

ISSN 2521-1455
ISSN 2523-4250

Art of Medicine

A close-up photograph of a doctor's hands holding a black stethoscope. The doctor is wearing a white lab coat. The background is a light teal color with a faint geometric pattern of overlapping shapes.

№ 1(5) січень-березень, 2018

Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет

“Art of Medicine”

Науково-практичний журнал
№ 2(6) квітень-червень, 2018 року

Засновник та видавець:

Івано-Франківський національний
медичний університет

**Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації**
серія КВ № 22689-12589Р
від 24.03.2017 р.

Виходить чотири рази на рік

Рекомендовано Вченою радою
Івано-Франківського національного
медичного університету
МОЗ України
Протокол № 6 від 30.05.2017 р.

Журнал включений до Переліку
наукових фахових видань України, в
яких можуть публікуватися основні
результати дисертаційних робіт
(Наказ МОН України № 1714
від 28.12.2017 року)

Адреса редакції:

Україна, 76018
м. Івано-Франківськ,
вул. Галицька 2,
Івано-Франківський національний
медичний університет

Телефон: (0342) 53-32-95;
(0342) 53-79-84.
Факс: (03422) 2-42-95
www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua
E-mail: artmedifdmu@gmail.com
artofmedicine@ifnmu.edu.ua

Розповсюджується в Україні
та закордоном.

Мова публікації: українська, російська,
англійська, німецька, французька,
польська

Журнал внесений до наукометричних баз: Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), Directory of open access scholarly resources (ROAD)



Шеф-редактор: Рожко М.М.
Головний редактор: Чурпій І.К.
Науковий редактор: Вакалюк І.П.
Відповідальний секретар: Косташук Т.З.

Редакційна колегія:

Ерстенюк Г.М., Ожоган З.Р., Генік Н.І.,
Василюк С.М., Крижанівська А.Є., Федоров С.В.

Редакційна рада:

Александрук О.Д. (Івано-Франківськ), Андрійчук О.Я. (Луцьк),
Борисенко В.Б. (Харків), Болдіжар П.О. (Ужгород), Вірстюк
Н.Г. (Івано-Франківськ), Вітовський Р.М. (Київ), Голотюк В.В.
(Івано-Франківськ), Литвинець Є.А. (Івано-Франківськ),
Максим'юк В.В. (Чернівці), Мельник І.В. (Івано-Франківськ),
Остафійчук С.О. (Івано-Франківськ), Саволук С.І. (Київ),
Сабадош Р.В. (Івано-Франківськ), Середюк Н.М. (Івано-
Франківськ), Трутяк Р.І. (Львів), Хрищанович В.Я. (Мінськ),
Edgaras Stankevich (Литва), Viliam Donik (Словакія), Tomasz
Kulpok-Bagiński (Польща)

Коректор з української
і російської мов: Парилляк Л.І.

Коректор з англійської
та іноземних мов: Шпільчак Л.Я.

Жмендак Н.В.

Комп'ютерний дизайн
та верстка: Свирид В.С.

Ушко Я.А.
Художній редактор: Чурпій І.І.

Технічний редактор та секретар інформаційної
служби: Косташук Т.З.
(+380505386032)
(+380509671840)

Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи International Committee of Medical Journal Editors

The Ministry of Health Care of Ukraine
Ivano-Frankivsk National Medical University

“Art of Medicine”

Scientific and practical journal
№ 2(6) April-June, 2018

Founder and publisher:
Ivano-Frankivsk National Medical
University

The journal is displayed in scientometric bases: Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), Directory of open access scholarly resources (ROAD)

Certificate of state registration series
KB № 22689-12589P
of 24.03.2017

Approved for publication by the
Scientific Council of
the Ivani-Frankivsk National
Medical University
Vinutes № 6 from 30.05.2017

Editorial-Director: M.M. Rozhko
Managing Editor: I.K. Churpiy
Science Editor: I.P. Vakaliuk
Secretary: T.Z. Kostashchuk

Editorial Board:

G.M. Ersteniuk, Z.R. Ozhohan, N.I. Henyk,
S.M. Vasyliuk, A.E. Kryzhanivska, S.V. Fedorov

The Journal is on the List of Specialized
Editions in which the main results of
theses are allowed to be published (The
Order of Ministry of Education and Science
of Ukraine of 28.12.2017, №1714)

Associate Editors:

O.D. Aleksandruk (Ivano-Frankivsk), O.Ya. Andriichuk
(Luts'k), V.B. Borisenko (Kharkiv), P.O. Boldizhar (Uzhhorod),
N.G. Virstyuk. (Ivano-Frankivsk), R.M. Vitovskii (Kyiv),
V.V. Holotyuk (Ivano-Frankivsk), Ye.A. Lytvynets (Ivano-
Frankivsk), V.V. Maksymyuk (Chernivtsi), I.V. Melnuk
(Ivano-Frankivsk), S.O. Ostafijchuk (Івано-Франківськ),
S.I. Savoliuk (Kyiv), R.V. Sabadosh (Ivano-Frankivsk),
N.M. Seredyuk (Ivano-Frankivsk), R.I. Trutiak (Lviv),
V.Ya. Khryshchanovich (Minsk), Edgaras Stankevich (Lithua-
nia), Viliam Donik (Slovakia), Tomasz Kulpok-Bagiński
(Польша)

Editorial Office Address:
Ivano-Frankivsk National Medical
University

Halytska Street, 2
Ivano-Frankivsk
76018 Ukraine

Tel: (0342) 53-32-95;

(0342) 53-79-84.

Fax: (03422) 2-42-95

www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua

E-mail: artmedifdmu@gmail.com

artofmedicine@ifnmu.edu.ua

Proofreader of foreign languages: L.I. Paryliak
L.Ya. Shpilchak
N.V. Zhmendak

Computer Deswing and
desktop publishing: Ia.A. Ushko

Art Editor: I.I. Churpiy

Information System Secretary: T.Z. Kostashchuk
(+380505386032)
(+380509671840)

The work of the Editorial Board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal Editors

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження:

ВДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННИХ ПАХВИННИХ ГРИЖ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКОВАНОЇ МЕТОДИКИ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ АЛОГЕРНІОПЛАСТИКИ

Саволюк С.І., Крестянов М.Ю., Глаголева А.Ю.

ДИНАМІКА ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ КОРТИЗОЛУ ТА ІНСУЛІНУ ПРИ АРТРОПЛАСТИЦІ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБУ

Коломаченко В.І.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ СУДИН У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Литвинець Є.А., Скоропад Н.Т.

ЕТНО-ТЕРИТОРІАЛЬНІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОТОКУ ПАПІЛЯРНИХ ЛІНІЙ СЕРЕДНІХ ТА ПРОКСИМАЛЬНИХ ФАЛАНГ ПАЛЬЦІВ РУК

Коцюбинська Ю.З.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СТІЙКОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПСИХОЕМОЦІЙНОМУ НАПРУЖЕННІ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Гринів О.І.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ХРОНОМОДУЛЬОВАНОЇ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Артюх С.В., Сухіна О.М., Старенький В.П.

ДИНАМІКА ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ

Бабкіна О.П., Ушко Я.А., Коробко І.С., Зозуляк В.О.

ЕНЗИМОТЕРАПІЯ ТА ВІТАМІНОКОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСУ ПРИ ПІЄЛОНЕФРИТІ НА ТЛІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Мельничук Л.В., Цимбаліста О.Л., Ерстенюк Г.М., Матвійів Л.Є., Доценко Л.Є.

ПІЗНІ УСКЛАДНЕННЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КАВА-ФІЛЬТРУ ТИПУ «ОСОТ» (НА ОСНОВІ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

Єрко І.П., Попов С.В., Любченко А.С.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Вакалюк І.І., Вірстюк Н. Г.

ПОШИРЕНІСТЬ ФЕНОМЕНА РЕЙНО В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Сабодош Р.В., Ризюк Н.М., Ризюк М.Д.

CONTENTS

Original research:

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT FOR PRIMARY INGUINAL HERNIAS BY APPLICATION OF MODIFIED PRE-PERITONEAL ALOHERNIOPLASTY TECHNIQUE

6 S.I. Savoliuk, M.Yu. Krestianov, A.Yu. Glagolieva

THE DYNAMICS OF SERUM CORTISOL AND INSULIN IN HIP JOIT ARTHROPLASTY

12 V.I. Kolomachenko

STUDY OF VASCULAR ENDOTHELIUM CONDITION IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

23 Y.A. Lytvynets, N.T. Skoropad

ETHNO-TERRITORIAL AND GENDER FEATURES OF THE PAPILLAR LINES FLOWOF THE MIDDLE AND PROXIMALFINGER FALANGES

28 Yu.Z. Kotsyubynska

PATHOGENETIC MECHANISMS OF SUSTAINABLE ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION AT CHRONIC PSYCHO-EMOTIONAL STRESS AND WAYS OF CORRECTION

35 O.I. Gryniv

EVALUATION OF THE EFFICACY OF CHRONOMEDULATED RADIOCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

43 S.V. Artiukh, O.M. Sukhina, V.P. Starenkiy

DYNAMICS OF PATHOLOGICAL CHANGES OF SMALL INTESTINE TISSUE IN CASE OF MECHANICAL TRAUMA

50 O.P. Babkina, Ia.A.Ushko, I.S. Korobko, V.O. Zozulyak

ENZYME THERAPY AND VITAMIN CORRECTION OF ANTIOXIDANT IMBALANCE IN PYE-LONEPHRITIS ON THE BACKGROUND OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

57 L.V. Melnychuk, O.L. Tsymbalista, H.M. Ersteniuk, L.Ye. Matviiv, L.Ye. Dotsenko

LATE COMPLICATIONS OF INFERIOR VENA CAVA FILTER IMPLANTATION TYPE «OSOT» (BASED ON OWN CLINICAL OBSERVATIONS)

63 I.P. Yerko, S.V. Popov, A.S. Liubchenko

EFFICIENCY OF DIFFERENTIATED HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATO-HEPATITIS ON THE BACKGROUND OF STABLE CORONARY HEART DISEASE

69 I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk

REYNAUD'S PREVALENCE OF SYNDROME IN YOUNG PEOPLE

76 R.V. Sabadosh, N.M. Rizuk, M.D. Rizuk

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ОСНОВНИХ ГРУП
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН FILIPENDULA
HEXAPETALA GILIB**

Струк О.А.

82

**RESEACH OF CONTENT OF BASIC GROUPS OF
FILIPENDULA HEXAPETALA GILIB. BIOLOGI-
CALLY ACTIVE SUBSTANCES**

O.A. Struk

**ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ ДИФФУЗНЫХ АСТРОЦИ-
ТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛО-
КАЧЕСТВЕННОСТИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИ-
ТИЕ РЕЦИДИВОВ**

Чертенко Т.Н., Яковцова И.И.

87

**IMMUNE PROFILE OF HIGH – GRADE DIFFUSE
ASTROCYTIC TUMORS AND ITS INFLUENCE
ON TUMOR PROGRESSION**

T.N. Chertenko, I.I. Yakovtsova

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОДЕРМІЙ

Альарқан Мохаммад Ахмад

94

CLINICAL FEATURES OF PYODERMIA COURSE

Alarqan Mohammad Ahmad

Медична реабілітація:

**ЛОГОПЕДИЧНИЙ МАСАЖ У ДІТЕЙ ІЗ ОСОБЛИ-
ВИМИ ПОТРЕБАМИ**

Чурпій І.К., Фіщич М. В.

98

Medical rehabilitation:

**SPEECH THERAPY MASSAGE FOR CHILDREN
WITH SPECIAL NEEDS**

I.K. Churpiy, M.V. Fitsych

Медична освіта:

**МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ОРГАНІЗАЦІЇ САМО-
СТІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ В УМОВАХ ІННО-
ВАЦІЙНОГО НАВЧАЛЬНО-ІНФОРМАЦІЙНОГО
ПРОСТОРУ**

Саволук С.І., Ходос В.А., Балацький Р.О.

102

Medical education:

**METHODOLOGICAL BASIS OF SELF-TRAINING
ORGANI-SATION IN TERMS OF INNOVATIVE
EDUCATION AND IFORMATION ENVIRON-
MENT**

S.I. Savoliuk, V.A. Chodos, R.O. Balatsky

**СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВ-
НОСТІ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПРИ ОРГАНІЗАЦІЇ
ТА ПЛАНУВАННІ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ**

Саволук С.І., Лисенко В.М., Крестянов М.Ю.

106

**MODERN TECHNOLOGY TO IMPROVE THE
EFFICIENCY OF INDEPENDENT WORK IN THE
ORGANIZATION AND PLANNING OF THE EDU-
CATIONAL PROCESS**

S.I. Savoliuk, V.N. Lusenko, M.Yu. Krestianov

**ВИКОРИСТАННЯ ІНТЕРАКТИВНОЇ МОДЕЛІ НА-
ВЧАННЯ СТУДЕНТІВ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ МЕТОДОМ КОНКУРЕН-
ТНИХ ГРУП**

Купновицька І.Г., Фітківська І.П., Клименко В.І.,
Губіна Н.В.

112

**USE OF INTERACTIVE MODEL OF STUDENTS
'TRAINING FOR CLI-NICAL PHARMACOLOGY
AND CLINICAL PHARMACY BY COMPETITIVE
GROUPS METHOD**

I.G. Kupnovytska, I.P. Fitkovska, V.I. Klymenko,
N.V. Gubina

**ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФІНАНСУВАННЯ ФАР-
МАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОНКО-
ЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ТЕРИТОРІАЛЬНОМУ
РІВНІ**

Феденько С. М.

116

**INVESTIGATION OF STATE FUNDING OF
PHARMACEUTICAL SUPPLY OF CANCER
PATIENTS AT THE TERRITORIAL LEVEL**

S.M. Fedenko

**ВИКОРИСТАННЯ КЕЙС-МЕТОДУ У ВИКЛАДАННІ
ФАРМАКОЛОГІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО
ФАКУЛЬТЕТУ**

Олешчук О.М., Чорномидз А.В., Маланчук С.Л.,
Драпак О.Я., Іванків Я.І.

123

**CASE-STUDY METHOD IN TEACHING PHAR-
MACOLOGY FOR STUDENTS OF MEDICAL
FACULTY**

O.M. Oleshchuk, A.V. Chornomydz, S.L. Malanchuk,
O.Ya. Drapak, Ya.I. Ivankiv

Огляд літератури:

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ МЕТОДУ СТОМА-
ТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ТВЕРДИХ
ТКАНИН ЗУБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Бульбук О.В., Рожко М.М., Бульбук О.І.

130

Reviews:

**MODERN APPROACHES TO CHOOSING A
METHOD FOR TREATING DEFECTS IN HARD
DENTAL TISSUES (LITERATURE REVIEW)**

O.V. Bulbuk, M.M. Rozhko, O.I. Bulbuk

**СЕКРЕТИ АКТИВНОГО ДОВГОЛІТТЯ ПЛОДІВ
БУЗИНИ ЧОРНОЇ**

Гайова І.М.

**LONGEVITY SECRETS OF SAMBUCUS NIGRA
FRUITS**

137 I.M. Gayova

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ОГЛЯД
ДАНИХ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Терен Т.І., Горошко С.С., Перкатюк І.М., Граф Є.В.

**MORBIDITY CHARACTERISTICS AND CHEMO-
THERAPEUTIC TREATMENT REVIEW OF MA-
LIGNANT CEREBRAL NEOPLASMES**

143 T.I. Teren, S.S. Goroshko, I.M. Perkatyuk, E.V. Graf

**УЧАСТЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ В ПАТОГЕНЕ-
ТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Тимофійчук І.Р., Савчук Т.П., Семененко С.Б.,
Слободян К.В., Боштан С.В.

**SEX HORMONES PARTICI-PATION IN THE
PATHOGE-NETIC MECHANISMS OF ALZHEI-
MER'S DISEASE**

149 I.R. Timofiychuk, T.P. Savchuk, S.B. Semenenko,
K.V.Slobodian.

**НОВІТНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В
ПУЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Островський М.М., Кулинич-Міськів М.О.,
Савеліхіна І.О.

**CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT AND
MODIFI-CATION OF CHRONIC OB-STRUCTIVE
PULMONARY DI-SEASE**

157 M.M. Ostrovskyy, M.O. Kulynych-Miskiv,
I.O. Savelikhina

Клінічні випадки:

**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ПРОТОКИ, УСКЛАДНЕНОЇ СИНДРОМОМ ЕЙЗЕН-
МЕНГЕРА, У ПАЦІЄНТКИ З НЕДОСКОНАЛИМ
ОСТЕОГЕНЕЗОМ**

Скакун О.З., Федоров С.В., Вербовська О.С.

Clinical cases:

**A CASE OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
COMPLICATED BY EISENMENGER SYNDROME
IN A PATIENT WITH OSTEOGENESIS IMPER-
FECTA**

166 O.Z. Skakun, S.V. Fedorov, O.S. Verbovska

АВТОБІОГРАФІЯ

173 BIOGRAPHY

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

174 REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

Оригінальні дослідження:

УДК 616.34-007.43-031:611.957-089.844-036.1-092.6

ВДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННИХ ПАХВИННИХ ГРИЖ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКОВАНОЇ МЕТОДИКИ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ АЛОГЕРНІОПЛАСТИКИ

Саволук С.І., Крестянов М.Ю., Глаголева А.Ю.

Кафедра хірургії та судинної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (зав. кафедри – д.мед.н., доцент Саволук С.І.), Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, e-mail: savoluk@meta.ua

Резюме. У роботі встановлено переваги застосування модифікованої техніки лапароскопічної преперитонеальної алогерніопластики без фіксації сітки в передочеревинному просторі з реконструкцією дефекту очеревинної кишені методом електрозварювання. Виявлено скорочення тривалості оперативного втручання, терміну перебування в стаціонарі та періоду відновлення зі зменшенням необхідності введення анальгетиків у післяопераційному періоді порівняно з відкритою пахвинною алогерніопластиком за Ліхтенштейном. Високочастотне зварювання країв очеревини в експерименті визначено безпечним та надійним методом закриття преперитонеального простору.

Ключові слова: пахвинна грижа, алогерніопластика, преперитонеальний простір, електрозварювання.

Вступ. Шляхи вдосконалення технік оперативних втручань на сьогодні спрямовані не тільки на безпосереднє лікування захворювання, але і на покращення якості життя пацієнтів та підвищення безпечності хірургічних інтервенцій. Зокрема, успішне виконання пахвинної герніопластики, як однієї з найпоширеніших операцій, згідно з останніми тенденціями у світовій клінічній практиці полягає у низькому рівні періопераційних ускладнень, попередженні розвитку рецидиву грижі, а також – забезпеченні задовільної якості життя та комфорту пацієнтів у віддаленому періоді. Враховуючи різноманіття підходів до хірургічного лікування пахвинних гриж, незважаючи на велику кількість доступних матеріалів та технічних можливостей, їх активне вдосконалення, а також постійну розробку нового технологічного забезпечення, на сьогоднішній день, відсоток рецидивів після пахвинних герніопластик становить менше 2%, однак у краї-

нах Євросоюзу кожного року діагностується 40,000-80,000 випадків післяопераційного пахвинного болю, що веде до обмеження фізичної та соціальної активності, порушення сну, зниження працездатності та психологічного дистресу [3]. Він може бути наслідком дії різних факторів, зокрема прямим пошкодженням нерва через контакт із сіткою або защемлення швами, скобками, такерами, а також через згортання та деформацію сітки або наявність мешоми. Неадекватне вправлення грижі при операції, пропущена ліпома також можуть спричинити хронічний больовий синдром в пахвинній ділянці [6]. Для забезпечення найоптимальніших хірургічних результатів з найвищою якістю життя пацієнтів у ранньому та віддаленому періодах після герніопластики необхідно застосовувати найменш травмуючі і, водночас, надійні з точки зору попередження ускладнень та рецидивів матеріали. Мініінвазивні техніки, зокрема ендо- та лапароскопічні, при грижах не забезпечують меншу загальну стресову відповідь організму на хірургічне пошкодження тканин, але і сприяють зниженню ризику орхітів та тестикулярної атрофії, відсотку післяопераційного хронічного больового синдрому та скороченню терміну відновлення [4].

Хоча, при виборі синтетичного протезу в більшості випадків надають перевагу легким сіткам з великими порами та мінімальною площею поверхні, саме спосіб імплантації сітки, а не матеріал, відіграє важливішу роль з огляду на результати герніопластики. Якщо протез занадто малий або фіксується з натягом, можуть розвинути ускладнення незалежно від матеріалу. Правильна технологія алопротезування в герніопластикі є основним прогностичним фактором стосовно хірургічних та функціональних результатів операції.

При лапароскопічній трансабдомінальній преперитонеальній пахвинній алогерніопластиці (ТАРР), за даними багатоцентрових досліджень, немає необхідності у фіксації протезу в передочеревинному просторі з найбільшим ступенем доказовості для гриж типу L1,2 та M I,II за класифікацією EHS [4]. У мультиваріантному аналізі 11230 випадків з реєстру гриж Herniamed виявлено, що фіксація сітки не впливає на рівень рецидиву, що справедливо і для гриж великих розмірів > 3 см за EHS. Єдиним фактором, що незалежно впливав на вірогідність рецидиву у дослідженні, була локалізація грижового дефекту (медіальна) [7].

Операція ТАРР передбачає створення «перитонеальної кишені» для обробки грижового мішка та дисекцію преперитонеального простору для імплантації сітчастого протезу. Існує ряд методів реконструкції дефекту очеревини, включаючи лігатурний, використання такерів та степлерів. Деякі дані свідчать, що шовне закриття очеревини при лапароскопічній герніорафії має переваги над такерним або степлерним та не зумовлює зростання рівнів рецидивів та ускладнень [5, 8]. Khajanchee et al. було помічено, що при закритті очеревини безперервним швом спостерігалась менша частота тонкокишкової обструкції (0,8-0,1%) внаслідок герніації кишки через отвір очеревини, однак статистичного аналізу результатів виконано не було. Окрім того, у дослідженні Khajanchee et al. відмічалось зниження кількості скарг на персистуючий пахвинний біль при застосуванні безстеплерної техніки як для фіксації сітки, так і для реконструкції очеревини [8]. В описовому дослідженні 32 пацієнтів, яким виконали ТАРР із зашиванням перитонеальної кишені, Auyomamitis et al. відмічав мінімальний рівень болю одразу після втручання, відсутність рецидивів та зникнення будь-яких симптомів дискомфорту у віддаленому періоді у 98% при середній тривалості спостереження 12,4 місяців [1]. Узагальнюючи, можна сказати, що фіксація сітки або закриття очеревини без степлерів або такерів дозволяє зменшити асоційований із втручанням біль. У дослідженнях Rosset al., Oguz et al. способи закриття перитонеальної кишені порівнювались за безпечністю, тривалістю процедури, післяопераційним больовим синдромом. У групі, в якій застосовувались такери, була відмічена менша тривалість реконструкції ($p < 0,001$). Двофакторний дисперсійний аналіз показав, що кількість такерів (один або два) значимо не впливали на вираженість післяопераційного болю. За шкалою VAS пацієнти, яким виконували відновлення очеревини швами, відмічали меншу інтенсивність больових

відчуттів, аніж у групі застосування такерів. Протягом періоду спостереження тривалістю 21 місяць жодного випадку рецидиву не виявлено. Однак, при лігатурній реконструкції очеревини через 2 тижні після операції відмічалось менш виражене обмеження рухової активності, ніж при використанні такерів або степлерів [8, 10].

Так як єдиного алгоритму закриття преперитонеального простору не розроблено, існує необхідність пошуку найоптимальнішого методу, що дозволяє скоротити час операції, попередити рецидив та не відобразитися негативно на якості життя пацієнта.

Мета. Покращити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на пахвинні грижі шляхом застосування реконструкції очеревини при ТАРР методом високочастотного електроварювання.

Матеріали і методи. У ретроспективне клінічне дослідження були включені 104 хворих (чоловіків - 60, жінок - 44) після комплексного обстеження віком від 18 до 88 р. (середній вік склав $46 \pm 2,1$ років) з первинними унілатеральними пахвинними грижами, які перебували на лікуванні у II хірургічному відділенні КМКЛ №8 та КЗ “Ірпінська міська лікарня” протягом 2010-2016 рр. Період спостереження складав 1 рік. Серед хворих, включених у дослідження, 58 була виконана лапароскопічна тотально преперитонеальна герніопластика, а 46 проведена пластика пахвинного каналу за методом Lichtenstein. Аналіз потужності дослідження показав достатній обсяг вибірки для кожної групи для отримання достовірних результатів.

Критеріями включення в дослідження були вік понад 18 р., інформована згода пацієнта. Із дослідження виключались пацієнти з ІМТ більше 35 кг/м², рецидивними, білатеральними, зацемленими грижами, декомпенсованою серцево-судинною, дихальною, нирковою або печінковою недостатністю.

У 30 (28,8 %) були виявлені супутні захворювання: коксартроз (6,73%), сечокам'яна хвороба (3,85%), цукровий діабет 2 типу, компенсований (3,85%), ішемічна хвороба серця (7,69%), хронічний аднексит (4,81%), варикозна хвороба нижніх кінцівок (1,92%). Зазначені супутні захворювання не були протипоказаннями до проведення оперативного втручання, а лише мали значення у підготовці до операції та в тактиці знеболення.

Грижі класифікували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації герніології (EHS 2007) та за інтраопераційною класифікацією типів гриж за L.M. Nyhus (1993р.).

Досліджувані групи були репрезентативними за віком, ІМТ та характером трудової діяльності. Застосування модифікованої анестезіологічної тактики полягало у місцевому знеболенні троакарних ран, термінальній анестезії очеревини пахвинної ділянки.

Перед імплантацією сітки проводилась широка диссекція преперитонеального простору із гідропрепаруванням очеревини. Усім пацієнтам з метою стандартизації виконувалась пахвинна герніопластика імплантами Bard 3D Max Mesh, які є легкими сітками з великими порами. Ключовою особливістю протезів 3D max для пахвинних гриж є наявність у них пам'яті форми, яка конгруентно співпадає з анатомічною формою пахвинної ділянки, що дозволяє провести операцію навіть без фіксації протезу й уникнути пов'язаних з цим кровотеч та післяопераційних невралгій, м'якість матеріалу забезпечує особливий комфорт у післяопераційному періоді. Наявність по всьому контуру імпланта щільного поліпропіленового каркасу забезпечує його розправлення одразу після введення в черевну порожнину.

Дефект очеревини після встановлення імпланта реконструювався методом електрозварювання (апарат ЕК-300М1, що працює на частоті 66 кГц з потужністю, яка контролюється від нуля до 300 Вт; інструмент – LigaSure™, Medtronic).

З метою зменшення післяопераційного больового синдрому троакарного характеру на фінальному етапі операції доведено вводять нестероїдні протизапальні засоби класу декскетопрофену 100 мг (препарат Дексалгін®), в післяопераційному періоді призначають Дексалгін® в таблетованій формі 25 мг кожні 8 годин.

Профілактику тромбоемболічних ускладнень проводили рутинно всім хворим відповідно до наказу МОЗ України № 329 від 15.06.2007 року (Клінічний протокол: Профілактика тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології) низькомолекулярними гепаринами 2-ої генерації – беміпарин (Цибор®), дозування якого визначалося ступенем ризику, бальна оцінка якого проводилась перед оперативним втручанням.

Експериментальний розділ роботи включає експеримент на 12 кролях лінії «Українська шиншила» масою 1,95-3,75 кг (середня маса 2,30±0,52). Експериментальна робота виконувалась відповідно до нормативних документів щодо проведення досліджень із лабораторними тваринами: «Правила проведення робіт із використанням експериментальних тварин» (Страсбург, 1997 р.), Конвенції

Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986, Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р., «Загальних етичних правил експериментів на тваринах, затверджених I національним конгресом по біоетиці» (Київ, 2001). Кожній тварині, яку включили в дослідження, відповідно до завдань роботи виконувалось розрізання очеревини в 3 місцях з обох сторін та реконструкція дефекту на одній стороні методом зварювання, а на другій – зшиванням синтетичним шовним матеріалом. На 14 добу на 31 тварини виводились з експерименту шляхом девіталізації та проводився забір зразків для морфологічного дослідження.

Результатидослідження та обговорення. За класифікацією EHS спостерігався наступний розподіл пахвинних гриж у пацієнтів, включених у дослідження: L0 – 0, L1-3 (2,9%), L2-39 (27,86%), L3-3 (2,9%); M0 – 0, M1-3 (2,9%), M2-51 (49,04%), M3-5 (14,4%).

Відмічалась достовірна різниця за середньою тривалістю перебування в стаціонарі та терміном повернення до професійної діяльності при порівнянні середніх даних, отриманих при дисперсійному аналізі, за допомогою F-критерію. Спостерігалось скорочення терміну перебування пацієнта в стаціонарі в 4,2 рази та періоду відновлення здатності виконувати професійні обов'язки в 3,4 рази при застосуванні нового хірургічного методу.

За даними нескорегованих аналізів, значущої різниці у рівнях післяопераційних ускладнень (3,85 та 5,77%; $p=0,036$) та повторних операцій через ускладнення (0 та 0,96%; $p=0,023$) не виявлено. Відзначалась суттєва різниця у показниках болю у спокої (3,19 та 6,38%; $p<0,001$), болю при навантаженні (7,44 та 11,28 %; $p<0,001$), рівнях рецидивів (0 проти 3,85%; $p<0,001$). Сох-регресійний аналіз ризику розвитку кровотечі показав, що виникнення цього ускладнення зумовлюється тривалим прийомом антикоагулянтів (варфарину, синкумару) та антиагрегантів (аспірин-вмісні препарати) з приводу супутніх захворювань ($p<0,001$). У мультиваріантному аналізі визначено, що вид оперативного втручання (операція Ліхтенштейна проти запропонованого хірургічного методу) є незалежним фактором ризику розвитку рецидиву пахвинної грижі (ВР – 1,775, 95% ДІ – 0,549 – 2,093) та хронічного пахвинного болю (ВР – 1,420, 95% ДІ – 1,335 – 1,596). Високий ІМТ та медіальне розміщення грижі за EHS класифікацією також виявились серед основних факторів ризику розвитку рецидиву. Відсутність фіксації сітки

3D Bard™ в жодному з випадків не призвела до її міграції та рецидиву грижі.

При застосуванні безфіксаційної імплантації анатомічно конформованого сітчастого протезу в преперитонеальний простір та способом безлігатурного закриття дефекту парієтальної очеревини шляхом високочастотного зварювання виявлено зменшення необхідності в анальгетиках у ранньому післяопераційному періоді ($p < 0,001$) та зниження ризику розвитку тривалої інгвінодинії ($p < 0,001$).

Розмір грижового дефекту найсуттєвіше впливав на виникнення болю в спокої. Пацієнти старшого віку з меншою ІМТ та з більшими дефектами найрідше скаржились на інгвінодинію. Аналогічні фактори виявились незалежними предикторами і болю при навантаженні. Окрім цього, використання техніки за Ліхтенштейном сприяло частішому виникненню болю при фізичному навантаженні. Після виконання операції за запропонованим методом у ряду пацієнтів зникла диспареунія, яка спостерігалась до операції через пахвинний біль. Через меншу травматизацію тканин при лапароскопічній герніопластиці відмічалось більш раннє відновлення працездатності, ніж при відкритій операції.

У експериментальних тварин запальна реакція навколо шва очеревини при обох методах не зумовлювала статично достовірне зростання ризику злукоутворення ($p > 0,05$), а зменшення кількості живих мезотеліоцитів не підвищувало вираженість запальної реакції ($p < 0,001$). У зразках зі зварюванням спостерігалась менша кількість живих мезотеліоцитів, але стосовно ступеня фіброзування лінії з'єднання країв спостерігалась статистично значуща різниця з вищою інтенсивністю колагеноутворення при зварювальному шві на 24% ($p < 0,001$), аніж при лігатурному, що забезпечувало більшу міцність тканини. Таким чином, було встановлено допустимість застосування методу біологічного зварювання тканин при закритті дефекту очеревини з огляду на його надійність, ефективність та безпечність.

Висновки. 1. Модифікована лапароскопічна преперитонеальна алогерніопластика для первинних унілатеральних пахвинних, яка включає знеболення троакарних ран, термінальну анестезію очеревини та діафрагми, гідро-препарування очеревини для дисекції преперитонеального простору, встановлення анатомічно конформованого сітчастого протезу без фіксації та реконструкцію дефекту очеревини

методом електрозварювання є ефективною та надійною з огляду на рівень періопераційних ускладнень, якість життя пацієнтів у найближчому та віддаленому після операції періодах та ризик розвитку рецидиву.

2. Макроскопічні та морфологічні зміни очеревини у пацієнтів при застосуванні методу електрозварювання в різні періоди після втручання потребують подальшого вивчення.

Подальші дослідження будуть спрямовані на здійснення порівняльної оцінки ефективності лікування первинних пахвинних гриж при використанні різних варіантів лапароскопічних операцій.

Література:

1. Ayiomamitis G.D. Tacks-free transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty, using an anatomic 3-dimensional lightweight mesh with peritoneal suturing: pain and recurrence outcomes-initial experience / G.D. Ayiomamitis, A.Zaravinos, P.C. Stathakis, et al. // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2013. – V.23. – No.4. – P.150–155.
2. Bittner R. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia [International Endohernia Society (IEHS)] / R. Bittner, M.E. Arregui, T. Bisgaard // Surg Endosc. – 2011. – No. 25. – P. 2773–2843.
3. Burgmans J.P. Long-term Results of a Randomized Double-blinded Prospective Trial of a Lightweight (Ultrapro) vs a Heavyweight Mesh (Prolene) in Laparoscopic Total Extraperitoneal Inguinal Hernia Repair (TULP-trial) / J.P. Burgmans, C.E. Voorbrood, R.K. Simmermacher et al. // Ann Surg. – 2016. – No.263. – P. 862-6.
4. Cavazzola L.T. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair / Cavazzola L.T., Rosen M.J.// Surg Clin North Am. – 2013. – No.93. – P.1269–1279.
5. Khajanchee Y.S. Outcomes of laparoscopic herniorrhaphy without fixation of mesh to the abdominal wall / Khajanchee Y.S., Urbach D.R., Swanstrom L.L., et al. // Surg Endosc. – 2001. – V. 15. – No. 10. – P. 1102–1107.
6. Lange J.F. An international consensus algorithm for management of chronic postoperative inguinal pain / J.F. Lange, R. Kaufmann, A.R. Wijsmuller et al // Hernia. – 2015. – No.19. – P.33–43.
7. Mayer F. When is mesh fixation in TAPP-repair of primary inguinal hernia repair necessary? The register-based analysis of 11,230 cases / F.

Mayer, H. Niebuhr, M. Lechner // Surg Endosc. – 2016. – No.10. – P. 4363-71.

8. Oguz H. Comparison of peritoneal closure techniques in laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair: a prospective randomized study / H. Oguz, E. Karagulle, E. Turk, et al. //Hernia. – 2015. – No.6. – P.879-85.

9. Ross S.W. Tacks, staples, or suture: method of peritoneal closure in laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair effects early quality of life / S.W. Ross, B. Oommen, M. Kim et al. //Surg Endosc. – 2015. – V.29. – No.7. – P. 1686-93.

УДК 616.34-007.43-031:611.957-089.844-036.1-092.6

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ПРЕПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ АЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ

Саволук С.И., Крестянов Н.Ю.,
Глаголева А.Ю.

Кафедра хирургии и сосудистой хирургии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины (зав. каф. – д. мед. н., доцент Саволук С.И.), Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228 e-mail: savoluk@meta.ua

Резюме. В работе установлено преимущества применения модифицированной техники лапароскопической преперитонеальной аллогерниопластики без фиксации сетки в предбрюшинном пространстве с реконструкцией дефекта брюшинного кармана методом электросварки. Выявлено сокращение продолжительности оперативного вмешательства, срока пребывания в стационаре и периода восстановления с уменьшением необходимости введения анальгетиков в послеоперационном периоде по сравнению с открытой паховой аллогерниопластикой по Лихтенштейну. Высокочастотная сварка краев брюшины в эксперименте определена как безопасный и надеж-

ный метод закрытия преперитонеального пространства.

Ключевые слова: паховая грыжа, аллогерниопластика, преперитонеальное пространство, электросваривание.

UDC 616.34-007.43-031:611.957-089.844-036.1-092.6

IMPROVEMENT OF SURGICAL TREATMENT FOR PRIMARY INGUINAL HERNIAS BY APPLICATION OF MODIFIED PREPERITONEAL ALOHERNIOPLASTY TECHNIQUE

S.I. Savoliuk, M.Yu. Krestianov,
A.Yu. Glagolieva

*Chair of surgery and vascular surgery of P.L. Shupyk National Academy of Postgraduate Education (head of the department – S. I. Savoliuk), Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0001-5406-8228
e-mail: savoluk@meta.ua*

Abstract. The article has established benefits of modified laparoscopic techniques of preperitoneal alohernioplasty without fixation to the preperitoneal space with the reconstruction of the preperitoneal flap defect with welding technology. Reduction of surgery duration, length of hospital stay and recovery period with a decrease in the need of analgesic administration in the postoperative period compared with open inguinal Lichtenstein alohernioplasty was demonstrated. High-frequency welding of the peritoneum edges determined to be safe and a reliable method of preperitoneal space closure in experiment.

Introduction. The ways of surgery technique improvement aim at optimizing both short-term outcomes and quality of life of the patients considering the safety of surgical interventions. In particular, the successful implementation of inguinal hernioplasty as one of the most common operations, according to the latest trends in the world clinical practice includes low rate of perioperative complications, prevention of hernia recurrence, and satisfactory quality of life and comfort of patients in the long-lasting period. To ensure the best surgical results

in early and late period after hernioplasty the least traumatic and at the same time reliable in terms of complications and recurrence prevention materials and techniques should be used.

A minimally invasive TAPP procedure is widely performed for inguinal hernia repair and involves creation of preperitoneal flap for handling the hernial bag and dissection of preperitoneal space with following implantation. There are several methods of peritoneum defect reconstruction including ligation, use of tackers and staplers. Since no unique algorithm for preperitoneal space closure has been developed yet, there is a need to search for the most optimal method that would allow reducing the operation time, preventing the recurrence, not affecting the quality of life.

Materials and methods. In a retrospective clinical study, 104 patients (men - 60, women - 44) aged 18-88 (the average age was 46 ± 2.1 years) with primary inguinal hernias unilateral hernias were included after a comprehensive examination.

The experimental part of the study was conducted on 12 rabbits of "Ukrainian Chinchilla" line weighing 1.95 - 3.75 kg (average weight was 2.30 ± 0.52).

Results and discussions. A significant difference in the mean length of hospital stay and period until regaining the ability to perform professional tasks was noticed by comparing the average data obtained by analysis of variance using F-test. The length of hospital stay was reduced by 4.2 times and the period until restoring the ability to perform professional duties by 3.4 times in the group where a new surgical method had been applied. No significant difference in the levels of postoperative complications (3.85 and 5.77%; $p = 0.036$) and reoperation due to complications (0 and 0.96%; $p = 0.023$) was found. A significant difference in terms of pain at rest (3.19 and 6.38%; $p < 0.001$), pain at exertion (7.44 and 11.28%; $p < 0.001$), chronic pain that needed treatment (2.31 and 3.83%; $p < 0.001$), recurrence levels (0 to 3.85%; $p < 0.001$) was observed. Cox-regression analysis of the risk of bleeding showed that the occurrence of this complication was associated with chronic administration of anticoagulants (warfarin, sincumar) and antiplatelet agents (aspirin-containing drugs) due to the presence of comorbidities ($p < 0.001$). The multivariate analysis determined that the type of surgery (Lichtenstein against the proposed surgical method) is an independent risk factor for

recurrence of inguinal hernia (OR - 1.775, 95% CI -0.549 - 2.093) and chronic inguinal pain (OR - 1.420, 95% CI -1.335 - 1.596). High BMI and medial hernia according to EHS classification were also among the main risk factors for recurrence. No case of the non-fixed 3D Bard™ mesh migration was registered.

The use of anatomically conformed prosthetic mesh implantation in preperitoneal space and the closure of peritoneal flap by high-frequency welding resulted in reduction of the need for analgesics in the early postoperative period ($p < 0.001$) and risk of long-lasting inguinal pain ($p < 0.001$). In experimental animals, the inflammatory reaction around the welded suture of the peritoneum demonstrated no statically significant increase of adhesion formation risk ($p > 0.05$) and reduction of the number of living mesotheliocytes was not associated with increased expression of inflammatory response ($p < 0.001$). The degree of fibrosis in the connecting line was higher in welding suture than in ligated, which provided greater tissue strength. Thus, the admissibility of the method of biological tissue welding for peritoneal defect closure due to its reliability, efficiency and safety was established.

Conclusions and prospects for further studies.

1. The modified laparoscopic preperitoneal alohernioplasty for primary inguinal unilateral hernias that includes anesthesia of trocar wounds, terminal anesthesia of peritoneum and diaphragm, peritoneum hydropreparation for dissection of preperitoneal space, implantation of anatomically conformed mesh prosthesis without fixation and reconstruction of the peritoneal defect by electric welding is an effective and reliable technique in terms of the level of perioperative complications, quality of life of patients in the short- and long-term periods after surgery and the risk of recurrence.

2. Macroscopic and morphological changes of the peritoneum at different time points after the intervention in patients after the use electric welding require further studies.

Key words: inguinal hernia, alohernioplasty, preperitoneal space, electric welding.

Стаття надійшла до редакції 05.03.2018 р.

ДИНАМІКА ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ КОРТИЗОЛУ ТА ІНСУЛІНУ ПРИ АРТРОПЛАСТИЦІ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБУ

Коломаченко В.І.

Харківська медична академія післядипломної освіти (ректор – д.мед.н., проф. Хвистюк О.М.), кафедра травматології, анестезіології та військової хірургії (зав.каф. – д.мед.н., проф. Ринденко В.Г.), Харків, Україна, e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com

Резюме. Метою роботи був аналіз динаміки плазмового рівня кортизолу та інсуліну в періопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли артропластику кульшового суглоба, залежно від методу знеболювання.

Матеріали і методи. Дослідження проведене на 150 пацієнтах, яким у плановому порядку було виконано первинну артропластику кульшового суглоба. Пацієнти отримували чотири варіанти інтраопераційної анестезії та три варіанти післяопераційної аналгезії. Визначали рівні кортизолу, інсуліну та індексу кортизол/інсулін перед, під час та після операції. Аналізували досліджувані показники залежно від методів інтраопераційної анестезії, післяопераційної аналгезії, статі пацієнтів та типу патології.

Результати й обговорення: При аналізі рівня кортизолу залежно від методів інтраопераційної анестезії виявлений його незначний зріст на початку анестезії до операції у всіх групах в межах 20–40 нмоль/л від вихідного рівня. На травматичному моменті операції порівняно з попереднім етапом кортизол знизився у всіх групах регіонарної анестезії: в групі спінальної анестезії на 71 нмоль/л, в групі паравертебральної+каудальної анестезії – на 53 нмоль/л, в групі блокад нервів – на 13 нмоль/л, тоді як у групі загальної анестезії кортизол підвищився на 47 нмоль/л. На ранок першої післяопераційної доби рівень кортизолу відновився до вихідного рівня в групі спінальної анестезії, в групі блокад нервів та загальної анестезії – був на 15 нмоль/л вищим за вихідний рівень, а в групі паравертебральної+каудальної анестезії – нижчим за вихідний рівень на 38 нмоль/л. Серед методів післяопераційного знеболювання спостерігалась наступна тенденція: в групі системної опіоїдної аналгезії рівень кортизолу в крові на ранок першої післяопераційної доби був на 31 нмоль/л вищим, ніж вихідний рівень до операції, в групі епідуральної аналгезії – нижчим на 73 нмоль/л, а в групі паравертебральної аналгезії – нижчим на 13 нмоль/л. При аналізі динаміки кортизолу

в гендерних групах відмічалось більш суттєве підвищення його рівня на початку анестезії у чоловіків, на 61 нмоль/л. Пацієнти з коксартрозом мали вищий рівень кортизолу в плазмі, ніж пацієнти з переломами, хоч і статистично значущою ця різниця була тільки на початку анестезії перед операцією ($p=0,02$).

