А. В. та ін.]; під заг. ред. головного психіатра МО України, доктора медичних наук О. В. Друзя, головного психіатра МВС України, доктора медичних наук В. С. Гічуна. – К., 2017. – 102 с.
5. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 178-2019. Метод психосоціальної реабілітації стану військовослужбовців – учасників бойових дій з травматичними ушкодженнями магістральних судин кінцівок, що ускладнилися розладами адаптації / Г. М. Кожина, І. М. Стрельникова, К. О. Зеленська та ін. – К., 2019. – 4 с.
6. Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах : методичні рекомендації / [П. В. Волошин, Н. О. Марута, Л. Ф. Шестопалова та ін.]. – Харків, 2014. – 79 с.
7. *Заворотный В. И.* Диагностические предикторы и критерии различных вариантов посттравматического стрессового расстройства у военнослужащих Вооруженных Сил Украины, участвовавших в боевых действиях на Востоке Украины / В. И. Заворотный // Український вісник психоневрології. – 2018. – Т. 26, вип. 2 (95). – С. 43–47.
8. *Друзь О. В.* Напрямки медико-психологічної профілактики постстресових психічних розладів у учасників локальних бойових дій / О. В. Друзь, І. О. Черненко // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25, вип. 1 (90). – С. 45–48.
9. *Марута Н. О.* Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання / Н. О. Марута, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 21–28.

10. Соціально-стресові розлади (клініка, діагностика, профілактика) : [колективна монографія / за ред. професора П. В. Волошина, професора Н. О. Марути]. – Харків : Видавець Строчков Д. В., 2016. – 335 с.

11. Взаимосвязь между употреблением алкоголя и психическими расстройствами у участников антитеррористической операции / И. В. Линский, А. И. Минко, А. В. Бараненко [и др.] // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 78–86.

References

1. Maruta N.A., Zavorotnyi V.I. (2018). Printsipy reabilitatsii voennosluzhashchikh s razlichnymi variantami posttravmaticheskoho stressovoho rasstroistva [Rehabilitation principles for military personnel with different types of post-traumatic stress disorder]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 26, issue 3 (96), pp. 33–38 [in Russian].

2. Okhorona psykhichnoho zdorovia v umovakh viiny [Mental health care in war]. (2017). (T. Semyhina, I. Pavlenko, Ye. Ovsianikova et al., Trans.). (Vols. 1–2; Vol. 1). Kyiv: Nash format, 579 p. [in Ukrainian].

3. Kozhyna H.M., Druz O.V., Zelenska K.O., Chernenko I.A. (2020). Suchasna model formuvannia poststresovykh rozladiv v uchasnykh boiovykh dii [Modern model of formation for post-stress disorders among military service members and veterans]. *Medytsyna siodni i zavtra – Medicine Today and Tomorrow*, № 1 (86), pp. 39–45. DOI: 10.35339/msz.2020.86.01.05 [in Ukrainian].

4. Verba A.V., Barbaziuk O.A., Shvets A.V. et al. (2017). *Vkazivky shchodo zberezhennia psykhichnoho zdorovia viiskovosluzhbovtiv v zoni zastosuvannia viisk (syl) ta pid chas vidnovlennia boiezdatnosti viiskovykh chastyn (pidrozdiliv)* [Guidelines for maintaining the mental health of servicemen in the area of application of troops (forces) and during the restoration of combat capability of military units (units)]. O.V. Druz, V.S. Hichun (Ed.). Kyiv, 102 p. [in Ukrainian].

5. Kozhyna H.M., Strelnikova I.M., Zelenska K.O., Koshchii V.O., Markova M.V. (2019). *Informatsiyni lyst pro novovvedennia v systemi okhorony zdorovia № 178-2019. Metod psykosotsialnoi reabilitatsii stanu viiskovosluzhbovtiv – uchasnykh boiovykh dii z travmatychnymy uskodzhenniamy mahistralnykh sudyn kintsivok, shcho uskladnylysia rozladamy adaptatsii* [Information letter on innovations in the health care system № 178-2019. Method of psychosocial rehabilitation of servicemen, who are participants in hostilities with traumatic injuries of the main vessels of the extremities, complicated by adaptation disorders]. Kyiv, 4 p. [in Ukrainian].

6. Voloshyn P.V., Maruta N.O., Shestopalova L.F. et al. (2014). *Diahnostyka, terapiia ta profilaktyka medyko-psykholohichnykh naslidkiv boiovykh dii v suchasnykh umovakh: metodychni rekomendatsii* [Diagnosis, therapy and prevention of medical and psychological consequences of hostilities in modern conditions: guidelines]. Kharkiv, 79 p. [in Ukrainian].

7. Zavorotnyi V.I. (2018). Diahnosticheskiie prediktory i kriterii razlichnykh variantov posttravmaticheskoho stressovoho rasstroistva u voennosluzhashchikh Vooruzhennykh Sil Ukrainu, uchastvovavshykh v boiovykh deistviakh na Vostoke Ukrainy [Diagnostic predictors and criteria for various variants of post-traumatic stress disorder in servicemen of the Armed Forces of Ukraine who participated in hostilities in eastern Ukraine]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 26, issue 2 (95), pp. 43–47 [in Russian].