При аналізі рівня інсуліну залежно від методів інтраопераційного знеболювання виявлений найнижчий рівень інсуліну на травматичному етапі операції в групі спінальної анестезії, на 2,61 мкМО/мл вище порівняно з рівнем до операції, і показник цієї групи істотно відрізнявся від інших груп на цьому етапі дослідження ($p<0,05$). На всіх інших етапах дослідження рівень інсуліну між групами інтраопераційної анестезії істотно не відрізнявся ($p>0,05$). Різниця в рівні інсуліну між групами післяопераційного знеболювання на жодному етапі дослідження не була статистично значною ($p>0,1$).

При аналізі індексу К/І в групах інтраопераційної анестезії звертає увагу більш виразне підвищення К/І в групі спінальної анестезії на початку анестезії, на 14, тоді як в інших групах К/І підвищився в межах до 5 порівняно з вихідним рівнем. Під час операції у всіх групах регіонарних методів анестезії К/І повернувся до вихідного рівня, тоді як в групі загальної анестезії він продовжував зростати та був вищим на 7, ніж на вихідному етапі. На ранок першої післяопераційної доби у всіх групах К/І був нижчим порівняно з вихідним рівнем. Серед груп післяопераційної аналгезії на ранок першої післяопераційної доби істотно вищий рівень мали пацієнти групи епідуральної аналгезії, але показник цієї групи був високим і на попередніх етапах дослідження. У чоловіків мали місце суттєве підвищення К/І перед та під час операції, чого не спостерігалось у жінок. У пацієнтів з коксартрозом на початку анестезії індекс К/І підвищився на 10, тоді як у пацієнтів з переломами – на 5.

Висновки: Регіонарні методи знеболювання справляють позитивний вплив на

плазмовий рівень кортизолу та інсуліну у пацієнтів, які переносять артропластику кульшового суглоба. Напруженість компенсаторних реакцій за показником індексу кортизол/інсулін більш стабільна на тлі периферичних методів регіонарної анестезії, порівняно з нейраксіальними методами та загальним знеболюванням.

Ключові слова: артропластика кульшового суглоба, кортизол, інсулін, анестезія, аналгезія.

Вступ. Стрес призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, викликаючи підвищення плазмового рівня кортизолу. Підвищення рівня кортизолемії в інтра- та післяопераційному етапах виглядає як нормальна фізіологічна реакція на стрес та ушкодження тканин внаслідок операції. Фізіологічна роль такої реакції включає протизапальний ефект кортизолу, що сприяє загоєнню рани. Проте така дисрегуляція синтезу кортизолу порушує обмін вуглеводів в організмі [1]. Підвищення плазмового рівня кортизолу шляхом негативного зворотного зв'язку знижує синтез кортикотропіну [2]. В останніх дослідженнях доведений зв'язок між підвищеним рівнем кортизолу в плазмі в періопераційному періоді та інцидентністю делірію після операції аортокоронарного шунтування [3]. Voonen E. et al. [4] доводять, що підвищення плазмового рівня кортизолу при критичних станах може бути зумовлено не активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, а порушенням елімінації кортизолу з крові. Ці автори виявили зниження метаболізму кортизолу в печінці та нирках у пацієнтів відділення інтенсивної терапії.

Стрес впливає на секрецію інсуліну, хоч напрями та механізми такого впливу ще до кінця не вивчені [5]. Періопераційна гіперглікемія, особливо у пацієнтів без цукрового діабету, має стресовий характер. З іншого боку, гіперглікемія частково зумовлена інсулінорезистентністю, яка має місце у оперованих пацієнтів [6,7]. Періопераційна гіперглікемія має низку негативних ефектів на перебіг післяопераційного періоду при артропластиці великих суглобів: підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень, активує фактори коагуляції, підвищує ризик розвитку венозного тромбоемболізму, смертність пацієнтів, тривалість стаціонарного лікування [6,8-12].

Характер ендокринної реакції організму під час стресу змінюється, тому важкість стану напруження компенсаторних систем повинна оцінюватися не за абсолютним вмістом кортизолу та інсуліну, а за величиною коефіцієнта їхнього співвідношення у динаміці. Коефіцієнт співвідношення кортизолу та

інсуліну в крові – об'єктивний критерій, що дає змогу оцінювати важкість перебігу септичного процесу, резерв компенсаторних можливостей організму та прогнозувати наслідки перебігу патології та результати лікування. При появі ускладнень після оперативного втручання та в пацієнтів, летальний наслідок яких був обумовлений прогресуванням септичного процесу, значення індексу кортизон/інсулін підвищувалось в 2,2 – 2,7 рази порівняно з вихідним рівнем, що свідчить про відсутність резерву компенсаторних можливостей організму та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів у фазі виснаження [13]. За результатами оцінки гормонального профілю, встановлено, що у вагітних з високим та середнім рівнем ситуативної тривожності, показники як кортизолу, так і індексу кортизон/інсулін, були статистично достовірно вищими за відповідні показники вагітних з низьким рівнем тривожності [14].

Обґрунтування дослідження. У зв'язку зі старінням населення за останні десятиріччя збільшується число пацієнтів, які потребують артропластику кульшового суглоба. Для такої операції застосовують різні варіанти інтраопераційної анестезії: загальна анестезія, нейраксіальні методи (спінальна та епідуральна анестезія), паравертебральна анестезія та блокади периферичних нервів. Після операції найчастіше застосовують системне опіоїдне знеболювання, хоч і пролонговані регіонарні методи аналгезії мають багато переваг. У літературі мало даних щодо впливу методів періопераційного знеболювання на рівень кортизолу та інсуліну при цих операціях [15]. Методи знеболювання різняться в адекватності, потужності аналгезії та антистресорного захисту.

Метою роботи був порівняльний аналіз динаміки плазмового рівня кортизолу та інсуліну при артропластиці кульшового суглоба на тлі різних варіантів знеболювання при артропластиці кульшового суглоба.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведене у Харківській обласній клінічній травматологічній лікарні на 150 пацієнтах (91 жінка та 59 чоловіків) віком від 29 до 84 років (63.3 ± 12.5 років), яким у 2014-2016 роках у плановому порядку було виконано первинне ендопротезування кульшового суглоба (ASA II–III). На проведення дослідження отриманий дозвіл етичного комітету ХМАПО (протокол №5 від 23.05.2013 р.). Інформована згода була отримана від усіх пацієнтів до проведення дослідження. Пацієнти випадковим чином були розподілені на шість груп ($n=25$ в кожній групі) залежно від інтраопераційної анестезії та післяопераційної аналгезії (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів та методика інтраопераційної анестезії та післяопераційної аналгезії у групах

Група (n)	I (n=25)	II (n=25)	III (n=25)	IV (n=25)	V (n=25)	VI (n=25)
Чоловіки/жінки	10/15	11/14	12/13	8/17	10/15	8/17
Вік, роки	66,4±9,9	65,6±13,2	65,9±12,1	60,8±13,9	62,4±10,3	58,6±14,3
Вага, кг	89±17,2	93±17,5	83±17,1	88±15,3	90±19	86±17,9
Зріст, см	166±7,9	169±12,4	167±8	166±9,1	169±6,9	166±10,1
Час операції, хв.	121 ± 26	124 ± 25	129 ± 28	130±31	123 ± 29	119 ± 25
Інтраопераційна анестезія	Спінальна	Спінальна	Спінальна	Psoas compartment block та блокада сідничного нерва	Паравертебральний блок з каудальною блокадою	Загальна анестезія
Післяопераційна аналгезія	Опіоїди	Пролонгована паравертебральна аналгезія	Пролонгована епідуральна аналгезія	Опіоїди	Пролонгована паравертебральна аналгезія	Опіоїди

У I групі виконували спінальну анестезію на рівні L3-4 голкою G26 парамедіанним доступом у положенні на здоровому боці з уведенням 12 мг (2,4 мл) 0,5% бупівакаїну; після операції опіоїди вводили внутрішньом'язово. У II групі після виконання аналогічної спінальної анестезії проводили катетеризацію паравертебрального простору із застосуванням набору Perifix 401 ("Bbraun", Німеччина) на рівні L3 на оперованій стороні з уведенням 20 мл 1% розчину лідокаїну. У післяопераційному періоді в катетер вводився 0,25% бупівакаїн у першу добу в темпі 3 мл/годину, в наступні 3-4 доби – по 10 мл тричі за добу. У III групі виконувалась спінально-епідуральна анестезія на рівні L3, при цьому операція проходила під спінальною анестезією, а в післяопераційному періоді в епідуральний катетер вводився 0,125% бупівакаїн у першу добу в темпі 3 мл/годину, в наступні 3-4 доби – по 10 мл тричі за добу. В IV групі виконували одноразову блокаду поперекового сплетення заднім доступом за Cardevila в комбінації з блокадою nervus ischiadicus за Labat-Moore 1% лідокаїном у дозі 800 мг з додаванням адреналіну 1:200000 та дексаметазону 4 мг; після операції опіоїди вводили внутрішньом'язово. У V групі виконували блокаду поперекового сплетення заднім доступом за Cardevila з наступною катетеризацією псоас-компартамента, в комбінації з каудальною блокадою з використанням 20 мл 0,75% ропівакаїну. Одразу після операції в катетер вводився 0,25% бупівакаїн у першу добу в темпі 3 мл/годину, в наступні 3-4 доби – по 10 мл тричі за добу. В VI групі проводилась загальна анестезія пропофолом по цільовій концентрації з фентанілом та атракуріумом в загальноприйнятих дозах із інтубацією трахеї та ШВЛ;

після операції опіоїди вводили внутрішньом'язово. У всіх пацієнтів, як компоненти мультимодальної аналгезії, застосовували парацетамол, нестероїдний протизапальний засіб та інфільтрацію шкіри та параартикулярних тканин місцевим анестетиком низької концентрації. Статистично значної різниці між групами за демографічними показниками не виявлено.

Інтраопераційно пацієнти отримували чотири варіанти анестезії: група СА (n=75) – спінальна анестезія, група БН (n=25) – блоки нервів, група ПВКА (n=25) – паравертебральна + каудальна анестезія, група ЗА (n=25) – загальна анестезія. У післяопераційному періоді застосовували три варіанти аналгезії: група О (n=75) – опіоїди системно, група ПВА (n=50) – пролонгована паравертебральна аналгезія із застосуванням катетерної методики, група ЕА (n=25) – пролонгована епідуральна аналгезія з катетеризацією епідурального простору. Ми також аналізували динаміку стрес-маркерів залежно від статі пацієнтів (чоловіки/жінки = 59/91), а також від типу патології, з приводу якої пацієнти оперувались: коксартрози (група К, n=54) та переломи (група П, n=96).

Хворих спонукали до ранньої фізичної активності, їм дозволяли ходити на ортопедичних опорних ходунках або на милицях з навантаженням на прооперовану кінцівку 70% з першого післяопераційного дня.

До дослідження не включали пацієнтів з ендокринними порушеннями (цукровий діабет та ін.). Уведення розчинів глюкози пацієнтам не проводилось.

Рівень кортизолу в сироватці крові визначався імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва «Алькор – Био» (Росія), нормальні значення кортизолу в

плазмі згідно з цим методом визначення становить 150 – 660 нмоль/л.

Рівень інсуліну в сироватці крові визначався імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва «DRG International, Inc.» (Germany), нормальні значення інсуліну в плазмі згідно з цим методом визначення становлять 2,6 – 24,9 мкМО/мл.

Кортизол-інсулінове співвідношення (К/І) обчислювали за формулою:

$$K/I = \text{Кортизол (нмоль/л)} / \text{Інсулін (мкМО/мл)}$$

Відбір крові для визначення стрес-маркерів проводили на наступних етапах: 1 етап – до операції, 2 етап – після виконання блокади, 3 етап – травматичний етап операції, 4 етап – вранці першої післяопераційної доби.

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичного пакету Portable Statistica 8 (SPSS, v. 11.0 для Windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Непарні t-тести були використані для аналізу відмінностей між групами, парні t-тести застосовували для оцінки відмінностей між етапами, за рівень достовірності різниці приймалося $p < 0,05$. Результати наводяться у вигляді: середнє (M) ± стандартне відхилення (σ).

Результати дослідження та їх обговорення. Динаміка плазмового рівня кортизо-

лу серед усіх пацієнтів, а також у групах залежно від методу знеболювання, статі пацієнтів та типу патології наведена в таблиці 2. Середній рівень кортизолу в плазмі серед усіх пацієнтів на жодному етапі дослідження не виходив за межі референтних значень, але спостерігалось деяке підвищення на 2 етапі з наступним зниженням на 3 етапі дослідження. На ранок першої післяопераційної доби рівень кортизолу повернувся до вихідного рівня.

При аналізі рівня кортизолу залежно від методів інтраопераційної анестезії виявлений його незначний зріст на 2 етапі дослідження (початок анестезії до операції) у всіх групах в межах 20-40 нмоль/л від вихідного рівня. На 3 етапі дослідження (травматичний момент операції) порівняно з попереднім етапом кортизол знизився у всіх групах регіонарної анестезії (в групі СА на 71 нмоль/л, в групі ПВКА – на 53 нмоль/л, в групі БН – на 13 нмоль/л), тоді як у групі загальної анестезії кортизол підвищився на 47 нмоль/л. Це може свідчити про більш потужний антиноцицептивний захист від регіонарних методів. На 4 етапі дослідження рівень кортизолу відновився до вихідного рівня в групі СА, в групі БН та ЗА – був на 15 нмоль/л вищим за вихідний рівень, а в групі ПВКА – нижчим за вихідний рівень на 38 нмоль/л.

Таблиця 2

Динаміка плазмового рівня кортизолу (нмоль/л) серед усіх пацієнтів, в групах залежно від методу знеболювання, статі пацієнтів та типу патології (M±σ)

Показники / групи	1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
Усі пацієнти	333,37±150,16	360,41±137,70	318,71±162,06	335,72±186,62
Р порівняно з 1 етапом		0,08	0,70	0,75
Інтраопераційна анестезія:				
СА	317,92±160,95	343,48±131,80	272,60±120,96	317,91±194,52
ПВКА	318,40±128,24	359,92±124,58	306,42±134,19	280,41±107,67
БН	329,82±124,89	352,27±144,51	339,13±147,93	344,85±131,52
ЗА	395,00±150,37	421,75±152,90	468,819±228,57	410,42±216,70
Значення р	СА vs БН = 0,77 СА vs ПВКА = 0,99 СА vs ЗА = 0,09 ЗА vs БН = 0,18 ЗА vs ПВКА = 0,19 БН vs ПВКА = 0,82	СА vs БН = 0,81 СА vs ПВКА = 0,69 СА vs ЗА = 0,05 ЗА vs БН = 0,18 ЗА vs ПВКА = 0,25 БН vs ПВКА = 0,88	СА vs БН = 0,076 СА vs ПВКА = 0,36 СА vs ЗА = 0,00002 ЗА vs БН = 0,07 ЗА vs ПВКА = 0,03 БН vs ПВКА = 0,54	СА vs БН = 0,62 СА vs ПВКА = 0,52 СА vs ЗА = 0,07 ЗА vs БН = 0,32 ЗА vs ПВКА = 0,06 БН vs ПВКА = 0,19
Післяопераційна анальгезія:				
О	345,20±130,78	368,78±142,16	348,55±186,84	376,06±196,42
ЕА	361,55±208,31	367,80±156,90	296,91±143,91	288,66±198,02
ПВА	293,58±129,01	338,61±114,23	288,37±125,04	280,04±125,80
Значення р	О vs ПВА = 0,11 О vs ЕА = 0,88 ЕА vs ПВА = 0,26	О vs ПВА = 0,35 О vs ЕА = 0,98 ЕА vs ПВА = 0,47	О vs ПВА = 0,13 О vs ЕА = 0,24 ЕА vs ПВА = 0,82	О vs ПВА = 0,03 О vs ЕА = 0,08 ЕА vs ПВА = 0,86
Гендерні групи				
Чоловіки	338,02±154,67	399,35±132,12	337,39±183,71	342,00±208,70
Жінки	329,02±148,09	333,75±136,16	305,72±145,38	331,53±171,96
Значення р	0,79	0,02	0,34	0,78
Тип патології				
Коксартроз	344,81±175,80	388,59±154,97	339,68±184,61	345,08±201,95
Перелом	317,23±103,95	324,16±102,45	290,91±122,78	324,17±167,19
Значення р	0,38	0,02	0,14	0,57

Таблиця 3

Динаміка інсуліну (мкМО/мл) серед усіх пацієнтів у групах залежно від методу знеболювання, статі пацієнтів та типу патології (M±σ)

Показники /групи	1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
Усі пацієнти	8,86±5,43	7,79±3,76	8,16±4,70	9,26±4,48
Р порівняно з 1 етапом		0,10	0,08	0,95
Інтраопераційна анестезія:				
СА	8,84±5,85	7,18±4,00	6,23±2,32	9,30±5,06
ПВКА	9,27±6,90	9,23±4,02	10,44±6,01	8,60±2,41
БН	7,14±2,66	7,56±4,02	8,33±4,61	8,57±3,63
ЗА	10,56±5,26	8,25±2,22	10,00±5,86	10,61±4,71
Значення р	СА vs БН = 0,34 СА vs ПВКА = 0,85 СА vs ЗА = 0,42 ЗА vs БН = 0,06 ЗА vs ПВКА = 0,64 БН vs ПВКА = 0,33	СА vs БН = 0,78 СА vs ПВКА = 0,17 СА vs ЗА = 0,43 ЗА vs БН = 0,63 ЗА vs ПВКА = 0,51 БН vs ПВКА = 0,34	СА vs БН = 0,04 СА vs ПВКА = 0,001 СА vs ЗА = 0,002 ЗА vs БН = 0,39 ЗА vs ПВКА = 0,84 БН vs ПВКА = 0,30	СА vs БН = 0,63 СА vs ПВКА = 0,71 СА vs ЗА = 0,46 ЗА vs БН = 0,24 ЗА vs ПВКА = 0,29 БН vs ПВКА = 0,99
Післяопераційна аналгезія:				
О	8,71±4,39	7,90±4,18	8,10±4,67	9,79±4,33
ЕА	8,73±7,48	6,30±1,23	6,35±3,36	8,74±6,19
ПВА	9,20±6,24	8,33±3,75	9,06±5,18	8,46±2,74
Значення р	О vs ПВА = 0,74 О vs ЕА = 0,99 ЕА vs ПВА = 0,87	О vs ПВА = 0,72 О vs ЕА = 0,27 ЕА vs ПВА = 0,13	О vs ПВА = 0,45 О vs ЕА = 0,29 ЕА vs ПВА = 0,16	О vs ПВА = 0,26 О vs ЕА = 0,48 ЕА vs ПВА = 0,87
Гендерні групи:				
Чоловіки	9,25±6,43	7,07±2,85	7,49±4,40	9,95±5,17
Жінки	8,51±4,42	8,43±4,37	8,67±4,90	8,77±3,92
Значення р	0,60	0,17	0,28	0,28
Тип патології:				
Коксартроз	9,30±5,82	7,32±2,88	7,81±4,71	9,74±4,93
Перелом	7,77±4,27	8,94±5,29	8,78±4,69	8,49±3,60
Значення р	0,33	0,13	0,39	0,26

Серед методів післяопераційного знеболювання спостерігалась наступна тенденція: в групі О рівень кортизолу в крові на ранок першої післяопераційної доби був на 31 нмоль/л вищим, ніж вихідний рівень до операції, в групі Е – нижчим на 73 нмоль/л, а в групі ПВА – нижчим на 13 нмоль/л. Це може свідчити про більш адекватну аналгезію від пролонгованої епідуральної та паравертебральної аналгезії порівняно з системним опіоїдним знеболюванням.

При аналізі динаміки кортизолу в гендерних групах відмічалось більш суттєве підвищення його рівня на 2 етапі дослідження у чоловіків, на 61 нмоль/л. Пацієнти з коксартрозом мали вищий рівень кортизолу в плазмі, ніж пацієнти з переломами, хоч і статистично значущою ця різниця була тільки на 2 етапі дослідження (p=0,02).

Ljunggren S. et al. виявили підвищення рівня кортизолу в плазмі в день операції у пацієнтів, які перенесли повну артропластику кульшового суглоба в умовах спінальної анестезії [16]. У дослідженні Bisschop P.H. et al. серед 143 пацієнтів, які в ургентному порядку поступали в лікарню з переломом стегна, 70

(49%) мали делірій. Автори виявили вищий рівень кортизолу в сироватці у пацієнтів з делірієм на тлі перелому стегна, порівняно з пацієнтами без делірію. Але автори припускають, що вищий рівень кортизолу у цих пацієнтів, можливо, зумовлений когнітивним та функціональним дефіцитом, які мали місце до перелому [17].

Динаміка плазмового рівня інсуліну серед усіх пацієнтів, а також у групах залежно від методу знеболювання, статі пацієнтів та типу патології наведена в таблиці 3. Плазмовий рівень інсуліну серед усіх пацієнтів перед операцією становив 8,86±5,43 мкМО/мл. На 2 етапі дослідження після виконання блокад та початку анестезії рівень інсуліну незначно знизився до 7,79±3,8 мкМО/мл (p=0,1 порівняно з вихідним рівнем). На травматичному етапі операції рівень інсуліну дещо підвищився – 8,16±4,7 мкМО/мл (p=0,08 порівняно з вихідним рівнем). На ранок першої післяопераційної доби плазмовий рівень інсуліну був вищим за вихідний рівень – 9,26±4,5 мкМО/мл (p=0,95 порівняно з вихідним рівнем). Межі коливань рівня інсуліну серед пацієнтів були

значними, можливо, через це різниця між етапами не досягла статистичної значущості.

При аналізі рівня інсуліну залежно від методів інтраопераційного знеболювання привернув увагу той факт, що найнижчим рівень інсуліну на 3 етапі дослідження (травматичний етап операції) був в групі СА (пацієнти, оперовані в умовах спінальної анестезії) на 2,61 мкМО/мл порівняно з рівнем до операції, і показник цієї групи істотно відрізнявся від інших груп на 3 етапі дослідження ($p < 0,05$). На всіх інших етапах дослідження рівень інсуліну між групами інтраопераційної анестезії істотно не відрізнявся ($p > 0,05$). Різниця в рівні інсуліну між групами післяопераційного знеболювання на жодному етапі дослідження не була статистично значною ($p > 0,1$). При аналізі гендерних особливостей періопераційного рівня інсуліну в плазмі крові ми спостерігали дещо вищий рівень у чоловіків перед та після операції, тоді як після виконання анестезії та під час операції рівень інсуліну був вищим у жінок. Але різниця між гендерними групами на жодному етапі не досягла статистичної значущості ($p > 0,1$). Аналіз плазмового рівня інсуліну залежно від типу патології виявив наступну тенденцію: перед та після операції рівень інсуліну був вищим у пацієнтів з коксартрозом, а в операційній після виконання анестезії та під час операції, навпаки пацієнти з переломами мали вищий рівень інсуліну. Але різниця між цими групами на жодному етапі не досягла статистичної значущості ($p > 0,1$).

Saluk J. et al. [18] дослідили пацієнтів, які переносили артропластику кульшового/колінного суглоба, та знайшли значно знижений рівень інсуліну в групі пацієнтів, які не мали метаболічного синдрому, тоді як рівень інсуліну в групі пацієнтів з метаболічним синдромом не відрізнявся від групи здорових людей. У нашому дослідженні ми не ідентифікували пацієнтів із метаболічним синдромом.

Хірургічне втручання викликає фізіологічну стрес-реакцію організму, яка призводить до тимчасової інсулінорезистентності. Існує думка про те, що прийом вуглеводів перед операцією може знизити рівень інсулінорезистентності. Kim T.K. et al. [6] порівняли прийом солодкого розчину та простої води з лимоном перед операцією. Пацієнти обох груп продемонстрували значне, однакове зниження чутливості до інсуліну. Вуглеводи підвищили функцію бета-клітин як компенсаторну відповідь, що призвело до меншого пригнічення інсулінорезистентності порівняно з водою.

Çeliksular M.C. et al. [19] досліджували вплив перорального прийому розчину вуглеводів до операції на стрес-відповідь у 80 пацієнтів із фізичним статусом ASA I-II, які переносили тотальну артропластику кульшового

суглоба в умовах епідуральної та загальної анестезії. Контрольні групи дотримувались періоду голодування перед операцією протягом 8 годин. Експериментальні групи приймали перорально 800 мл 12,5% розчину вуглеводів о 24.00 перед операцією, та 400 мл такого розчину за 2 години до операції. Вплив прийому солодкого розчину на рівень глікемії був незначним. А рівень інсуліну в крові перед операцією був у 2-3 рази вищим у пацієнтів, які приймали солодкий розчин, хоч і вихідний рівень інсуліну за добу до операції між групами був однаковим. Рівень інсуліну за 24 години після операції в обох групах епідуральної анестезії зростав порівняно з вихідним рівнем. Тоді як у двох групах пацієнтів, які оперувались під загальною анестезією, рівень інсуліну за цей період знизився порівняно з вихідним рівнем. Автори вказують той факт, що тільки у групі епідуральної анестезії з прийомом розчину вуглеводів різниця від вихідного рівня інсуліну досягла статистичної значущості ($p < 0,05$). Автори дійшли висновку про те, що епідуральна анестезія зменшує стрес-відповідь на операцію, а пероральний прийом солодкого розчину перед операцією не справляє значного впливу на операційну стрес-реакцію.

Динаміка індексу К/І серед усіх пацієнтів у групах залежно від методу знеболювання, статі пацієнтів та типу патології наведена в таблиці 4. Індекс К/І серед усіх пацієнтів перед операцією становив 50,37. На 2 етапі дослідження цей індекс незначно підвищився, на 3 етапі повернувся до вихідного рівня, а на ранок першої післяопераційної доби був нижчим на 10 порівняно з вихідним рівнем. Така динаміка може свідчити про деяке напруження антистресорних механізмів у інтраопераційному періоді та послаблення такої напруги після операції.

При аналізі індексу К/І в групах інтраопераційної анестезії звертає увагу більш виразне підвищення К/І в групі СА на 2 етапі дослідження, на 14, тоді як в інших групах К/І підвищився в межах до 5 порівняно з вихідним рівнем. На 3 етапі дослідження у всіх групах регіонарних методів анестезії К/І повернувся на вихідний рівень, тоді як у групі ЗА (загальної анестезії) продовжував зростати та був на вищому на 7, ніж на вихідному етапі. На 4 етапі дослідження у всіх групах К/І був нижчим порівняно з вихідним рівнем. Серед груп післяопераційної анальгезії на ранок першої післяопераційної доби істотно вищий рівень мали пацієнти групи ЕА, але показник цієї групи був високим і на попередніх етапах дослідження. У чоловіків мали місце суттєве підвищення К/І на 2 та 3 етапах дослідження, чого не спостерігалось у жінок.

Динаміка індексу К/І серед усіх пацієнтів у групах залежно від методу знеболювання, статі пацієнтів та типу патології (M±σ)

Показники /групи	1 етап	2 етап	3 етап	4 етап
Усі пацієнти	50,37±39,40	58,55±29,11	51,07±33,42	40,75±29,59
Р порівняно з 1 етапом		0,14	0,13	0,13
Інтраопераційна анестезія:				
СА	48,42±45,85	62,75±33,75	48,85±27,52	38,66±32,19
ПВКА	44,04±21,46	49,54±23,93	42,69±26,40	40,48±14,22
БН	54,29±24,14	57,90±29,52	48,51±27,36	45,13±23,47
ЗА	57,25±51,28	56,98±19,57	64,73±49,84	43,23±37,52
Значення р	СА vs БН = 0,687 СА vs ПВКА = 0,77 СА vs ЗА = 0,62 ЗА vs БН = 0,86 ЗА vs ПВКА = 0,46 БН vs ПВКА = 0,31	СА vs БН = 0,67 СА vs ПВКА = 0,26 СА vs ЗА = 0,61 ЗА vs БН = 0,93 ЗА vs ПВКА = 0,46 БН vs ПВКА = 0,48	СА vs БН = 0,97 СА vs ПВКА = 0,49 СА vs ЗА = 0,16 ЗА vs БН = 0,27 ЗА vs ПВКА = 0,16 БН vs ПВКА = 0,57	СА vs БН = 0,51 СА vs ПВКА = 0,88 СА vs ЗА = 0,70 ЗА vs БН = 0,88 ЗА vs ПВКА = 0,85 БН vs ПВКА = 0,62
Післяопераційна аналгезія:				
О	49,34±33,92	57,73±28,86	51,46±34,95	37,96±26,76
ЕА	76,67±69,49	80,33±29,97	73,47±33,81	56,31±41,95
ПВА	33,06±20,58	49,10±24,53	40,62±25,30	32,80±15,16
Значення р	О vs ПВА = 0,25 О vs ЕА = 0,10 ЕА vs ПВА = 0,04	О vs ПВА = 0,29 О vs ЕА = 0,04 ЕА vs ПВА = 0,007	О vs ПВА = 0,21 О vs ЕА = 0,09 ЕА vs ПВА = 0,006	О vs ПВА = 0,47 О vs ЕА = 0,06 ЕА vs ПВА = 0,04
Гендерні групи				
Чоловіки	49,14±33,53	65,48±27,61	58,30±38,43	39,68±33,50
Жінки	51,48±44,58	52,28±29,43	45,52±28,21	41,53±26,81
Значення р	0,82	0,08	0,10	0,80
Тип патології				
Коксартроз	51,51±44,40	61,02±29,79	55,85±36,66	39,59±32,36
Перелом	47,55±23,78	52,43±27,20	42,39±24,87	42,55±25,15
Значення р	0,73	0,31	0,09	0,69

У пацієнтів з коксартрозом на 2 етапі К/І підвищився на 10, тоді як у пацієнтів з переломами – на 5.

Таким чином, динаміка індексу К/І, який характеризує напруженість компенсаторних реакцій на тлі періопераційного стресу, свідчить про те, що усі методи знеболювання забезпечують достатню антистресорну протецію. Але на тлі периферичних регіонарних методів такий захист є більш стабільним, порівняно з загальним знеболюванням та нейраксіальними методами.

За даними Годлевського А.І. зі співав., при появі ускладнень після оперативного втручання та в пацієнтів, летальний наслідок яких був обумовлений прогресуванням септичного процесу, значення К/І підвищувалось в 2,2 – 2,7 рази порівняно з вихідним рівнем, що свідчить про відсутність резерву компенсаторних можливостей організму та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів у фазі виснаження [13].

Висновки. Регіонарні методи знеболювання справляють позитивний вплив на плазмовий рівень кортизолу та інсуліну у пацієнтів, які переносять артропластику кульшового

суглоба. Напруженість компенсаторних реакцій за показником індексу К/І більш стабільна на тлі периферичних методів регіонарної анестезії, порівняно з нейраксіальними методами та загальним знеболюванням.

У подальшому потрібно провести аналіз впливу метаболічних проявів стресу в періопераційному періоді на віддалені результати артропластики великих суглобів

Література:

1. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 March; 1391(1): 20–34. doi:10.1111/nyas.13217
2. Gomez-Sanchez C.E. Adrenal dysfunction in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – V. 368. – P. 1547–1549.
3. Kazmierski J., Banys A., Latek J. et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study // *Crit. Care.* – 2013. – 17:R38.
4. Boonen E., Vervenne Y., Meersseman P. et al. Reduced cortisol metabolism during critical

- illness // N. Engl. J. Med. – 2013. – V. 368. – P. 1477–1488.
5. Sjörs A, Jansson PA, Eriksson JW, Jonsdottir IH. Increased insulin secretion and decreased glucose concentrations, but not allostatic load, are associated with stress-related exhaustion in a clinical patient population. *Stress*. 2013;16(1):24-33. doi: 10.3109/10253890.2012.688082.
 6. Kim TK, Ljunggren S, Hahn RG, Nyström T. Insulin sensitivity and beta-cell function after carbohydrate oral loading in hip replacement surgery: a double-blind, randomised controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014;33(3):392-8. doi: 10.1016/j.clnu.2013.08.003. Epub 2013 Aug 15.
 7. Ljunggren S, Nyström T, Hahn RG. Accuracy and precision of commonly used methods for quantifying surgery-induced insulin resistance: Prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(2):110-6. doi: 10.1097/EJA.0000000000000017.
 8. Hermanides J, Huijgen R, Henny CP, Mohammad NH, Hoekstra JB, Levi MM, DeVries JH. Hip surgery sequentially induces stress hyperglycaemia and activates coagulation. *Neth J Med*. 2009;67(6):226-9.
 9. Hwang JS, Kim SJ, Bamne AB, Na YG. Do Glycemic Markers Predict Occurrence of Complications After Total Knee Arthroplasty in Patients With Diabetes? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:1726–1731. DOI 10.1007/s11999-014-4056-1
 10. Maradit Kremers H, Schleck CD, Lewallen EA, Larson DR, Van Wijnen AJ, Lewallen DG. Diabetes Mellitus and Hyperglycemia and the Risk of Aseptic Loosening in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S251-S253. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.056.
 11. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative Hyperglycemia and Postoperative Infection after Lower Limb Arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(2):412-418.
 12. Wang G, Long A, Zhang L, Zhang H, Yin P, Tang P. Impact of perioperative average blood-glucose level on prognosis of patients with hip fracture and diabetes mellitus. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2014;28(7):844-7. [Article in Chinese]
 13. Годлевський А.І., Саволяк С.І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Вінниця, Нова Книга, 2015. 232 с. (с. 154-155)
 14. В. Г. Сюсюка. Оценка баланса кортизол/инсулин у беременных с различным уровнем тревожности. Сучасні медичні технології, № 1, 2015, с. 65-70. ISSN 2072-9367. (V. G. Syusyuka. Estimation of cortisol/insulin balance of pregnant women with different level of anxiety.)
 15. Gottschalk A, Rink B, Smektala R, Piontek A, Ellger B, Gottschalk A. Spinal anesthesia protects against perioperative hyperglycemia in patients undergoing hip arthroplasty. *J Clin Anesth*. 2014;26(6):455-60. doi: 10.1016/j.jclinane.2014.02.001. Epub 2014 Sep 8.
 16. Ljunggren S, Hahn RG. Oral nutrition or water loading before hip replacement surgery; a randomized clinical trial. *Trials*. 2012;13:97. <http://www.trialsjournal.com/content/13/1/97>
 17. Bisschop PH, de Rooij SE, Zwinderman AH, van Oosten HE, van Munster BC. Cortisol, insulin, and glucose and the risk of delirium in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep;59(9):1692-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03575.x. Epub 2011 Aug 24.
 18. Saluk J, Banos A, Hopkinson W, Rees H, Syed D, Hoppensteadt D, Abro S, Iqbal O, Fareed J. Prevalence of metabolic syndrome in patients undergoing total joint arthroplasty and relevance of biomarkers. *Int Angiol*. 2017;36(2):136-144. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03658-0.
 19. Celiksular MC, Saraçoğlu A, Yentür E. The Influence of Oral Carbohydrate Solution Intake on Stress Response before Total Hip Replacement Surgery during Epidural and General Anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2016; 44: 117-23. DOI: 10.5152/TJAR.2016.65265.

УДК 616.728.2–089.844–089.5–78:
[577.175.537:577.175.722:547.455.623].
083.185

ДИНАМИКА ПЛАЗМОВОГО УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ИНСУ- ЛИНА ПРИ АРТРОПЛАСТИКЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Коломаченко В.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования (ректор – д.мед.н., проф. Хвисяук А.Н.), кафедра травматологии, анестезиологии и военной хирургии (зав.каф. – д.мед.н., проф. Рынденко В.Г.), Харьков, Украина
e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com

Резюме. Целью работы был анализ динамики уровня в плазме крови кортизола и

инсулина в периоперационном периоде у пациентов, которые переносили артропластику тазобедренного сустава, в зависимости от метода обезболивания.

Материалы и методы: Исследование проведено на 150 пациентах, которым в плановом порядке была выполнена первичная артропластика тазобедренного сустава. Пациенты получали четыре варианта интраоперационной анестезии и три варианта послеоперационной аналгезии. Определяли уровни кортизола, инсулина и индекса кортизол/инсулин (К/И) перед, во время и после операции. Анализировали показатели в зависимости от методов интраоперационной анестезии, послеоперационной аналгезии, пола пациентов и типа патологии.

Результаты и обсуждения. При анализе уровня кортизола в зависимости от методов интраоперационной анестезии выявлено его незначительное увеличение после начала анестезии до операции во всех группах в пределах 20-40 нмоль/л от исходного уровня. На травматичном этапе операции по сравнению с предыдущим этапом кортизол снизился во всех группах регионарной анестезии: в группе спинальной анестезии на 71 нмоль/л, в группе паравертебральной+каудальной анестезии – на 53 нмоль/л, в группе блокад нервов – на 13 нмоль/л, тогда как в группе общей анестезии кортизол повысился на 47 нмоль/л. На утро первого послеоперационного дня уровень кортизола восстановился до исходного уровня в группе спинальной анестезии, в группе блокад нервов и общей анестезии – был на 15 нмоль/л выше, чем исходный уровень, а в группе паравертебральной+каудальной анестезии – ниже на 38 нмоль/л, чем исходный уровень. Среди методов послеоперационного обезболивания наблюдалась следующая тенденция: в группе системной опиоидной аналгезии уровень кортизола в крови на утро первого послеоперационного дня был на 31 нмоль/л выше, в группе эпидуральной аналгезии – ниже на 73 нмоль/л, а в группе паравертебральной аналгезии – ниже на 13 нмоль/л, чем исходный уровень до операции. При анализе динамики кортизола в гендерных группах отмечалось более выраженное повышение его уровня вначале анестезии у мужчин, на 61 нмоль/л. Пациенты с коксартрозом имели более высокий уровень кортизола в плазме, чем пациенты с переломами, хотя и статистично значимой эта разница была

только вначале анестезии перед операцией ($p=0,02$).

При анализе уровня инсулина в зависимости от методов интраоперационного обезболивания выявлен наиболее низкий уровень инсулина на травматичном этапе операции в группе спинальной анестезии, на 2,61 мкМО/мл выше по сравнению с уровнем до операции, и показатель этой группы существенно отличался от других групп на данном этапе исследования ($p<0,05$).

На всех других этапах исследования уровень инсулина между группами интраоперационной анестезии существенно не отличался ($p>0,05$). Разница в уровне инсулина между группами послеоперационного обезболивания на всех этапах исследования была статистически недостоверной ($p>0,1$).

При анализе индекса К/И в группах интраоперационной анестезии выявлено более выраженное повышение К/И в группе спинальной анестезии вначале анестезии, на 14, тогда как в других группах К/И повысился в пределах до 5 по сравнению с исходным уровнем. Во время операции во всех группах регионарных методов анестезии К/И вернулся на исходный уровень, тогда как в группе общей анестезии он продолжал расти и был выше на 7, чем на исходном этапе. На утро первого послеоперационного дня во всех группах К/И был ниже по сравнению с исходным уровнем. Среди групп послеоперационной аналгезии на утро первого послеоперационного дня значительно высокий индекс К/И имели пациенты группы эпидуральной аналгезии, но показатель этой группы был высоким и на ранних этапах исследования. У мужчин имело место более существенное повышение К/И перед и во время операции, чего не наблюдалось у женщин. У пациентов с коксартрозом вначале анестезии индекс К/И повышался на 10, тогда как у пациентов с переломами – на 5.

Выводы: Регионарные методы обезболивания позитивно влияют на уровень кортизола и инсулина в плазме у пациентов, которые переносят артропластику тазобедренного сустава. Напряженность компенсаторных реакций за показателем индекса кортизол/инсулин более стабильная на фоне периферических методов регионарной анестезии, по сравнению с нейраксиальными методами и общим обезболиванием.

Ключевые слова: артропластика тазобедренного сустава, кортизол, инсулин, анестезия, анальгезия.

UDC 616.728.2–089.844–089.5–78:
[577.175.537:577.175.722:547.455.623].
083.185

THE DYNAMICS OF SERUM CORTISOL AND INSULIN IN HIP JOINT ARTHROPLASTY

V.I. Kolomachenko

*(MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Traumatology, Anaesthesiology and Military Surgery) Kharkiv Medical Academy for Postgraduate Education (Rector – doctor of medical science, prof. Khvisiuk O.M.), the department of Traumatology, Anaesthesiology and Military Surgery (Head of the department – doctor of medical science, prof. Ryndenko V.H.), Kharkiv, Ukraine
e-mail: vitaliykolomachenko@gmail.com*

Abstract. The hip joint arthroplasty has high risk of perioperative stress-response and insulin-resistance. The analgesia technics differ in terms of anti-nociceptive and anti-stress protection. The **aim** of our study was to analyze the serum cortisol and insulin dynamics during perioperative period in patients undergone total hip arthroplasty according to the anaesthesia and analgesia techniques.

Materials and methods. The study included 150 patients undergone primary total hip joint replacement. We analyzed the dynamics of serum cortisol, insulin and cortisol/insulin (C/I) index in relation to four variants of intraoperative anaesthesia and three variants of postoperative analgesia techniques, pathology type and patients' gender. Dates were taken before, during and at the first postoperative day.

Results and Discussion. The average serum cortisol level among all patients was at the reference values all stages of the study, but there was some increase after the onset of anesthesia followed by a decrease during the operation. In the morning of the first postoperative day the level of cortisol returned to baseline. When analyzing

the level of cortisol depending on the methods of intraoperative anesthesia, its insignificant growth at the beginning of anesthesia prior to surgery in all groups was found to be within the range of 20-40 nmol/L from the baseline level. At the traumatic moment of surgery, in comparison with the previous stage, cortisol decreased in all groups of regional anesthesia: in the group of spinal anesthesia by 71 nmol/L, in the group of paravertebral+caudal anesthesia – by 53 nmol/L, in the group of nerve blocks – by 13 nmol/L, whereas in the group of general anesthesia cortisol increased by 47 nmol/L. This may indicate a more powerful antinociceptive protection from regional methods. In the morning of the first postoperative day, the level of cortisol recovered to baseline in the group of spinal anesthesia, in the group of nerve blocks and general anesthesia – was by 15 nmol/L higher than the baseline, and in the group of paravertebral+caudal anesthesia – by 38 nmol/L lower than the baseline level. Among the methods of postoperative analgesia, the following thing was observed: in the systemic opioid analgesia group, the level of cortisol in the morning of the first postoperative period was by 31 nmol/L higher than the baseline level before the operation, in the group of epidural analgesia – lower by 73 nmol/L, and in the group paravertebral analgesia – lower by 13 nmol/L. This may indicate a more adequate analgesia from prolonged epidural and paravertebral analgesia compared with systemic opioid analgesia. In analyzing the dynamics of cortisol in gender groups, there was a significant increase in its level at the beginning of anesthesia in men, by 61 nmol/L. Patients with coxarthrosis had higher levels of cortisol in the plasma than patients with fractures, although this difference was statistically significant only at the beginning of anesthesia before surgery ($p = 0,02$).

The analysis of the level of insulin, depending on the methods of intraoperative analgesia showed the following: the lowest level of insulin on the traumatic stage of the operation in the group of spinal anaesthesia was found to be by 2,61 mIU/L higher compared to the level prior to the operation, and the date of this group significantly differed from other groups at this stage of the study ($p < 0,05$). At all other stages of the study, the level of insulin between intraoperative anesthesia groups did not differ significantly ($p > 0,05$). The difference in insulin levels between

postoperative analgesia groups at any stage of the study was not statistically significant ($p > 0,1$).

The C/I index among all patients before surgery was 50,37. On the base of anesthesia before the operation, this index slightly increased, during the operation returned to the baseline level, and in the morning of the first postoperative day was lower by 10 compared with the baseline. Such dynamics may indicate some increased expression of antistress mechanisms in the intraoperative period, and the decrease of such stress after surgery. The analysis of the C/I index in relation to intraoperative anesthesia technics showed a more pronounced increase in the group of spinal anesthesia at the beginning of anesthesia by 14, while in other groups, C/I increased by 5 in comparison with the baseline. During the operation, in all groups of regional anesthesia methods, C/I returned to the baseline, while in the general anesthesia group it continued to grow and was higher by 7 than at the initial stage. In the first postoperative morning in all groups C/I index was lower compared to the baseline. Among the groups of postoperative analgesia in the first postoperative morning, patients in the group of epidural analgesia had significantly higher index, but the rate of this group was high in the previous

stages of the study. Men had a significant increase in C/I before and during surgery, which was not observed in women. In patients with coxarthrosis at the beginning of anesthesia, the C/I index increased by 10, while in patients with fractures – by 5. Thus, the dynamics of the C/I, which characterizes the expression of compensatory anti-stress responses, suggests that all methods of pain relief provide sufficient anti-stress protection. But on the basis of the peripheral regional methods, such protection is more stable compared with general anesthesia and neuraxial methods.

Conclusions: Regional analgesia provides a positive effect on the serum cortisol and insulin level in patients undergone hip joint arthroplasty. The expression of compensatory responses by index of cortisol/insulin is more stable in patients having peripheral regional anesthesia, in comparison with neuraxial methods and general anesthesia.

Key words: hip joint arthroplasty, cortisol, insulin, anaesthesia, analgesia.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2018 р.

УДК 616.62-003.7+616-079.1

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Литвинець Є.А., Скоропад Н.Т.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра урології, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: doclitvinets@i.ua

Резюме. Проведено аналіз концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1) в плазмі крові 60 хворих на сечокам'яну хворобу (кальцій-оксалатний нефролітиаз) (СКХ). У цих хворих рівень ендотеліну-1 в сироватці крові був вірогідно вищим, ніж у здорових осіб. Більше того, його значення залежало від локалізації та розмірів каменя. Найвищий його рівень зафіксовано у хворих з каменями сечоводу та пієлоуретрального сегменту, які блокували нирку. Такі зміни рівня ендотеліну-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на сечокам'яну хворобу. Підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці і підтверджує доцільність застосування препаратів метаболічної дії в комплексній терапії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція.

Вступ. Ендотелій судин є єдиним органом, який регулює гемодинаміку і перфузію відповідно до потреби кожного органу або тканини. Основним механізмом впливу ендотелію є виділення ряду біологічно активних речовин [1, 2, 5]. Від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежить тонус судин, атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортальної системи крові, запального, оксидантного процесів, а також структурна цілісність шарів судинної стінки і прояви атерогенезу [2]. При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що ним виділяється. Ендотелій починає секретувати агреганти, коагулянти, вазоконстриктори і стає ініціатором (або модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі [1, 5].

Ендотеліальна дисфункція може бути найбільш ранньою ознакою у становленні багатьох захворювань [2]. Ендотеліальна дисфункція може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки часто

провокує ангіоспазм або тромбоз судин [1]. Функція ендотелію регулюється монооксидом азоту (NO) [2, 10].

Відповідно, зменшення пошкодження, корекція і підтримка адекватного функціонування ендотелію є однією із найбільш актуальних задач сучасної терапії.

Одним із найбільш важливих похідних ендотелію є ендотелін (ЕТ). Це найпотужніший вазоконстриктор кров'яного русла, синтез якого посилюється при різних патологічних процесах. Оксид азоту та інші речовини, які продукуються ендотелієм, розширюють кровоносні судини, що призводить до стимулювання вироблення ЕТ. Крім вазоконстрикторної дії, ЕТ бере участь в регуляції росту клітин. Зараз відомо про існування 3 типів: ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3, які є продуктами 3 різних генів і мають виражені відмінності в структурі і вазоконстрикторній активності [2, 5, 9]. Після пошкодження тканини ендотелінова система реагує першою, різке підвищення рівня ЕТ-1 в плазмі є маркером активності процесу деструкції. ЕТ є діагностичними маркерами процесів інволюції, реорганізації і деструкції колагену і еластину сполучної тканини рубця [5].

Динаміка зміни концентрації ЕТ-1 в плазмі крові вказує на зворотність метаболічних порушень, а також на діагностичну і прогностичну значимість визначення цього фактора відносно ризику розвитку ускладнень [2].

Розповсюдженість СКХ в Україні посідає друге місце після інфекції сечових шляхів серед усіх урологічних захворювань і має тенденцію до зростання [3, 8]. Хворі складають 30-45 % всього контингенту урологічних стаціонарів. СКХ стабільно посідає друге місце в структурі причин смертності від урологічної патології [4, 6]. Усе це виправдовує пошук нових методів діагностики та лікування цього захворювання. Вивчення біохімічних маркерів сечокам'яної хвороби викликає значний теоретичний та практичний інтерес в плані динамічного спостереження за лікуванням і одужанням хворих. Одним із можливих маркерів мо-

же виступати ендотелін-1 (ЕТ-1), який є фактором ендотеліальної дисфункції.

Потребують подальшої розробки шляхи виявлення та медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції у цього контингенту хворих.

Мета дослідження. Вивчити функціональний стан ендотелію судин у хворих на сечокам'яну хворобу та обґрунтувати доцільність застосування препаратів метаболічної терапії.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 60 пацієнтів, хворих на сечокам'яну хворобу (кальцій-оксалатний нефролітіаз) віком від 20 до 65 років (1-ша основна група), і 2 група – група контролю, яку склали 25 здорових осіб аналогічного із хворими віку. Дослідження проводилось на базі урологічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та лабораторії мікроелементології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти обстежувались після отримання інформаційної згоди у них відповідно до вимог GCP ІНС.

Критеріями включення хворих у дослідження були: встановлений діагноз сечокам'яна хвороба, вік пацієнтів 18-70 років, згода пацієнта на проведення дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були: вади розвитку сечовидільної системи, наявність супутньої патології, яка не передбачена протоколом і може змінити фармакокінетику і фармакодинаміку препаратів, що застосовуватимуться в дослідженні, а також впливати на інтерпретацію даних, наявність у хворих нейропсихічної патології, яка може впливати на комплайєнс між пацієнтом та лікарем, непереносимість пацієнтами препаратів, що застосовуватимуться в дослідженні, відмова пацієнтів від участі в дослідженні.

Поряд із вивченням даних анамнезу, об'єктивним оглядом хворі підлягали інструментальному та лабораторному обстеженням згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №1-1/152(п.а2) від 06.03. 2003р. "Сечокам'яна хвороба, камені нирки".

Ендотелін-1 у плазмі крові визначали за допомогою набору фірми «Biomedica» для кількісного визначення ендотеліну-1 шляхом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ендотеліну-1 у плазмі крові людини з антикоагулянтом ЕДТА становлять 0,0–0,25 фмоль/мл.

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel

XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Результати дослідження та обговорення. Вихідні рівні ендотеліну-1 в плазмі крові хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) представлені в (таб.1).

Таблиця 1
Показники ендотеліну-1 сироватки крові хворих на СКХ (M± m)

Показники ЕТ-1	Група контролю n=25	СКХ n=60
фмоль/мл	0,21±0,04	3,86±0,62 p<0,001

Примітки: 1. p – достовірність різниці показників хворих на СКХ та контрольної групи; 2. n – кількість хворих

У хворих на СКХ рівень ендотеліну-1 в сироватці крові був вірогідно вищим (p<0,001), ніж у здорових осіб. Більше того, його значення залежало від локалізації та розмірів каменя. Так, якщо у здорових чоловіків концентрація ендотеліну складала (0,21±0,04 фмоль/мл), то при каменях сечоводу та пієлоуретрального сегменту нирки, які блокували нирку, цей показник був найвищим (3,98±0,46) фмоль/мл, при коралоподібних каменях, які не викликали блоку нирки, становив (3,52±0,28) фмоль/мл і при каменях ниркових чашечок (2,98±0,34) фмоль/мл. Рівень ЕТ-1 закономірно підвищувався зі збільшенням віку хворих (рис. 1).

Так, у хворих, вік яких був від 50 до 65 років, він був найвищим і становив 3,78±0,52 фмоль/мл. Цей факт можна пов'язати зі збільшенням числа супутньої патології з віком, яка в свою чергу сприяє виникненню більш тяжких форм ендотеліальної дисфункції.

Рівень ЕТ-1 сироватки крові залежав від тривалості СКХ (рис. 2). У зв'язку з тривалістю ХП більше 5 років, середнє значення показника ЕТ-1 сироватки крові 3,6±0,3 фмоль/мл; при захворюванні на СКХ від 3-4 років рівень ендотеліну становив 2,5±0,2 фмоль/мл; а при тривалості захворювання 1-3 роки показник ЕТ-1 в середньому 1,4±0,1 фмоль/мл.

Відомо, що головним стимулом утворення та секреції ЕТ є ішемія або гострий стрес. ЕТ, будучи потужним констриктором кров'яного русла і запальним пептидом, викликає збільшення кількості Т-лімфоцитів в тканинах і органах, що в свою чергу приваблює інші імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, які продукують фактори, що стимулюють запалення і деструкцію вогнища, що призводить до несприятливого прогнозу для нормальної репарації [2, 7].

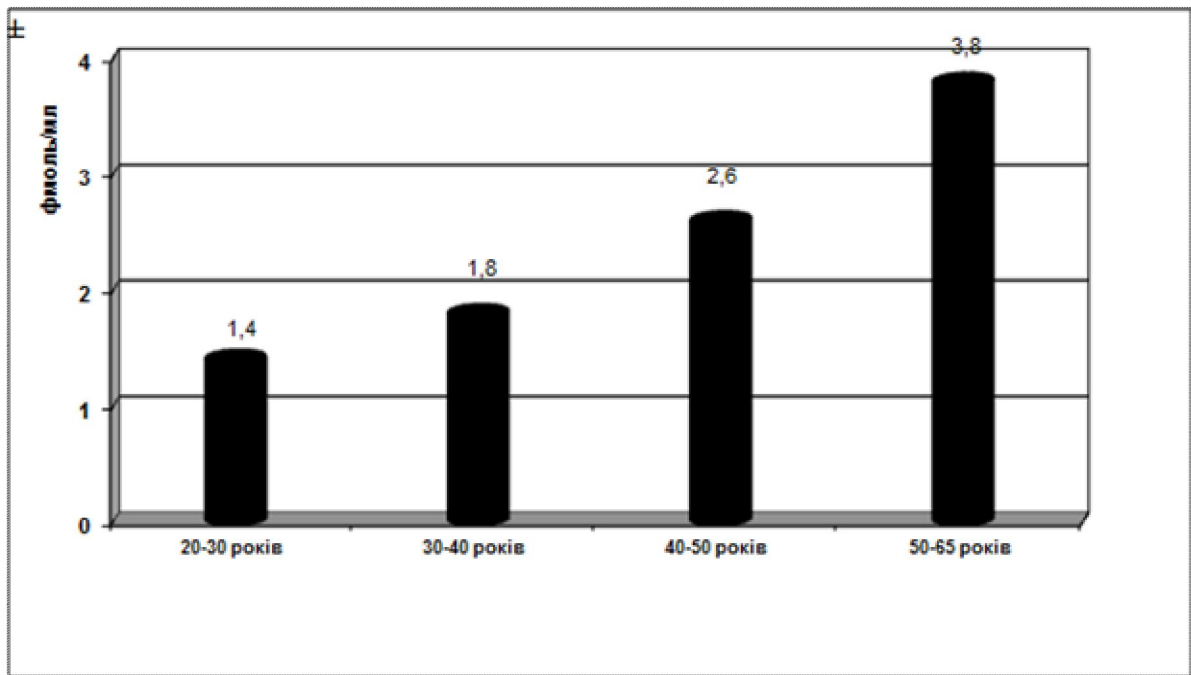


Рис. 1. Показник ЕТ-1 (фмоль/мл) сироватки крові залежно від віку хворих на СКХ

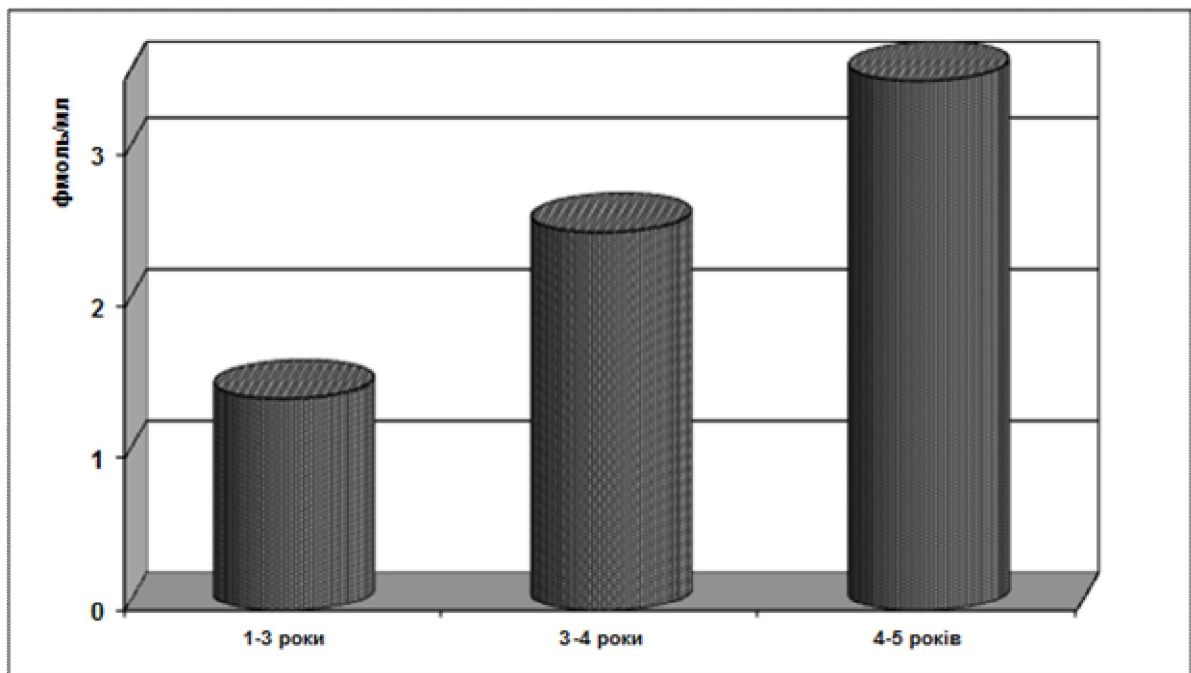


Рис. 2. Середній рівень ЕТ-1 (фмоль/мл) сироватки крові залежно від тривалості СКХ

Деякими авторами доведено, що макрофаги можуть диференціюватися в 2 субпопуляції: перші здатні знищувати пухлинні клітини, другі – посилювати їх ріст [5]. Перші характеризують, як клітини з вираженими ефекторними властивостями, здатні брати участь в захисті і проти мікроорганізмів і проти малігнізованих клітин. Вони активно продукують різні біологічно активні речовини, в тому числі NO. Його надмірна кількість в поєднанні з супероксидами призводить до утворення пероксинітрида, що порушує функцію

гемоглобіну і викликає гіпоксію, погіршуючи процеси регенерації тканини [2].

Оскільки ЕТ діє переважно місцево, можна припустити, що підвищення утворення і надходження його в кров може бути причиною виникнення та поглиблення важкості перебігу захворювання. Відомо, що при високій концентрації ЕТ-1 відбувається його взаємодія зі специфічним рецептором ЕТ-1А, що експресується на клітинах гладеньких м'язів судин, наслідком чого є вазоспазм; у випадку низької концентрації ЕТ-1 утворюється лігандрецепторний комплекс ЕТ-1 + ЕТ-1В і розвивається

ендотелійзалежна вазодилатація. Тому, можна припустити, що ішемія тканини нирки, пов'язана з вазоконстрикцією, яка виникає при підвищенні концентрації ЕТ-1, є такою, що порушує процеси, які забезпечують репаративну регенерацію. Виявлене нами підвищення концентрації ЕТ-1 у 18,4 рази (до $3,86 \pm 0,62$ фмоль/мл) в ранній терапевтичний період у хворих на СКХ свідчить, що підвищення рівня ЕТ-1 може мати прогностичне та діагностичне значення для визначення тактики в процесі лікування.

Отже, такі зміни рівня ендотеліну-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у пацієнтів на сечокам'яну хворобу. Підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці.

Висновки. Підвищення рівня ендотеліну-1 свідчать про прояви ендотеліальної дисфункції у пацієнтів, хворих на сечокам'яну хворобу. Концентрація в плазмі крові ЕТ-1 у цих хворих збільшується уже на ранніх стадіях формування захворювання. Підвищений рівень ЕТ-1 у хворих на СКХ та його наростання по мірі прогресування захворювання, можливо, є одним із провідних патогенетичних факторів виникнення та прогресування патологічного процесу в нирці і підтверджує доцільність застосування препаратів метаболічної дії в комплексній терапії.

Література:

1. Абрагамовим О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамовим, А.Ф. Файник, О.В. Нечай // Укр. кардіол. журн. – 2007. – С. 81-87.
2. Ватутин Н.Т. Ендотелины и результаты многоцентрового КОРСАР-СН / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101-105.
3. Возианов А.Ф. Атлас: руководство по урологии: в 3т. / А.Ф. Возианов, А.В. Люлько. – Днепропетровск: РИА «Днепр-VAL», 2001. – 1905 с.
4. Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации / Н.К. Дзеранов, Н.А. Лопаткин. – М.: Оврей, 2007. – 296 с.
5. Климова Е.М. Динаміка рівня ендотеліну-1 і розвиток післяопераційних ускладнень у хворих, що прооперовані з приводу колоректального раку / Е.М. Климова, Т.И. Кордон, В.Г. Грома // Онкологія. – 2011. – Т13. – №1. – С. 247-250.
6. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика, лечение и метафилактика: пособие / В.И. Вошула [и др.]; под. общ. ред. В.И. Вошулы. – Минск: Зималето, 2010. – 220 с.

7. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни / Э.К. Яненко, Д.С. Меринов, О.В. Константинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 3. – С. 19-24.

8. Черненко В.В. Підвищення ефективності реабілітації у хворих на сечокам'яну хворобу після проведення літотрипсії / В.В. Черненко, Д.В. Черненко // Урологія. – 2015. – №4. – С. 14-20.

9. Borysewicz-Sańczyk H. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children / H. Borysewicz-Sańczyk, T. Porowski, A. Hryniewicz // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 18, N2. – P. 53-57.

10. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis / T. Knoll // *Eur. Urol. Suppl.* – 2010. – Vol. 9. – P. 802 – 806.

УДК 616.62-003.7+616-079.1

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Литвинец Е.А., Скоропад Н.Т.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра урологии, г. Ивано-Франковск, Украина
e-mail: doclitvinets@i.ua*

Резюме. Проведен анализ концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови 60 больных мочекаменной болезнью (кальций-оксалатный нефролитиаз) (МКБ). В данных больных уровень эндотелина-1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Более того, его значение зависело от локализации и размеров камня. Самый высокий его уровень зафиксирован у больных с камнями мочеточника и пиелоуретрального сегмента, которые блокировали почку. Такие изменения уровня эндотелина-1 свидетельствуют о проявлениях эндотелиальной дисфункции у пациентов с мочекаменной болезнью. Повышенный уровень ЭТ-1 у больных МКБ и его нарастание по мере прогрессирования заболевания, возможно, является одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и прогрессирования патологического процесса в почке и подтверждает целесообразность применения препаратов метаболитического действия в комплексной терапии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

UDC 616.62-003.7+616-079.1

STUDY OF VASCULAR ENDOTHELIUM CONDITION IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Y.A. Lytvynets, N.T. Skoropad

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Urology, Ivano-Frankivsk,
Ukraine, e-mail: doclitvinets@i.ua*

Abstract. To study the functional condition of vascular endothelium in patients with urolithiasis and to prove the feasibility of using drugs of metabolic therapy.

Materials and Methods. 60 patients with urolithiasis (calcium oxalate nephrolithiasis) aged 20 to 65 (the 1st main group) were examined. The 2nd group was a control group of 25 healthy individuals of the same age with patients of the main group. The data of anamnesis were studied; an objective, instrumental and laboratory examination of patients was carried out according to the protocol. Endothelin-1 in plasma was determined by immunoassay. Statistical data processing was carried out using parametric and non-parametric methods.

Results. In patients with urolithiasis, the level of endothelin-1 in serum was significantly higher ($p < 0.001$) than in healthy people. Its value depended on the localization and size of the stone.

The level of ET-1 increased with growing up of patients' age. It was the highest in patients aged 50-65 years and was 3.78 ± 0.52 fmol/ml. It can be associated with an increase number of comorbidity with age, which in turn contributes to the occurrence of more severe forms of endothelial dysfunction.

The level of serum ET-1 depended on the duration of urolithiasis. The average value of the serum ET-1 parameter was 3.6 ± 0.3 fmol / ml in case of duration of the disease for more than 5 years, the endothelin level was 2.5 ± 0.2 fmol / ml at an incidence of urolithiasis from 3-4 years; and the average ET-1 was 1.4 ± 0.1 fmol / ml with the duration of the disease 1-3 years.

Conclusion. An increased endothelin-1 level indicates endothelial dysfunction in patients with urolithiasis. Concentration in the blood plasma of ET-1 in these patients has already increased in the early stages of the disease formation. The elevated level of ET-1 in patients with urolithiasis and its increase with the progression of the disease may be one of the leading pathogenetic factors of the occurrence and progression of the pathological process in the kidney. This confirms the expediency of the use of drugs for metabolic action in complex therapy.

Key words: urolithiasis, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2018 р.

УДК 340.6+343

ЕТНО-ТЕРИТОРІАЛЬНІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОТОКУ ПАПІЛЯРНИХ ЛІНІЙ СЕРЕДНІХ ТА ПРОКСИМАЛЬНИХ ФАЛАНГ ПАЛЬЦІВ РУК

Коцюбинська Ю.З.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патоморфологої та судової медицини, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: KotsyubynskaYZ@gmail.com

Резюме. У статті відображено етно-територіальні та гендерні особливості потоку папілярних ліній середніх та проксимальних фаланг пальців рук. Зазначені особливості були встановлені з метою вивчення направленості папілярних потоків та визначення коефіцієнту співвідношення ульнарно та радіально орієнтованих візерунків, розташованих на середніх та проксимальних фалангах пальців рук у осіб, що належать до гуцульської, бойківської та лемківської етно-територіальних груп та контрольної групи осіб. Об'єктом дослідження були кореляційні зв'язки між напрямком папілярних ліній та етно-територіальною належністю у осіб жіночої (160) та чоловічої (160) гендерних груп, що проживають на території Івано-Франківської області і належать до гуцульської, бойківської та лемківської етно-територіальних груп та контрольної групи осіб. Методами, що використовувались під час проведення дослідження, були дерматогліфічні метод та метод одно- та багатомірного статистичного аналізу. У ході проведеного нами дослідження було встановлено, що на середніх і проксимальних фалангах у жінок, котрі належать до бойківської етно-територіальної групи, найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,73, що є найбільшим у порівнянні з іншими досліджуваними групами, та 1,59 на проксимальних фалангах, що також є найбільшим показником. У чоловіків на середніх та проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії. Коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,05, що є середнім значенням у порівнянні з іншими досліджуваними групами, та 1,78 на проксимальних фалангах, що є найбільшим показником. У жінок, що належать до гуцульської етно-територіальної групи, на середніх та прокси-

мальних фалангах найчастіше зустрічаються радіально орієнтовані папілярні лінії, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,59, що є середнім значенням у порівнянні з іншими досліджуваними групами, а відповідно, на проксимальних фалангах –1,42, що також є середнім значенням. У чоловіків цієї групи спостерігається наступна тенденція: на середніх фалангах найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії, на проксимальних – радіально. Коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,77, що є найбільшим значенням, серед досліджуваних груп, а на проксимальних фалангах –1,10, що має середнє значення. У жінок, що належать до лемківської етно-територіальної групи, були отримані наступні дані, а саме: на середніх та проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії, коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,56, на проксимальних фалангах –1,22, що в обох випадках має середнє значення. У чоловіків із цієї групи були отримані наступні дані: на середніх та на проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються радіально направлені папілярні потоки, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,24, на проксимальних –1,42, що у обох випадках займає середнє положення. Отримані показники у досліджуваних етно-територіальних групах суттєво відрізняються від показників контрольної групи. А саме, у жінок, що належать до контрольної групи, на середніх і проксимальних фалангах пальців рук найчастіше зустрічається середній потік папілярних ліній, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 0,71, а на проксимальних

фалангах – 0,67, що є найнижчим показником серед досліджуваних груп. У чоловіків з цієї групи на середніх і проксимальних фалангах, хоча і зустрічаються найчастіше радіально орієнтовані папілярні лінії, проте коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних є найнижчим із досліджуваних груп і становить відповідно 0,89 і 0,96 на середніх та проксимальних фалангах. Провівши таке дослідження, можна зробити висновок, що напрямок папілярних потоків середніх та проксимальних фаланг пальців рук корелюють із гендерною та етно-територіальною належністю особи. Також, у більшості випадків, спостерігається однотипність направленості папілярних потоків на середніх та проксимальних фалангах одного й того ж пальця. Отримані дані можуть розширити спектр дерматогліфічних ідентифікуючих ознак.

Ключові слова: папілярні лінії, коефіцієнт співвідношення ульнарно та радіально орієнтованих візерунків, етно-територіальні групи.

Вступ. У практиці судової медицини та криміналістики дерматогліфіка використовується при експертизах з приводу спірного батьківства [1], при встановленні родинних зв'язків між людьми та складанні родоводів, для ототожнення невідомих осіб за дактилоскопічними відбитками родичів [2, 3, 4, 5], при ідентифікації невідомих та розчленованих трупів [6], при дактилоскопічній ідентифікації та визначенні загальних фенотипічних ознак особи (статі, зросту, віку) за папілярними візерунками [7, 8, 9]. Окрім того, на цей час існують розробки щодо можливості прогнозування зовнішньо-розпізнавальних ознак людини на основі використання дерматогліфічних параметрів [10].

Різноманітність методологічних підходів до вивчення дерматогліфічних ознак у антропологів, медиків та криміналістів, яка пов'язана, насамперед, з відмінністю розв'язуваних ними завдань, не дозволяє на сьогоднішній день створити єдину систему оцінки їх інформативності, що перешкоджає реалізації потенціалу дерматогліфіки у вирішенні конкретних практичних завдань.

Детальні відомості про можливість використання у судовій медицині гребінцевого малюнка середніх та проксимальних фаланг пальців рук для діагностики загальних фенотипічних ознак людини, а також етно-територіальної належності невідомої особи досі відсутні, тому їх вивчення може виявитися корисним у медико-криміналістичній практиці при ототожненні розчленованих чи фраг-

ментованих трупів у випадках масової загибелі людей.

Гребінцевий малюнок пальців рук з усіх зовнішніх ознак є найбільш зручними для дослідження, оскільки легко визначається, піддається класифікації і постійний упродовж всього життя. Практика показує, що у процесі дослідження трупів, далеко не завжди вдається отримати відбитки усіх ділянок гребінцевого візерунку шкіри і вивчити його численні ознаки [11], тому виникає необхідність у прогнозуванні втрачених, але діагностично значущих параметрів. У ситуаціях, коли частини тіла, з яких отримані відбитки, відокремлені одна від одної (вибухова травма, кримінальне розчленування і т.п.), потрібно також вирішити питання про їх анатомічну локалізацію та належність одній особі. В обговорюваному аспекті, також часто виникає необхідність у прогнозуванні етно-територіальної, гендерної належності невідомої особи на основі використання дерматогліфічних параметрів. Звертаючи увагу на вище сказане, актуальним на сьогодні залишається питання, пов'язане із прогнозуванням етно-територіальної та гендерної належності невідомої особи.

Одним із основних завдань, котре ставилося на початку дослідження, було вивчення напрямку потоків папілярних ліній на середніх та проксимальних фалангах пальців рук, а також вивчення співвідношення частоти наявності ульнарно та радіально орієнтованих візерунків середніх та проксимальних фаланг у осіб, що належать до гуцульської, бойківської, лемківської етно-територіальних груп та контрольної групи осіб, щоб у подальшому можна було використовувати отримані дані для прогнозування гендерної та етно-територіальної приналежності невідомої особи.

Матеріалом дослідження слугували скани дерматогліфів середніх та проксимальних фаланг пальців рук, осіб жіночої (160) та чоловічої (160) гендерних груп, що проживають на території Івано-Франківської області і належать до гуцульської, бойківської, лемківської етно-територіальних груп та контрольної групи осіб. Зазначені скани отримані шляхом сканування сканером Futronic'sFS80 USB 2.0 Fingerprint Scanner з використанням програми `ftScanApiEx.exe`. з наступним перенесенням даних на персональний комп'ютер та подальшим перетворення растрових відбитків у векторні графічні об'єкти з використанням алгоритму VeriFinger 6.6/ Mega Matcher 4.4 Identification Technology Algorithm. Відбір учасників дослідження проводився за наступними

критеріями, а саме: добровільна згода на участь у дослідженні, вік від 18 до 59 років та відсутність генетичних патологій.

Об'єктом дослідження були кореляційні зв'язки між напрямом папілярних ліній та етно-територіальною належністю у осіб території Івано-Франківської області, які належать до гуцульської, бойківської та лемківської етно-територіальних груп та контрольної групи осіб. Також зазначена вибірка поділялася за гендерною приналежністю.

У ході наукового дослідження використовувалися наступні методи, а саме: дерматогліфічний метод, метод одно- та багатомірного статистичного аналізу.

Шкірний покрив долонної поверхні кисті та підшовної поверхні стопи характеризується певною особливістю. На цих ділянках шкіра має папілярний візерунок, що, по своїй суті, є складним рельєфним малюнком, утвореним чергуванням з певною періодичністю гребінцевих підвищень (висотою 0,1 - 0,4мм, шириною 0,2 - 0,7 мм), що розділені неглибокими борознами - заглибленнями (шириною 0,1 - 0,3 мм).

Розташовуючись у вигляді потоків, папілярні лінії утворюють візерунки різної форми і ступеня складності. Відображення папілярних візерунків виразні, легко виявляються і доступні для візуального вивчення з використанням нескладних технічних засобів. Незважаючи на різноманіття особливостей зовнішньої будови папілярних візерунків, вони під-

даються чіткій і нескладній класифікації, що забезпечує процес їхньої систематизації та полегшує процес якісного та кількісного вивчення.

Папілярні лінії, що розташовані в ділянці середніх і проксимальних фаланг пальців рук, можуть бути ульнарними, тобто напрямленим в сторону V пальця, та радіальним, відповідно, напрямленим в сторону I пальця, а також можуть мати серединне розміщення (middle), тобто у вигляді прямих ліній, розташованих паралельно до міжфалангових складок.

У ході проведеного нами дослідження було встановлено, що на середніх і проксимальних фалангах у жінок, котрі належать до бойківської етнотериторіальної групи (рис. 1), найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,73, що є найбільшим у порівнянні з іншими досліджуваними групами, та 1,59 на проксимальних фалангах, що також є найбільшим показником. У чоловіків (рис. 2) на середніх та проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії. Коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,05, що є середнім значенням у порівнянні з іншими досліджуваними групами, та 1,78 на проксимальних фалангах, що є найбільшим показником.

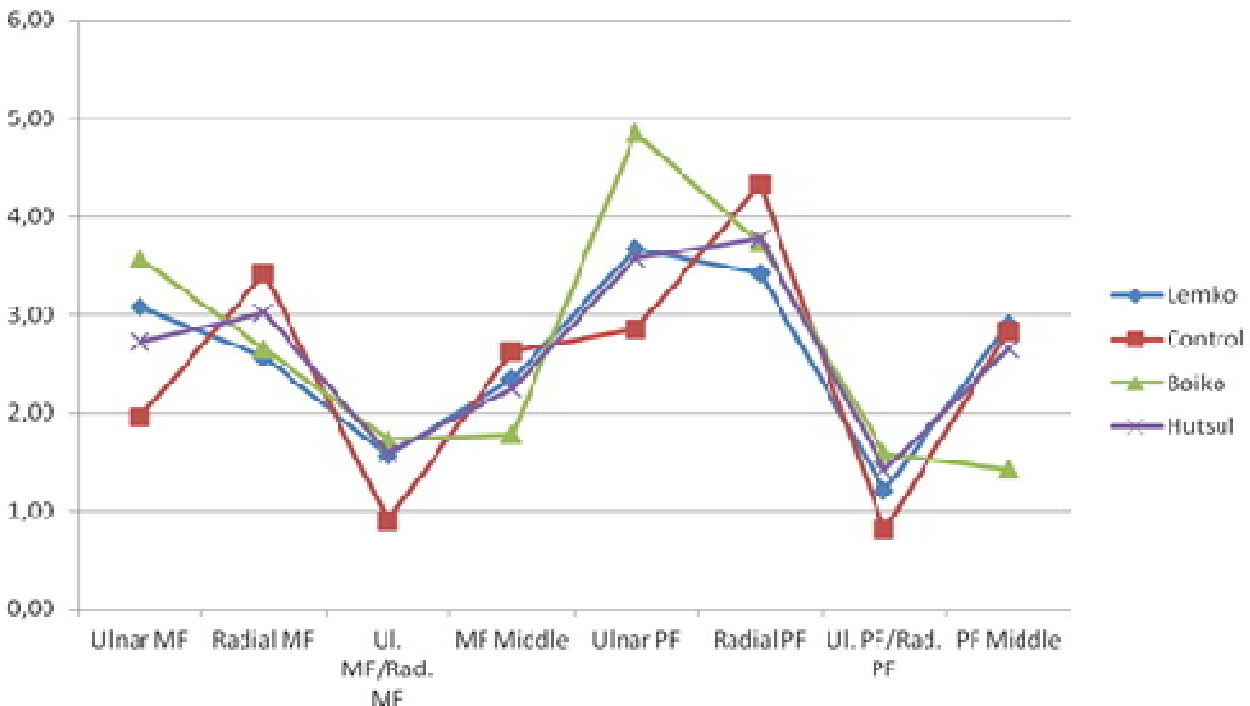


Рис.1. Графік залежності напрямленості папілярного потоку від етно-територіальної належності у жінок

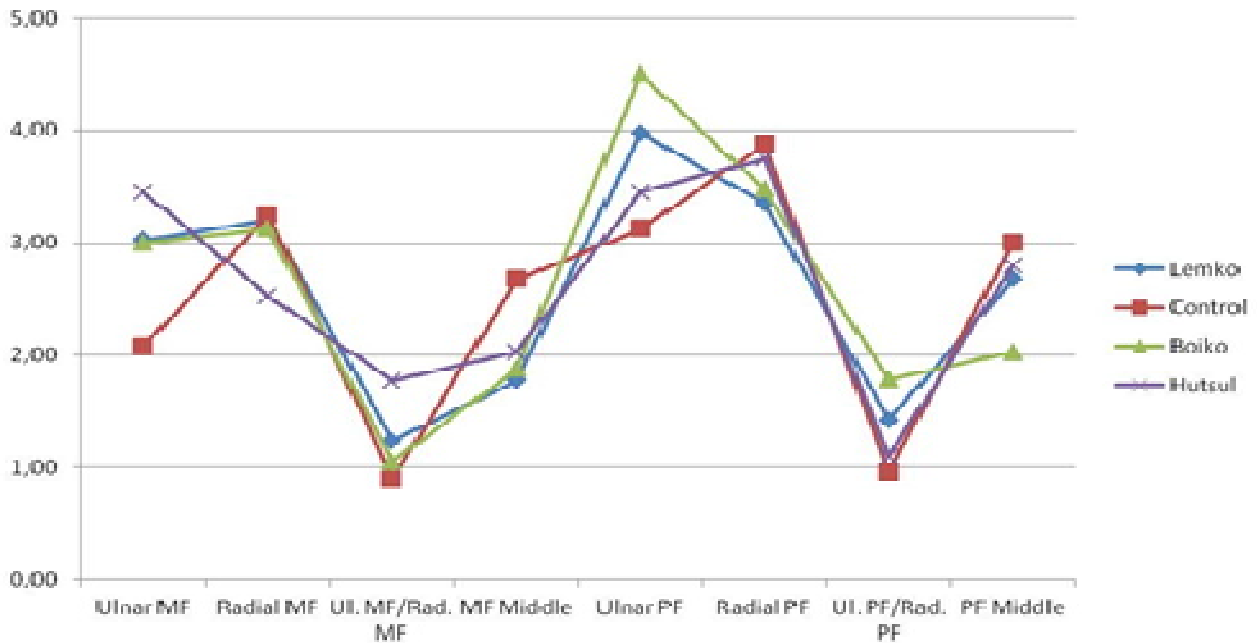


Рис. 2. Графік залежності направленості папілярного потоку від етно-територіальної належності у жінок

У жінок, що належать до гуцульської етно-територіальної групи (рис. 1), на середніх та проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються радіально орієнтовані папілярні лінії, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,59, що є серединним значенням у порівнянні з іншими досліджуваними групами, а, відповідно, на проксимальних фалангах – 1,42, що також є серединним значенням. У чоловіків (рис. 2) цієї групи спостерігається наступна тенденція: на середніх фалангах найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії, на проксимальних – радіально. Коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,77, що є найбільшим значенням, серед досліджуваних груп, а на проксимальних фалангах – 1,10, що має серединне значення.

У жінок, що належать до лемківської етно-територіальної групи (рис. 1), були отримані наступні дані, а саме: на середніх та проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються ульнарно орієнтовані папілярні лінії, коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 1,56, на проксимальних фалангах – 1,22, що в обох випадках має серединне значення. У чоловіків (рис. 2) із цієї групи були отримані наступні дані: на середніх та на проксимальних фалангах найчастіше зустрічаються радіально направлені папілярні потоки, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить

1,24, на проксимальних – 1,42, що у обох випадках займає серединне положення.

Отримані показники у досліджуваних етно-територіальних групах суттєво відрізняються від показників контрольної групи. А саме, у жінок, що належать до контрольної групи (рис. 1), на середніх і проксимальних фалангах пальців рук найчастіше зустрічається серединний потік папілярних ліній, а коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних на середніх фалангах становить 0,71, а на проксимальних фалангах – 0,67, що є найнижчим показником серед досліджуваних груп. У чоловіків (рис. 2) з цієї групи на середніх і проксимальних фалангах, хоча і зустрічаються найчастіше радіально орієнтовані папілярні лінії, проте коефіцієнт співвідношення ульнарних папілярних ліній до радіальних є найнижчим із досліджуваних груп і становить відповідно 0,89 і 0,96 на середніх та проксимальних фалангах.

Провівши таке дослідження, можна зробити висновок, що напрямок папілярних потоків середніх та проксимальних фаланг пальців рук корелюють із гендерною та етно-територіальною належністю особи. Також, у більшості випадків, спостерігається однотипність направленості папілярних потоків на середніх та проксимальних фалангах одного й того ж пальця. Отримані дані можуть розширити спектр дерматогліфічних ідентифікуючих ознак, що в подальшому може застосовуватися у прогнозуванні гендерної та етно-територіальної належності невідомої особи.

Разом з тим, проведене дослідження здатне забезпечити цілісне уявлення про структуру та значущість взаємозв'язків між комплексом пальцевої дерматогліфіки, мало досліджених на даний час середніх і проксимальних фаланг з етно-територіальною та гендерною приналежністю невідомої особи, що в подальшому нестиме інформативну цінність не тільки для судової медицини та криміналістики, а й для етно-дерматогліфіки.

В обговорюваному аспекті це дуже важливо, оскільки поряд з основними ідентифікаційними методами, роздільна здатність методу дерматогліфіки може стати більш ефективною і значущою при залученні додаткових систем ознак, таких як етно-територіальна та гендерна належність.

Таким чином, успішне застосування дерматогліфіки для ідентифікації невідомої особи, нарівні з іншими методами, дозволяє вести мову про систему методів, що ефективно доповнюють один одного, чим підвищують та підтверджують достовірність один одного. До того ж, недостатня розробленість, практична потреба, простота, неінвазивність та матеріальна необтяжливість методу визначають вибір пальцевої дерматогліфіки під час пошуку криминологічних та маркерів прояву фенотипу.

Література:

1. Abue A, Ujaddughe M, Kpela M. The Arch Pattern Dermatoglyphics on the Toes of Hausa Ethnic Group of Nigeria. *Advances in Anthropology*. 2013;03(04):237-239.
2. Abue A, Didia B. Loop Dermatoglyphics Patterns on the Plantar Surface of the Sole in Hausa Ethnic Group of Nigeria. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2013;2(3):525–528.
3. Zvyagin V. Dermatoglifika v sudebnoy meditsine. Papillyarnyie uzory: identifikatsiya i opredelenie harakteristik lichnosti (daktiloskopiya i dermatoglifika). М; 2002.
4. Edzhubov L. Statisticheskaya daktiloskopiya. Metodologicheskie problemy. М; 1999.
5. Bozhchenko A, Tolmachev I. Novyy algoritm ustanovleniya krovnogo rodstva na osnove dermatoglificheskogo metoda. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2011;6:19–22.
6. Kaminskaya V. Nekotoryie aspekty kriminalisticheskoy dermatoglifiki. *Nauchno-obrazovatelnyiy potentsial molodezhi v reshenii aktualnykh problem XXI veka*. 2016;4:343-344.
7. Bozhchenko A, Isakov V. Vozmozhnosti diagnostiki polovoy prinadlezhnosti cheloveka na osnove analiza dermatoglificheskikh priznakov paltsev ruk. *Problemyi ekspertizy v meditsine*. 2004;2:19–23.
8. Mazur E. Dermatoglifika v prognozirovanii konstitutsionnykh, fizicheskikh i vneshne-opoznavatelnykh priznakov cheloveka: diss. doktora med. nauk. М; 2009.
9. Kalyanov E, Mazur E. Znachenie dermatoglifiki v kriminalisticheskom opisani vneshnosti cheloveka. *Byuleten sibirskoy meditsyny*. 2009;3:127 – 132.
10. Kozan N, Kotsyubinska Y. Algoritm prognozuvannya zovnishno-rozpiznavalnih oznak lyudyny. *Zbirnyk tez naukovykh robit uchasnykiv mizhnarodnoi naukovo-praktichnoi konferentsii, 14-15 kvitnya m Odesa*. 2017;1:107-109.
11. Filippova E, Hayrullin R, Hayrullin F. Analiz vzaimosvyazey morfometricheskikh pokazateley kozhnykh uzorov paltsev kisti cheloveka. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2016;5(1):63-68.