8. Druz O.V., Chernenko I.O. (2017). Napriamky medyko-psykholohichnoi profilaktyky poststresovykh psykhichnykh rozladiv u uchasnykh lokalnykh boiovykh dii [Directions of medical and psychological prevention of post-stress mental disorders in participants of local hostilities]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 25, issue 1 (90), pp. 45–48 [in Ukrainian].

9. Maruta N.O., Markova M.V. (2015). Informatsiino-psykholohichna viina yak novyi vyklyk suchasnosti: stan problemy ta napriamky yii podolannia [Information and psychological warfare as a new challenge of modernity: the state of the problem and directions for overcoming it]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 23, issue 3 (84), pp. 21–28 [in Ukrainian].

10. Voloshyn P.V., Maruta N.O. (2016). *Sotsialno-stresovi rozlady (klinika, diahnostyka, profilaktyka): kolektyvna monografiia [Social stress disorders (clinic, diagnosis, prevention): a collective monograph]*. Kharkiv: Vydavets Stokov D.V., 335 p. [in Ukrainian].

11. Linskii I.V., Minko A.I., Baranenko A.V., Ovcharenko A.N., Hrinevich H.Ye., Linev N.A. et al. (2019). Vzaimosviaz mezhd u potrebleni em alkoholia i psikhicheskimi rasstroistvami u uchastnikov antiterroristicheskoi operatsii [The relationship between alcohol use and mental illness in anti-terrorist operations]. *Psikhiatriia, psikhoterapiia i klinicheskai a psikhologii a – Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*, vol. 10, № 1, pp. 78–86 [in Russian].

О.Б. Платынюк

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У УЧАСТНИКОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ, КОТОРЫЕ ПОЛУЧИЛИ РАНЕНИЯ

По данным ООН, жертвами вооруженного конфликта в Украине стали 6 764 человека (включая гражданское население), ранения получили 16 877 человек, а количество временно перемещенных лиц превысило 2,3 млн. По состоянию на 1 января 2020 в Украине насчитывается 459 655 участников боевых действий. В связи с вызовами современности непсихотические психические расстройства являются серьезной проблемой общей и особенно военной психиатрии. Обследовано 115 военнослужащих ВСУ, которые принимали непосредственное участие в боевых действиях в зоне АТО. Все обследованные были разделены на две группы. В основную группу вошли 60 комбатантов, получивших ранения и имевших непсихотические психические расстройства, в группу сравнения – 55 комбатантов с непсихотическими психическими расстройствами, которые не были ранены. Установлено, что в структуре непсихотических психических расстройств у обследованных больных наблюдались тяжелый уровень депрессии (у 89,1 и 79,2 %) и тревоги (у 95,6 и 94,4 %) по шкале Гамильтона, субклинические проявления депрессии (у 56,8 и 49,9 %) и клинические проявления тревоги (у 69,8 и 66,5 %) по госпитальной шкале. Феноменологическая структура непсихотических психических расстройств у участников боевых действий, получивших ранения, представлена преобладанием депрессивного, тревожного, астенического и психосоматического синдромокомплексов.

Ключевые слова: ранение, непсихотические психические расстройства, комбатанты, стресс.

О.В. Platyniuk

PHENOMENOLOGY OF NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS IN INJURED COMBATANTS

According to the UN, the victims of the armed conflict in Ukraine were 6,764 people (including civilians), 16,877 people were injured, and the number of temporarily internally displaced persons exceeded 2.3 million. As of January 1, 2020, there are 459,655 participants in hostilities in Ukraine. Due to today's challenges, non-psychotic mental disorders are a serious problem in general and especially in military psychiatry. 115 servicemen of the Armed Forces of Ukraine who took a direct part in hostilities in the Anti-Terrorist Operation zone were surveyed. All subjects were divided into two groups. The main group included 60 combatants who had injury and non-psychotic mental disorders, the comparison group included 55 combatants with non-psychotic mental disorders who were not injured. It has been determined that in the structure of non-psychotic mental disorders in the examined patients there was a severe level of depression (at 89.1 % and 79.2 %) and anxiety (at 95.6 % and 94.4 %) by the Hamilton Scale, subclinical manifestations of depression (at 56.8 % and 49.9 %) and clinical manifestations of anxiety (at 69.8 % and 66.5 %) by a Hospital Anxiety and Depression Scale. The phenomenological structure of non-psychotic mental disorders in combatants who were injured is represented by the predominance of depressive, anxious, asthenic and psychosomatic syndrome.

Keywords: injuries, non-psychotic mental disorders, combatants, stress.

Надійшла 11.11.20

Відомості про автора

Платынюк Оксана Богданівна – аспірант кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, Харківський національний медичний університет.

Тел.: +38(066)636-88-82.

E-mail: platyniuk2017@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7279-7368>.