УДК 340.6+343

ЭТНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОТОКА ПАПИЛЛЯРНЫХ ЛИНИЙ СРЕДНИХ И ПРОКСИМАЛЬНЫХ ФАЛАНГ ПАЛЬЦЕВ РУК

Коцюбинская Ю.З.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра патоморфологии и судебной медицины, г. Ивано-Франковск, Украина
e-mail: KotsyubynskaYZ@gmail.com*

Резюме. В статье описаны этно-территориальные и гендерные особенности потока папиллярных линий средних и проксимальных фаланг пальцев рук. Указанные особенности были установлены с целью изучения направленности папиллярных потоков и определения коэффициента соотношения ульнарно и радиально ориентированных узоров, расположенных на средних и проксимальных фалангах пальцев рук у лиц, принадлежащих к гуцульской, бойковской и лемковской этно-территориальным группам, а также к контрольной группе лиц. Объектом исследования были корреляционные связи между направлением папиллярных линий и этно-территориальной принадлежностью у лиц женской (160) и мужской (160) гендерных групп, проживающих на территории Ивано-Франковской области и относящихся к гуцульской, бойковской, лемковской этно-территориальным группам, и контрольной

группы лиц. Методами, которые использовались во время проведения исследования, были дерматоглифический метод и метод одно- и многомерного статистического анализа. В ходе проведенного нами исследования было установлено, что на средних и проксимальных фалангах у женщин, принадлежащих к бойкивской этно-территориальной группе, чаще всего встречаются ульнарно ориентированы папиллярные линии, а коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 1,73, что является наибольшим по сравнению с другими исследуемыми группами, и 1,59 на проксимальных фалангах, что также является наибольшим показателем. У мужчин на средних и проксимальных фалангах чаще всего встречаются ульнарно ориентированные папиллярные линии. Коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 1,05, что является срединным значением по сравнению с другими исследуемыми группами, и 1,78 на проксимальных фалангах, что является наибольшим показателем. У женщин, принадлежащих к гуцульской этно-территориальной группе, на средних и проксимальных фалангах чаще всего встречаются радиально ориентированные папиллярные линии, а коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 1,59, что является срединным значением по сравнению с другими исследуемыми группами, а, соответственно, на проксимальных фалангах – 1,42, что также является срединным значением. У мужчин этой группы наблюдается следующая тенденция: на средних фалангах чаще всего встречаются ульнарно ориентированные папиллярные линии, на проксимальных – радиально. Коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 1,77, что является наибольшим значением, среди исследуемых групп, а на проксимальных фалангах – 1,10, что имеет срединное значение. У женщин, принадлежащих к лемковской этно-территориальной группе, были получены следующие данные, а именно: на средних и проксимальных фалангах чаще всего встречаются ульнарно ориентированные папиллярные линии, коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 1,56, на проксимальных фалангах – 1,22, что в обоих случаях имеет срединное значение. У мужчин из этой группы были получены следующие данные: на средних и на проксимальных фалангах чаще всего встречаются радиально направленные папил-

лярные потоки, а коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 1,24, на проксимальных – 1,42, что в обоих случаях занимает срединное положение. Полученные показатели в исследуемых этно-территориальных группах существенно отличаются от показателей контрольной группы. В частности, у женщин, принадлежащих к контрольной группе, на средних и проксимальных фалангах пальцев рук чаще всего встречается срединный поток папиллярных линий, а коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным на средних фалангах составляет 0,71, а на проксимальных фалангах – 0,67, что является самым низким показателем среди исследуемых групп. У мужчин из этой группы на средних и проксимальных фалангах, хотя и встречаются чаще всего радиально ориентированные папиллярные линии, однако коэффициент соотношения ульнарных папиллярных линий к радиальным является самым низким из исследуемых групп и составляет, соответственно, 0,89 и 0,96 на средних и проксимальных фалангах. Проведя данное исследование, можно сделать вывод, что направление папиллярных потоков средних и проксимальных фаланг пальцев рук коррелируют с гендерной и этно-территориальной принадлежностью человека. Кроме того, в большинстве случаев, наблюдается однотипность направленности папиллярных потоков на средних и проксимальных фалангах одного и того же пальца. Полученные данные могут расширить спектр дерматоглифических идентифицирующих признаков.

Ключевые слова: папиллярные линии, коэффициент соотношения ульнарно и радиально ориентированных узоров, этно-территориальные группы.

UDC 40.6+343

ETHNO-TERRITORIAL AND GENDER FEATURES OF THE PAPILLAR LINES FLOW OF THE MIDDLE AND PROXIMAL FINGER FALANGES

Yu.Z. Kotsyubynska

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Pathomorphology and Forensic Medicine, Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: KotsyubynskaYZ@gmail.com*

Abstract. The article deals with the ethno-territorial and gender features of the flow of

middle and proximal phalanges in the middle finger parts. These features have been established with the purpose of studying the direction of papillary streams and determination the coefficient of correlation of ulnar and radially oriented patterns, located on the middle and proximal phalanges of the fingers of people belonging to the Hutsul, Boyko and Lemko ethno-territorial groups and the control group of people. The object of the study was the correlation between the direction of papillary lines and the ethno-territorial affiliation of female (160) and male (160) gender groups, living in Ivano-Frankivsk region and belonging to the Hutsul, Boyko and Lemko ethno-territorial groups and the control group of people. The methods used during the study were the dermatological method and the method of one-dimensional and multidimensional statistical analysis. In the course of our study, it was found that in the middle and proximal phalanges in women belonging to the Boyko ethno-territorial group, ulnar-oriented papillary lines occur most commonly, and the ratio of ulnar papillary lines to radials in the middle phalanges is 1.73, which is the highest in comparison with other study groups and 1.59 on the proximal phalanges, which is also the greatest indicator. Men in the middle and proximal phalanges most often have ulnar-oriented papillary lines. The coefficient of correlation of ulnar papillary lines to radials in the middle phalanges is 1.05, which is a median value compared with other study groups, and 1.78 on the proximal phalanges, which is the greatest indicator. In women belonging to the Hutsul ethnic-territorial group, the middle and proximal phalanges most often encounter radially oriented papillary lines, and the coefficient of correlation of ulnar papillary lines to radials in the middle phalanges is 1.59, which is a median value compared with other study groups, and, respectively, on proximal phalanges - 1.42, which is also a median value. Men in this group have the following tendency: on the middle phalanges most commonly are ulnar-oriented papillary lines, on proximal - radial. The coefficient of correlation of ulnar papillary lines to radials in the middle phalanges is 1.77, which is the highest value among the studied groups, and in the proximal phalanx - 1.10, which has a medi-

an value. For women belonging to the Lemko ethno-territorial group, the following data were obtained: on the middle and proximal phalanges most commonly are ulnar-oriented papillary lines, the coefficient of correlation of ulnar papillary lines to the radials in the middle phalanges is 1.56, on proximal phalanges is 1.22, which in both cases has a median value. Men from this group received the following data: on the middle and on the proximal phalanges most often found radially directed papillary streams, and the coefficient of correlation of ulnar papillary lines to radials in the middle phalanges is 1.24, in the proximal - 1.42, which in both cases occupies a median position. The obtained indices in the investigated ethno-territorial groups differ significantly from the control group. Among women belonging to the control group in the middle and proximal phalanges of the fingers, the median flow of papillary lines is most common, the coefficient of correlation of ulnar papillary lines to the radials in the middle phalanges is 0.71, and in the proximal phalanges - 0.67, which is the lowest index among the studied groups. In men of this group, in the middle and proximal phalanges, although most often, there are radially oriented papillary lines, however, the coefficient of correlation of ulnar papillary lines to radials is the lowest of the studied groups and is respectively 0.89 and 0.96 in the middle and proximal phalanges. After conducting this study, we can conclude that direction of papillary streams of middle and proximal phalanges of fingers correlate with the gender and ethno-territorial affiliation of the person. Also, in most cases, the uniformity of the direction of papillary streams on the middle and proximal phalanges of the same finger is observed. The obtained data can broaden the spectrum of dermatological-identifying features.

Key words: papillary lines, ratio coefficient of ulnar and radial oriented patterns, ethno-territorial groups.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2018 р.

УДК 616-092+616.12-008.331.1+616-056.3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СТІЙКОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПСИХОЕМОЦІЙНОМУ НАПРУЖЕННІ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Гринів О.І.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапії і сімейної медицини післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: ms.gryniv@gmail.com

Резюме. Стаття присвячена вивченню взаємозв'язку психоемоційних розладів з нейромедіаторними і гормональними змінами та дослідженню ефективності призначення препаратів магнію та мебікару у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. У роботі наведені нові дані щодо особливостей формування стійкої артеріальної гіпертензії при психоемоційному дисбалансі, де запускаються стрес-реакції, що супроводжуються метаболічними змінами. Доведено застосування препаратів магнію та мебікару протягом 4 тижнів у хворих з АГ для оптимізації їхнього емоційного стану, ступеня психологічного напруження, що виражалось у зменшенні проявів депресії, алекситимії та тривожності. Також спостерігалось відновлення синергічного функціонування медіаторного забезпечення емоційно-вегетативної вісі, що виражалось унормуванням рівнів норадреналіну, серотоніну та кортизолу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, нейромедіатори, алекситимія, препарат магнію, мебікар.

Вступ. XXI століття – час постійних стресів і перевантажень. Переважання психоемоційних перевантажень над фізичними призводить до поширеності емоційних розладів у людській популяції (за даними National Institute of Mental Health USA складає 32,7%). Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи, виявляється у 25-30% дорослого населення промислових країн. Так, за даними P. Kearney і співавт., поширеність гіпертонічної хвороби (АГ) досягає 26%, при цьому відзначається тенденція до її подальшого зростання; так, до 2025 р. експерти прогнозують збільшення частки пацієнтів АГ до 29,2%. На думку авторів, якщо у 2000 р. на АГ страждали 972 млн. людей (639 млн. у розвинених і 333 млн. у нерозвинених країнах), то до 2025 р. ця цифра зросте на 60% – до 1,56 млрд. хворих, при цьому зростання поширеності АГ складе відповідно 24% у нерозвинених та 80% у розви-

нених країнах [1]. Численні дослідження свідчать про необхідність раннього виявлення АГ та її своєчасної корекції [2] для запобігання несприятливим серцево-судинним подіям [3].

АГ та інші захворювання серцево-судинної системи відносяться до категорії захворювань внутрішніх органів, розвиток яких обумовлений особливостями функціонування регуляторних систем та психологічних факторів. Для досягнення максимального ефекту в лікуванні серцево-судинних захворювань необхідне об'єднання принципів терапії соматичної складової захворювання з психофармакологічними підходами, що дозволяють досягти високого рівня ефективності та безпеки терапії. На жаль, необхідно визнати, що сучасна кардіологія ще далека від об'єднання цих принципів і часто хворі не отримують адекватної допомоги в плані корекції емоційного стану, ліквідації психічної симптоматики чи вегетативної дисоціації [4]. Однак застосування антигіпертензивних препаратів першої лінії та корекція традиційних факторів ризику не завжди дозволяє досягти цільового АТ у пацієнтів із АГ. Актуальним є пошук додаткових шляхів впливу на АГ та чинники серцево-судинного ризику, особливо тих, що пов'язані із стресогенними впливами, особливостями вегетативної регуляції.

Обґрунтування дослідження: Вважається, що стосовно впливу на АТ найважливішими нейромедіаторними системами ЦНС є адреналін/норадренегічна та серотонінергічна системи поряд із системою γ -аміномаєляної кислоти, допамінергічними та гістамінергічними системами [5]. Регуляторний дисбаланс цих систем у хворих на АГ часто проявляється тривожністю, моторною напругою, вегетативною гіперактивністю та когнітивною настороженістю [6]. Відповідно до теорії загального адаптаційного синдрому відповідь на стресовий фактор відбувається послідовною участю двох програм адаптації – кататоксичної і синтоксичної. Кататоксична програма адаптації

реалізуються через адренергічну і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову (стрес-реалізуючі) системи, а синтоксична – через ГАМК-ергічну і гіпоталамо-гіпофізарно-гонаду (стрес-лімітуючу) системи. Причому доведена [7] певна послідовність залучення кататоксичних і синтоксичних програм адаптації в патогенезі АГ. Більшість сучасних публікацій про АГ звертають увагу на значення активації симпатичної нервової системи (СНС), а саме: ефект обумовлений дією нейромедіаторів (адреналін і норадреналін) на адренергічні рецептори у судинній стінці і супроводжується впливом на стінки гладком'язових клітин з наступним підвищенням АТ [8]. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь і симпатoadреналова система є основними нейроендокринними компонентами, що можуть відігравати провідну роль у формуванні АГ. Гіпоталамус реагує на вплив хронічного емоційного стресового чинника секрецією кортиколіберина і вазопресина, стимулюючи продукцію адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом і активацію норадренергічних нейронів підкіркових структур головного мозку. АКТГ сприяє синтезу кортизолу корковою зоною наднирників. У звичайних умовах продукція кортиколіберина і АКТГ інгібується високими рівнями кортизолу в крові завдяки механізму зворотного зв'язку. Хронічний стрес (або який часто повторюється) призводить до дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, збільшення секреції кортизолу [9]. Існують дані про те, що стресові ситуації, які повторюються тривалий час призводять до виснаження даного механізму і зниження продукції кортикостероїдів [10]. Відомо, що АГ – це мультифакторне захворювання з полігенним типом успадкування. Одним з основних механізмів її виникнення розглядають ендотеліальну дисфункцію, яка формується в результаті дії багатьох ланок патогенезу [11]. Значний інтерес представляє взаємозв'язок серотонінергічної системи і добового профілю АТ [12]. Фізіологічні механізми розвитку депресії і ендотеліальної дисфункції мають спільні компоненти, оскільки одним із основних вазоконстрикторів вважається моноамін серотонін (5-НТ), який реалізує свій ефект через рецептори, локалізовані на мембрані гладко-м'язових клітин судин [13]. Дефіцит 5-НТ на ранніх стадіях сприяє підвищенню судинного тону, що є провідним механізмом стійкої АГ, а на пізніх стадіях хвороби – потенціює зміну судинної стінки за рахунок стимуляції проліферативних процесів зростання її товщини за рахунок просвіту. Окрім того, 5-НТ є неспецифічним антагоніс-

том адренергічних рецепторів. [14]. Норадреналін синхронізує функції ЦНС. Фармакологічна норадреналінова активація переживається як тривога або придушення гніву, агресивності. При хронічному стресі і депресіях знижується активація норадреналіну. Серотонін має зворотній норадреналіновий ефект на ЦНС і вегетативну нервову систему, тобто зниження когнітивної та афективної активації та збільшення парасимпатичної активності, забезпечуючи спокій [15]. Підвищена кількість адреналіну і норадреналіну сприяють виведенню магнію із клітин, а також зменшенню його внутрішньоклітинного вмісту і високій концентрації магнію у первинній сечі та втратам його із сечею [16]. За даними літератури, застосування препаратів магнію сприяє покращенню загального стану при АГ, що супроводжуються розладами регуляторних систем [17]. Особлива роль у лікуванні магнійдефіцитних станів належить комбінованим препаратам, що містять магній і піридоксин [18]. Корекція дефіциту магнію може поліпшити ендотеліальну ділятку плечової артерії [19].

Також у комплексному лікуванні хворих на АГ доцільно застосовувати препарати, що мають транквілізуючу дію, сприяють зниженню відчуття тривоги. У клінічній практиці застосовується препарат мебікар, який має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, знімає або послаблює відчуття занепокоєння, тривоги, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування, володіє вегетостабілізуючим впливом. За хімічною будовою мебікар близький до метаболітів людського організму. Молекула лікарського засобу включає два метильованих фрагмента сечовини. Механізм дії мебікара пов'язаний з його центральною адренолітичною активністю, впливом на серотонінову систему, а також з активуючою дією на ГАМК-реактивну систему та відсутністю периферичної адренонегативної дії [20].

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок психоемоційних розладів з нейромедіаторними і гормональними змінами та дослідити ефективність призначення препаратів магнію та мебікару у пацієнтів із артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи: Проведено обстеження 145 пацієнтів із АГ II стадії, у віці від 29 до 53 років (середній вік – $46,75 \pm 0,56$ років). Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на групи: I група (n=30) – пацієнти, які отримуватимуть базову терапію згідно із рекомендаціями по АГ [21]; II група (n=40) – пацієнти, які отримували на

фоні базової терапії препарат магнію в дозі 1 табл. 3 р/добу; III група (n=38) – пацієнти на фоні базової терапії приймали мебікар в дозі 300мг. 3 р/добу; IV група (n=37) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали Мебікар в дозі 300 мг. 3 р/добу та препарат магнію в дозі 1 табл. 3 р/добу. Тривалість терапії – 1 місяць. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових людей без АГ, серцево-судинної патології та надлишкової маси тіла, порівняних за віком (середній вік – $42,58 \pm 1,45$ років).

Діагноз АГ ґрунтувався на положеннях критеріїв Оновленої та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Артеріальна гіпертензія» та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384) [21]. Рівень реактивної (РТ) і особистісної (ОТ) тривожності визначали за допомогою опитувальника Спілбергера-Ханіна. Результат до 30 балів відповідав низькій тривожності, 30-45 балів – помірній, 46 і вище – високій тривожності. Для самооцінки депресії використовували шкалу Цунга (The Zung self-rating depression scale). Тест адаптований Т. І. Балашовою у відділенні наркології НДІ ім. Бехтерева. Заснований на опитувальнику В.Зунга. Інтерпретація даних: якщо рівень депресії (РД) не більше 50 балів, то діагностується стан без депресії; 50-59 балів – легка депресія ситуативного чи невротичного генезу; при показнику РД 60-69 балів діагностується як субдепресивний стан або маскована депресія; значне зниження настрою; при РД більш ніж 70 балів діагностується як справжній депресивний стан; глибоке зниження настрою. Алекситимію діагностували за допомогою Торонтської алекситимічної шкали, запропонованої Г.Тайлор (1985) і адаптованої в психоневрологічному інституті ім. В.М. Бехтерева в 1987 році. Спосіб полягав в аналізі відповідей, отриманих в результаті індивідуального заповнення опитувальників пацієнтами. Наявність або відсутність алекситимії визначали за сумою балів. Алекситимічними вважали хворих, які набрали 74 і більше балів, неалекситимічними – менше 62 балів, показники в межах 63-73 балів розцінювались як проміжні.

Імунохімічні дослідження проводилися на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Personal Lab» (Adaltis, Італія). Забір венозної крові на гормональні та медіаторні показники проводився з ліктьової вени строго вранці натщесерце в період з 8:00 до 9:00. Дослідження проводились на напівавтоматичному ІФА-аналізаторі ER-500 (виробник

Sinnowa, Китай). Кортизол сироватки крові визначали за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення фірми Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада). Роздільне кількісне визначення адреналіну (А) і норадреналіну (НА), серотоніну (5-НТ) в плазмі крові виконували за допомогою наборів фірми IBL International GmbH (Німеччина).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета програм STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Для оцінки відмінностей між двома вибірками за рівнем досліджуваної ознаки застосовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення. З метою вивчення впливу запропонованих лікувальних комплексів у хворих на АГ психологічне інтерв'ю проводили двічі, на початку та після завершення лікування.

У табл. 1 показано, що у хворих на АГ, які отримували препарати базової антигіпертензивної терапії, вираз депресії в процесі лікування достовірно не змінився ($59,34 \pm 2,26$ балів). Слід зауважити, що і додаткове призначення препарату магнію також суттєво не вплинуло на динаміку клінічно значимих проявів депресії ($52,84 \pm 3,48$ балів, $p > 0,05$). Вірогідне зниження депресії ми спостерігали у хворих, які отримували додатково до базової терапії мебікар, відповідно $42,63 \pm 2,75$ балів і $38,05 \pm 1,71$ балів, ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Отже, у пацієнтів I групи, які отримували лише антигіпертензивну терапію, ендогенна депресія утримувалась на межі субдепресивного стану, у пацієнтів II групи після місячного курсу лікування зберігалась легка депресія ситуативного чи невротичного генезу, що вказувало на ефективність препарату магнію, проте застосування мебікару все ж мало більш виразний позитивний клінічний ефект.

За «Торонтською шкалою алекситимії» визнано, що до початку терапії алекситимія у пацієнтів із АГ була трактована як клінічно значима. Апробована терапія у пацієнтів II-ої, III-ої та IV-ої виявилась достатньою для зниження рівнів алекситимії і досягнення неалекситимічного рівня, відповідно, $43,25 \pm 3,07$ бала ($p < 0,05$), $41,29 \pm 2,44$ бала ($p < 0,05$), $39,22 \pm 2,71$ бала ($p < 0,05$).

З даних, поміщених в таблиці 2, можна зробити висновок, що динамічні зміни ситуативної і реактивної тривожності були різними. Незалежно від отриманого лікування рівень реактивної тривожності достовірно знизився в усіх групах хворих.

Таблиця 1

Динаміка показників рівня депресії (шкала Цунга), алекситимії (Торонтська алекситимічна шкала) та реактивної та ситуативної тривожності (опитувальник Спілбергера-Ханіна) у пацієнтів із артеріальною гіпертензією залежно від отриманого лікування (M±m, бали)

Шкали, бали	I група n=30	II група n=40	III група n=38	IV група n=37
Рівень депресії:				
до лікування	67,27±1,86	69,24±3,12	68,09±3,67	69,71±3,64
після лікування	59,34±2,26	52,84±3,48* p>0,05	42,63±2,75 p<0,05; p ₁ <0,05	38,05±1,71 p<0,05; p ₂ <0,05
Алекситимія				
до лікування	68,43±2,09	69,54±1,95	68,19±2,22	69,06±2,76
після лікування	54,39±2,74	43,25±3,07* p<0,05	41,29±2,44* p<0,05; p ₁ <0,05	39,22±2,71* p<0,05; p ₂ <0,05
PT				
до лікування	52,21±1,95	52,47±1,04	53,08±1,25	53,22±1,21
після лікування	48,45±0,94	46,84±0,43 p>0,05	39,92±0,67* p<0,05; p ₁ <0,05	38,57±1,45 p<0,05; p ₂ <0,05
СТ				
до лікування	52,23±1,24	55,15±1,62	51,48±3,07	53,41±0,97
після лікування	35,17±1,08*	37,01±0,59* p>0,05	34,54±0,89* p>0,05; p ₁ >0,05	35,36±0,88* p>0,05; p ₂ >0,05

- Примітки:**
1. * p<0,05 – достовірність різниці до і після лікування;
 2. p – достовірність різниці з I групою;
 3. p₁ – достовірність різниці між II і III групами;
 4. p₂ – достовірність різниці між II і IV групами.

Простежувались інші тенденції відносно динаміки особистісної тривожності. Рівень ОТ у хворих на АГ, які отримували традиційне лікування чи препарат магнію, достовірно не знизився в процесі лікування і залишався високим (48,45±0,94 бала, p<0,01; 46,84±0,43 бала, p>0,05). показники ОТ у хворих III (39,92±0,67 балів, p<0,01) і IV (38,57±1,45 бала, p<0,01) груп, які отримували мебікар, знизились до середнього рівня. Найбільш виразну динаміку зниження рівня особистісної і реактивної тривожності ми спостерігали у хворих, які отримували поєднано і препарати магнію, і мебікару.

Динаміка вмісту медіаторів вегетативної нервової системи в крові хворих на АГ залежно від отриманого лікування представлена в табл.2.

Рівень адреналіну (табл. 2) у хворих на АГ не змінювався в процесі лікування, незалежно від отриманого лікування (p>0,05). У хворих першої групи, які отримували тільки базову терапію, не було зареєстровано нормалізації норадреналіну (p>0,05) та серотоніну (p>0,05), хоча в процесі лікування відмічено тенденцію до нормалізації. Порівнюючи ефек-

тивність застосування препарату магнію в лікувальній програмі хворих на АГ із традиційною терапією, зауважили, що рівень норадреналіну знизився (10,94±0,65 нмоль/л, p<0,05), однак суттєвого впливу на вміст серотоніну в крові в цьому випадку відмічено не було (255,89±15,38 нмоль/л, p>0,1). Терапія зі використанням мебікару дозволила нормалізувати у пацієнтів III-ої і IV-ої груп рівень норадреналіну (10,12±0,64 нмоль/л, p<0,05; 8,99±0,67 нмоль/л, p<0,05) і серотоніну (198,24±9,34 нмоль/л, p<0,05; 183,45±8,31 нмоль/л, p<0,05). Той факт, що рівні кортизолу в крові були пов'язані з показниками психоемоційного стресу, є підтвердженням його ключової ролі в реалізації впливу психологічних факторів на розвиток АГ. Призначення препаратів магнію у пацієнтів II і IV груп сприяло достовірному унормуванню рівня кортизолу у 2,41 рази та у 3,04 рази відповідно.

Обговорення результатів. Загальноно відомо, що стресові реакції включають набір стереотипних, генетично закріплених процесів, що відбуваються на клітинному, тканинному і системному рівнях.

Динаміка показників рівня адреналіну, норадреналіну, серотоніну та кортизолу в крові у пацієнтів із артеріальною гіпертензією залежно від отриманого лікування (M±m, бали)

Групи хворих показники	I група n=30	II група n=40	III група n=38	IV група n=37
Адреналін, нмоль/л				
до лікування	5,59±0,26	5,29±0,15	5,19±0,23	5,31±0,26
після лікування	5,23±0,51	4,99±0,24 p>0,05	4,56±0,41 p>0,05; p ₁ >0,05	4,59±0,45 p>0,05; p ₂ >0,05
Норадреналін, нмоль/л				
до лікування	24,99±0,05	24,98±0,25	24,37±0,29	25,01±0,39
після лікування	19,56±0,11	10,94±0,65* p<0,05	10,12±0,64* p<0,05; p ₁ >0,05	8,99±0,67* p<0,05; p ₂ >0,05
Серотонін, нмоль/л				
до лікування	291,65±15,02	291,45±26,18	281,41±72,11	299,63±25,08
після лікування	255,89±15,38	223,24±9,01* p>0,05	198,24±9,34* p<0,05; p ₁ <0,05	183,45±8,31* p<0,05; p ₂ <0,05
Кортизол, нмоль/л				
до лікування	938,28±29,93	971,24±93,22	993,78±55,25	983,66±68,93
після лікування	785,21±59,59	401,81±33,07* p<0,05;	620,92±49,47* p>0,05; p ₁ <0,02	323,57±25,59* p<0,01; p ₂ <0,05

- Примітки:**
5. * p<0,05 – достовірність різниці до і після лікування;
 6. p – достовірність різниці з I групою;
 7. p₁ – достовірність різниці між II і III групами;
 8. p₂ – достовірність різниці між II і IV групами.

Тому безумовний інтерес представляє вивчення фізіологічних механізмів, обумовлених емоційними переживаннями, в рамках єдиного психосоматичного контуру. Найбільш вірогідним патофізіологічним механізмом, що зв'язує психоемоційний стрес і АГ, є дисфункція автономної нервової системи, яка характеризується надмірною активацією симпатичного відділу і пригніченням парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [22], гіперфункції симпатoadреналової системи надається велике значення в патогенезі АГ [23]. Психоемоційне напруження є однією з найпоширеніших причин, що обумовлюють активацію СНС. Тривало існуючі тривожні та алекситимічні розлади можуть обумовлювати швидке виснаження компенсаторних механізмів, а отже прискорення зриву адаптації та перехід передпатологічного стану в морфологічні зміни. Про позитивний вплив додаткового призначення мебікару у поєднанні із препаратом магнію на стрес-лімітуючі впливи доквілля свідчило зменшення рівня депресії за шкалою на 37,39 % (III група) і на 45,42% (IV група) та індексу алекситимії та на 10,1% – тривожності. Результати, що отримані, підтверджуються клінічними випробуваннями S. Akhondzadeh, H. R. Naghavi, M. Vazirian (2011), якими дове-

дено, що ступінь зменшення тривожності, невротизації та інших проявів хронічного стресу недостатній у пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які не отримують анксиолітичної терапії та доводять логічність додаткового призначення транквілізаторів бензодіазепінового ряду. Клінічні прояви нозогенних психоемоційних розладів у пацієнтів з АГ мають ряд особливостей. Відповідно до психоаналітичного трактування особистість хворого з АГ часто характеризується інтерперсональною напругою між агресивними імпульсами, з одного боку, і почуттям залежності – з іншого. Соціальна поведінка пацієнтів з АГ описується в цілому як надмірно адаптивна, поступлива, орієнтована на соціальний успіх, пасивна із уникненням конфліктів і додатково характеризується стримуванням позитивних і негативних емоцій. Базова антигіпертензивна терапія мала недостатній вплив на такі прояви, що свідчить утискання рівня алекситимії і після унормування артеріального тиску у пацієнтів I групи. Натомість призначення і препаратів магнію, і мебікару переводило тип реагування на неалекситимічний, зменшувало напругу емоційної сфери, у тому числі впливало на прояви тривожності. Це підтверджують результати досліджень при застосуванні препа-

ратів у пацієнтів із АГ, які впливають на гармонізацію функції церебральних і підкоркових структур [6].

Для структурно-функціонального стану міокарда сприятливим є підтримка відносини норадреналін / адреналін в фізіологічних межах, що підвищує можливості органу пристосовуватися до високих вимог, що виникають при стресогенних ситуаціях [24]. Внаслідок початкової активації симпатoadреналової системи, що супроводжується посиленням вивільненням норадреналіну, зниженням резервних можливостей його синтезу і наростанням невідповідності між синтезом і вивільненням медіатора, відбувається поступове пригнічення адаптаційно-трофічної функції серця. Проте навіть помірний стрес є досить чутливим для гіперреактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, підвищеної продукції кортизолу, незалежно від традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, включаючи рівень артеріального тиску [25]. При цьому кортизол може надавати прямий вплив на центральну нервову систему, впливаючи на ділянки мозку, які беруть участь в контролі АТ (гіпоталамуса, лімбічної системи). Застосування препаратів магнію та мебікару дозволило відновити нормальне співвідношення медіаторного забезпечення функціонування вищої психічної сфери та вегетативної нервової системи у пацієнтів із АГ.

Висновки. При психоемоційному дисбалансі запускаються стрес-реакції, що супроводжуються метаболічними змінами (медіаторні механізми). Застосування препарату магнію та мебікару протягом 4 тижнів у хворих з АГ показало оптимізацію їхнього емоційного стану, ступеня психологічного напруження, що виражалось у зменшенні проявів депресії, алекситимії та тривожності. Також спостерігалось відновлення синергійного функціонування медіаторного забезпечення емоційно-вегетативної вісі, що виражалось унормуванням рівнів норадреналіну, серотоніну та кортизолу.

Література:

1. Kearney P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. //Lancet . – 2015 – Vol. 365. – P. 217-223.
2. Effect of obesity on myocardial remodeling in perimenopausal women. Bulletin of St Petersburg State University/A.N. Shishkin, N.V. Khudiakova, N.V. Temnaya, V.V. Smirnov//Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. – 2013. –Vol.11, №4. – 1P.3–22.
3. Бойко Т.Я. Роль первинної ланки у профілактиці артеріальної гіпертензії серед дорослого населення / Т.Я. Бойко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 2. – С. 111-113.
4. Фролова Н.Л. Психовегетативные нарушения у больных гипертонической болезнью I стадии и возможность их коррекции /Н. Л. Фролова, Л. С.Чутко, С. Ю. Сурушкина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. –№ 9. – С.43-47.
5. Черенько С.М. Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму: аналіз клінічної серії спостережень / С.М. Черенько, Л.В. Щекатурова, А.О. Товкай // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – №4(52). – С. 73–79.
6. Батушкін І. О. Відновлення показників вегетативної рівноваги та гармонізація функції церебральних і підкоркових структур шляхом модуляції системи ГАМК у хворих з артеріальною гіпертензією / В. В. Батушкін, І.О. Лаврінчук // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 4(103). – С.390-394.
7. Ракишева Г.Т. Исследование стресс-систем в генезисе формирования первичной артериальной гипертензии у детей /Г. Т.Ракишева //Международный научный журнал «Синергия наук» электронный журнал <http://synergy-journal.ru/archive/article0779>
8. Role of the adaptive immune system in hypertension/D.G. Harrison, A.Vinh, H. Lob , M.S.Madhur //Curr Opin Pharmacol. – 2010. – Vol.10, № 2. – P.203–207.
9. Ушаков А.В. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении /А. В. Ушаков, В. С. Иванченко, А. А.Гагарина// Артериальная гипертензия. – 2016. – Т.22, № 2. – С.128–143.
- 10.Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса / М. А.Козлова, А. И.Козлов // Физиология человека. – 2014. –Т.40, № 2. – С.123–136.
- 11.Состояние вазомедиаторных систем у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией/ Г.Н. Афлятумова, Д.И. Садыкова, Р.Р. Гматуллина [и др.]//Практическая медицина. – 2016. – №7. – С.20-24.
- 12.Куличенко М.П. Циркулирующие маркеры дисфункции эндотелия у подростков с артериальной гипертензией, ассоциированной с избытком массы тела и ожирением / М.П. Куличенко, С.А. Ушакова, А.Д. Петрушина, С.М. Кляшев // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 1. – С. 15-19.
- 13.Gamoh S. 5-hydroxytryptamine receptors as targets for drug therapies of vascular-related diseases / S. Gamoh, H. Hisa, R. Yamamoto // Bio-

- logical and Pharmaceutical Bulletin. – 2013. – Vol. 36, № 9. – P. 1410-1415.
14. Bhaskaran S. Molecular interactions of serotonin (5-HT) and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells: in vitro and ex vivo analyses / S. Bhaskaran, J. Zaluski, A. Baner-Berceli // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2014. – Vol. 306, №2. – P. 43-51.
15. Психосоматические расстройства в практике терапевта / под. редакцией В.И. Симаненкова. – Санкт-Петербург, СпецЛит, 2008, 359 с.
16. Глущенко В.В. Синдром дефицита внимания и гиперактивность у пациентов с артериальной гипертензией / В. В. Глущенко // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2015. – Т.9, №1. – С.73-77.
17. Мороз Г.З. Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики / Г.З. Мороз, І.В. Седченко // *Український медичний вісник / Therapia.* – 2015. – №1 (94). – С. 17.
18. Федорова О.А. Препараты калия и магния в современной клинической практике / О.А. Федорова // *Український часопис.* – 2014. – №1. – С.
19. Ткаченко В.І. Роль калію та магнію при лікуванні серцево-судинних захворювань / В.І. Ткаченко, Т.О. Багро // *Ліки України.* – 2016. – №3. – С. 33-36.
20. Уникальная совокупность терапевтических эффектов дневного транквилизатора мебикара / И.Е.Зимакова, Р.Х. Гумеров, А.М. Карпов [и др.] / <http://health-ua.com/article/18791-unikalnaya-sovokupnost-terapevticheskikh-effektov-dnevnoho-trankvilizatora-m>
21. Оптимізація лікування комор бідної патології-ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку / М.М.Потяженко, К.Є. Іщейкін, Т.В.Настрога [та інш.] // *Українська медична стоматологічна академія.* – 2017. – Т. 17, Вип. 2. – С.136-140.
22. «Артеріальна гіпертензія» уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384).
23. Mancía G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancía, G. Grassi // *Circul Res.* – 2014. – Vol.114, №11. – P.1804–1814.
24. Bolívar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology / J.J. Bolívar // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 54. – P.780-789.
25. Chinkin AS. The ratio of adrenaline: noradrenaline and alpha- and beta-adrenergic receptors in the myocardium and adrenergic chronotropic and inotropic response in extreme conditions and adapt / A.S. Chinkin // *Nauka i Sport: Sovremennyye*

Tendentsii = Science and Sport: Current Trends. – 2014. – Vol.4, №3). – P.10–18.

26. Hamer M. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women / M. Hamer, A. Steptoe // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol.97, №1. – P.39-41.

УДК 616-092 + 616.12-008.331.1 + 616-056.3

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Грынив Е.И.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра терапии и семейной медицины последипломного образования, г. Ивано-Франковск, Украина
e-mail: ms.gryniv@gmail.com*

Резюме. Статья посвящена изучению взаимосвязи психоэмоциональных расстройств с нейромедиаторными и гормональными изменениями и исследованию эффективности назначения препаратов магния и мебикара у пациентов с артериальной гипертензией. В работе приведены новые данные об особенностях формирования устойчивой артериальной гипертензии при психоэмоциональном дисбалансе, где запускаются стресс-реакции, сопровождающиеся метаболическими изменениями (медиаторные механизмы). Доказано применение препаратов магния и мебикара в течение 4 недель у больных с АГ для оптимизации их эмоционального состояния, степени психологического напряжения, что выразилось в уменьшении проявлений депрессии, алекситимии и тревожности. Также наблюдалось восстановление синергичного функционирования медиаторного обеспечения эмоционально-вегетативной оси, что выразилось нормированием уровней норадреналина, серотонина и кортизола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нейромедиаторы, алекситимия, препарат магния, мебикар.

UDC 616-092 + 616.12-008.331.1 + 616-056.3

PATHOGENETIC MECHANISMS OF SUSTAINABLE ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION AT CHRONIC PSYCHOEMOTIONAL STRESS AND WAYS OF IT'S CORRECTION

O.I. Gryniv

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine, e-mail: ms.gryniv@gmail.com

Abstract. The article is devoted to the study of the relationship between psycho-emotional disorders with neurodegenerative and hormonal changes and the study of the effectiveness of the administration of magnesium and mebicer drugs to patients with arterial hypertension. The paper presents new data on the peculiarities of the formation of persistent arterial hypertension in the psycho-emotional imbalance in which stress reactions, accompanied by metabolic changes (mediator mechanisms), are triggered. The use of magnesium and mebicer for 4 weeks has been proved in patients with hypertension to optimize their emotional state, the degree of psychological stress, which was expressed in reducing the manifestations of depression, alexithymia and anxiety. There was also a resumption of the synergistic functioning of the mediator provided with the emotional and vegetative axis, which was expressed by the normalization of levels of norepinephrine, serotonin and cortisol.

All 145 patients with stage II AG, aged 29 to 53 (average age 46.75 ± 0.56), were examined. Depending on the treatment received, patients were divided into groups: Group I (n = 30) - patients receiving baseline therapy in accordance with guidelines for hypertension [21]; Group II (n = 40) - patients who received on the background of basic therapy magnesium doses of 1 tablet. 3 p / day; Group III (n = 38) - patients received a megacillum dose of 300 mg on the background of basic therapy. 3 p / day; Group IV (n = 37) - Patients taking Mebicer at a dose of 300 mg on baseline therapy. 3 pg / day and magnesium drug in a dose of 1 tab. 3 p / day Duration of therapy - 1 month. The control group included 20 practically healthy people without hypertension, cardiovascular disease and overweight, (average age - 42.58 ± 1.45).

In order to study the influence of the proposed therapeutic complexes in patients with hypertension, psychological interviews were conducted twice, at the beginning and after the completion of treatment. The positive effect of an additional appointment of a mebicer in combination with a magnesium preparation on stress-limiting environmental influences indicated a decrease in the level of depression by 37.39% (group III) and 45.42% (group IV) and alexithymia index and by 10.1 % - anxiety.

The use of magnesium and mebicer drugs allowed to keep the normal ratio of mediator support to the functioning of the higher psychic sphere and the autonomic nervous system in patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, neurotransmitters, alexithymia, a preparation of magnesium, mebicer.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2018 р.

УДК 616.22–006.61–08-039.76–059 +615.849.114

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ХРОНОМОДУЛЬОВАНОЇ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНИЙ РАК ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Артюх С.В., Сухіна О.М., Старенький В.П.

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна
e-mail: artiukhsergii@ukr.net

Резюме. У статті представлено результати застосування методу хрономодульованої радіохіміотерапії з 5-фторурацилом в режимі гіпофракціонування дози та способи оцінки його ефективності. Цей метод ефективно застосовується в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» при лікуванні пухлин геніталій та прямої кишки, його вперше апробовано при лікуванні місцево-поширеного плоскоклітинного раку голови і шиї. Ефективність лікування оцінювалась за допомогою критеріїв RECIST v.1.1, кривих виживаності за методом Каплан-Мейєра та динаміки маркера плоскоклітинної карциноми SCCA (squamous cell carcinoma antigen). У порівнянні з самостійною променевою терапією метод показав підвищення частоти об'єктивної відповіді пухлини на лікування з 57,2% до 77% ($p=0,035$) та дворічної виживаності з 25,7±7,4% до 46,2±8,3% ($p=0,034$). Діагностична чутливість маркеру SCCA склала 53,3%. Його динаміка корелює з об'єктивною відповіддю на лікування ($r=0,68$; $p=0,003$). Підвищення токсичності суттєво не впливало на хід лікування.

Ключові слова: рак голови та шиї, хрономодульована терапія, антиген плоскоклітинної карциноми, хіміопроменеве лікування.

Вступ. Згідно з даними Національного канцерреєстру України №18 у 2015 році зареєстровано 6661 нових випадків захворювання, з яких близько 40 % хворих не прожили й одного року з моменту встановлення діагнозу. Насамперед, це пов'язано з тим, що більшість випадків захворювання діагностується вже на пізніх стадіях. Так, I-II стадії діагностуються у 33,6 % хворих на рак голови та шиї, III стадія – у 38,6 % хворих, IV стадія – у 21,6 % [3]. Незважаючи на останні досягнення онкології, у 50-60 % пацієнтів з місцево-поширеними формами раку органів голови і шиї пухлина рецидивує в найближчі 2 роки після закінчення лікування [2, 10]. Саме тому мета лікування цих хворих полягає в радикальній елімінації

пухлинного вогнища, підтримці і збереженні якості життя, профілактиці розвитку рецидивів захворювання.

Проведення поліхіміотерапії дозволяє досягти регресії пухлини більш, ніж на 50 % від первинного розміру у 50 % хворих, а у 30 % хворих й повної відповіді. Проте, при таких хороших безпосередніх результатах покращити показник п'ятирічної виживаності хворих не вдається [5, 6].

Дистанційна променева терапія в режимах класичного фракціонування (60-70 Гр в 30-35 фракцій за 6-7 тижнів) без хіміомодифікації, зазвичай, використовується при лікуванні пацієнтів з пухлинами, які обмежені слизовою оболонкою (T₁-T₂). Ймовірність остаточноговилікування при цьому складає 60-90 %. Однак інвазія в м'язові і кісткові тканини навіть пухлинами малих розмірів призводить до менш задовільних результатів і знижує вірогідність успішного лікування до 50-70 % при застосуванні класичної променевої терапії [8, 9]. При цьому показники загальної виживаності при місцево-поширених стадіях залишаються вкрай незадовільними, що говорить лише про паліативність її застосування.

Обґрунтування дослідження. Низька ефективність променевої терапії у самостійному варіанті у хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови і шиї диктує доцільність застосування, крім модифікованих режимів опромінення, ще й хіміотерапевтичних препаратів. Але слід відзначити, що незважаючи на очевидну ефективність хіміопроменевого лікування, воно, на жаль, неприйнятне для хворих, які старші 70 років, та з незадовільним соматичним станом (близько 30% пацієнтів з місцево-поширеними стадіями захворювання) [7]. Тому досить актуальним виглядає продовження пошуку оптимального радіосенсибілізатора та режимів його застосування, що сприятиме посиленню радіаційноіндукованої загибелі пухлинних клітин не під-

вищуючи при цьому показники токсичності лікування.

Одним із методів зниження токсичності та підвищення ефективності променевої терапії та хіміотерапії є підлаштування часу опромінення та введення сенсibilізаторів до циркадних ритмів нормальних тканин та пухлини. Ці особливості успішно використовуються при лікуванні раку геніталій та прямої кишки в клініці ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України, що спіткало нас до проведення хрономодульованої радіохіміотерапії при плоскоклітинному раці органів голови та шиї [1].

Окрім загального обстеження та комп'ютерної томографії, на сьогодні не існує методів оцінки ефективності лікування хворих на плоскоклітинний рак голови та шиї, які б могли на практиці допомогти онкологу з вибором тактики ведення хворого після завершення хіміопроменевого лікування. За даними літератури, підвищення маркера SCCA виявляється у 30-60 % хворих залежно від стадії. Проте відсутність даних щодо моніторингу онкомаркера SCCA для контролю лікування плоскоклітинного раку голови та шиї підштовхнула нас до спроби порівняти його динаміку з результатами хіміопроменевої терапії [9, 11].

Мета дослідження: Підвищити ефективність лікування хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови і шиї за рахунок хрономодульованого підходу до радіохіміотерапії та розробити спосіб оцінки ефективності лікування за допомогою маркера SCCA.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 74 хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї (III, IVa, IVb стадій). Вони отримали тривимірну конформну променеву терапію на лінійному прискорювачі Clinac 600C з енергією фотонів 6 MeV в умовах відділення променевої терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». У дослідній групі (39 пацієнтів) лікування проведено в хрономодульованому режимі гіпофракціонування дози опромінення з хіміомодифікацією 5-фторурацилом до ізоСОД 60-70 Гр (Патент на корисну модель «Спосіб хемопротерапії місцево-поширеного раку гортані» №104194, Бюлетень №1, 12.01.2016). У групі порівняння (35 пацієнтів) проведена самостійна дистанційна променева терапія в класичному режимі фракціонування дози до СОД 60-70 Гр. При недостатній ефективності проведеної терапії подальше лікування включало хірургічне лікування або паліативну поліхіміотерапію

відповідно до наявних показів та соціально-медичних факторів. Протягом лікування проводилась профілактика та корекція небажаних явищ відповідно до стандартів, прийнятих в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Оцінка безпосередньої відповіді на лікування проведена на основі огляду та методів візуалізації пухлинного вогнища за допомогою критеріїв RECIST v.1.1. Для цього комп'ютерно-томографічне обстеження проводилось до початку лікування та через місяць після його завершення. Ступінь тяжкості променевих реакцій з боку здорових тканин, загальна та гематологічна токсичність оцінені відповідно до шкали Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018 рік).

Маркер SCCA визначався в плазмі крові методом імунохемілюмінесцентного аналізу перед початком лікування та через місяць після його закінчення. Загалом на онкомаркер обстежено 30 хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї, що отримували хрономодульовану радіохіміотерапію з 5-фторурацилом у рамках дослідження.

Отримані дані оброблені в статистичному програмному забезпеченні Statistica версії 12. Також вивчена загальна виживаність за методом Каплан-Мейєра. Отримані результати були порівняні на підставі критерію правдоподібності лог-ранк, р-критерію значущості статистичних відмінностей. Для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний критерій Фішера. В усіх випадках відмінність вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Робота виконана в рамках НДР «Порівняльний аналіз алгоритмів топометричної підготовки і планування конвенційної і конформної променевої терапії на лінійних прискорювачах», шифр теми НАМН.04.14, терміни виконання 01.2014-12.2016; НДР «Розробка персоналізованого контролю поглинутої дози при променевої терапії пухлин геніталій, голови і шиї з використанням дозиметрії in vivo», шифр теми НАМН.02.17, терміни виконання 01.2017-12.2019.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з отриманими даними при лікуванні хворих на місцево-поширений плоскоклітинний рак голови та шиї хрономодульована радіохіміотерапія з застосуванням 5-фторурацилу у порівнянні з самостійною променевою терапією в режимі класичного фракціонування дози опромінення підвищує частоту позитивної відповіді на лікування. Так, частота повної та часткової відповіді пухлини на

лікування у хворих, що отримували самостійну променево терапію, склала 57,2 % проти 77 % при застосуванні режиму гіпофракціонування дози з хіміомодифікацією 5-фторурацилом ($p = 0,035$). Водночас, стабілізація та прогресування хвороби у групі хрономодульованої радіохіміотерапії склала 20,5 % та 2,5 % проти 37,1 % та 5,7 % у групі порівняння відповідно.

Показники виживаності є найбільш об'єктивними критеріями оцінки ефективності досліджуваних методів впливу на злоякісні пухлини. Однорічна та дворічна виживаність в цій роботі розраховувалася методом Каплан-Мейера. Отримані нами данні свідчать, що однорічна виживаність достовірно вища в групі хрономодульованої радіохіміотерапії – $66,7 \pm 7,6$ % проти $37,1 \pm 8,1$ % при самостійній променевої терапії ($p = 0,005$). Так само і показник дворічної виживаності в дослідній групі був значно вищим і склав $46,2 \pm 8,3$ % проти $25,7 \pm 7,4$ % в контрольній ($p = 0,034$). Не менш важливий показник, такий як медіана виживаності, в дослідній групі склав $17,5 \pm 3,6$ місяців проти $10,8 \pm 0,6$ в групі порівняння ($p = 0,001$), що також свідчить про статистично достовірне підвищення ефективності лікуванні при використанні розробленого методу.

Графічно кумулятивна пропорційна виживаність за методом Каплан-Мейера представлена на рис. 1

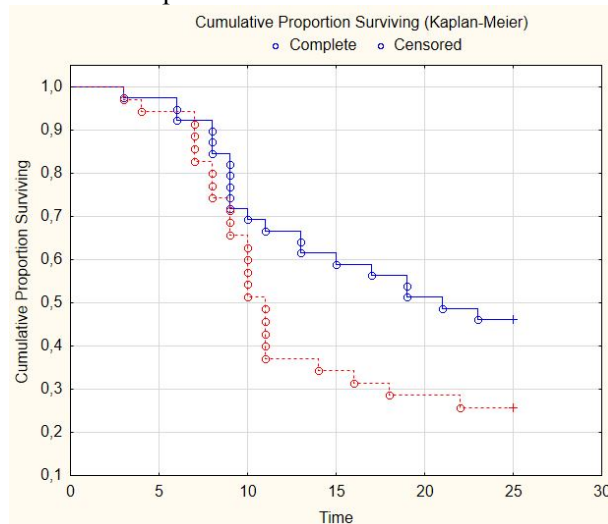


Рис. 1. Кумулятивна пропорційна виживаність за методом Каплан-Мейера у дослідній групі та групі порівняння

Отже, покращення показників виживаності в дослідній групі ймовірно пов'язане зі значно кращим локорегіонарним контролем, ніж в групі порівняння та цитостатичною дією 5-фторурацилу на уражені лімфатичні вузли та віддалені субклінічні метастази.

Клінічна картина променевих реакцій з боку слизової оболонки і м'яких тканин порожнини рота, носоглотки та ротоглотки у хворих була різноманітна. Вона проявлялася від ксеростомії до ерозій слизових оболонок. Також оцінені загальні ускладнення, такі як нудота, блювота, загальна слабкість, втрата маси тіла більш, ніж на 10% від початку лікування та оцінена гематологічна токсичність.

Слід враховувати, що введення 5-фторурацилу відбувалось в хрономодульованому режимі відповідно до активності ферменту тимідилатсинтетази, тобто в вечірньо-нічний час, що мало значно знизити вплив даного препарату на слизові оболонки в зоні опромінення.

У кожного хворого, що отримував променево терапію, спостерігався розвиток променевого мукозиту та дерматиту різних ступенів. Це обумовлено підведенням високих доз до основного осередку та лімфовузлів ший (ізоСОД 60-70 Гр), що неминуче веде до значного дозового навантаження на оточуючі слизові оболонки та шкіру (табл. 2).

Таблиця 2

Небажані явища. Променева токсичність

Променева токсичність	Хрономодульована радіохіміотерапія, n = 39		Променева терапія, n = 35	
	абс.	%	абс.	%
Мукозит 1-2 ст.	25	64,1	26	74,3
Мукозит 3-4 ст.	14	35,9	9	25,7
Разом:	39	100,0	35	100,0
Дерматит 1-2 ст.	36	92,3	33	94,3
Дерматит 3-4 ст.	3	7,7	2	5,7
Разом:	39	100,0	35	100,0

У групі з застосуванням хрономодульованого введення 5-фторурацилу рівень мукозитів 3 ступеня склав 35,9 % порівняно з самостійною променевою терапією – 25,7 % ($p = 0,17$). Слід також зазначити, що у хворих обох груп не зареєстровано розвитку променевого мукозиту 4 ступеня. Вплив хрономодульованого введення 5-фторурацилу та режиму гіпофракціонування на розвиток променевого дерматиту є статистично не значущим, тому хворі усіх груп потребували однакового підходу до профілактики шкірних реакцій.

Окрім цього, застосування хіміомодифікатора 5-фторурацил в хрономодульованому режимі не призвело до збіль-

шення частоти загальних ускладнень, таких як нудота, блювота, загальна слабкість, втрата маси тіла більш, ніж 10% від початку лікування. Так, введення 5-фторурацилу не впливало на розвиток загальної слабкості – 23,1% проти 17,1% у групі порівняння ($p = 0,26$). Показники розвитку нудоти, блювоти та втрати маси тіла також не перевищували такі самі при самостійній променевої терапії (табл.3).

Таблиця 3

Небажані явища. Загальні ускладнення променевого та хіміопроменевого лікування

Загальна реакція	Хрономодульована радіохіміотерапія, n = 39		Променева терапія, n = 35	
	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	9	23,1	6	17,1
Нудота	2	5,1	3	8,6
Бльвота	1	2,6	1	2,9
Втрата маси тіла (більше 10 %)	5	12,8	5	14,3

Ці ускладнення не потребували термінової госпіталізації та корегувались шляхом застосування звичайної супровідної терапії.

Аналізуючи гематологічні зміни можна констатувати, що в групі з застосуванням 5-фторурацилу частота розвитку анемії більша на 9,4 % від групи порівняння ($p = 0,0525$). У групі хрономодульованої радіохіміотерапії частота лейкопенії 1 ступеня, що не підлягає медикаментозній корекції та перериву в лікуванні, склала 20,5% проти 5,7 % в групі порівняння ($p = 0,03$). Щодо тромбоцитопенії, то в дослідній групі зареєстровано 5,1% випадків проти 2,9% у групі порівняння ($p = 0,27$). Виявлені зміни не впливали на лікувальний процес і не потребували специфічної терапії.

При оцінці онкомаркера SCCA було визначено його чутливість на момент початку лікування. Так, з 30 обстежених хворих на плоскоклітинний місцево-поширений рак голови та шиї (III, IVa, IVb стадій) у 16 було виявлено перевищення норми (2,5 нг/мл). Отже, чутливість склала 53,3%, що відповідає міжнародним даним для цих стадій хвороби.

Статистично не відзначена різниця між середніми показниками рівня SCCA у хворих III та IV стадій, однак медіана в групі хворих на IV стадію була вищою в 1,5 рази (табл.4).

У групі хворих, у яких онкомаркер SCCA був нижчий за норму (14 осіб), не виявлено значної динаміки показника після проведення променевої терапії, його рівень зали-

шався в межах норми. Тому в подальшому оцінювалась динаміка лише у хворих з рівнем онкомаркера SCCA, на початок лікування вищим, ніж 2,5 нг/мл (табл. 5).

Таблиця 4

Показники вихідного рівня онкомаркера SCCA в плазмі крові хворих на рак голови та шиї

Стадія захворювання	Статистичні показники, нг/мл					p
	Середнє, нг/мл	Станд. похибка	Станд. відхилення	Медіана	Межі min-max	
III (n = 15)	3,74	0,61	2,36	2,23	1,42-6,56	p III, IV = 0,45
IV (n = 15)	3,85	0,66	2,56	3,26	1,15-7,73	
Разом (n = 30)	3,79	0,44	2,42	3,26	1,15-7,73	

Таблиця 5

Показники рівня онкомаркера SCCA в плазмі крові у хворих, у яких відмічене його підвищення до початку лікування

Рівень SCCA	Статистичні показники, нг/мл				
	Середнє, нг/мл	Станд. похибка	Станд. відхилення	Медіана	Межі min-max
До лікування (n = 16)	5,78	0,39	1,55	6,29	3,26-7,73
Після лікування (n = 16)	4,14	0,66	2,46	4,28	0,62-8,05
Різниця показника (n = 16)	1,64	0,34	1,36	1,96	- 1,35-3,38

Як видно з таблиці, загалом спостерігалось зниження рівня онкомаркера SCCA на 1,64 нг/мл (35,6 %), однак у деяких випадках ми спостерігали його збільшення, а в деяких значне зниження навіть до норми. Тому нами було проведено кореляційний аналіз між зміною рівня онкомаркера та клінічною ефективністю лікування й виживаністю (табл. 6).

Найбільш сильний зв'язок виявлено між клінічною ефективністю та абсолютною зміною рівня онкомаркера SCCA ($r = 0,6845$; $p = 0,003$). Відносна зміна цього показника в меншій мірі пов'язана з ефективністю лікування ($r = 0,5078$; $p = 0,045$). Слід також відзначити зв'язок абсолютної зміни рівня онкомаркера SCCA та часу до смерті хворих ($r = 0,5942$; $p = 0,015$). Це може відігравати прогностичну роль та впливати на тактику ведення пацієнтів після завершення хіміопроменевого лікування.

Таблиця 6
Кореляційний аналіз між зміною рівня онкомаркера SCCA та ефективністю лікування у хворих, у яких відмічене його підвищення до початку лікування

	Клінічна ефективність	Час до смерті	Абсолютна зміна рівня SCCA	Відносна зміна рівня SCCA
Клінічна ефективність	1,0000 p = ---	0,6518 p = 0,006	0,6845 p = 0,003	0,5078 p = 0,045
Час до смерті	0,6518 p = 0,006	1,0000 p = ---	0,5942 p = 0,015	0,1598 p = 0,554
Абсолютна зміна рівня SCCA	0,6845 p = 0,003	0,5942 p = 0,015	1,0000 p = ---	0,7724 p = 0,000
Відносна зміна рівня SCCA	0,5078 p = 0,045	0,1598 p = 0,554	0,7724 p = 0,000	1,0000 p = ---

Враховуючи отримані дані, було проведено статистичне порівняння абсолютної зміни онкомаркера SCCA залежно від відповіді пухлини на лікування (табл. 7).

Таблиця 7
Показники абсолютної зміни рівня онкомаркера SCCA в плазмі крові залежно від відповіді на лікування у хворих, у яких відмічене його підвищення до початку лікування

Відповідь на лікування	Статистичні показники, нг/мл					
	Середнє, нг/мл	Станд. похибка	Станд. відхилення	Медіана	Межі min – max	p
Повна відповідь (n = 3)	2,43	0,47	0,82	1,96	1,96-3,38	p ПВ ЧВ = 0,53 p ПВ СХ = 0,01 p ЧВ СХ = 0,001
Часткова відповідь (n = 10)	2,04	0,30	0,94	2,31	0,36-3,23	
Стабілізація хвороби (n = 3)	-0,51	0,44	0,76	-0,32	-1,35-0,13	
Прогресування хвороби (n = 0)	0	0	0	0	0	

Таким чином, достовірно доведено, що абсолютна різниця між рівнем онкомаркера на

початку та після завершенню лікування відображає ефективність хіміопроменевого лікування у хворих на рак голови та шиї. Однак для більш детального аналізу та розробки практичних рекомендацій щодо використання онкомаркера SCCA потрібно продовжувати дослідження в цьому напрямку.

Висновки. Застосування схеми хрономодульованої радіохіміотерапії з 5-фторурацилом в режимі гіпофракціонування дози опромінення при лікуванні місцевопоширеного плоскоклітинного раку голови та шиї достовірно ($p < 0,05$) підвищує виживаність хворих та поліпшує показники локорегіонарного контролю при незначному збільшенні показників токсичності лікування. Низькі показники токсичності дозволяють застосовувати цей метод при лікуванні хворих зі зниженим соматичним статусом, у літніх пацієнтів. Чутливість онкомаркера SCCA при III-IV стадіях раку голови і шиї складає 53,3 %, що не дозволяє використовувати його для скринінгу. Однак моніторинг онкомаркера SCCA може свідчити про ефективність лікування та слугувати фактором прогнозу.

References:

- Sukhina EN, Svinarenko AV, Starenkiy VP, Grishchenko TP, Nasonova AN, Nesterenko AS. Angioblastomnyy effekt i toksichnost khronoradioterapii raka pryamoy kishki i sheyki matki. URZh. 2015;XXIII(2):97-101. [in Russian].
- Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych Yu.Y. Rak v Ukraini, 2015 – 2016. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby. Biul. natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy, № 18. K; 2017. 120 s. [in Ukrainian].
- Aliyeva SB, Matyakin EG, Zaderenko IA, Zharkov IA. Khirurgicheskoye lecheniye bolnykh s ostatochnymi i retsidivnymi opukholyami posle radikalnykh kursov khimioluchevoy terapii raka glotki. Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN. 2009;28-31. [in Russian].
- Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multi-center randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). Radiother. Oncol. 2016;118(02):244-50.
- Denaro N, Russi EG, Merlano MC. Strategies for non-resectable head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol. 2013;14(4):492-504. doi: 10.1007/s11864-013-0260-6.

6. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010;21(5):184-6. doi:10.1093/annonc/mdq185.
7. Hartmann S, Grandis JR. Treatment of head and neck cancer in the elderly. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(14):1903-21.
8. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines: head and Neck cancer, version 1.2018: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. Режим доступа: https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
9. Imai R, Takenaka Y, Yasui T, Nakahara S, Yamamoto Y, Hanamoto A, Takemoto N, Fukusumi T, Cho H, Yamamoto M, Inohara H. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with head and neck cancer. Acta Otolaryngol. 2015;135(3):295-301.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387
11. Travassos DC, Fernandes D, Massucato EM, Navarro CM, Bufalino A. Squamous cell carcinoma antigen as a prognostic marker and its correlation with clinicopathological features in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol. Med. 2018;47(1):3-10.

УДК 616.22–006.61–08-039.76–059+615.849.114

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХРОНОМОДУЛИРОВАННОЙ РАДИОХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Артюх С.В., Сухина О.М.,
Старенький В.П.

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», м. Харьков, Украина
e-mail: artiukhservii@ukr.net

Резюме. В статье представлены результаты применения метода хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы и способы оценки его эффективности. Этот метод успешно применяется в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» при лечении опухолей гени-талий и прямой кишки, и впервые апробирован при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Эффективность лечения оценивалась с помощью критериев RECIST v.1.1, кривых выживаемости по методу Каплан-Мейера и динамики маркера плоскоклеточной карциномы SCCA (squamous cell carcinoma antigen). По сравнению с самостоятельной лучевой терапией метод показал повышение частоты объективного ответа опухоли на лечение с 57,2 % до 77,0 % ($p = 0,035$) и двухлетней выживаемости с $25,7 \pm 7,4$ % до $46,2 \pm 8,3$ % ($p = 0,034$). Диагностическая чувствительность маркера SCCA составила 53,3 %. Его динамика коррелирует с объективным ответом на лечение ($r = 0,68$; $p = 0,003$). Повышение токсичности существенно не влияло на ход лечения.

Ключевые слова: рак головы и шеи, хрономодулированная терапия, антиген плоскоклеточной карциномы, химиолучевое лечение.

UDC 616.22–006.61–08-039.76–059+615.849.114

EVALUATION OF THE EFFICACY OF CHRONOMEDULATED RADIOCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

S.V. Artiukh, O.M. Sukhina,
V.P. Starenkiy

SI “Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine,
e-mail: artiukhservii@ukr.net

Abstract. The article presents the results of administration of the chronomodulated radiochemotherapy method with 5-fluorouracil in

the dose hypofractionation mode and methods for evaluating its effectiveness. This method is used in the SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine" in treatment of genital and rectal tumors, and was first tested in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. The study included 74 patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (stages III, IVa, IVb). In the experimental group (39 patients), the treatment was performed in the chronomodulated dose hypofractionation mode with 5-fluorouracil chemomodification to 60-70 Gy of isoTFD (patent of Ukraine for utility model "Method of chemoradiation therapy of locally advanced laryngeal cancer" № 104194, Bull. № 1, 12.01.2016). In the comparison group (35 patients), independent remote radiotherapy was performed in the classical dose fractionation mode to the TFD of 60-70 Gy. The SCCA marker was detected in blood plasma by immunochemiluminescent analysis before and one month after the end of treatment. The efficacy of treatment was evaluated using the criteria of RECIST v.1.1, Kaplan-Meier Survival Curves and SCCA (squamous cell carcinoma antigen) marker dynamics with the help of the "STATISTICA 12" software package.

Compared to independent radiation therapy, the developed method showed an

increase in the frequency of objective tumor response to treatment from 57.2 to 77.0 % ($p = 0.035$) and two-year survival from 25.7 ± 7.4 to $46.2 \pm 8,3$ % ($p = 0.034$). The analysis of treatment toxicity revealed no statistically significant differences in both groups, which indicates the high tolerance of the developed method, and the possibility of its use in the treatment of patients with reduced somatic status and in elderly patients.

The diagnostic sensitivity of the SCCA marker was 53.3 %. Statistically there was no difference between the mean scoring levels of SCCA in patients with stage III and IV, but the median in the group of patients with stage IV was by 1.5 times higher. Its dynamics correlates with an objective response to treatment ($r = 0.68$; $p = 0.003$). It should also be noted the relationship of absolute change in the level of SCCA tumor marker and time to death of patients ($r = 0.5942$; $p = 0.015$). It can play a prognostic role and influence the tactics of managing patients after the completion of chemo radiotherapy.

Key words: head and neck cancer, Chrono modulated therapy, squamous cell carcinoma antigen, chemo radiotherapy.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2018 р.

УДК 616.33+616.34]-001-092"408"

ДИНАМІКА ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ

Бабкіна О.П.¹, Ушко Я.А.², Коробко І.С.³, Зозуляк В.О.³

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна,
ORCID ID: 0000-0001-8120-6526

² Івано-Франківський Національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0000-0003-3017-7766

³ Луганський державний медичний університет, м. Рубіжне, Україна
e-mail: hpbsme@gmail.com, ianaushko21@gmail.com

Резюме. У ході роботи вивченні характер, механізм, частота заподіяння та давність виникнення ушкоджень тонкої кишки при різноманітних видах механічної травми з метою розробки засобів для покращення діагностики та лікування такого виду травми. Виявлено, що морфологічні особливості ушкоджень тонкої кишки дозволяють вирішити питання про те, чи відбувся цей розрив безпосередньо у момент травми, чи він є наслідком некробіотичних змін в області крововиливів, що акумулювались. Отримані результати свідчать про наявність закономірної динаміки змін гістологічних показників у загиблих, які померли внаслідок заподіяних травм, та можливість розробки комплексу критеріїв для встановлення давності виникнення ушкоджень порожнистих органів черевної порожнини, зокрема тонкої кишки.

Ключові слова: ушкодження, тонка кишка, механічна травма, гістологічні показники.

Вступ. Вивченню питань механізму розвитку та часу виникнення ушкоджень органів черевної порожнини приділено багато уваги спеціалістів різних галузей медицини, оскільки ці питання є надзвичайно актуальними, як у плані діагностики та лікування хворих, так і в профілактичному аспекті травматизму. За даними багатьох авторів, серед травм органів черевної порожнини ушкодження тонкої та товстої кишки за частотою займають перше місце і складають у середньому 29,0-35,3% та характеризуються високою летальністю, яка досягає 30-50% [1-3]. Ушкодження тонкої кишки спостерігаються в 7-9 разів частіше, ніж товстої за рахунок анатомо-топографічних особливостей: тонка кишка розташована ближче до брижі, має велику масу, довжину, не захищена кістками скелету та м'язами, більш рухлива, ніж товста кишка, яка розташована

глибоко в черевній порожнині, добре захищена черевними м'язами. Ізольована травма тонкої кишки виникає в 20% випадків. Частіше такі ушкодження спостерігаються в сполученні з травмою інших органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

Ушкодження тонкої кишки частіше спостерігаються при дорожньо-транспортних подіях, травмі тупими та гострими предметами, ніж від дії вогнепальної зброї, падінні з висоти, внаслідок потрапляння сторонніх тіл в тонку кишку з травними масами, ковтання сторонніх предметів з метою самогубства, при виконанні інструментальних досліджень та маніпуляцій і поділяються на закриті та відкриті. Відкриті ушкодження тонкої кишки частіше виявляють при травмі гострими предметами та з вогнепальної зброї. Серед закритих ушкоджень тонкої кишки найчастіше спостерігаються забої у вигляді крововиливів в стінку та брижу кишки, відриви кишки від брижі або розриви кишки у фіксованих частинах тощо. Найчастіше ушкодження тонкої кишки від дії тупого предмета виявлялися внаслідок нанесення прямих ударів в живіт або при здавленні між двома площинами. Характер патологічних змін порожнистих органів черевної порожнини залежать від особливостей травмуючого чинника та сили нанесення удару. При прямих ударах в ділянку черевної стінки петлі ТК притискуються до хребта, внаслідок чого відбувається розрив стінки кишки або відрив кишки від брижі чи розриви тільки брижі. Брижа тонкої кишки травмується в середньому в 70% випадків тупих травм живота [4-10].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріал статті є фрагментом науково-дослідницької роботи, державний реєстраційний номер 0114U004155.

Метою роботи було вивчення характеру, механізму та давності виникнення ушко-

джень тонкої кишки при різноманітних видах механічної травми для покращення діагностики та лікування такого виду травм.

Матеріал та методи дослідження.

Матеріалом дослідження є акти судово-медичного дослідження трупів і висновки експертів та секційний матеріал (тканини тонкої кишки) 78 трупів осіб чоловічої (66) та жіночої (12) статі, віком від 20 до 60 років за наявності та відсутності алкоголю в крові, медичні картки 32 стаціонарних та амбулаторних хворих, які загинули. При проведенні досліджень використовували гістологічний та гістохімічний методи дослідження, проводили статистичний аналіз отриманих результатів.

Результати та їх обговорення. Ушкодження тонкої кишки поділяються на поодинокі та множинні, ізольовані та комбіновані. Діагностика поранень, що проникають у черевну порожнину, не викликає ускладнень. Симптоми, характерні для клінічної картини ізольованих ушкоджень тонкої кишки, залежать від характеру та локалізації травми, ступеня ушкодження кишки, поєднання з ушкодженнями інших органів черевної порожнини та заочеревинного простору. При вивченні медичної документації травмованих та загиблих від механічної травми осіб спостерігалася різна клінічна картина залежно від характеру, локалізації, розмірів ушкодження та часу, що минув з моменту травми. Розриви тонкої кишки характеризувалися наявністю скарг на біль в животі, напруженістю м'язів черевної стінки, відсутністю при перкусії печінкової тупості, наявністю газів в черевній порожнині при рентгенологічному та ультразвуковому дослідженні, тобто супроводжувалися клінікою розлитого перитоніту та явищами шоку і внутрішньої кровотечі. Розриви тонкої кишки невеликих розмірів супроводжувалися клінікою перитоніту в повільному перерізі з наростанням перитонеальних ознак через 1-2 години після травми. При неповному розриві стінки тонкої кишки або при субсерозній гематомі відносно задовільний стан пацієнта міг тривати декілька днів, після чого наростала інтенсивність болю з подальшим розвитком вторинного некрозу та перфорацією кишки; болі супроводжувалися різким напруженням м'язів черевної стінки. При закритій травмі живота діагностика ушкоджень дещо ускладнена. При забоях і гематомах тонкої кишки біль спостерігався під час травмування з подальшим зменшенням на декілька годин, коли були відсутні ознаки ушкодження порожнистих та паренхіматозних органів. Потім наростала симптоматика перитоніту з по-

вільним перебігом. При внутрішньочеревній кровотечі кров не згорталася і не змішувалася з кишковим вмістом. Значна кровотеча в черевну порожнину описана при ушкодженні тонкої кишки з відривом брижі на значному протязі; крупні гематоми брижі розповсюджувалися на заочеревинний простір. У подальшому спостерігалася утворення вторинного некрозу після гематоми кишкової стінки, що часто призводило до перфорації. Вторинні некрози стінки тонкої кишки виникали через 6-12 діб після травми при порушенні кровообігу в ній та характеризувалися спочатку зменшенням, а потім наростанням перитонеального синдрому. У 30-35 % випадках при ізольованих ушкодженнях тонкої кишки спостерігався шок, при політравмі – у 80%. Частота післяопераційних ускладнень була високою – 60-70%. Найбільш небезпечним ускладненням залишалася неспроможність швів зашити рани і міжкишкових анастомозів, яка досягала 40-50%. Аналіз медичної документації довів, що серед травм органів черевної порожнини спостерігається високий рівень летальності: у випадках ізольованих ушкоджень живота від 5 до 10 % і 20-30 % при множинних ушкодженнях.

За нашими даними, при гістологічному дослідженні ушкоджень тонкої кишки у загиблих від механічної травми виявлено, що при травмі давністю до 1 години в зоні ушкодження стінка кишки інфільтрована еритроцитами з чіткими контурами. У слизовій оболонці місцями відмічали десквамацію епітеліоцитів. У підлеглих клітинних шарах по периферії крововиливів визначали артеріальне недовкрив'я, стінки артерій потовщені, набухлі, просочені білками плазми. Вени та венули розширені, переповнені кров'ю. У просвіті окремих судин лейкостази, сепарація плазми. З боку серозної оболонки місцями відмічали нашарування сторонніх частинок буро-чорного кольору. Прилегла жирова клітковина інфільтрована оранжевими еритроцитами, судини повнокрівні, з лейкостазами в просвітах судин, окремі групи артерій та артеріол спазмовані, з набухлими стінками, як це показано на рисунках 1. Слід зазначити, що в підслизовому шарі відзначали інфільтрацію крововиливу, спазм артерій, стінки судин набухлі, просочені білками плазми, що добре спостерігається на рисунку 2.

В жировій клітковині нами спостерігалися лейкостази і сепарація плазми в судинах (рис.3, 4).

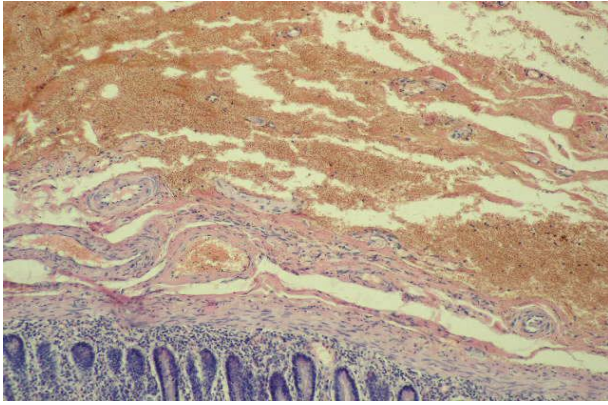


Рис. 1. Інфільтрація еритроцитами (1) і спазм артерій (2) в підслизовому шарі тканин тонкої кишки чоловіка 56 років, який загинув від механічної травми. Давність травми до 1 години. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.:x100

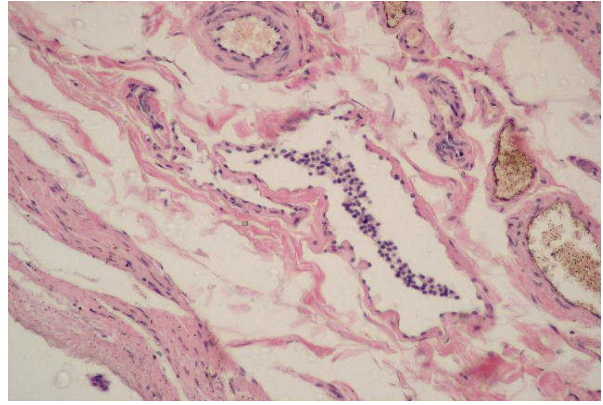


Рис. 2. Плазматичне просочування стінок артерій (1) і лейкостази в судинах (2) тканин тонкої кишки чоловіка 28 років, який загинув від механічної травми. Давність травми до 1 години. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.:x200

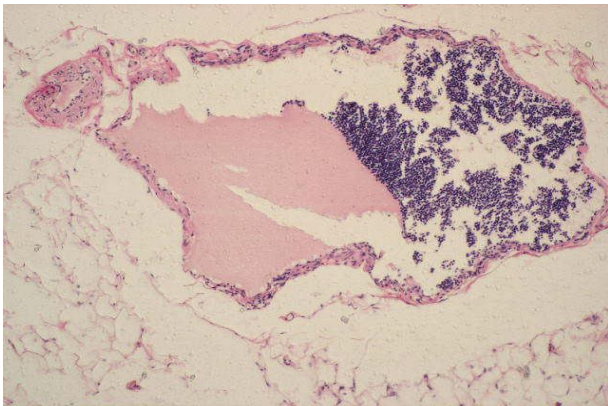


Рис. 3. Крововилив в жирову клітковину чоловіка 44 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 1 година. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.:x100

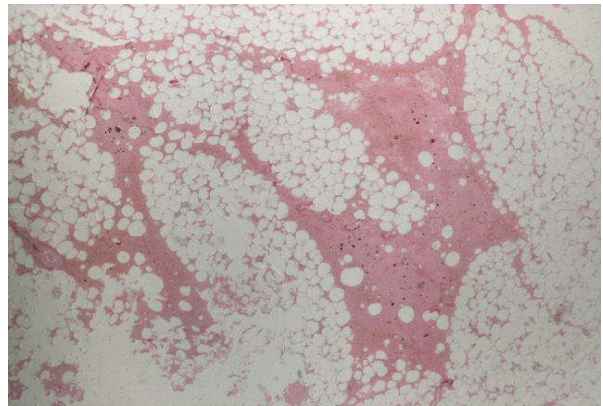


Рис. 4. Крововилив в жирову клітковину жінки 60 років, яка загинула від механічної травми. Давність травми 1 година. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.:x100

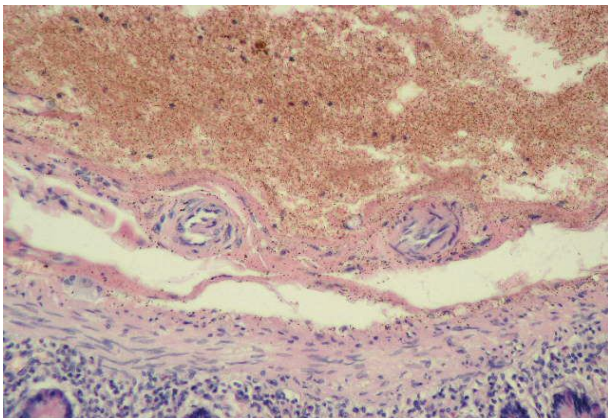


Рис.5. Накопичення лейкоцитів в осередку крововиливу тканин тонкої кишки чоловіка 42 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 2 години. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.:x200

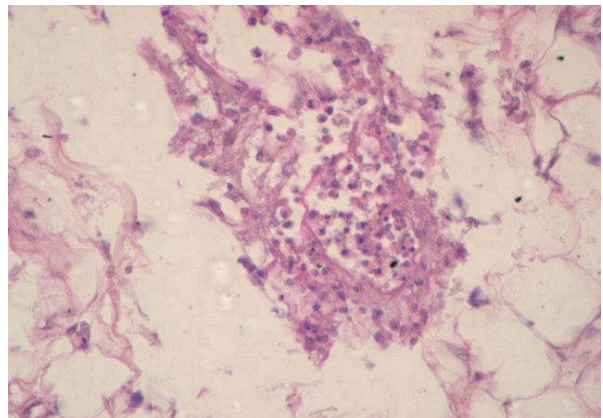


Рис. 6. Лейкостази (1) і запальний інфільтрат (2) тканин жирової клітковини чоловіка 48 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 2 години. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.:x400

Через 1,5-2 години відзначаються закономірні зміни, а саме: в осередках крововиливів у багатьох полях зору спостерігали серед еритроцитів поодинокі лейкоцити, тучні клітини. На поверхні слизової оболонки багато

десквамованих епітеліоцитів з нечіткими контурами, порушеними ядрами. Строма підлеглих клітинних шарів розрихлена, набрякла. У просвіті судин велика кількість лейкоцитів, в тому числі сегментоядерних, стінки яких

інфільтровані лейкоцитами зі скупченням невеликої кількості лейкоцитів довкола судин. Між розрихленими підслизовим та м'язовим шарами визначали лейкоцити, круглі лімфоцитоподібні клітини і плазмоциди, тучні клітини, окремі з яких з дегранульованою цитоплазмою. Серозна оболонка розрихлена через набряк, на її поверхні місцями – нашарування ниток фібрину у вигляді невеликих фрагментів розових гомогенних мас. Прилегла жирова клітковина інфільтрована еритроцитами з домішкою невеликої кількості лейкоцитів. Вени та венули повнокровні, стінки окремих артерій спазмовані, потовщені, просочені білками плазми. У просвіті окремих судин визначали лейкоцити, фібрин, стінки цих судин інфільтровані лейкоцитами зі скупченням великої їх кількості довкола судин, як це видно з рисунків 5.

У судинах брижі лейкостази, лейкодіapedез і невеликі запальні інфільтрати довкола судин (рис. 6).

При давності ушкодження 2-3 години гістологічна картина аналогічна вищезазначеній, але збільшується набряк, посилюються дистрофічні зміни, збільшується накопичення лейкоцитів навкруги судин, виявляються поодинокі лімфоцити та тучні клітини. Морфологічні зміни в тонкій кишці при давності пошкодження 4-5 годин дещо відрізнялися від таких змін у перші години після травми, а саме: посилюються дистрофічні зміни, набряк, відзначається порушення кровообігу у вигляді спазму артерій, розширення судин. В осередках крововиливів серед еритроцитів спостерігається велика кількість лейкоцитів, поодиноких лімфоцитів, тучних клітин з дегранульованою цитоплазмою. По периферії крововиливів всі клітинні шари стінки кишки різко набрякли, дифузно інфільтровані лейкоцитами, округлими клітинами типу лімфоцитоподібних, плазмоцидами. Довкола клітин ще більше лейкоцитів, місцями з утворенням широких муфт. У слизовій оболонці ендотеліоцити десквамовані, частина з них із нечіткими контурами ядер, набухлою цитоплазмою. На серозній оболонці – нашарування ниток фібрину з домішкою великої кількості лейкоцитів, окремі з яких в стані розпаду. Прилегла до стінки кишки жирова клітковина з повнокровними судинами, інфільтрована рясно лейкоцитами, в просвіті окремих судин тромби з ниток фібрину і лейкоцитів, стінки судин не розрізняються, інфільтровані

лейкоцитами, частина з яких з порушеними ядрами (рис. 7, 8).

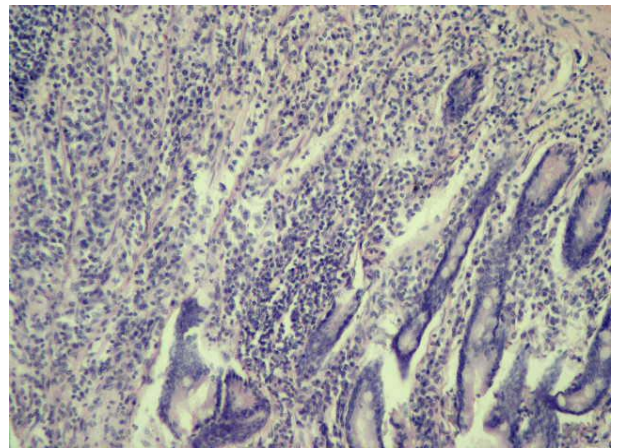


Рис. 7. Дифузна інфільтрація лейкоцитами слизової оболонки тонкої кишки чоловіка 58 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 5 годин.

Забарвлення гематоксилін-еозином. 36.:x200

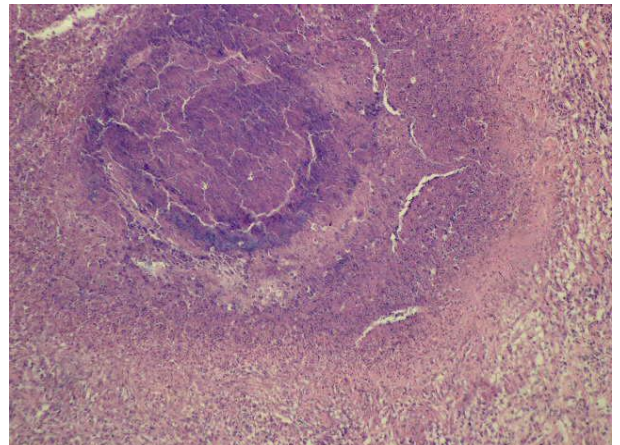


Рис. 8. Некроз стінки судин з утворенням мікроабсесу брижі тонкої кишки чоловіка 32 років, який загинув від механічної травми. Давність травми 5 годин.

Забарвлення гематоксилін-еозином. 36.:x100

У часовому інтервалі травми 6-7 годин в центрі крововиливів більшість еритроцитів із нечіткими контурами, гомогенізовані, ближче до периферії еритроцити зі збереженими контурами клітин, домішкою порушених лейкоцитів, місцями у вигляді зерен пігменту бурого кольору, лімфоцитів, багато макрофагів, тучних клітин, ендотеліоцити в слизовій оболонці нечіткі. Міжм'язові простори поширені через набряк, визначається велика кількість лейкоцитів, які розповсюджуються серед серозної оболонки, на серозній оболонці нашарування порушених лейкоцитів, серед яких спостерігаються макрофаги, поодинокі фіброцити. У терміні 8-9 годин по периферії крововиливів у зоні реактивних

змін збільшується кількість круглих клітин – лімфоцитів, зменшується кількість тучних клітин. Слизова оболонка з ознаками аутолізу, спостерігаються безструктурні ендотеліоцити (рис.9)

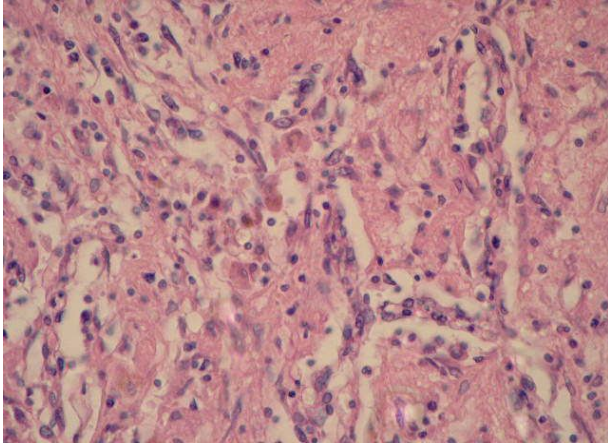


Рис. 9. Нитки фібрину з ознаками організації тканин тонкої кишки жінки 53 років, яка загинула від механічної травми. Давність травми 8 годин.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: х. 400

Висновки. Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що морфологічні особливості ушкоджень тонкої кишки дозволяють вирішити питання про те, чи відбувся цей розрив безпосередньо у момент травми, чи він є наслідком некробіотичних змін в області крововиливів, що акумулювались. Отримані результати свідчать про наявність закономірної динаміки змін гістологічних та гістохімічних показників у загиблих внаслідок заподіяних травм, та про можливість розробки комплексу критеріїв для встановлення давності виникнення ушкоджень порожнистих органів черевної порожнини, зокрема тонкої кишки, у травмованих та померлих при різноманітних видах травм.

Перспективи подальших досліджень. Через постійне підвищення кількості військових конфліктів, катастроф, дорожньо-транспортних подій зростає рівень травматизму, що обумовлює постійний пошук сучасних методів дослідження для ранньої діагностики наявності, характеру травми з метою профілактики травматизму, надання своєчасної медичної допомоги і зменшення летальних наслідків.

Література:

1. Ганжий В.В. Зондовая коррекция синдрома энтеральной недостаточности при абдоминальных осложнениях у больных с политравмой / В.В. Ганжий, Н.С. Кравец, П.Ю. Танцюра // Хірургічна перспектива. – 2014. – № 1. – С. 21-25.

2. Бабкіна О.П. Встановлення давності настання ушкоджень органів черевної порожнини та заочеревинного простору у травмованих та загиблих осіб внаслідок сполученої травми / О.П. Бабкіна, О.І. Герасименко, Н.К. Казімірко Н.К. [та ін..]. – Луганськ: СПД Резніков В.С., 2013. – 152 с.

3. Казарян В.М. Дефекты оказания медицинской помощи при закрытой травме живота / В.М. Казарян // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – № 4. – С. 37-39.

4. Бушуров С.Г. Морфологические изменения в кишечнике при острой кровопотере: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.03.02 «Патологическая анатомия» / С.Г. Бушуров. – Санкт-Петербург, 2010. – 150 с.

5. Марков А.Э. Диагностическая и лечебная тактика при травме двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.27 «Хирургия» / А.Э. Марков. – М., 2003. – 26 с.

6. Политравма. Руководство для врачей / В 2-х т. Т. 2 / [В.В. Бойко, Замятин П.Н., Кононенко Н.Г. и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Х.: Фактор, 2011. – 688 с.

7. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – М.: Триада – Х, 2005. – 237с.

8. Барамія Н.М. Помилки і складності у діагностиці і медичній допомозі потерпілим із закритою торакоабдомінальною травмою на догоспітальному етапі / Н.М. Барамія [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2003. – № 7. – С. 44-46.

9. Birmes P. Biological factors of post-traumatic stress: neuroendocrine aspects / P. Birmes, M. Escande, P. Gourdy // Encephale. – 2000. – Vol. 26, № 6. – P. 55-61.

10. Brown M.A. Blunt abdominal trauma: Screening US in 2,693 patients / M.A. Brown [et al.] // Radiology. – 2001. – Vol. 218, № 2. – P. 352-358.

УДК 616.33+616.34]-001-092"408"

ДИНАМИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Бабкина О.П.¹, Ушко Я.А.²,
Зозуляк В.О.³, Коробко И.С.³

¹ *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина, ORCID ID:0000-0001-8120-6526*

² *Ивано-Франковский государственный медицинский университет, г. Ивано-*

Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-3017-7766

³ Луганский государственный медицинский университет, г. Рубежное, Украина, e-mail: hpbsme@gmail.com, ianaushko21@gmail.com

Резюме. В ходе работы изучения характера, механизма, частота нанесения и давность возникновения повреждений тонкой кишки при различных видах механической травмы с целью разработки средств улучшения диагностики и лечения такого вида травмы. Выявлено, что морфологические особенности повреждений тонкой кишки позволяют решить вопрос о том, состоялся ли этот разрыв непосредственно в момент травмы или он является следствием некробиотических изменений в области кровоизлияний, что аккумулировалась. Полученные результаты свидетельствуют о наличии закономерной динамики изменений гистологических показателей у погибших, умерших вследствие причиненных травм, и возможность разработки комплекса критериев для установления давности возникновения повреждений полых органов брюшной полости, в частности тонкой кишки.

Ключевые слова: повреждения, тонкая кишка, механическая травма, гистологические показатели.

UDC 616. 33+616.34]-001-092"408"

DYNAMICS OF PATHOLOGICAL CHANGES OF SMALL INTESTINE TISSUE IN CASE OF MECHANICAL TRAUMA

O.P. Babkina, Ia.A.Ushko, I.S. Korobko, V.O. Zozulyak

¹ National Medical University named after O.O. Bohomoltsia, Kiev, Ukraine ORCID ID:0000-0001-8120-6526

² Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine ORCID ID: 0000-0003-3017-7766

³ Lugansk State Medical University, Rubizhne city, Ukraine e-mail: hpbsme@gmail.com, ianaushko21@gmail.com

Abstract. The attention of specialists from different fields of medicine has been given to the mechanism of development and time of damage of abdominal organs, as these questions

are extremely relevant, both in terms of diagnostics and in terms of treatment of patients, and in the preventive aspect of injury. According to many authors, injuries of the abdominal cavity of small and large intestine occupy the first place at the frequency, make up an average of 29.0-35.3%, and are characterized by high lethality, which reaches 30-50%. The damage to small intestine is observed in 7-9 times more often than the thickness due to the anatomical and topographical features: the small intestine is located closer to the ripple, it has a large mass, the length is not protected by bones of the skeleton and muscles, more mobile than the large intestine, which is located deep in the abdominal cavity, well protected by abdominal muscles. An isolated trauma of the small intestine occurs in 20% of cases. More often, such lesions are observed in combination with the injury of other organs of the abdominal cavity and retroperitoneum.

Materials and methods. Research materials are forensic research bodies acts and expert and sectional material - hollow tissue trauma of the abdomen (78 people men – 66, and women - 12, aged 20 to 60 with the presence or absence of alcohol in the blood, 32 inpatient medical records and ambulatory patients who died. In conducted studies histological and histological methods, performed statistical analysis of the results were used.

Results and discussion. Damage to the small intestine can be isolated and multiple, isolated and combined. Diagnosis of injuries penetrating into the abdominal cavity does not cause complications. Symptoms characteristic of the clinical picture of isolated intestinal damage depend on the nature and localization of the injury, the degree of damage to the intestine, the combination with the damage to other organs of the abdominal cavity and retroperitoneal space. When medical records of traumatized and died from mechanical trauma were observed, a different clinical picture was observed depending on character, localization, size of damage and time elapsed since the injury. Ruptures of the small intestine were characterized by the presence of complaints of abdominal pain, tight muscles of the abdominal wall, the lack of percussion of liver dullness, the presence of gases in the abdominal cavity during X-ray and ultrasound examination that is, accompanied by a clinic of pervious peritonitis and shock and internal bleeding. Ruptures of the small intestine of small size were accompanied by a clinic of sluggish peritonitis with an increase in peritoneal symptoms 1-2 hours after injury. In case of incomplete rupture of the wall of the small intestine or with suberosal hematoma,

the relatively satisfactory state of the patient may last for several days, after which the intensity of the pain increased with the subsequent development of secondary necrosis and perforation of the intestine; pain was accompanied by a sharp tension of the abdominal wall muscles. With a closed abdominal injury, the diagnosis of damage is somewhat complicated. At the sores and hematomas of the small intestine, pain was observed during injury, followed by a decrease for several hours, when there were no signs of damage to the hollow and parenchymal organs. When intra-abdominal bleeding, the blood did not collapse and did not mix with intestinal contents. Significant bleeding in the abdominal cavity is observed in case of damage to the small intestine with a split of ripples on a significant extent; large erythematous hematomas spread to the retroperitoneal space. Subsequently, the formation of secondary necrosis after the hematoma of the intestinal wall was observed, which often resulted in perforation. According to our data, histological examination of the small intestine damage showed that trauma up to 1 hour in the area of the bowel wall damage red blood cells infiltrated with clear contours. In the mucosa sometimes noted desquamation of epithelial cells. In subordinate cell layers on the periphery of arterial hemorrhage was determined by anemia, the walls of the arteries uneven, sometimes thickening by edema, impregnated plasma proteins. Veins and venules were advanced, full of blood. On the sides of the serous membrane, layers sometimes noted brownish-black foreign particles. The adjacent fat infiltrated orange erythrocytes vessels the walls uneven with leukostazes in lumen, separate groups of arteries and arterioles of spasmodic walls. It should be noted that the submucosa marked infiltration of hemorrhage, arterial spasm; blood vessel walls impregnated plasma proteins. In adipose tissue, we observed leukostazes and separation of plasma in the blood vessels. After 1.5-2 hours, regular changes were observed, namely, in the cells of hemorrhage in many fields of observed among erythrocytes isolated leukocytes, mast cells. Stroma cell layers subordinates, swollen. In the lumen large number of white blood cells, including segmented walls are infiltrated with leukocytes accumulation of a small amount of white blood cells around the vessels. The serous membrane through swelling, sometimes on the surface layers of fibrin strands as small fragments of pink homogeneous mass. The adjacent fat infiltrated erythrocytes mixed with a small amount of white blood cells. Veins and venules were full-fledged; some walls of arteries spasmodic, impregnated plasma proteins. In some vascular lumen defined leukocytes, fibrin, walls of blood vessels infiltrated leukocytes

from the accumulation of a large number of them around the vessels. If 2-3 hours later after damage, histology is similar to the above, but with increased swelling and degenerative changes, increased accumulation of white blood cells around blood vessels, isolated lymphocytes and mast cells. Morphological changes 4-5 hours after damage was somewhat different from these changes in the first hours after the injury, namely enhanced degenerative changes, edema, circulatory disorders observed in a spasm of arteries vasodilatation. In the foci of hemorrhage among erythrocytes observed a large number of white blood cells, isolated lymphocytes, mast cells degranulation of cytoplasm. On the periphery bleeding all cell layers of the bowel wall were dramatically swollen, diffusely infiltrated leukocytes, round cells. In serosa layers of fibrin strands mixed with a large number of white blood cells some of which are in a state of decay. Adjacent to the bowel wall fat with vibrant vessels infiltrated abundant leukocytes in the lumen of some vessels clots and fibrin strands of white blood cells, blood vessel walls are not distinguished, infiltrated leukocytes, some of them with broken kernels. In injury time interval of 6-7 hours in most bleeding heart of red blood cells with indistinct contours, homogenized, closer to the periphery of red blood cells with preserved contours cells mixed with raised white blood cells, sometimes in the form of grains of brown pigment, lymphocytes, many macrophages, mast cells, endothelial cells in mucosa unclear. Intermuscular spaces distributed through swelling is determined by a large number of white blood cells, which are provided by the serosa layers raised white blood cells, including macrophages observed, single fibro. In terms 8-9 hours hemorrhage in the periphery zone of reactive change increases the number of round cells - lymphocytes, reduced the number of mast cells. The mucosa with signs of autolysis observed endothelial cells.

Conclusions. Thus, the studies found out that the morphological features of small bowel injury can solve the question whether there was this gap directly at the time of the injury, or it is a consequence of necrobiotic changes in bleeding that accumulated. The results suggest legitimate dynamic changes in histological indices of the victims, who died from injuries inflicted, and the ability to develop a set of criteria for assessing the occurrence of damage limitation establishment hollow abdominal organs.

Key words: damage, small intestine, mechanical trauma, histological parameters.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2018 р.

УДК 6616-08+616.61.-002.3+616-018.2+613.95

ЕНЗИМОТЕРАПІЯ ТА ВІТАМІНОКОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСУ ПРИ ПІЄЛОНЕФРИТІ НА ТЛІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Мельничук Л.В.², Цимбаліста О.Л.¹, Ерстенюк Г.М.¹, Матвіїв Л.Є.², Доценко Л.Є.²¹ Івано-Франківський національний медичний університет,² Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ, Україна,

ORCID ID: 0000-0002-9345-8701, e-mail: lyudmyla-14@ukr.net

Резюме. Мета роботи: проаналізувати динаміку показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у дітей, хворих на пієлонефрит залежно від наявності ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), під впливом базової терапії (БТ) з поліензимом системної дії і комплексним вітамінним препаратом.

Матеріали і методи: Для дослідження обрано 160 дітей у віці від 3 до 15 років, хворих на пієлонефрит (ПН), з яких 80 осіб – діти з ознаками НДСТ та 80 хворих – діти без проявів НДСТ. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей того ж віку. Із метою потенціювання терапевтичної ефективності БТ лікування доповнювали комплексним вітамінним препаратом та поліензимом системної дії.

Результати. Встановлено, що БТ у дітей, хворих на ПН обох клінічних груп, не достатньо вплинула на показники ПОЛ та АОЗ ($p > 0,05$). Використання комплексного вітамінного препарату зумовило зниження процесів ПОЛ ($p < 0,05$) та підвищення АОЗ ($p < 0,01$), які у пацієнтів, хворих на ПН без фонової НДСТ, були більше вираженими. Максимальний ефект від лікування спостерігався у пацієнтів, які отримували лікування за схемою поєднання БТ з полівітамінним препаратом та поліензимом системної дії, як при наявності НДСТ, так і при відсутності її ознак. У пацієнтів, що отримували поєднання полівітамінного препарату та поліензиму системної дії, показник церулоплазміну наблизився до нормальних величин.

Ключові слова: пієлонефрит, дисплазія сполучної тканини, ліпопереоксидація, терапія.

Вступ. Патологія нирок в дитячому віці посідає друге місце в структурі після захворювань органів дихання. Пієлонефрит складає більшість випадків в структурі патології нирок [7,9,16]. На сьогодні спостерігається тенденція атипового перебігу мікробно-запальних захворювань нирок у дітей з перевагою хронічних,

латентних форм захворювання з недостатньою ефективністю від традиційних методів лікування [13,14,15].

В останні роки все частіше привертає до себе увагу дослідження стану сполучної тканини у дітей. На сучасному етапі розвитку генетики відомо про існування 28 типів колагену, що кодуються більше, ніж 40 генами. Термін «дисплазія» в перекладі з грецької означає «відхилення у формуванні». Дисплазія сполучної тканини – генетично зумовлена аномалія розвитку мезенхімального матриксу організму, що зумовлює зниження міцності сполучної тканини органів і систем. Це своєрідний фібробластичний діатез, який полігенно успадковується та є аномалією обміну речовин, що полягає в порушенні формування, дозрівання структур сполучної тканини організму, внаслідок генетично обумовленого дефекту ферментних систем. За даними різних авторів, недиференційована форма дисплазії сполучної тканини зустрічається більше, ніж у 20% випадків серед дітей загальної популяції [3,5].

Обґрунтування дослідження. Прогресування мікробно-запального процесу в нирках супроводжується деструкцією клітинних мембран, це веде до активізації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що у здоровому організмі збалансовується компонентами антиоксидантного захисту (АОЗ). Унаслідок інтенсифікації ПОЛ порушується гідрофобність фосфоліпідного бішару мембран та підвищується його пасивна проникливість для іонів, змінюються фізико-хімічні властивості ліпідного бішару мембран, взаємодії білків, їх структура та функції [8,10,11]. Під час запалення в організмі людини більшість вільних радикалів генерується фагоцитами і Т-лімфоцитами, що має протекторну дію – відбувається лізис патогенних мікроорганізмів. Проте, вільнорадикальні механізми лежать в основі синтезу циклічних аліфатичних гідроперекисів, що є медіаторами ферментативного синтезу простаглан-

динів та лейкоцитів, сприяючи ушкодженню тканин під час запалення. Деструкція клітинних білків у процесі перекисної модифікації в протосоммах призводить до клітинної загибелі [6,12].

Процес ПОЛ посідає важливе місце в патогенезі ПН та в руйнуванні колагенових структур, тому необхідно шукати способи ефективної антиоксидантної корекції порушень, які ініціює ліпоперексидація. Таким лікувальним засобом виступає поліензимний препарат, який володіє системними протизапальними властивостями, таким чином зменшуючи генерацію вільних форм кисню, та комплексний полівітамінний препарат, який стимулює колагеноутворення.

У роботі досліджено процеси ліпоперексидації та АОЗ залежно від наявності чи відсутності НДСТ у дітей, хворих на гострий та загострення хронічного ПН. Вивчений вплив полівітамінного препарату на синтез колагену та системного ензиму на ПОЛ та АОЗ. Доведено, що поєднання цих препаратів із базовою терапією ПН має позитивний вплив на клінічний перебіг ПН з НДСТ та при її відсутності, динаміку показників ПОЛ і АОЗ. Встановлено, що поєднання досліджуваних препаратів потенціує позитивні фармакотерапевтичні ефекти базової терапії ПН незалежно від наявності чи відсутності НДСТ.

Мета. Проаналізувати динаміку показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у дітей, хворих на пієлонефрит залежно від наявності ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, під впливом поєднання базової терапії з поліензимом системної дії і комплексним полівітамінним препаратом.

Матеріали та методи. Обстежено 160 дітей у віці від 3 до 15 років, хворих на гострий та загострення хронічного ПН, із них: по 80 осіб – з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), (I група) та без проявів останньої (II група). Усі діти поділені на підгрупи залежно від наявності НДСТ та способу лікування. З метою підвищення ефективності базової терапії (БТ) її доповнювали комплексним полівітамінним препаратом та поліензимом системної дії. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей аналогічного із хворими віку. Верифікація діагнозу пієлонефриту та базова терапія (БТ) проводились згідно з Наказом МОЗ України №627 від 03.11.2008 р. «Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». БТ поєднувала протимікробні препарати, антибіотики широкого спектру дії, уросептики, детоксикацію. Контрольну

групу склали 20 практично здорових дітей того ж віку. Наявність НДСТ визначали за схемою скринінг-діагностики Т. Мілковської-Дмітрієвої і А. Каркашева, доповненої Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуною [4].

Рівень дієвих кон'югатів (ДК) у сироватці крові визначали за оптичною щільністю ізопропанольних екстрактів, яку заміряли на спектрофотометрі СФ-16 при довжині хвилі 232 нм спектрофотометричною методикою В.Б. Гаврилова та співавторів (1988).

Антиоксидантну активність сироватки крові оцінювали за вмістом супероксиддесмутази. Визначення активності супероксиддесмутази базується на здатності останньої інгібувати відновлення нітротетразолію синього за присутності НАДН₂.

Активність церулоплазміну (ЦП) визначали за методом Г.О. Бабенка (1999) [1,2].

БТ отримувало 40 дітей: Ia (n=19), IIa (n=21) підгруп. Поєднання БТ з полівітамінним препаратом отримували 39 дітей: Ib (n=20), IIb (n=19) підгруп. Поєднання БТ з поліензимним препаратом системної дії отримувала 41 дитина: Iв (n=21), IIв (n=20) підгруп. БТ у поєднанні з полівітамінним та поліензимним системної дії препаратами отримували 40 дітей: по 20 осіб в Iг і IIг підгрупах. Полівітамінний препарат (виробник СП „Сперко Україна”, м. Вінниця, реєстраційне посвідчення № UA/6386/01/01) призначали по одній капсулі два рази в день після їди протягом 14 днів перебування у стаціонарі і ще 14 днів в амбулаторних умовах. До складу полівітамінного препарату входять коферменти вітамінів: кобамамід, кокарбоксілаза, піридоксал-5-фосфат, карнітину хлорид та амінокислота лізину гідрохлорид. До складу поліензимного препарату системної дії входять: панкреатин, папаїн, бромелаїн, ліпаза, амілаза, трипсин, хімотрипсин, рутин (виробник Мукос Фарма Гмбх, Німеччина реєстраційне посвідчення UA/2842/01/01) призначали в добовій дозі 1 таблетка на 6 кг маси тіла в три прийоми за 30 хв. до прийому їжі, запиваючи великою кількістю води протягом 14 днів перебування у стаціонарі і ще 1,5 міс. амбулаторно. Контроль параметрів, що оцінювали, здійснювався через 14 днів.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакету статистичних програм “Statistica 8.0” і пакету статистичних функцій «Microsoft Excel». Параметричні дані подавали як $M \pm m$. Оцінку динаміки всередині груп здійснювали з допо-

могою парного t-критерію (Ст'юдента). При проведенні статистичної обробки враховували кількість дітей і досліджень (n), обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (δ), середню похибку середньої арифметичної величини (m), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Отримані показники наводили в одиницях СІ.

Результати досліджень та їх обговорення. У дітей, хворих на ПН з проявами сполучнотканинної дисплазії, виявлено значний дисбаланс показників оксидантно-антиоксидантного захисту (табл. 1). Так, у пацієнтів Іа підгрупи, які отримували БТ, вміст ДК зменшився на 13,3% ($p>0,05$). У хворих на ПН дітей Іб підгрупи, які отримували полівітамінний препарат, концентрація ДК зменшилася на 31,4% ($p<0,05$).

Застосування поліензимного препарату в пацієнтів Ів підгрупи, зумовило зменшення ДК на 47,1% ($p<0,01$).

Виражений терапевтичний ефект спостерігався в групі пацієнтів, що отримували поєднання обох препаратів (Іг підгрупа), в яких показник ДК знизився на 50,4% ($p<0,001$).

Показники системи АОЗ зазнали достовірних змін, проте їх динаміка залежала від обраного способу лікування. Так, показник ферментативної активності СОД у дітей Іа підгрупи, які отримували БТ, по завершенню лікування зменшився тільки на 1,2% ($p>0,05$), а рівень ЦП збільшився на – 16,7% ($p>0,05$).

Динаміка показників АОЗ у дітей, хворих на ПН із ознаками НДСТ підгрупи Іб була наступною: ферментативна активність СОД по завершенню лікування зменшилася на 6,1% ($p<0,05$), а рівень ЦП зріс – на 26,5% ($p<0,05$).

Використання поліензимного препарату у пацієнтів Ів підгрупи зумовило зменшення ферментативної активності СОД на 14,4% ($p<0,01$), а ЦП збільшився – на 48,2% ($p<0,01$).

Значна зміна показників АОЗ спостерігалася у пацієнтів Іг підгрупи: ферментативна активність СОД у них знизилася на 19,04% ($p<0,001$), а рівень ЦП зріс – на 95,7% ($p<0,001$), досягнувши таким чином показника здорових осіб ($p>0,05$).

Схожа динаміка показників ПОЛ та АОЗ була у хворих на ПН без проявів НДСТ (табл. 2). У пацієнтів Іа підгрупи показник ДК зменшився на 10,7% ($p>0,05$), а у Іб – на 23,4% ($p<0,01$).

Виражена динаміка зниження ДК спостерігалася у пацієнтів Ів та Іг підгруп, відповідно даний показник знизився у них на 34,01% та 47,6% ($p<0,001$).

Динаміка показників АОЗ у даної групи пацієнтів теж була позитивною. Показник ферментативної активності СОД у дітей підгрупи Іа після лікування зменшився на 2,3% ($p>0,05$), а ЦП зріс – на 6,4% ($p>0,05$).

Долучення полівітамінного препарату у пацієнтів Іб підгрупи зумовило зменшення ферментативної активності СОД на 6,7% ($p<0,01$), а концентрація ЦП зросла – на 13,7% ($p<0,01$). Достовірної динаміки показники СОД та ЦП зазнали у пацієнтів Ів підгрупи, які отримували поліферментний препарат: відповідно активність СОД зменшилася на 19,04% ($p<0,001$), а рівень ЦП збільшився на 17,3% ($p<0,001$), досягнувши показників контрольної групи. Максимальну зміну показників АОЗ спостерігали у пацієнтів Іг підгрупи, в яких ферментативна активність СОД зменшилася на 20,0% ($p<0,001$), а ЦП збільшився – на 36,6% ($p<0,001$), досягнувши таким чином показника здорових осіб ($p>0,05$).

Таблиця 1

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в процесі лікування у дітей хворих на піелонефрит з наявними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини (M \pm m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Підгрупи обстежених хворих							
		Іа (n=19)		Іб (n=20)		Ів (n=21)		Іг (n=20)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ДК опт. густ.	2,05 \pm 0,12	11,25 \pm 0,76*	9,75 \pm 1,06**	11,51 \pm 0,86*	7,89 \pm 1,19**'	11,52 \pm 0,64*	6,09 \pm 0,85***♦♦	11,45 \pm 0,74*	5,68 \pm 0,82***♦♦
СОД ум.од.	1,75 \pm 0,031	1,11 \pm 0,005*	1,21 \pm 0,05**	1,11 \pm 0,005*	1,22 \pm 0,05**'	1,11 \pm 0,005*	1,39 \pm 0,08***♦	1,11 \pm 0,005*	1,41 \pm 0,07***♦
ЦП ум.од.	26,65 \pm 0,45	13,26 \pm 0,27*	15,47 \pm 1,27**	13,21 \pm 0,28*	16,71 \pm 1,41**'	13,14 \pm 0,27*	19,48 \pm 1,55***♦	13,11 \pm 0,28*	25,65 \pm 0,96***♦♦

Примітки: достовірність різниці даних між показниками до та після лікування: 'p<0,05, ***p<0,001; достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та в усіх підгрупах до лікування: * p<0,001; достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та в усіх підгрупах після лікування: ** p<0,001; достовірність різниці даних між показниками підгрупи Іа та показниками в підгрупах Іб, Ів, Іг: ♦p<0,05; ♦♦p<0,01; ♦♦♦p<0,001

Таблиця 2

Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в процесі лікування у дітей хворих на пієлонефрит без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Підгрупи обстежених хворих							
		Па (n=21)		Пб (n=19)		Пв (n=20)		Пг (n=20)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ДК опт.гу ст.	2,05±0,12	8,86±0,23*	7,91±0,54**	8,79±0,23*	6,74±0,71*♦	8,85±0,23*	5,84±0,76***♦	8,85±0,22*	4,64±0,69***♦♦♦
СОД ум.од.	1,75±0,031	1,32±0,009*	1,38±0,03**	1,32±0,008*	1,45±0,05**	1,33±0,009*	1,51±0,05***♦	1,32±0,008*	1,51±0,05***♦
ЦП ум.од.	26,65±0,45	18,62±0,68*	19,81±0,95**	20,74±0,53*	23,58±0,85**	20,41±0,54*	23,95±0,91***♦♦	19,21±0,56*	26,25±1,33***♦♦♦

Примітки: достовірність різниці даних між показниками до та після лікування: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та в усіх підгрупах до лікування: * p<0,001; достовірність різниці даних між показниками контрольної групи та в усіх підгрупах після лікування:♦p<0,01, ♦♦ p<0,001; достовірність різниці даних між показниками підгрупи Па та показниками в підгрупах Пб,Пв,Пг: ♦p<0,05; ♦♦p<0,01; ♦♦♦p<0,001

Висновки. У дітей, хворих на пієлонефрит з фоною сполучнотканинною дисплазією, порушення в системі оксидантно-прооксидантного захисту виражені більше, ніж при відсутності НДСТ.

Найвищий ефект після завершеного лікування досягнуто у дітей, хворих на пієлонефрит незалежно від наявності фонової НДСТ, при корекції патогенетичної терапії поєднанням поліензимного і полівітамінного препаратів. При фонової сполучнотканинній дисплазії досягнуто нормалізації у сироватці крові тільки церулоплазмину та ферментативної активності СОД, при її відсутності – усіх досліджуваних показників. Базова терапія не достатньо вплинула на дисбаланс в системі оксидантно-антиоксидантного захисту у дітей, хворих на пієлонефрит, незалежно від проявів сполучнотканинної дисплазії.

Література:

1. Бабенко Г. О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Г.О. Бабенко // Київ: Здоров'я, 1968. – С. 137.
2. Бердянських Н. К. Церулоплазмін: функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці/ Н. К. Бердянських та ін. // К.: Просвіта, 2001. – С. – 45.
3. Веселова Т. В. Перекисне окислення білків та ліпідів при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у дітей / Т.В. Веселова, Т.В. Починок, Н.І. Горобець // Современная педиатрия. – 2016. – №2. – С. 36-40.

4. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани: [руководство для врачей] /Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: Элби, 2009. – 704с.
5. Калаева Г.Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева, О. И. Хохлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, №5. – С. 52-58.
6. Лук'яненко, Н. С. Оцінка діагностичної цінності маркерів тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини при міхурово-сечовідному рефлюксі у дітей раннього віку [Текст] / Н.С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петріца // Здоровье ребенка. – 2016. – №6. – С.86-92.
7. Майданник В.Г. Современные аспекты пиелонефрита у детей [Текст] / В.Г. Майданник, И.В. Ковальчук // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2016. – т.9, № 3. – С.17-40.
8. Мигаль Л.Я. Ензимоіндикатори ступеня активності пієлонефриту у дітей / Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, Л.В. Король [та ін.] // Здоровье мужчины. –2015. –№4. – С. 116-118.
9. Наказ МОЗ України №627 від 03.11.2008 р. «Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».
10. Няньковський, С. Л. Метаболічна терапія та її роль у комплексному лікуванні дисплазій сполучної тканини у дитячій нефрології [Текст] / С. Л. Няньковський, О.О. Добрик, М.Ю. Іськів // Современная педиатрия. – 2016. – № 1. – С.131-136.

- 11.Перекисне окислення білків та ліпідів при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у дітей [Текст] / Т.В.Веселова Т.В. Починок, Н.І. Горобець // Современная педиатрия. – 2016. – № 2. – С.36-40.
- 12.Починок Т.В. Порухення ліпідного обміну у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини [Текст] /Т.В. Починок, Г.В. Пономарева, Л.О. Фік, Т.В. Веселова //Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 3. – С.108-110.
- 13.Advani A. Vascular endothelial growth factor and the kidney: something of the marvellous// Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2014. – Vol. 23(1). – P.87-92.
- 14.Hudepohl N.J., Cuncha C.B., Mermel L.A. Antibiotic prescribing for urinary tract infections in the emergency department based on local antibiotic resistance patterns: implications for antimicrobial stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016; 37:359–360.
- 15.Naboka J.L., Kogan M.I., Gudima I.A., Mitusova E.V. Microbiota bladder and pelvis urine in complicated infections of the upper urinary tract. Eur Urol. 2015;14(suppl.):e259–e259a.
- 16.Sheu JN. Acute lobar nephronia in children. Pediatr Neonatol. 2015;56:141–142. Finucane T.E. Urinary tract infection and the microbiome. Am J Med. 2017;130(3):97-98

УДК 6616-08+616.61.-002.3+616-018.2+613.95

ЭНЗИМОТЕРАПИЯ И ВИТАМИНОКОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Мельничук Л.В.,² Цимбалиста О.Л.,¹ Эрстенюк А.М.,¹ Матвеева Л.Е.,² Доценко Л.Е.²

¹ *Ивано-Франковский национальный медицинский университет,*

² *Областная детская клиническая больница, г. Ивано-Франковск, Украина*

ORCID ID: 0000-0002-9345-8701

e-mail: lyudmyla-14@ukr.net

Резюме. Цель работы: проанализировать динамику показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у детей, больных пиелонефритом в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) под влиянием базовой терапии (БТ) с полиензимом системного действия и комплексным витаминным препаратом.

Материалы и методы: Для исследования выбрано 160 детей в возрасте от 3 до 15 лет, больных пиелонефритом (ПН), из которых 80 человек – дети с признаками НДСТ и 80 больных – дети без проявлений НДСТ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. С целью потенцирования терапевтической эффективности БТ лечения дополняли комплексным витаминным препаратом и полиензимом системного действия.

Результаты. Установлено, что БТ у детей, больных ПН, обеих клинических групп не достаточно повлияла на показатели ПОЛ и АОЗ ($p > 0,05$). Использование комплексного витаминного препарата обусловило снижение процессов ПОЛ ($p < 0,05$) и повышение АОЗ ($p < 0,01$), которые у пациентов, больных ПН без фоновой НДСТ, были более выраженными. Максимальный эффект от лечения наблюдался у пациентов, получавших лечение по схемам БТ и поливитаминного препарата и сочетание БТ с поливитаминным препаратом и полиензимом системного действия, как при наличии НДСТ, так и при отсутствии ее признаков. У пациентов, получавших сочетание поливитаминного препарата и полиензима системного действия, показатель церулоплазмينا нормализовался.

Ключевые слова: пиелонефрит, дисплазия соединительной ткани, липопероксидация, терапия.

УДК 6616-08+616.61.-002.3+616-018.2+613.95

ENZYME THERAPY AND VITAMIN CORRECTION OF ANTIOXIDANT IMBALANCE IN PYELONEPHRITIS ON THE BACK-

GROUND OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L.V. Melnychuk², O.L. Tsymbalista¹,
H.M. Ersteniuk¹, L.Ye. Matviiv²,
L.Ye. Dotsenko²

¹ *Ivano-Frankivsk National Medical University*

² *Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0002-9345-8701

e-mail: lyudmyla-14@ukr.net

Abstract. The objective of the research was to analyze the dynamics of changes in lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense (AOD) parameters in children with pyelonephritis (PN) undergoing basic therapy (BT) with systemic multienzyme and multivitamin preparation depending on the signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Materials and methods. The study included 160 children with PN at the age of 3-15 years: there were 80 children with the signs of UCTD and 80 children without UCTD manifesta-

tions. The control group included 20 apparently healthy individuals. Systemic multienzyme and multivitamin preparation were added to treatment to potentiate effective BT.

Results. BT was found to insufficiently affect LPO and AOD parameters in children with PN of both groups ($p > 0.05$). The use of complex vitamin preparation led to the decrease in LPO ($p < 0.05$) and the increase in AOD ($p < 0.01$) which were more significant in patients with PN without UCTD manifestations. The maximum treatment effect was reached in patients treated with BT and multivitamin preparation and those treated with BT, multivitamin preparation and systemic multienzyme irrespective of the presence of UCTD. In patients receiving the combination of multivitamin preparation and systemic multienzyme, the indicator of ceruloplasmin was found to be closer to normal values.

Key words: pyelonephritis, connective tissue dysplasia, lipid peroxidation, therapy.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2018 р.

УДК 616.146.2/.4-[089.819.1:615.061]-616.14-089

ПІЗНІ УСКЛАДНЕННЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КАВА-ФІЛЬТРУ ТИПУ «ОСОТ» (НА ОСНОВІ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

Єрко І.П.¹, Попов С.В.², Любченко А.С.³

¹ Чернігівський обласний онкологічний диспансер, м. Чернігів, Україна,

² Чернігівська обласна лікарня, відділення судинної хірургії, м. Чернігів, Україна,

³ Чернігівська міська лікарня №2, м. Чернігів, Україна, e-mail: lyubchenko.md@gmail.com

Резюме. Представлена інформація про частоту виникнення, фактори ризику та джерела тромбів при тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) – одного з найпоширеніших ускладнень багатьох захворювань, що становить загрозу для життя хворого. ТЕЛА – це оклюзія венозного русла легень тромбом, як правило, спершу сформованим у венах великого кола кровообігу (верхня й нижня порожнисті вени) або в правих камерах серця, з подальшою міграцією в судини легень із током крові. Одним із основних методів хірургічної профілактики ТЕЛА є черезшкірна імплантація кава-фільтра (КФ). При імплантації, вилученні фільтра або в віддалений період можуть виникнути різноманітні ускладнення. Ускладнення, пов'язані з тривалим перебуванням КФ, включають у себе міграцію фільтра або емболізацію його фрагментами, перелом страт і перфорацію, синдром нижньої порожнистої вени, посттромбофлебітичний синдром, тромбоз глибоких вен (ТГВ) і рецидивуючу ТЕЛА.

Описано клінічні випадки міграції КФ типу «Осот» у праву ниркову й печінкові вени з фрагментацією, дислокація КФ з перфорацією нижньої порожнистої вени.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, кава-фільтр.

Вступ. Тромбоемболія легеневої артерії – одне з найпоширеніших ускладнень багатьох захворювань, що становить загрозу для життя хворого. Це оклюзія венозного русла легень тромбом, як правило, спершу сформованим у венах великого кола кровообігу (верхня й нижня порожнисті вени) або в правих камерах серця, з подальшою міграцією в судини легень із током крові [1]. У світі ТЕЛА вважається третьою за частотою причиною смерті. Щорічно від ТЕЛА помирає 0,1% населення земної кулі. За даними Європейського товариства кардіологів, у Франції щорічно реєструють до 100 тис. випадків ТЕЛА, в Англії та Шотландії – 65 тис., в Італії – 60 тис., а в США – близько 650 тис. Більшість із них роз-

вивається у стаціонарах, причому 70–80% становлять хворі терапевтичного профілю. За даними Фремінгемського дослідження, смертність від ТЕЛА становить 15,6% всієї госпітальної смертності (18% – хворі хірургічного профілю, 82% – з терапевтичною патологією). Точні статистичні дані щодо частоти випадків ТЕЛА в Україні відсутні, а ймовірна частота захворювання становить близько 50 тис. випадків на рік, в тому числі з летальним результатом – більше 10 тис. Ця патологія ускладнює 0,1–0,3% оперативних втручань і є причиною 20–40% смерті в післяопераційний період.

Відомо дуже багато факторів ризику венозного тромбоемболізму (ВТЕ): різноманітні тромбофілії, перенесені операції, травми, серцева недостатність III-IV функціонального класів, новоутворення, сепсис, гостра інфекція, ліжковий режим більше трьох діб, інсульт, інфаркт міокарда, захворювання легень і деякі інші захворювання та стани. [2]. У вагітних жінок ризик ВТЕ / ТГВ у 4-5 разів вищий, ніж у невагітних того ж віку. [3] Частота рецидивуючих ТЕЛА, за даними літератури, сягає 7% протягом перших 6 місяців [4].

У клінічних дослідженнях і під час аутопсії виявити джерело тромбу при ТЕЛА вдавалося у 50–70% випадків. Із них у 70–90% джерелом ТЕЛА був тромбоз судин, що впадають у нижню порожнисту вену, а у 10–20% – у верхню порожнисту вену.

Одним із основних методів хірургічної профілактики ТЕЛА є черезшкірна імплантація КФ. Його застосування зменшує короткотерміновий ризик смерті серед пацієнтів із ВТЕ без раку, які мають тимчасовий характер протипоказань до антикоагулянтної терапії. Зазвичай, імплантація КФ проводиться в пацієнтів із підвищеним ризиком діагностування гострого ТГВ протягом 1 року [5].

При імплантації, вилученні фільтра або в віддалений період можуть виникнути різноманітні ускладнення. Ускладнення, пов'язані з тривалим перебуванням КФ, включають у себе

міграцію фільтра або емболізацію його фрагментами (від 3% до 69%), перелом страт і перфорацію (від 9% до 24%), синдром нижньої порожнистої вени (тромбоз від 6% до 30%), посттромбофлебітичний синдром (від 5% до 70%), ТГВ (від 0% до 20%) і рецидивуючу ТЕЛА (від 3% до 7%) [6; 7].

Згідно з базою даних MEDLINE, у період 1970-2014 рр. було проведено 88 клінічних досліджень та 112 повідомлень, пов'язаних із ускладненнями внаслідок імплантації кава-фільтрів. Аналізу підлягали 9002 хворих та 15 видів КФ. У цілому, пенетрацію було відмічено в 19% пацієнтів (1699 з 9002), у 19% з яких (322 з 1699) є дані про залучення органа чи структури.

Серед хворих з пенетрацією 8% були симптоматичними, 45% – безсимптомними, а 47% – з невідомою симптоматикою. Найбільш частим симптомом був біль (77%). Тяжкі ускладнення відзначались у 5% пацієнтів (n=83). Ці ускладнення потребували втручання, у тому числі хірургічного видалення КФ (n=63), розміщення ендovasкулярного стента або емболізації (n=11), ендovasкулярного видалення постійного фільтра (n=4) і черезшкірну нефростомію або встановлення сечовідного стента (n=3). У 2 пацієнтів ускладнення призвели до смерті.

У цілому, 87% пацієнтів (127 з 146) було проведено передчасне видалення КФ або втручання з приводу основних симптомів чи пов'язаних із пенетрацією ускладнень [8].

Вашій увазі пропонуються клінічні випадки пізніх ускладнень імплантації кава-фільтра (КФ) типу «Осот»: міграція КФ в праві ниркову й печінкові вени з фрагментацією,

дислокація КФ з перфорацією нижньої порожнистої вени.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка Ш.О.В., 34 роки, госпіталізована до хірургічного відділення Чернігівської обласної лікарні в ургентному порядку зі скаргами на загальну слабкість, гіпертермію до 38,5 °С, помірний постійний біль у правій поперековій, правій клубовій ділянці, по правому фланку, менше в лівій клубовій ділянці з іррадіацією в праві відділи, відчуття сухості в роті та помірну спрагу. Відмічає посилення болю при рухах з іррадіацією у праву клубову ділянку. Вважає себе хворою протягом 5 діб, коли вперше відмітила гіпертермію до 37,3 °С, пізніше приєдналися інші вище описані симптоми. З анамнезу відомо, що 12 років тому пацієнтці під час вагітності було імплантовано кава-фільтр у зв'язку з тромбозом гомілково-стегнового сегмента зліва з явищами флотатії.

Після проведення лабораторних та інструментальних обстежень, консультації суміжних спеціалістів встановлено діагноз: дислокація кава-фільтра «Осот» у праву ниркову вену.

Результати деяких лабораторно-інструментальних обстежень:

заг. ан. крові: Нв – 110 г/л, L – 14,5 Г/л, ШОЕ – 34 мм/год, глюкоза – 3,54 ммоль/л;

заг. ан. сечі: прозорість – слабо мутна, ПВ – 1006, білок – 0,033 г/л, глюкоза – не визначається, еритроцити – 5-7 в полі зору, лейкоцити – на все поле зору.

Ренограма: без функціональних порушень.

УЗД ОЧП: Дислокація кава-фільтра «Осот» у праву ниркову вену (рис. 1а, б).



Рис. 1. У середньому сегменті паренхіми правої нирки визначається фокус порушеної ехо-структури діаметром біля 25 мм із наявністю дрібних гіперденсних включень – дислокований кава-фільтр (на рис. а і б позначені білими стрілками). Печінкові вени прохідні, в одній із них локується вусик кава-фільтра



Рис. 2. Серія зрізів КТ, виконаних за спеціальною програмою в режимі спіральної томографії без контрастування.

На серії знімків звертає на себе увагу наявність кава-фільтра, який розвернутий латерально праворуч (а), своєю основою поширюється в праву ниркову вену, досягаючи паренхіми середнього сегмента правої нирки (в), його вусики проникають за межі нижньої порожнистої вени (б). Один із вусиків проникає в паренхіму правої долі печінки, можливо по печінкових венах (г).

Права нирка дещо збільшена в розмірах, 12,3*7,1 см за рахунок товщини. Паренхіма середнього сегмента потовщена, малоструктурна через наявність артефактів від кава-фільтра.

а – топограма;

б – сагітальна мультипланарна реконструкція (MPR) у м'якотканинному режимі;

в – аксіальний зріз на рівні кава-фільтра;

г – фронтальна MPR у м'якотканинному режимі

КТ ОЧП: Дислокація кава-фільтра в праву ниркову та печінкові вени. Підозра на пошкодження паренхіми середнього сегмента правої нирки, правої долі печінки, дванадцятипалої кишки (рис. 2 а-г).

У плановому порядку хворій було проведено оперативне лікування: лапаротомія, видалення кава-фільтра «Осот». У ході операції після виділення інфільтрату запального характеру виконано мобілізацію правої половини ободової кишки, дванадцятипалої кишки, правої нирки з паранефральною клітковиною, сечоводу та гонадної вени, нижньої порожнистої вени. У верхівці нирки розкрито карбункул, з якого видалено до 10 мл гною. У порожнині карбункула виявлена гілка кава-фільтра.

Останній захоплений затискачем і видалений. Гемостаз. Проведено дренування заочеревинного простору та малого тазу.

Післяопераційний період протікав без особливостей. Пацієнтка в задовільному стані виписана з відділення.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка С.О.Ф., 74 роки, госпіталізована до хірургічного відділення Чернігівської обласної лікарні (ЧОЛ) в ургентному порядку зі скаргами на біль по правому фланку з іррадіацією в праву нижню кінцівку та спину, виражену загальну слабкість. Захворіла гостро 2 дні тому, коли відмітила наявність крові при сечовипусканні, приєдналися інтенсивні болі у правій половині живота з іррадіацією в спину. 2 місяці тому

проведено встановлення кава-фільтра через наявність в анамнезі тромбозу глибоких вен обох нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

Status presens objectivus (на момент госпіталізації): Загальний стан хворої тяжкий. Стан живлення задовільний.

Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору. Тургор задовільний. Язик вологий, чистий.

Над легенями дихання жорстке, хрипів немає. Перкуторно – ясний легеневий звук. ЧД 18 вд/хв.

Тони серця ритмічні, послаблені. ЧСС – 84 ск/хв, АТ – 100/60 мм рт. ст. на обох руках.

Status localis: Живіт дещо асиметричний, бере участь в акті дихання, не здутий, при пальпації м'який, помірно болісний та дещо напружений по правому фланку, де пальпується пухлиноподібне утворення розміром 15*10 см. Симптоми подразнення очеревини негативні. Нижній край печінки не виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка й нирки не пальпуються. Симптом постукування в поперековій ділянці негативний з обох боків. Перистальтика вислуховується.

Фізіологічні відправлення не порушені.

Per rectum: без патології.

Пацієнтка дообстежена, оглянута сукупними спеціалістами, встановлено діагноз: Гематома правого заочеревинного простору. Дислокація та перфорація нижньої порожнистої вени кава-фільтром «Осот». Предозування варфарином. Макрогематурія. Посттромбофлебітичний синдром обох нижніх кінцівок, індуративно-виразкова форма. Підгострий венозний тромбоз стегново-підколінного сегменту лівої нижньої кінцівки. Стан після ТЕЛА, імплантації кава-фільтра «Осот» та тромболізу стрептокіназою 1,5 млн (2 міс. тому).

Результати деяких лабораторно-інструментальних обстежень:

заг. ан. крові: Нв – 92 г/л, Ер. – 3,0 Т/л, L – 8,4 Г/л, ШОЕ – 45 мм/год, глюкоза – 5,0 ммоль/л;

коагулограма: ПТІ – 79%, АКТ – 11', фібриноген – 3,8 г/л, МНВ – 1,3;

заг. ан. сечі: прозорість – мутна, білок – 0,099 г/л, глюкоза – не визначається, еритроцити – 40-60 в полі зору, лейкоцити 8-10 в п/з, епітелій ++.

УЗД судин портальної системи: На інфраренальному відділі справа (на відстані 6 см від гирла ниркових вен) визначається гіпоехогенне неоднорідне утворення 119*65 мм, без наявності активного кровоплину, болісне при

пальпації датчиком. Здухвинні вени з обох боків прохідні, не розширені, кровоплин спонтанний, монофазний.

Дуплексне сканування вен нижніх кінцівок: Посттромбофлебітичний синдром нижніх кінцівок у стадії неповної реканалізації з клапанною недостатністю глибоких та перфорантних вен.

КТ ОЧП: У проксимальних відділах нижньої порожнистої вени (НПВ) (на рівні злиття здухвинних вен) – кава-фільтр. Елементи кава-фільтра розташовані в лівій загальній клубовій вені. У поперековому та клубово-поперековому м'язах визначається утворення без чітких контурів 62*67*108 мм з ознаками крововиливу. Перифокально клітковина інфільтрована. У малому тазі наявна невелика кількість рідини. Заключення: Неправильне положення кава-фільтра. Утворення правих поперекового та клубово-поперекового м'язів з крововиливом.

У зв'язку з неефективністю консервативного лікування, значним ризиком повторної кровотечі та нагноєння гематоми за життєвими показаннями пацієнтці було виконано лапаротомію. У ході операції при ревізії виявлена заочеревинна гематома, яка розповсюджується від нижнього полюсу правої нирки до малого тазу. Мобілізовано аорту, праву та ліву клубові артерії, НПВ, права й ліва клубові вени. Виявлений кава-фільтр «Осот», який знаходиться у просвіті лівої загальної клубової вени, його ніжки – у просвіті НПВ та в чотирьох місцях перфорують її. Накладено кисетний шов на ліву загальну клубову вену, виконана венотомія. Затискачем за верхівку видалений кава-фільтр. Кисетний шов затягнуто. Гемостаз. Накладена гемостатична серветка 12,5*5 см. Проведено дронування заочеревинного простору та черевної порожнини.

Післяопераційний період протікав без особливостей.

Враховуючи встановлений діагноз та високий ризик ТЕЛА, пацієнтці у плановому порядку було проведено кавографію та імплантовано постійний кава-фільтр «Cordis» в НПВ.

Пацієнтка в задовільному стані виписана з відділення.

Висновки.

1. Кава-фільтр типу «Осот» викликає серйозні пізні ускладнення, в тому числі міграцію за межі нижньої порожнистої вени з перфорацією оточуючих органів, їх запаленням та нагноєнням.

2. З часом відбувається поступове руйнування кава-фільтра, і при його видаленні залишаються фрагменти в НПВ.

3. Для профілактики пізніх ускладнень необхідно виконувати УЗ чи КТ контроль хворим, яким був імплантований КФ, та проводити своєчасне його видалення в разі виникнення симптомів та показань.

4. На цей час розроблено нову групу кава-фільтрів, які є більш безпечними для профілактики ТЕЛА.

Література:

1. А.З. Шарафеев, Л.В. Глущенко. Современные подходы к имплантации кава-фильтров при угрозе тромбоэмболии легочных артерий. Новости хирургии Том 24. № 2. 2016.

2. Савельев ВС, Чазов ЕИ, Гусев ЕИ, Кириенко АИ. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; 4(1 вып 2). 37 с.

3. Treatment Outcomes of Anticoagulant Therapy and Temporary Inferior Vena Cava Filter Implantation for Pregnancy Complicated by Venous Thrombosis. Nobuhiro Hara, MD et al Annals of Vascular Diseases Vol. 11, No. 1 (2018).

4. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Non-cancer Patients With Acute Venous Thromboembolism. A Population-Based Study. Richard H. White, MD and al. Circulation May 24, 2016.

5. Sing RF, Harrell A, Kercher KW, Heniford BT. Retrievable inferior vena cava filters in high-risk trauma patients. J Am Coll Surg. 2005 Apr;200(4):634; authorreply 634-5.

6. Delayed retroperitoneal arterial hemorrhage after inferior vena cava filter deployment case report. Yongzheng Wang. Medicine (2018) 97:3

7. Clinical Significance and Management Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of. Zhongzhi Jia et al. Circulation September 8, 2015.

УДК 616.146.2/.4-[089.819.1:615.061]
-616.14-089

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ КАВА-ФИЛЬТРА ТИПА «ОСОТ» (НА ОСНОВАНИИ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ)

Ерко И.П.¹, Попов С.В.²,
Любченко А.С.³

¹ Черниговский областной онкологический диспансер, г. Чернигов, Украина,

² Черниговская областная больница, отделение сосудистой хирургии, г. Чернигов, Украина,

³ Черниговская городская больница №2, г. Чернигов, Украина,

e-mail: lyubchenko.md@gmail.com

Резюме. Представленная информация о частоте возникновения, факторах риска и источниках тромбов при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – одного из самых распространенных осложнений многих заболеваний, которое представляет угрозу для жизни больного. ТЭЛА – это окклюзия венозного русла легких тромбом, как правило, сначала сформировавшимся в венах большого круга кровообращения (верхняя и нижняя полые вены) или в правых камерах сердца, с последующей миграцией в сосуды легких с током крови. Одним из основных методов хирургической профилактики ТЭЛА является чрезкожная имплантация кава-фильтра (КФ). При имплантации, удалении фильтра или в отдаленный период могут возникнуть различные осложнения. Осложнения, связанные с длительным пребыванием КФ, включают в себя миграцию фильтра или эмболизацию его фрагментами, перелом страт и перфорацию, синдром нижней полых вен, посттромбофлебический синдром, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и рецидивирующую ТЭЛА.

Описаны клинические случаи миграции КФ типа «Осот» в правую почечную и печеночные вены с фрагментацией, дислокация КФ с перфорацией нижней полых вен.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, кава-фильтр.

UDC 616.146.2/.4-[089.819.1:615.061]
-616.14-089

LATE COMPLICATIONS OF INFERIOR VENA CAVA FILTER IMPLANTATION TYPE «OSOT» (BASED ON OWN CLINICAL OBSERVATIONS)

I.P. Yerko¹, S.V. Popov²,
A.S. Liubchenko³

¹ Chernigiv Regional Oncology Center, Chernihiv, Ukraine,

² Chernihiv Regional Hospital, Department of Vascular Surgery, Chernihiv, Ukraine,

³ Chernigiv City Hospital №2, Chernihiv, Ukraine,

e-mail: lyubchenko.md@gmail.com

Abstract. The information on the incidence, risk factors and sources of blood clots in the pulmonary thromboembolism (PTE) - one of the most common complications of many diseases that pose a threat to the life of the patient. PTE is a pulmonary venous occlusion by thrombus usually first formed in the veins of the systemic circulation (upper and inferior vena cava) or right heart chambers, followed by migration of pulmonary vessels bloodstream. One of the main methods of PTE surgical prophylaxis is the transcutaneous implantation of an inferior vena cava filter

(IVCF). Implantation, removal of the filter or in the distant period may result in a variety of complications. Complications associated with prolonged stay IVCF, include filter migration or embolization its fragments, fracture and perforation, inferior vena cava syndrome, post-thrombophlebitic syndrome, deep vein thrombosis (DVT) and recurrent pulmonary embolism.

We have described clinical cases of migration of the IVCF type "Osot" in the right renal and hepatic veins with fragmentation, dislocation of IVCF with perforation of the inferior vena cava.

Key words: pulmonary thromboembolism, cava filter.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2018 р.

УДК 616.127-004+616.36+616-08

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Вакалюк І.І., Вірстюк Н. Г.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882, e-mail: ivakal5@gmail.com

Резюме. Метою роботи було вивчення впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на функціональний стан печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі стабільної ІХС. Обстежено 44 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) – постінфарктного кардіосклерозу (ПКС), серед яких було 32 чоловіки і 12 жінок, їх середній вік складав (65,8±5,3) років. З метою гепатопротекторної терапії на тлі базового лікування застосовували адеметіонін і гепаризин; схеми застосування препаратів залежали від ступеню фіброзу і динаміки активності ферментів цитолізу на тлі проведеного лікування. Оцінку ефективності терапії проводили кожні 3 місяці. Оцінювали функціональний стан печінки, проводили її ультразвукове дослідження. Ступінь фіброзу печінки оцінювали за результатами еластографії. Розраховували індекси FIB-4, NFS, в крові визначали вміст колагену IV імуноферментним методом. Встановлено, що запропонований диференційований підхід до гепатопротекторної терапії зі застосуванням адеметіоніну і гепаризину у хворих на НАСГ на тлі стабільної ІХС залежно від стадії фіброзу печінки сприяє поліпшенню функціонального стану печінки за рівнем активності ферментів цитолізу. Гепатопротекторна терапія позитивно впливає на регрес фібротичних процесів шляхом найбільш суттєвого зниження швидкості зсувної хвилі за результатами еластографії, рівня колагену IV та індексу FIB-4 на шостому місяці лікування, що, у свою чергу, обумовлює необхідність подовження застосування гепатопротекторних засобів за відповідною схемою до 9 місяців спостереження.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, стабільна ішемічна хвороба серця, гепатопротекторна терапія.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17-33% хворих у загальній популяції [3, 9, 14].

Відомо, що у пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань, ніж у хворих без НАЖХП незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіоваскулярної патології [5, 7]. Більше того, показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу печінки збільшується в чотири рази, а у групі хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки, складаючи при цьому 36% проти 6,8% [1, 14].

Лікування хворих як зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), так і з НАЖХП полягає у терапії не тільки основного захворювання, але й у корекції супутніх метаболічних станів, таких як ожиріння, гіперліпідемія, інсулінорезистентність, що обумовлює його комплексність [1, 6, 15]. Медикаментозне лікування пацієнтів із НАЖХП повинне бути застосоване перш за все за наявності НАСГ [3, 5].

Проте, оцінка можливості, ефективності та безпечності застосування атитромбоцитарної, гіполіпідемічної та гепатопротекторної терапії при стабільній ІХС, поєднаний з НАЖХП є недостатньо вивченою та обумовлює перспективи пошуку в цьому напрямку. Необхідним є розробка індивідуальних схем диференційованого гепатопротекторного лікування для хворих із поєднаним перебігом стабільної ІХС і НАЖХП, які б враховували функціональний стан печінки, а також передбачали можливість проведення корекції лікування залежно від динаміки стану печінки на тлі проведеної гіполіпідемічної та атитромбоцитарної терапії.

Обґрунтування дослідження. Враховуючи несприятливий обтяжуючий вплив поєднаної патології на стан печінки, доцільним є вивчення ефективності диференційованої гепатопротекторної терапії у хворих на НАЖХП на тлі стабільної ІХС.

Метою роботи було вивчення впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на функціональний стан печінки у хворих на

неалкогольний стеатогепатит на тлі стабільної ІХС.

Методи дослідження. Було обстежено 44 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі стабільної ІХС – постінфарктного кардіосклерозу (ППКС), серед яких було 32 чоловіки і 12 жінок, їх середній вік складав $(65,8 \pm 5,3)$ років.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [5], Адаптованої клінічної настанови "Неалкогольна жирова хвороба печінки" [3], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [9].

Діагноз стабільної ІХС верифікували за результатами електрокардіографії, коронарографії, наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда та/або втручань з ревазуляризації міокарда відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016; № 164 від 03.03.2016; № 455 від 02.07.2014 [1, 4].

Критеріями невиключення у дослідження були наявність в анамнезі у пацієнтів вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекцією, автоімунного, медикаментозного й алкогольного гепатитів, перенесеного гострого коронарного синдрому менше 3 місяців тому, складних порушень ритму та провідності, гемодинамічно значущих уражень клапанів серця, серцевої недостатності ФК IV NYHA, декомпенсованої соматичної патології, онко- та лімфопроліферативних захворювань. Усі, включені до дослідження, хворі отримували терапію, що включала β -адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиагреганти, антикоагулянти (за необхідності) та статини відповідно до вказаних клінічних протоколів стандартного лікування.

З метою гепатопротекторної терапії застосовувались наступні препарати: адеметіонін (Гептрал, порошок ліофілізований для ін'єкцій, фірми «Фамар Легль», Франція) затверджений Наказом МОЗ України № 846 від 25.07.2017, реєстраційне посвідчення UA/6993/02/02, який призначали внутрішньовенно у дозі 800 мг на добу; адеметіонін (Гептрал, таблетки, фірми «АББОТТ С.р.л.», Італія) затверджений Наказом МОЗ України від 19.05.2017 № 543, реєстраційне посвідчення

UA/6993/01/02, який призначали перорально між прийомами їжі в дозі 400-800 мг на добу; гепаризин (фірми «ТОВ "Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.», Китай) затверджений Наказом МОЗ України № 1275, від 24.11.2016, реєстраційне посвідчення UA/15589/01/01, який призначали внутрішньовенно у дозі 40 мл на добу або перорально у дозі 1-2 капсули 2-3 рази на добу; схеми застосування препаратів залежали від ступеню фіброзу і динаміки активності ферментів цитолізу на тлі проведеного лікування (рис.1). Оцінку ефективності терапії проводили кожні 3 місяці її застосування та, відповідно, розглядали необхідність і можливість її корекції й включення до лікування гепатопротекторних засобів за відповідною схемою.

Проводили загальноклінічне обстеження, оцінку функціонального стану печінки з визначенням активності аспартат- (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) в сироватці крові спектрофотометричним методом із використанням стандартних наборів. Рівень загального та непрямого білірубину в сироватці крові визначали фотоколориметричним методом із використанням відповідних стандартних наборів.

Ультразвукове дослідження печінки проводили на апараті Sonoline Elegra Ultrasound Imaging System (Siemens Medical Systems, Issaquah, WA), software version 6, with a 3.5-MHz transducer, еластографію печінки – на апараті Siemens ACUSON S2000. Кількість успішних вимірювань становила не менше 10 для кожного пацієнта. Оцінювали фіброз печінки за величиною швидкості зсувної хвилі (м/с), виділяючи наступні стадії фіброзу за шкалою METAVIR [10]: F0 – відсутній фіброз (швидкість зсувної хвилі в межах 0,87-1,22 м/с); стадія F1 – величина швидкості зсувної хвилі в межах 1,23-1,37 м/с; стадія F2 – величина швидкості зсувної хвилі в межах 1,38-2,0 м/с; стадія F3 – величина швидкості зсувної хвилі в межах 2,01-2,64 м/с; F4 – величина швидкості зсувної хвилі понад 2,64 м/с.

Індекс FIB-4 розраховували за формулою: $(\text{вік пацієнта [роки]} \times \text{рівень АсАТ [Од/л]}) / (\text{рівень тромбоцитів} [\times 10^9/\text{л}] \times \sqrt{\text{рівень АлАТ [Од/л]}})$ [13].

Індекс NFS розраховували за формулою: $-1,675 + (0,037 \times \text{вік [роки]}) + (0,094 \times \text{індекс маси тіла [кг/м}^2]) + (1,13 \times \text{порушення толерантності до глюкози/цукровий діабет [так = 1, ні = 0]}) + (0,99 \times \text{АсАТ/АлАТ}) - (0,013 \times \text{рівень тромбоцитів} [\times 10^9/\text{л}]) - (0,66 \times \text{альбумін [г/дл]})$ [8].

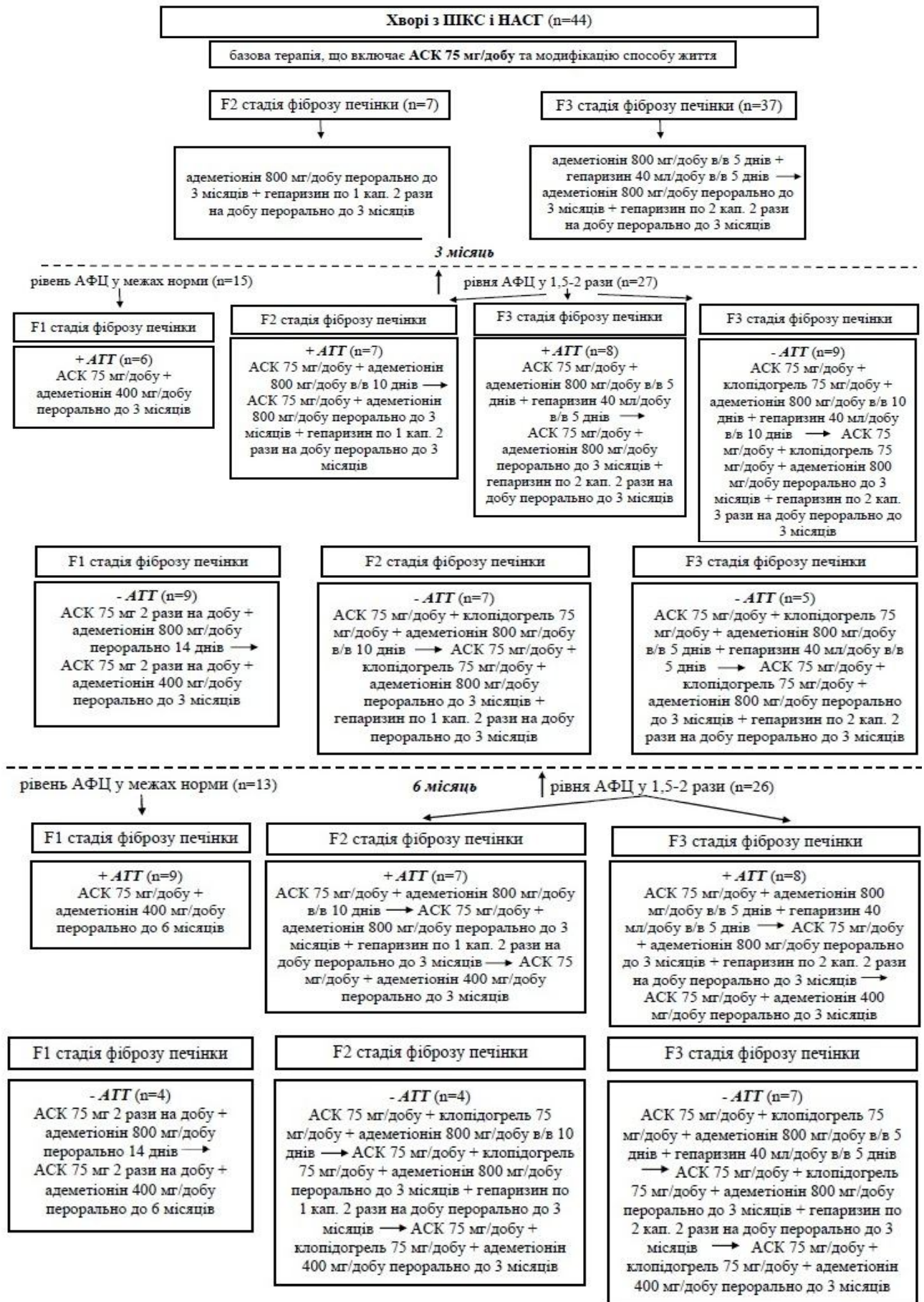


Рис. 1. Застосовані схеми антитромбоцитарної та гепатопротекторної терапії у хворих із ШКС і НАСГ залежно від змін функціонального стану печінки на фоні проведеного лікування.

Примітки: АФЦ – активність ферментів цитолізу (АсАТ, АлАТ, ГГТП); – контроль функціонального стану печінки за рівнем АФЦ у крові порівняно з базальним рівнем; «+» – достатньо ефективна АТТ; «-» – недостатньо ефективна АТТ

Вміст колагену IV типу (колагену-4) в сироватці крові, як маркера фіброзу, визначали імунотурбідометричним методом на імуноферментному аналізаторі PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) методом ELISA (фірми "Diacclone", Франція).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, США.

Результати дослідження. Оцінку впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на показники функціонального стану печінки у хворих на стабільну ІХС і НАСГ проводили зі врахуванням стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR. Встановлено, найбільш позитивну динаміку змін АФЦ вже на третьому місяці проведеного лікування у пацієнтів із F2 стадією фіброзу. Зокрема, у хворих із ПКС і НАСГ активність АсАТ і АлАТ через 3 місяці терапії знизилася порівняно з відповідним показником до лікування на 31,4% і 32,3% – при F2 стадії фіброзу та на 42,4% і 47,6% – при F3 стадії фіброзу ($p < 0,05$) відповідно (табл. 1). Активність ГГТП через 3 місяці лікування знизилася порівняно з базальним рівнем на 33,3% у хворих із F2 стадією фіброзу та на 48,7% – у пацієнтів із F3 стадією фіброзу ($p < 0,05$) відповідно.

Через 6 місяців лікування у хворих із F2 стадією фіброзу активність АсАТ і АлАТ зменшилася на 48,6% і 48,5% порівняно з їх вихідним значенням, що було на 25,0% і 23,9% нижчим порівняно з досягнутим показником на третьому місяці лікування ($p < 0,05$). У свою чергу, у хворих із F3 стадією фіброзу через 6 місяців лікування активність АсАТ і АлАТ

зменшився на 52,1% і 55,3% порівняно з їх базальним рівнем, і на 16,9% і 14,8% порівняно з показником через 3 місяці лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану печінки при поєднаному перебігу постінфарктного кардіосклерозу та неалкогольного стеатогепатиту під впливом лікування, (n; M ± m; p)

Показник, одиниці виміру		АсАТ, ммоль/л	АлАТ, ммоль/л	ГГТП, Од/л
Контрольна група (n=20)		0,38±0,04	0,27±0,02	37,06±3,84
Хворі з F2 стадією фіброзу (n=7)	до лікування	1,05±0,05*	0,68±0,06*	88,94±4,56*
	через 3 місяці	0,72±0,04*●	0,46±0,05*	59,28±3,92*●
	через 6 місяців	0,54±0,03*●°	0,35±0,02*	45,69±3,72*●°
Хворі з F3 стадією фіброзу (n=37)	до лікування	1,44±0,07*	1,03±0,08*	129,71±4,87*
	через 3 місяці	0,83±0,05*●	0,54±0,06*	66,71±4,22*●
	через 6 місяців	0,69±0,04*●°	0,46±0,03*	55,83±3,88*●°

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ● – достовірність різниці порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); ° – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування ($p < 0,05$)

Оцінюючи динаміку показників фіброзу під впливом лікування у хворих на стабільну ІХС і НАСГ встановлено найбільш суттєві позитивні зміни при F2 стадії фіброзу печінки (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників фіброзу у хворих із поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу та неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатогепатиту під впливом лікування, (n; M ± m; p)

Показник, одиниці виміру	Здорові, (n=20)	Хворі з ПКС і НАСГ (n=44)					
		Хворі з F2 стадією фіброзу (n=7)			Хворі з F3 стадією фіброзу (n=37)		
		до лікування	через 3 місяці	через 6 місяців	до лікування	через 3 місяці	через 6 місяців
Швидкість зсувної хвилі, м/с	1,12±0,03	1,76±0,76*	1,27±0,23*●	1,17±0,06●	2,57±0,46*	2,09±0,38*●	1,95±0,27*●
Колаген-4, мкг/л	87,14±1,13	161,24±7,79*	121,41±4,57*●	110,93±4,22*●	251,77±4,51*	209,97±4,29*●	196,88±4,17*●
Індекс FIB-4	0,64±0,02	2,36±0,17*	1,41±0,08*●	1,13±0,06*●°	3,18±0,12*	1,84±0,09*●	1,47±0,07*●°
Індекс NFS	-1,78±0,03	-1,47±0,18*	-1,63±0,12*●	-1,74±0,08●	0,83±0,13*	-1,42±0,16*●	-1,63±0,12●°

Примітки: * – достовірність різниці порівняно зі здоровими ($p < 0,05$); ● – достовірність різниці порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); ° – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування ($p < 0,05$)

Зокрема, у хворих із ПКС і НАСГ швидкість зсувної хвилі через 6 місяців лікування знизилась порівняно з базальним рівнем на 33,5% – при F2 стадії фіброзу і на 24,1% – при F3 стадії фіброзу ($p < 0,05$) відповідно. У свою чергу, у хворих із F2 стадії фіброзу рівень колагену-4 через 3 місяці лікування знизився на 24,7% порівняно з його вихідним значенням ($p < 0,05$) і на 8,6% порівняно з показником через 3 місяці терапії ($p > 0,05$). Натомість, у хворих із F3 стадії фіброзу рівень колагену-4 через 3 місяці лікування знизився на 16,6% порівняно з його базальним рівнем ($p < 0,05$) і на 6,2% порівняно з показником через 3 місяці лікування ($p > 0,05$) відповідно.

Оцінка впливу диференційованої гепатопротекторної терапії на фібротичні процеси у печінці за рівнем індексів FIB-4 і NFS виявила позитивну динаміку змін у хворих із F2 стадією фіброзу вже на третьому місяці лікування. Зокрема, у хворих із ПКС і НАСГ рівень індексу FIB-4 через 3 місяці лікування знизився порівняно з його базальним значенням на 40,2% – при F2 стадії фіброзу та на 42,1% – при F3 стадії фіброзу ($p < 0,05$) відповідно. Натомість, різниця зміни індексу NFS через 3 місяці терапії відносно вихідного значення складала +0,16 – при F2 стадії фіброзу та +0,59 – при F3 стадії ($p < 0,05$) відповідно. Більше того, через 6 місяців лікування рівень індексу FIB-4 знизився порівняно з його початковою величиною на 52,1% – при F2 стадії фіброзу та на 53,8% – при F3 стадії фіброзу ($p < 0,05$) відповідно. Натомість, різниця зміни індексу NFS через 6 місяців терапії відносно вихідного значення складала +0,27 – при F2 стадії фіброзу та +0,80 – при F3 стадії ($p < 0,05$) відповідно.

Обговорення результатів. Застосування гепатопротекторної терапії із залученням адеметіоніну і гепаризину на тлі комплексної терапії стабільної ІХС залежно від стадії фіброзу і динаміки маркерів цитолізу печінки у хворих на НАСГ на тлі стабільної ПКС сприяло поліпшенню функціонального стану печінки зі зменшенням цитолітичного синдрому за рівнем активності ферментів АсАТ, АлАТ і ГГТП. Такий ефект може бути зумовлений здатністю адеметіоніну забезпечувати окислювально-відновний механізм клітинної детоксикації в реакціях транссульфатування. Крім того, адеметіонін приймає участь у реакціях регенерації клітин і проліферації гепато-

цитів, що сприяє його гепатопротекторній дії при НАСГ [6, 11, 12].

Було виявлено антифіброгенний ефект запропонованої гепатопротекторної терапії зі зниженням швидкості зсувної хвилі за результатами еластографії, рівня колагену-4 в сироватці крові та індексу FIB-4 на шостому місяці лікування хворих на НАСГ на тлі стабільної ІХС. Такий ефект може бути зумовлений здатністю гепаризину проявляти не тільки гепатопротекторну, протизапальну, але й антифіброгенну дію [2].

Висновки.

1. Диференційований підхід до гепатопротекторної терапії зі застосуванням адеметіоніну і гепаризину у хворих на НАСГ на тлі стабільної ІХС залежно від стадії фіброзу печінки сприяє поліпшенню функціонального стану печінки за рівнем активності ферментів цитолізу.
2. Гепатопротекторна терапія позитивно впливає на регрес фібротичних процесів шляхом найбільш суттєвого зниження швидкості зсувної хвилі за результатами еластографії, рівня колагену-4 та індексу FIB-4 на шостому місяці лікування, що, у свою чергу, обумовлює необхідність подовження застосування гепатопротекторних засобів за відповідною схемою до 9 місяців спостереження.

References:

1. Kravchenko VV, Sokolov MY, Talayeva TV. Unified Clinical Protocol "Stable coronary heart disease." MOH Ukraine Order #152 [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 03]. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:GtKuYUMf2TEJ:www.moz.gov.ua/ua/porta/1/dn_20160302_0152.html+&cd=2&hl=uk&ct=clnk&gl=ua
2. Kan`ovs`ka LV, Dudka IV, Dudka TV, Xuxlina OS, Antoniv AA. Patent for utility model #123026 UA Ukraine, MPK (2017.01) A61K 35/00, A61P 1/16. "Method of treatment and prevention of liver fibrosis progression in patients with non-alcoholic steatohepatitis". Bulletin #3 from 12.02.2018
3. Xarchenko NV, Lishhy`shy`na OM, Anoxina GA. Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease" [Internet]. 2014. Available from: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf
4. Xobzej MK, Sirenko YuM, Stepanenko AV. Unified clinical protocol for emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome with

- elevation of segment ST". MOH Ukraine Order #455 [Internet]. 2014 Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMO_GKS.pdfBiophysics
5. Xobzej MK, Xarchenko NV, Lishhyshyna OM. Unified Clinical Protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". MOH Ukraine Order #826 [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 06]. Available from: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rEnIUM5A_q4J:ww.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMO_NSTPT.doc+&cd=1&hl=uk&ct=clnk&gl=ua
6. Yagmur VB. Non-alcoholic fatty liver disease: a modern look at pathogenesis, diagnosis and treatment. *Gastr.* 2013;3(49):138-147
7. Adams Leon A, Quentín M. Anstee. A Fatty Liver May Result in a Broken Heart. *J of Hepatology.* 2016;65(1):14-16
8. Angulo P, Hui JM, Marchesini G. The NAFLD fibrosis score A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatology.* 2016;64(6):1388–1402.
10. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, et al. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis. *J of Ultrasound in Medicine.* 2014;33(2):197-203
11. Guo T, Chang L, Xiao Y, et al. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(3): e0122124
12. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med.* 2015;240(6):809-820
13. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology.* 2006;43:1317-1325
14. World Gastroenterology Organization. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines [Internet]. 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>
15. World Gastroenterology Organization. Obesity: World Gastroenterology Organization Global Guideline [Internet]. 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/obesity.html>

УДК 616.127-004+616.36+616-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Вакалюк И. И., Вирстюк Н. Г.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковськ, Украина, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882 e-mail: ivakal5@gmail.com

Резюме. Целью работы было изучение влияния дифференцированной гепатопротекторной терапии на функциональное состояние печени у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне стабильной ишемической болезни сердца. Обследовано 44 больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) на фоне стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) – постинфарктный кардиосклероз, среди которых было 32 мужчины и 12 женщин, их средний возраст составлял $(65,8 \pm 5,3)$ лет. С целью гепатопротекторной терапии на фоне базового лечения применяли адеметионин и гепаризин; схемы применения препаратов зависели от степени фиброза печени и динамики активности ферментов цитолиза на фоне проводимого лечения. Оценку эффективности терапии проводили каждые 3 месяца. Оценивали функциональное состояние печени, проводили ее ультразвуковое исследование. Степень фиброза печени оценивали по результатам эластографии. Рассчитывали индексы FIB-4, NFS, в крови определяли содержание коллагена IV иммуноферментным методом. Установлено, что предложенный дифференцированный подход к гепатопротекторной терапии по применению адеметионина и гепаризина у больных НАСГ на фоне стабильной ИБС в зависимости от степени фиброза печени способствует улучшению функционального состояния печени по уровню активности ферментов цитолиза. Гепатопротекторная терапия положительно влияет на регресс фибротических процессов путем наиболее существенного

снижения скорости волны сдвижения по результатам эластографии, уровня коллагена IV и индекса FIB-4 на шестом месяце лечения, что, в свою очередь, обуславливает необходимость продления применения гепатопротекторных средств по соответствующей схеме до 9 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, стабильная ишемическая болезнь сердца, гепатопротекторная терапия.

UDC 616.127-004+616.36+616-08

EFFICIENCY OF DIFFERENTIATED HEPATOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON THE BACKGROUND OF STABLE CORONARY HEART DISEASE

I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882 e-mail: ivakal5@gmail.com

Abstract. The aim of this research was to study the effect of differentiated hepatoprotective therapy on the liver functional state in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) on the background of stable coronary heart disease (CHD). 44 patients with NASH on the background of stable CHD - postinfarction

cardiosclerosis were examined. Among them were 32 men and 12 women with average age 65.8 ± 5.3 years. In order to hepatoprotective therapy on the background of basic treatment ademetonin and heparizine were used; the schemes of the use of these drugs depended on the degree of liver fibrosis and the dynamics of enzymes cytolysis activity on the background of complex treatment. The assessment of the therapy effectiveness was carried out every 3 months. It was evaluated the liver functional state and ultrasound examination was conducted. The degree of liver fibrosis was evaluated according to the results of elastography. FIB-4, NFS indexes were calculated, and collagen type IV was determined by immuno-enzymatic method. It was established that the proposed differentiated approach to hepatoprotective therapy with ademetonin and heparizine in patients with NASH on the background of stable CHD, depending on the liver fibrosis stage contributes to improving the functional liver state by the level of enzymes cytolysis activity. Hepatoprotective therapy positively affected on the regression of the liver fibrotic processes by the most significant reduction in the shear wave velocity by the results of elastography, by the level of collagen type IV and FIB-4 index in the sixth month of treatment, that caused the necessity of lengthening the use of hepatoprotective agents according to the scheme up to 9 months of observation.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, stable coronary heart disease, hepatoprotective therapy.

Стаття надійшла до редакції 25.04.2018 р.

ПОШИРЕНІСТЬ ФЕНОМЕНА РЕЙНО В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Сабадош Р.В., Ризюк Н.М., Ризюк М.Д.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургічної стоматології післядипломної освіти, м.Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9770-5960
e-mail: shepitvitru@gmail.com*

Резюме. Метою дослідження було збільшення частоти своєчасного виявлення феномена Рейно у осіб молодого віку шляхом анкетування студентів за допомогою спеціально розробленого опитувальника і подальшого аналізу їх відповідей.

Матеріали і методи. Було опитано 1007 студентів Івано-Франківського національного медичного університету за допомогою спеціально розробленого опитувальника. Опитувальник містив 9 питань, більшість з яких були взяті з трикрокового алгоритму діагностики феномена Рейно, прийнятого у 2014 році. Оцінку наявності чи відсутності феномена Рейно проводили на основі вищевказаного алгоритму. Крім того, для оцінки значущості тих чи інших симптомів у підтвердженні діагнозу феномена Рейно за загально визначеними методами визначали такі показники як чутливість та специфічність симптомів, а також «відношення шансів».

Результати. Серед опитаних 1007 студентів феномен Рейно був підтверджений у 40 осіб (4,0%; 95 ДІ 2,9 – 5,4%). Найбільш чутливими симптомами для підтвердження даного захворювання були оніміння та парестезії при вазоспастичних епізодах (75%), наявність цих епізодів на обидвох руках (70%) та трифазна зміна забарвлення пальців (70%) Натомість, найбільш специфічними виявилися такі симптоми, як чітке відмежування змін на шкірі (96%), поява спазму судин пальців під впливом чинників, відмінних від холоду (91%) та трифазна зміна забарвлення пальців (87%). Найбільше відношення шансів (5,33) мав симптом чіткого відмежування змін на шкірі.

Висновки. Феномен Рейно наявний у 4,0% студентів ІФНМУ. Своєчасне виявлення феномена Рейно з подальшим його адекватним лікуванням у осіб молодого віку може бути реалізоване шляхом проведення спеціального анкетування студентів різних навчальних закладів.

Ключові слова. Феномен Рейно, діагностика.

Мета роботи. Збільшити частоту своєчасного виявлення феномену Рейно у осіб мо-

лодого віку шляхом анкетування студентів за допомогою спеціально розробленого опитувальника і подальшого аналізу їх відповідей.

Матеріали і методи. У січні-лютому 2018 року для виявлення хвороби чи синдрому Рейно було опитано 1007 студентів Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ). Розподіл студентів за факультетами і курсами представлений у табл. 1.

Таблиця 1
Розподіл опитаних студентів за факультетами і курсами

Курс	Медичний факультет	Стоматологічний факультет	Медичний коледж
I	207	40	-
II	108	-	-
III	174	31	77
IV	156	3	43
V	137	6	-
VI	25	-	-
Всього	807	80	120

Серед опитаних 737 осіб (73,2%) мали жіночу стать та 270 (26,8%) – чоловічу. Вік студентів коливався від 16 до 32 років, а медіана віку склала 19 років (міжквартильний інтервал: 18-21 рік).

Опитувальник складався з 9 питань та двох зображень. 8 із 9 питань були взяті з трикрокового алгоритму діагностики феномена Рейно, прийнятого у 2014 році на «Дев'ятому міжнародному конгресі, присвяченому аутоімунним захворюванням» (рис. 1) [1]. Згідно з цим алгоритмом, феномен Рейно вважається підтвердженим, якщо опитуваний ствердно відповів на питання першого і другого кроку та дав мінімум 3 позитивні відповіді на питання третього кроку. Один пункт з цього алгоритму, а саме «на представлених пацієнтом фото зміни його шкіри подібні до змін при феномені Рейно», не був використаний в анкеті, оскільки під час опитування студенти не мали можливості представити жодних фото.

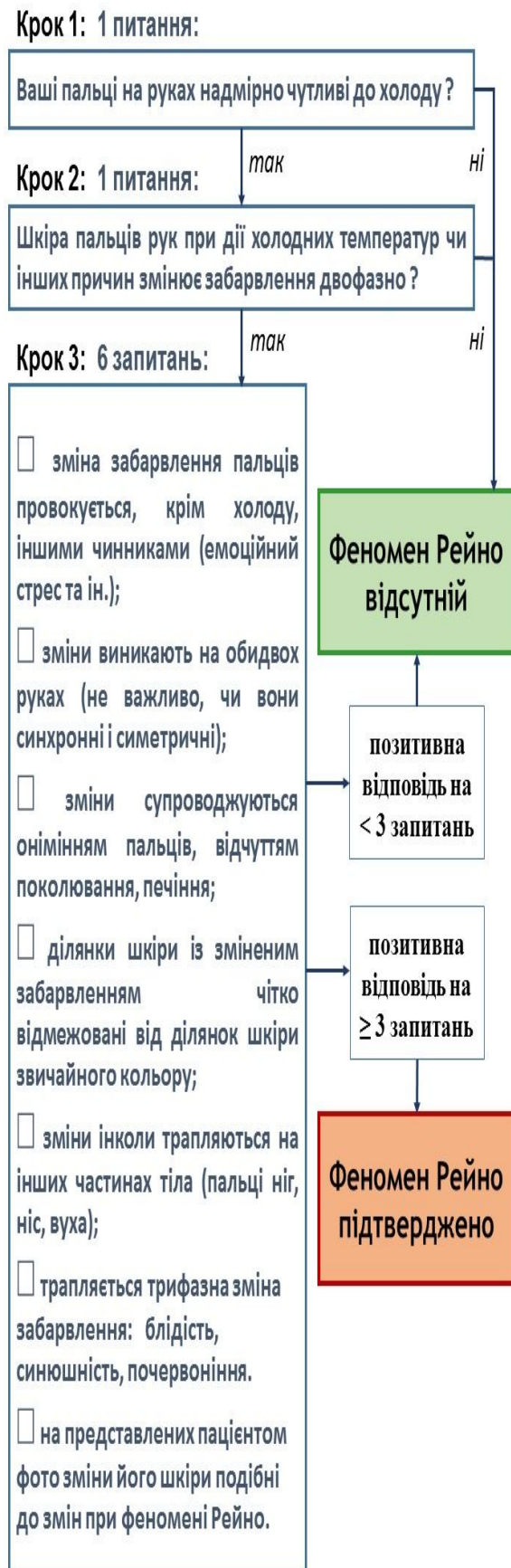


Рис. 1. Трикроковий алгоритм діагностики феномена Рейно

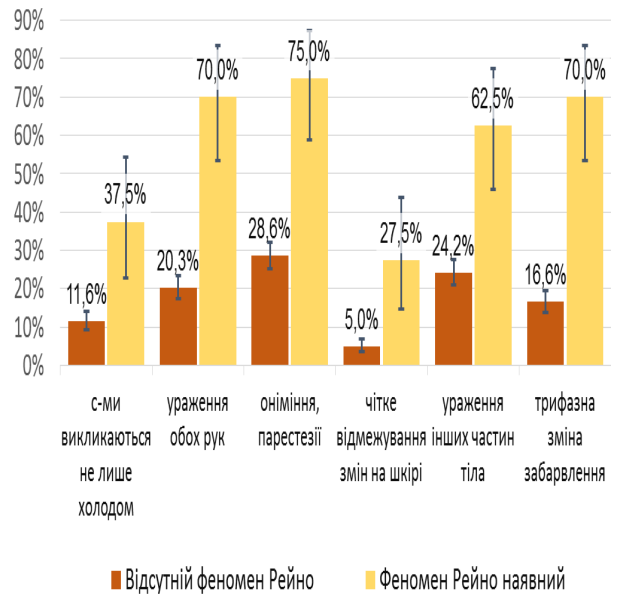


Рис. 2. Частота симптомів у студентів при наявності та відсутності феномена Рейно

Крім того, в опитувальник було додано одне питання щодо наявності чи відсутності у студентів підтвердженого захворювання сполучної тканини. Зображення, на яких були показані 2 фази змін забарвлення пальців рук при феномені Рейно, були використані з інтернет-джерела pictures.doccheck.com.

Для статистичної обробки інформації базу даних формували в редакторі «Microsoft Excel 2013» (Microsoft, США) з використанням програмного забезпечення «STATISTICA 10» (StatSoft, США) та «R» (Revolution Analytics, США). Частоту якісних показників представляли в абсолютних (n) і відносних (%) частотах зі вказівкою точного 95 %-го довірчого інтервалу (ДІ) у вигляді «n (%; 95% ДІ)». При аналізі віку студентів визначали характер розподілу значень цього показника, використовуючи для цього Shapiro-Wilk's W тест. Оскільки розподіл виявився ненормальним, то результати представляли у вигляді «медіана (25 і 75 перцентилі)». Порівняння 2 незалежних груп за якісним показником здійснювали за точним критерієм Fisher. Крім того, для оцінки значущості тих чи інших симптомів у підтвердженні діагнозу феномена Рейно за загально визнаними методами визначали такі показники, як чутливість та специфічність симптомів, а також «відношення шансів». Для відношення шансів визначали ДІ. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати досліджень. Серед опитаних 1007 студентів феномен Рейно був підтверджений у 40 осіб (4,0%; 95 ДІ 2,9 – 5,4%). Цікаво, що серед осіб без феномена

Рейно, більшість (71,8 %; 95% ДІ 68,9 – 74,6%) мали щонайменше одну скаргу, ідентичну до тих, які зустрічаються при згаданому феномені. При цьому не було жодної скарги, характерної для феномена Рейно, яка б не зустрічалася і у осіб без його наявності. Разом з тим, кожна з вищевказаних скарг при феномені Рейно зустрічалася статистично значуще частіше, ніж при його відсутності (рис. 2).

Найбільш поширеним симптомом серед осіб із феноменом Рейно був такий симптом, як наявність оніміння та парестезій на пальцях рук (75%; 95% ДІ 58,8 – 87,3%). Проте цей симптом найчастіше зустрічався і у осіб без цієї патології (28,6%). Тому для точнішої оцінки значущості симптомів при діагностиці феномена Рейно проведено визначення чутливості та специфічності для кожного із симптомів, що представлено у таблиці 1.

Найбільш чутливими симптомами були оніміння та парестезії при вазоспастичних епізодах, наявність цих епізодів на обох руках та трифазна зміна забарвлення пальців, які зустрічалися, відповідно, у 75, 70 і 70 % осіб з феноменом Рейно. Натомість, найбільш специфічними виявилися такі симптоми, як чітке відмежування змін на шкірі, поява спазму судин пальців під впливом чинників, відмінних від холоду та трифазна зміна забарвлення пальців. Звертає на себе увагу те, що симптом трифазної зміни забарвлення входив у трійку лідерів як за чутливістю, так і за специфічністю, що може свідчити про особливо вагоме його значення для виявлення феномена Рейно.

Ще один показник, за допомогою якого можна ефективно оцінити важливість того чи іншого симптому для діагностики феномену Рейно, – це відношення шансів виявлення симптому у людей з підтвердженим феноме-

ном Рейно до шансів його діагностики у осіб без цього захворювання. Цей показник теж був розрахований нами для кожного з досліджуваних симптомів (рис. 3).



Рис. 3. Відношення шансів симптомів при наявності феномена Рейно

Як бачимо з рисунка, найбільші шанси підтвердити феномен Рейно були при наявності у опитаного такого симптому, як чітке відмежування тимчасових змін забарвлення шкіри пальців. Цей симптом зустрічався у 5,33 раза (95% ДІ 2,62 – 11,66) частіше у осіб з феноменом Рейно, ніж у студентів без його наявності. Високим був шанс виявлення феномена Рейно і при наявності такого симптому, як трифазна зміна забарвлення шкіри пальців рук.

Цікавим питанням було також те, який саме феномен спостерігався у студентів: первинний чи вторинний. Для відповіді на це запитання існують «Критерії діагностики первинного феномена Рейно», розроблені на вищевказаному конгресі, присвяченому аутоімунним захворюванням [1].

Таблиця 1

Чутливість і специфічність різних симптомів для діагностики феномена Рейно

Симптом	Чутливість (%; 95 % ДІ)	Специфічність (%; 95 % ДІ)
Зміни викликаються емоційним стресом, палінням тютюну, вживанням кофеїну	37,5% (95% ДІ [22,7; 54,2]%)	91,3% (95% ДІ [89,4; 93]%)
Ураження обох рук (неважливо чи вони синхронні, симетричні)	70% (95% ДІ [53,5; 83,4]%)	84,8% (95% ДІ [82,4; 87]%)
Оніміння, парестезії рук під час змін їх забарвлення	75% (95% ДІ [58,8; 87,3]%)	78,6% (95% ДІ [75,9; 81,1]%)
Чітке відмежування змін	27,5% (95% ДІ [14,6; 43,9]%)	96,3% (95% ДІ [94,9; 97,4]%)
Ураження інших частин тіла (ніс, вуха, ареоли)	62,5% (95% ДІ [45,8; 77,3]%)	81,9% (95% ДІ [79,3; 84,3]%)
Трифазна зміна забарвлення (блідість, синюшність, почервоніння)	70% (95% ДІ [53,5; 83,4]%)	87,6% (95% ДІ [85,3; 89,6]%)

Згідно з цими критеріями, захворювання вважається первинним, якщо обов'язково справджуються всі нижчевказані умови:

- 1) нормальні показники капіляроскопії нігтьового ложа;
- 2) відсутні ознаки звиразкування, некрозу, склерозування, шкірного фіброзу при об'єктивному обстеженні пальців;
- 3) відсутні захворювання сполучної тканини в анамнезі;
- 4) негативний або низький титр анти-нуклеарних антитіл (ANA).

За допомогою опитувальника вдалося перевірити тільки одну з цих умов: наявні чи відсутні підтвержені захворювання сполучної тканини в анамнезі. Як виявилось, серед осіб з феноменом Рейно захворювання сполучної тканини раніше були підтвердженими у 2,5 % хворих. Це свідчило про те, що як мінімум у 2,5% студентів із феноменом Рейно він є вторинним, хоча, при можливості оцінки всіх вищевказаних критеріїв, ця цифра могла б бути значно вищою.

Обговорення результатів. Отримані нами результати щодо поширеності феномена Рейно серед студентів ІФНМУ (4,0%; 95 ДІ 2,9 – 5,4%) узгоджуються з даними вивчення його поширеності в інших країнах. Так, в Іспанії частота цієї патології в популяції складає 3,2% [6], в Туреччині – 3,6% [7], в Угорщині – 5,8% [8], в Греції – 5,2% [9], в Японії – 3,1% [10]. Наші результати співставимі також з результатами відомого мета-аналізу щодо поширеності феномена Рейно [10], де частота його в популяції склала 4,85% (95% ДІ 2,08-8,71%). Все це свідчить про те, що запропонований нами метод анкетного опитування може ефективно використовуватися для швидкого і масового виявлення вищевказаної патології серед населення.

Іншим питанням, яке цікавило нас, було визначення тих симптомів, при виявленні яких діагноз феномена Рейно буде найбільш імовірним. Розрахунок чутливості та специфічності досліджуваних симптомів, а також відношення шансів виявлення симптому у людей з підтвердженим феноменом Рейно до шансів його діагностики у осіб без цього захворювання дозволили нам зробити висновок, що найважливішими симптомами при діагностиці феномена Рейно є відмежування шкірних змін при вазоспастичних епізодах та трифазна зміна забарвлення шкіри (блідість, синюшність, почервоніння).

Висновки. 1. Феномен Рейно наявний у 4,0% студентів ІФНМУ (95% ДІ 2,9-5,4%), при чому, не менше ніж у 2,5% випадків з них він має вторинний характер.

2. Найважливішими симптомами при діагностиці феномена Рейно можна вважати відмежування шкірних змін при вазоспастичних епізодах та трифазну зміну забарвлення шкіри (блідість, синюшність, почервоніння).

3. Своєчасне виявлення феномена Рейно з подальшим його адекватним лікуванням у осіб молодого віку може бути реалізоване шляхом проведення спеціального анкетування студентів різних навчальних закладів.

Література:

1. Maverakis, Emanuel et al. "International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon." *Journal of autoimmunity* 0 (2014): 60–65.
2. Herrick, Ariane L. "Evidence-Based Management of Raynaud's Phenomenon." *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 9.12 (2017): 317–329.
3. Synucyca V. O. et al. "Osoblyvosti syndromu Reyno u ditey". *Actualni pytan'ya pediatrii, akusherstva ta ginekologii*. № 2, 2011: 114-116.
4. Leontyeva S. R. "Clinichni ta patogenetychni osoblyvosti vtorynnoho syndromu Reyno ta yih medykamentozna corectia". *Lvivskiy klinichniy visnyk*. № 4 (12), 2015: 22-27.
5. Holovach I. Y. et al. "Mechanizmy razvitiya i vedeniya pacyentov s fenomenom Reyno i digitalnymi izyazvleniyami pri sistemnoy sklerodermii", *Practycuyuchiy likar*, Tom 6, № 2, 2017: 11-18.
6. Román Ivorra JA et al. "Prevalence of Raynaud's phenomenon in general practice in the east of Spain." *Clinical Rheumatology*. 2001; 20(2):88-90.
7. Czirják L et al. "Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants". *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):801–8.
8. Voulgari PV et al. "Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population". *Ann Rheum Dis*. 2000; 59(3):206–10.
9. Necati Çakır et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel. *Rheumatology International*. December 2008, Volume 29, Issue 2, pp 185–188.

10. Harada N., Ueda A., Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44(7): 649–655.

11. Garner R. et al. "Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Medical Journal.* 2015. 5(3).

УДК 612.13.616-005.4

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФЕНОМЕНА РЕЙНО У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Сабадош Р.В., Ризюк Н.Н., Ризюк Н.Д.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии последипломного образования, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-9770-5960 e-mail: shepitvitru@gmail.com

Резюме. Целью исследования было увеличение частоты своевременного выявления феномена Рейно у лиц молодого возраста путем анкетирования студентов с помощью специально разработанного опросника и последующего анализа их ответов.

Материалы и методы. Было опрошено 1007 студентов Ивано-Франковского национального медицинского университета с помощью специально разработанного опросника. Опросник содержал 9 вопросов, большинство из которых были взяты из трехшагового алгоритма диагностики феномена Рейно, принятого в 2014 году. Оценку наличия или отсутствия феномена Рейно проводили на основе вышеуказанного алгоритма. Кроме того, для оценки значимости тех или иных симптомов в подтверждении диагноза феномена Рейно общепризнанными методами определяли такие показатели, как чувствительность и специфичность симптомов, а также «отношение шансов».

Результаты. Среди опрошенных 1007 студентов феномен Рейно был подтвержден у 40 человек (4,0%; 95 ДИ 2,9 – 5,4%). Наиболее чувствительными симптомами для подтверждения данного заболевания были онемение и парестезии при вазоспастических эпизодах (75%), наличие этих эпизодов на обеих руках

(70%) и трехфазное изменение окраски пальцев (70%). В то время, наиболее специфическими оказались такие симптомы, как четкое отграничение изменений на коже (96%), появление спазма сосудов пальцев под влиянием факторов, отличных от холода (91%) и трехфазное изменение окраски пальцев (87%). Наибольшее отношение шансов (5,33) имел симптом четкого отграничения изменений на коже.

Выводы. Феномен Рейно встречается в 4,0% студентов ИФНМУ. Своевременное выявление феномена Рейно с последующим его адекватным лечением у лиц молодого возраста может быть реализовано путем проведения специального анкетирования студентов различных учебных заведений.

Ключевые слова. Феномен Рейно, диагностика.

UDC 612.13.616-005.4

REYNAUD'S PREVALENCE OF SYNDROME IN YOUNG PEOPLE

R. V. Sabadosh, N.M. Rizuk, M.D. Rizuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9770-5960 e-mail: shepitvitru@gmail.com

Abstract. The aim of the research was to increase the frequency of early revealed Raynaud's phenomenon in young people via a survey of students using the special questionnaire and data analysis afterward.

Materials and methods. In January and February 2018, 1007 students of Ivano-Frankivsk National Medical University were asked for the detection of Raynaud's syndrome. 737 of those interviewed were female and 270 - male. The age of those students ranged from 16 to 32. The median of the age range was 19 years (interquartile range: 18 – 21 years).

The questionnaire consists of 9 questions and 2 pictures. 8 of 9 questions were used in the Three-step approach to the diagnosis of Raynaud's Phenomenon that was approved in 9th International Congress on Autoimmunity (2014). According to the approach, Raynaud's phenomenon is confirmed if respondent gave a positive answer on both of Step 1 - 2 questions and pointed at least 3 items of Step 3. One item such as "patient provided photograph(s) strongly

support a diagnosis of RP” wasn’t used because students couldn’t present photographs during asking the questions.

Database was formed by using “Microsoft Excel 2013” (Microsoft, USA). Statistical analysis was performed using STATISTICA 10 (Stat Soft, USA) and R (Revolution Analytics, USA) software. The frequency of qualitative indexes was presented by absolutely (n) and relative (%) values. The 95 % confident interval of those indexes was determined. We used Shapiro-Wilk’s test to estimate the pattern of age distribution. Results were present as “median (25th and 75th percentile)”. We used Fisher’s exact test to compare two independent groups of nominal variables. Such statistical measures as sensitivity, specificity and odds ratio were calculated to assess the significance of various symptoms that meet most often during Raynaud’s phenomenon. The significance level (p-value) was 0,05.

Results. Raynaud’s phenomenon was confirmed by 40 of 1007 students (4,0%; 95% CI 2,9 – 5,4%). The majority of students without Raynaud’s phenomenon had at least one the same symptom that meets in case of the phenomenon. Moreover, all of the above-mentioned symptoms occurred more often in case of the phenomenon than without it. The most prevalent symptoms in respondents with Raynaud’s phenomenon were numbness and/or paresthesia of thumbs and fingers (75%; 95% CI 58,8 – 87,3%). However, these symptoms also were detected in students without the phenomenon (28,6 %). Therefore, we calculated sensitivity and specificity of symptoms to estimate precisely significance of them for diagnostic of Raynaud’s phenomenon. The highest value of sensitivity were such symptoms as numbness and/or paresthesia during vasospasm episodes, an occurrence of episodes on both hands and triphasic colour changes. However, the highest value of specificity was a well-demarcated border of discolored skin, triggering of episodes by things other than cold and triphasic colour changes.

It was also calculated odds ratio for each symptom. The symptom of a well-demarcated border of discolored skin shown the highest odds ratio (5,33; 95% CI 2,62 – 11,66). Besides, the

symptom of triphasic color changes also has the high odds ratio.

One of the key issues is what cause Raynaud’s phenomenon. We have used Diagnostic Criteria for Primary Raynaud’s Phenomenon to assess whether the disease is primary or secondary. According to criteria, the phenomenon is primary if all of the following conditions are present:

- Normal capillaroscopy;
- Physical examination is negative for findings suggestive of secondary causes (e.g. ulceration, tissue necrosis or gangrene, sclerodactyly, calcinosis, or skin fibrosis);
- No history of existing connective tissue disease;
- Negative OR low titer of antinuclear antibodies (ANA).

By using the questionnaire, we have verified only one condition: the history of existing connective tissue disease. As it turned out, 2,5% of respondents with Raynaud’s phenomenon had confirmed connective tissue disease before. That means at least 2,5% of students have had secondary Raynaud’s phenomenon. This percentage can be higher if we could assess other criteria.

Conclusions. 1. Raynaud’s phenomenon is present in 4,0% of IFNMU students (95% CI 2,9 – 5,4%). At least 2,5% of them have secondary Raynaud’s phenomenon.

2. Such symptoms as a well-demarcated border of discolored skin during episodes of vasospasm and triphasic colour changes can be considered as the most important symptoms to diagnose Raynaud’s phenomenon.

3. The early revealing of Raynaud’s phenomenon in young people can be performed via a survey of students using the special questionnaire.

Key words: Raynaud's phenomenon, diagnostics.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2018 р.

УДК 616-092.8 + 581.134 + 582.711.71

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ОСНОВНИХ ГРУП БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *FILIPENDULA HEXAPETALA* GILIB

Струк О.А.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фармації, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-4677-6894, e-mail: sanichka5@gmail.com

Резюме. Пошук біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження і створення на їх основі лікарських препаратів залишається актуальним для фармацевтичної науки. Різноманітність і широке застосування лікарських рослин та препаратів на їх основі обумовлене наявністю в них різноманітних за хімічним складом і дією БАР, які мають здатність м'яко включатися в метаболізм і викликати мінімальну кількість побічних ефектів. Фітозасоби з лікарської рослинної сировини широко використовують в медичній практиці при лікуванні різних хронічних захворювань. Важливим є дослідження лікарських рослин, які проявляють протизапальну, гепатопротекторну, регенераторну активність та інгібуючу дію на активність ферментів при розвитку запального процесу підшлункової залози.

Метою наших досліджень було вивчення впливу фаз вегетації на вміст основних груп біологічно активних речовин в сировині гадючника шестипелюсткового.

Визначення вмісту полісахаридів здійснювали гравіметричним методом. Кількісне визначення суми поліфенолів та танінів у рослинній сировині проводили спектрофотометрично в перерахунку на пірогалол. Визначення аскорбінової та органічних кислот проводили за фармакопейними методиками.

Гадючник шестипелюстковий (*Filipendula hexapetala* Gilib.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Розові (*Rosaceae*) висотою 30-150 см з тонким кореневищем і тоненькими коренями з бульбоподібним потовщенням кулеподібної чи веретеноподібної форми.

Встановлено, що кількісний вміст основних груп БАР в надземних та підземних органах гадючника шестипелюсткового змінюється залежно від фази вегетації: максимальний вміст БАР в надземній частині нагромаджується в період масового відростання і становить: полісахариди – 0,88 %, сума поліфенолів – 8,04 %, таніни – 5,40 %, аскорбінова кислота – 0,12 %, органічні кислоти – 0,86 %, в підземних органах – у фазі відмирання надземної частини: полісахариди – 3,24 %, сума

поліфенолів – 5,56 %, таніни – 4,29 %, аскорбінова кислота – 0,09 %, органічні кислоти – 0,58 %.

Досліджені біологічно активні речовини, дають підставу припустити, що фітопрепарати з цієї лікарської рослини матимуть широкий спектр фармакологічної активності.

Ключові слова: гадючник шестипелюстковий, фази вегетації, полісахариди, сума поліфенолів, таніни, аскорбінова кислота, органічні кислоти, біологічно активні речовини.

Вступ. Пошук біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження і створення на їх основі лікарських препаратів залишається актуальним для фармацевтичної науки. Різноманітність і широке застосування лікарських рослин та препаратів на їх основі обумовлене наявністю в них різноманітних за хімічним складом і дією БАР, які мають здатність м'яко включатися в метаболізм і викликати мінімальну кількість побічних ефектів [1]. Фітозасоби широко використовують в медичній практиці при лікуванні різних хронічних захворювань. На сьогодні лікарські рослини і препарати з них набувають все більшої популярності. Важливим є дослідження лікарських рослин, які проявляють протизапальну, гепатопротекторну, регенераторну активність та інгібуючу дію на активність ферментів при розвитку запального процесу підшлункової залози.

Гадючник шестипелюстковий (*Filipendula hexapetala* Gilib.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Розові (*Rosaceae*) висотою 30-150 см з тонким кореневищем і тоненькими коренями з бульбоподібним потовщенням кулеподібної чи веретеноподібної форми. Стебло пряmostояче, малогалузисте, тонке, ребристе. Прикореневі листки, які утворюють розетку, є нерівноперисторозсіченими з численними (до 20 пар) боковими продовгуватими, глибоконадрізано-зубчастими або перисторозсіченими листочками. Стеблові листки рідкі, дещо менші у розмірі і з меншою кількістю бокових листочків та напівсерцевидними прилистками. Всі листки голі, знизу вздовж жилок рідкоопушені, по краю – війчасті. Суц-

віття багатоквіткове, щитковидно-волотисте. Квітки двостатеві. Тичинок 20-40, маточок 5-15. Плід – складна листянка, однонасінна завдовжки 3-5 мм, опукла, покрита по всій поверхні великими волосками [1].

Рослина проявляє протизапальну, в'язучу, сечогінну і кровозупинну дію. Кореневища з коренями використовують при лікуванні захворювань серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, а також при онкологічних захворюваннях, проносах, як сечогінний засіб, при ревматизмі [2 – 6].

Надземну частину гадючника шестипелюсткового використовують як протизапальний, в'язучий, потогінний засоби, а також для лікування опікових ран [7].

Метою наших досліджень було вивчення впливу фаз вегетації на вміст основних груп біологічно активних речовин в сировині гадючника шестипелюсткового.

Об'єктами дослідження була надземна і підземна частина гадючника шестипелюсткового. Надземну частину гадючника заготовляли в різні фази вегетації. Ножами, серпами або секаторами зрізали верхівки стебел з листками і квітами довжиною до 30-150 см. Заготівлю проводили при сухій погоді. Зібрану сировину висушували на горищах під металевим дахом, на відкритому повітрі або в добре провітрюваних приміщеннях, розстеливши тонким шаром на папері або тканині, періодично перевертаючи. Штучне сушіння проводили при температурі не більше 60°C. Сушіння припиняли, коли стебла при згинанні ламалися. Кореневище з коренями гадючника шестипелюсткового заготовляють раною весною, на початку вегетації, або осінню після відмирання надземної частини. Сировина складається з цілих чи зломаних, нерівно бугричастих кореневищ, довжиною до 10 см, товщиною до 1,5 см, а також окремих тонких циліндричних коренів довжиною до 15 см, в середній частині з веретеноподібним потовщенням. Колір зовні темно-бурий, на зломі – рожевий, до бурого. Запах – характерний. Смак гіркувато-в'язучий.

Коренева система гадючника шестипелюсткового розміщена у верхньому шарі ґрунту, і її зручно викопувати лопатою. Викопану рослину спочатку обережно обрізають від ґрунту, а потім руками оббирають корені. Надземну частину відрізають. У сухий період легко очистити кореневище від землі. Якщо ґрунт вологий і підземні органи важко очистити, необхідно промити їх холодною водою. Після викопування рослин ямки заривають.

Сировину сушать на горищах під металевим дахом, на відкритому повітрі або в добре провітрюваних приміщеннях, розстеливши

тонким шаром на папері або тканині, періодично повертаючи. При природній сушці сировина висихає на 4 – 5 день. Допустима сушка на сонці. Нормально висушені кореневища з коренями повинні бути ламкими. Коефіцієнт сушки кореневищ з коренями від 0,46 до 0,61 [8].

Матеріали і методи дослідження. Для вивчення впливу фази вегетації на вміст біологічно активних речовин проводили їх кількісне визначення в надземній та підземній частинах гадючника шестипелюсткового, заготовленого в Івано-Франківській області в околиці с. Березівка (2016 – 2017 рр.).

Визначення вмісту полісахаридів здійснювали гравіметричним методом [9]. Кількісне визначення суми поліфенолів та танінів у рослинній сировині проводили спектрофотометрично в перерахунку на пірогалол (ДФУ 2-ге видання) [10 – 13]. Визначення аскорбінової та органічних кислот проводили за фармакопейними методиками [14].

Весь практичний матеріал опрацьований методом варіаційної статистики з вирахуванням середнього арифметичного і його стандартної похибки. Достовірність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стьюдента, рівень ймовірності прийнято $p \leq 0,05$ [15].

Наукові дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету «Дослідження культурованих і дикорослих лікарських рослин Західного регіону України та розробка технологій їх застосування з лікувальною метою» (№ держреєстрації 0118U003809).

Результати дослідження та обговорення. Результати кількісного визначення біологічно активних речовин в надземних та підземних органах гадючника шестипелюсткового в різні фази вегетації наведені в табл. 1.

Результати, наведені в табл. 1, вказують, що накопичується в надземній частині найбільший вміст БАР в фазі масового відростання і становить: полісахариди – 0,88 %, сума поліфенолів – 8,04 %, таніни – 5,40 %, аскорбінова кислота – 0,12 %, органічні кислоти – 0,86 %, а в кореневищах з коренями – у фазі відмирання надземної частини: полісахариди – 3,24 %, сума поліфенолів – 5,56 %, таніни – 4,29 %, аскорбінова кислота – 0,09 %, органічні кислоти – 0,58 %.

Встановлено, що вміст суми поліфенолів в надземній частині гадючника шестипелюсткового коливається в межах від 5,59 % до 8,04%, у кореневищах з коренями – від 4,89 % до 5,61 %.

Залежність вмісту БАР гадючника шестипелюсткового від фази вегетації

Фази вегетації	Вміст БАР, %, $\bar{x} \pm \Delta x$, n = 9									
	Полісахариди		Сума поліфенолів		Таніни		Аскорбінова кислота		Вільні органічні кислоти	
	Надземна частина	Підземна частина	Надземна частина	Підземна частина	Надземна частина	Підземна частина	Надземна частина	Підземна частина	Надземна частина	Підземна частина
Початок відростання	0,52± 0,01	3,01± 0,01	5,59± 0,17	5,61± 0,32	3,86± 0,06	3,62± 0,08	0,09± 0,01	0,06± 0,01	0,60± 0,01	0,46± 0,02
Масове відростання	0,88± 0,01	3,08± 0,01	8,04± 0,40	5,11± 0,21	5,40± 0,19	3,54± 0,04	0,12± 0,03	0,06± 0,03	0,86± 0,02	0,34± 0,01
Бутонізація	0,79± 0,01	3,11± 0,01	7,92± 0,16	4,70± 0,06	5,23± 0,22	3,29± 0,04	0,11± 0,02	0,07± 0,01	0,81± 0,01	0,31± 0,02
Цвітіння	0,72± 0,01	3,16± 0,01	7,81± 0,16	4,73± 0,07	4,80± 0,17	3,01± 0,03	0,10± 0,02	0,07± 0,02	0,73± 0,02	0,36± 0,01
Плодо-шення	0,61± 0,01	3,21± 0,01	6,54± 0,34	4,89± 0,05	4,26± 0,02	3,26± 0,07	0,09± 0,01	0,08± 0,01	0,69± 0,03	0,40± 0,01
Відмирання надземної частини	0,57± 0,01	3,24± 0,01	5,62± 0,08	5,56± 0,02	3,88± 0,03	4,29± 0,12	0,09± 0,01	0,09± 0,01	0,60± 0,01	0,58± 0,01

У результаті досліджень встановлено, що вміст танінів в надземній частині гадючника шестипелюсткового знаходиться в межах від 3,86 % до 5,40 %, в кореневищах із коренями – від 3,01 % до 4,29 %.

Встановлено, що вміст аскорбінової кислоти в траві гадючника шестипелюсткового знаходиться в межах 0,09 – 0,12 %, в кореневищах із коренями – 0,06 – 0,09%.

Загальна кількість органічних кислот в траві знаходиться в межах – 0,60 – 0,86 %, в кореневищах з коренями – 0,31 – 0,58%.

Дослідження вмісту основних груп БАР свідчать про доцільність заготівлі надземних і підземних органів гадючника шестипелюсткового під час масового відростання та відмирання надземної частини відповідно. Тому перспективною є розробка лікарських засобів із забезпеченою сировинною базою, які проявляють протизапальні та протипухлинні властивості, та впливають на перебіг експериментального панкреатиту [6, 7].

Висновки. Встановлено, що кількісний вміст основних груп БАР в надземних та підземних органах гадючника шестипелюсткового змінюється залежно від фази вегетації: максимальний вміст БАР в надземній частині нагромаджується в період масового відростання і становить: полісахариди – 0,88 %, сума поліфенолів – 8,04 %, таніни – 5,40 %, аскорбінова кислота – 0,12 %, органічні кислоти – 0,86 %, в підземних органах – у фазі відмирання надземної частини: полісахариди – 3,24 %, сума поліфенолів – 5,56 %, таніни – 4,29 %,

аскорбінова кислота – 0,09 %, органічні кислоти – 0,58 %.

Досліджені біологічно активні речовини, дають підставу припустити, що фітопрепарати з цієї лікарської рослини матимуть широкий спектр фармакологічної активності.

Одержані дані використані при розробці проекту інструкції із заготівлі і сушіння кореневищ із коренями гадючника шестипелюсткового, а також методів контролю якості сировини.

References:

- Balanchuk TI, Mazulin OV, Oproshans'ka TV, Mazulin HV. Doslidzhennya aminokyslotnoho skladu roslynnoyi syrovyny *Carduus nutans* L. ta *Carduus acanthoides* L. flory Ukrayiny. Aktual'ni pytannya farmatsevychnoyi i medychnoyi nauky i praktyky. 2016; 2(21): 43-47. (In Ukrainian).
- Hontova TM. Aminokyslotnyy sklad travy ta koreniv zhyvokostu likars'koho ta zhyvokostu kavkaz'koho. Farmats. zhurn. 2009; 1: 117 – 119. (In Ukrainian).
- Hontova TM. Vyvchennya aminokyslotnoho skladu hustykh ekstraktiv z travy ta koreniv zhyvokostu likars'koho. Ukr. med. al'manakh. 2013; 16(2): 22-23. (In Ukrainian).
- Delian YeP. Aminokyslotnyi sklad nadzemnykh orhaniv roslyn rodu *Sonchus*. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2016; 1(47) : 102–106. (In Ukrainian).
- Lutsenko YuO, Darmohrai RYe, Simonov MR. Doslidzhennya aminokyslotnoho skladu lystia pliushcha zvychainoho. Zaporizkyi medychnyi zhurnal. 2010; 12 (3) : 110 – 112. (In Ukrainian).

6. Lukina IA, Mazulin OV, Smoilovska HP, Mazulin HV, Schevchenko IV. Aminokyslotnyi sklad travy Polygonum hydropiper L. ta Polygonum persicaria flory Ukrainy. Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky. 2015; 1(17) : 56-59. (In Ukrainian).
7. Kovalenko VN, Vyktorova AP. Kompendyum 2005 — lekarstvennyie preparati. K.: Morion; 2005. 1920 s. (In Russian).
8. Marchyshyn SM., Zarichans'ka OV. Vmist aminokyslot u pidzemnykh i nadzemnykh orhanakh liliynyka buro-zhovtoho (*Hemerocallis fulva* L.) ta liliynyka hibrydnoho (*Hemerocallis hybrida* var. «Stella De Oro»). Farmatsevychnyy chasopys. 2015; 1: 11-14. (In Ukrainian).
9. Marchyshyn SM, Harnyk MS. Doslidzhennya aminokyslot travy rozkhidnyka zvychaynoho (*Glechoma hederacea* L.). Ukrayins'kyu biofarmatsevychnyy zhurnal. 2013; 3(26): 40-44. (In Ukrainian).
10. Isyuk MV, Benzel' IL, Benzel' LV. Doslidzhennya aminokyslotnoho skladu heraniyi sybirs'koyi. Akt. pytannya farm. med. naky i praktyky. 2012; 3(10): 4-6. (In Ukrainian).
11. Parfenov AA, Fursa NS. Amino-kysloty travyi pustyrnyka pyatylopastnoho. Farmatsyya. 2007; 7: 6–7. (In Russian).
12. Popova NV. Aminokyslotnyy sklad rozmarynu likars'koho. Farmatsevychnyy chasopys. 2013; 2: 23-25. (In Ukrainian).
13. Delian YeP. Aminokyslotnyi sklad nadzemnykh orhaniv roslyn rodu *Sonchus*. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. 2016; 1(47) : 102–106. (In Russian).
14. Chernikh VP., editors. Ot substantsyy k lekarstvu. Kh. : Izd-vo NFaU: Zolotyie stranitsyi, 2005. – 1244 s. (In Russian).
15. Akram M, Asif H M, Uzair M et al. Amino acids: A review article. J. Med. Plants Res. 2011; 5: 3997-4000.
16. Crican G, Vlase L, Balica G. Muntean D, Stefanescu C, Paltinean R, et al. LC/MC analysis aukubin and catalpol of some *Veronica* species. Farmacia. 2010; 58(2): 237-242.

УДК 616-092.8+581.134+582.711.71

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖИМОГО ОСНОВНЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ *FILIPENDULA HEXAPETALA* GILIB

Струк О.А.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра фармации, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-4677-6894 e-mail: sanichka5@gmail.com

Резюме. Поиск биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения и создание на их основе лекарственных препаратов остается актуальным для фармацевтической науки. Разноплановость и широкое применение лекарственных растений и препаратов на их основе обусловлено наличием в них различных по химическому составу и действию БАВ, которые обладают способностью мягко включаться в метаболизм и вызывать минимальное количество побочных эффектов. Фитосредства из лекарственного растительного сырья широко используют в медицинской практике при лечении разных хронических заболеваний. Важным является исследование лекарственных растений, которые проявляют противовоспалительную, гепатопротекторную, регенераторную активность и ингибирующее действие на активность ферментов при развитии воспалительного процесса поджелудочной железы.

Целью наших исследований было изучение влияния фаз вегетации на содержание основных групп биологически активных веществ в сырье лабазника шестилепестного.

Определение содержания полисахаридов осуществляли гравиметрическим методом. Количественное определение суммы полифенолов и танинов в растительном сырье проводили спектрофотометрически в пересчете на пирогаллол. Определение аскорбиновой и органических кислот проводили по фармакопейным методикам.

Лабазник шестилепестный (*Filipendula hexapetala* Gilib.) – многолетнее травянистое растение семейства Розовые (*Rosaceae*) высотой 30-150 см с тонким корневищем и тонкими корнями с клубневидным утолщением шарообразной или веретенообразной формы. Установлено, что количественное содержание основных групп БАВ в надземных и подземных органах лабазника шестилепестного меняется в зависимости от фазы вегетации: максимальное содержание БАВ в надземной части накапливается в период массового отрастания и составляет: полисахариды – 0,88%, сумма полифенолов – 8,04%, танины – 5,40%, аскорбиновая кислота – 0,12%, органические кисло-

ты – 0,86%, в подземных органах – в фазе отмирания надземной части: полисахариды – 3,24%, сумма полифенолов – 5,56%, танины – 4,29%, аскорбиновая кислота – 0,09%, органические кислоты – 0,58%. Исследованы биологически активные вещества, дают основание предположить, что фитопрепараты из этого лекарственного растения будут иметь широкий спектр фармакологической активности.

Ключевые слова: лабазник шестилепестный, фазы вегетации, полисахариды, сумма полифенолов, танины, аскорбиновая кислота, органические кислоты, биологически активные вещества.

UDC 616-092.8+581.134+582.711.71

RESEACH OF CONTENT OF BASIC GROUPS OF FILIPENDULA HEXAPETALA GILIB. BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

O.A. Struk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

ORCID ID: 0000-0003-4677-6894

e-mail: sanichka5@gmail.com

Abstract. The search for biologically active substances (BAS) of plant origin and the creation of medicines on their basis remains relevant to the pharmaceutical science. The versatility and widespread use of medicinal plants and drugs on their basis is caused by the presence of various in chemical composition and action BAS, which have the ability to introduce gently into the metabolism and cause a minimal number of side effects. Herbal medicines made of medicinal plant raw material are widely used in medical practice for treatment of different chronic diseases. The study of medicinal plants that have anti-inflammatory, hepato-protective, regenerative

activity and have an inhibitory effect on the activity of enzymes in the development of inflammatory process of the pancreas is important. The aim of our research was to study the influence of phases of vegetation on the content of basic groups of biologically active substances oh *Filipendula hexapetala* Gilib. Raw material.

Determination of polysaccharide content was carried out gravimetrically. Quantitative determination of the sum of polyphenols and tannins in plant material was carried out spectrophotometrically in recount to pyrogallol. Determination of ascorbic and organic acids was carried out using pharmacopoeial techniques. *Filipendula hexapetala* Gilib is a perennial herb of *Rosaceae* family 30-150 cm height with a thin rhizome and thin roots with tuberous thickening of the spherical or spindle-shaped form.

It has been established that the quantitative content of the main groups of BAS in the aboveground and underground organs of *Filipendula hexapetala* Gilib changes depending on the vegetative phase: the maximum content of BAS in the aboveground part is accumulated during the period of mass regrowth and is for: polysaccharides - 0,88%, the sum of polyphenols - 8,04%, tannins - 5,40%, ascorbic acid - 0,12%, organic acids - 0,86%; in underground organs - in the phase of death of the above ground part and is for polysaccharides - 3,24%, the sum of polyphenols - 5,56%, tannins - 4,29%, ascorbic acid - 0,09%, organic acids - 0,58%. The investigated biologically active substances give use the reason to assume that medicines based on this medicinal plant raw material will have a wide spectrum of pharmacological activity.

Key words: *Filipendula hexapetala* Gilib, phases of vegetation, polysaccharides, amount of polyphenols, tannins, ascorbic acid, organic acids and biologically active substances.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2018 р.

УДК 616 – 006.484.04

ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ ДИФFUЗНЫХ АСТРОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВОВ

Чертенко Т.Н., Яковцова И.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина, e-mail: taisiachertenko@gmail.com

Резюме. Наша работа была направлена на изучение иммунного профиля диффузных астроцитарных опухолей высокой степени злокачественности с целью выявления факторов, влияющих на прогноз данного заболевания. Для этого мы отобрали 30 случаев впервые выявленных глиобластом и анапластических астроцитом. Материал был разделен на 2 группы: 15 случаев опухолей, которые дали рецидив в течение года после операции и 15 случаев опухолей, не давших рецидива или летального исхода в течение года после операции. Изучались клинические данные пациентов, гистологическая структура опухолей и экспрессия маркеров CD3, CD4, CD8 и CD68. В результате исследования мы получили следующие данные: опухоли с иммунным профилем CD3(0-1)/CD4(2-3)/CD8(2-3) имеют меньшую вероятность рецидива в течение года (критерий Фишера = 0,01869, $p < 0,05$); достоверно чаще рецидивируют в течение года опухоли с экспрессией CD68(2-3) (критерий Фишера = 0,037, $p < 0,05$) и солидные опухоли с иммунным профилем CD3(2-3)/CD8(0-1) (критерий Фишера = 0,04981, $p < 0,05$).

Ключевые слова: глиобластома, анапластическая астроцитома, иммунные реакции в глиобластомах, иммуногистохимия глиобластом.

Ключові слова: гадючник шестипелюстковий, фази вегетації, полісахариди, сума поліфенолів, таніни, аскорбінова кислота, органічні кислоти, біологічно активні речовини.

Введение. Диффузные астроцитомы высокой степени злокачественности относятся к группе диффузных глиом [1] и являются самыми распространенными первичными внутримозговыми опухолями [18]. Так на долю глиобластом приходится, по разным источникам, 12-15% всех первичных опухолей ЦНС [18,19]. Несмотря на прогресс в медицине, прогноз для диффузных астроцитом высокой степени злокачественности остается неутешительным. Согласно данным многочисленных ретроспективных исследований, менее

20% пациентов с глиобластомой живет более одного года после постановки диагноза и операции, дольше трех лет живут менее 3% [9, 10]. Средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомой составляет 14,2 месяца [8].

Иммунотерапевтический подход показал высокую эффективность в лечении злокачественных образований других органов и систем [8]. Однако головной мозг из-за наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и отсутствия лимфатических сосудов традиционно считался иммунологически привилегированным органом. Исследования последних лет показали, что активированные иммунные клетки могут проникать через ГЭБ в зоне опухоли. Это связано с тем, что ГЭБ в ткани опухоли становится неполноценным из-за патологического ангиогенеза. Тем не менее, роль иммунной системы в развитии глиом высокой степени злокачественности остается дискуссионной. Связано это как с тем, что глиобластомы синтезируют целый ряд факторов, подавляющих иммунный ответ, так и с тем, что некоторые субпопуляции иммунных клеток способны стимулировать опухолевый рост, а не подавлять его. Тем не менее, ряд исследователей отмечают, что пациенты с активной пролиферацией Т-клеточного ростка и высокой экспрессией маркера CD-8 в ткани опухоли демонстрируют лучшую выживаемость, чем пациенты, у которых эти явления отмечены не были [7]. Более того, было доказано, что клетки опухолевой микроглии могут играть роль антиген-презентирующих клеток. Причем плотность опухолевой микроглии в глиомах выше, чем плотность микроглии в перитомозной зоне и в нормальном мозге. Ее плотность возрастает с увеличением степени злокачественности опухоли [2,3,4] и составляет около 30% ткани глиобластом[2,5,6].

Обоснование исследования. Как уже было сказано выше, информация относительно иммунного профиля диффузных астроцитом высокой степени злокачественности является

не полной и все еще мало изученной. Хотя знания этих особенностей может быть принципиально важно как для прогнозирования течения опухолевого процесса, так и для разработки эффективной иммунотерапии злокачественных глиом. В немногочисленных статьях, посвященных этой проблематике, авторы изучают либо антиген-презентирующие свойства макроглии и роль макрофагального звена в прогрессии опухолей [2,3,4], либо – отдельные свойства Т-клеточного роста [7,8,11]. В своих работах авторы мало уделяют внимания клиническим данным и таким морфологическим особенностям опухолей, как наличие или отсутствие кист. Хотя по данным Gurginder Kaur, Bloch O. A [17], наличие кист ассоциировано с лучшим прогнозом.

Все выше перечисленное свидетельствует о важности изучения иммунного профиля злокачественных глиом и необходимости комплексного анализа его Т-лимфоцитарного и макрофагального компонентов, с учетом морфологических и клинических данных.

Цель. Целью нашей работы было выявление прогностически важных особенностей диффузных астроцитом высокой степени злокачественности на основе изучения экспрессии маркеров Т-клеточного (CD3, CD4, CD8) и макрофагального звена (CD68) иммунитета.

Материалы и методы. 1. Общие сведения об отобранном опухолевом материале. Для анализа иммунного профиля диффузных астроцитом высокой степени злокачественности мы отобрали блоки с постоперационным материалом 30 пациентов, впервые прооперированных по поводу глиобластомы или анапластической астроцитомы. Критериями включения пациентов в группу, помимо диагноза, были пригодность материала для проведения иммуногистохимического исследования и наличие сведений о пациенте в течение года и более после операции. Блоки были отобраны за период с 2011 по 2016 годы в патоморфологических отделениях Харьковской областной больницы и Харьковской городской клинической больницы №7. Дополнительно у отобранных пациентов изучались медицинские карты стационарного больного. Были проанализированы такие параметры, как пол, возраст, гистологическое заключение, локализация опухолевого процесса, интраоперационный вид опухоли, а именно наличие или отсутствие в ней кистозного компонента.

Отобранный материал был разделен на 2 группы: 1-я группа включала 15 пациентов, у которых в течение года после операции наблюдался рецидив опухоли, 2-я группа со-

стояла из 15 пациентов, которые оставались живы в течение года после операции и не имели рецидива в этот период. Всего в исследование было включено 12 пациентов женского и 18 пациентов мужского пола. Средний возраст пациентов составлял – 53,17±11,8 лет.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Группа \ Признак	1 группа	2 группа
Пол		
М	9 (60%)	9 (60%)
Ж	6 (40%)	6 (40%)
Возраст		
М±σ	50,13±10,86	56,2±12,295
Кистозный компонент		
Есть	7 (47%)	6 (40%)
Нет	8 (53%)	9 (60%)
Grade (степень злокачественности)		
III	1 (7%)	3 (20%)
IV	14 (93%)	12 (80%)

2. Иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием непрямого пероксидазно-антипероксидазного метода. С предварительно отобранных парафиновых блоков были сделаны срезы толщиной 4-5 мкм. Срезы помещались на покрытые поли-L-лизинном стекла, после чего проводилось депарафинирование и регидратация в TBS (Dako TBS, S196830, добавить 0,05% Tween 20). Далее все этапы проведения иммуногистохимической реакции осуществлялись согласно протоколу Dako для ручного метода иммуногистохимического исследования. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела: CD3 early T-cell marker, 1:150 (ThermoScientific, США), CD4 clone 4B12, ready-to-use (Dako, Дания), CD8 clone SP16, 1:50 (ThermoScientific, США), CD68 clone KP1, ready-to-use (Dako, Дания). Дополнительно осуществлялось окрашивание ядер клеток с помощью гематоксилина Майера. Использовали внешний позитивный контроль с тканью лимфоузлов. Дифференцированное окрашивание тканей служило внутренним контролем.

Оценка реакции проводилась полуколичественным методом. Учитывалась интенсивность окраски и количество антиген-позитивных клеток. Для этого на увеличении 400 делались микрофотографии секций каж-

дой исследуемой опухоли в 5 полях зрения с наибольшей концентрацией антиген-позитивных клеток в ткани опухоли («горячий очаг»). Для микрофотографий использовался микроскоп ZEISS Primo Star и камера ZEISS AxioCam ERc 5. Все фотографии делались при одинаковых условиях освещения. Для более точной оценки микрофотографий использовалась программа Adobe Photoshop, Version 2015.1.2.[19]. Реакция считалась негативной, если антиген-позитивные клетки отсутствовали («0»), слабопозитивной («1»), если окрашены были лишь единичные клетки в ткани опухоли, умереннопозитивной («2») – окрашено менее 30% клеток в «горячих очагах», сильнопозитивной («3») – окрашено более 30% клеток в «горячих очагах».

3. Методы математической статистики. Для анализа количественных показателей нами использовались методы математической статистики. Определялось среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение. Учитывая малый размер выборки, связь между признаками определяли с использованием точного критерия Фишера. Для описания качественных характеристик мы использовали экстенсивный показатель (%). Расчеты выпол-

няли с помощью пакета «Microsoft Excel 2010». Статистическую обработку результатов исследования проводили по общепринятым методикам с использованием пакета «Statistica 10.0». Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты. На 1-м этапе проведения исследования нами было изучено влияние каждого из звеньев клеточного иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD68) на возникновение рецидива в течение года. Оценивалась роль умеренно позитивной и сильно позитивной экспрессии каждого из маркеров в возникновении рецидивов в течение года. Статистически значимый результат получен был только для макрофагального маркера CD68.

Таблица 2

Расчет критерия Фишера

	Рецидив	Нет	
CD 68 («2», «3»)	11	5	16
CD 68 («0», «1»)	4	10	14
	15	15	30

Критерий Фишера =0,037, $p < 0,05$

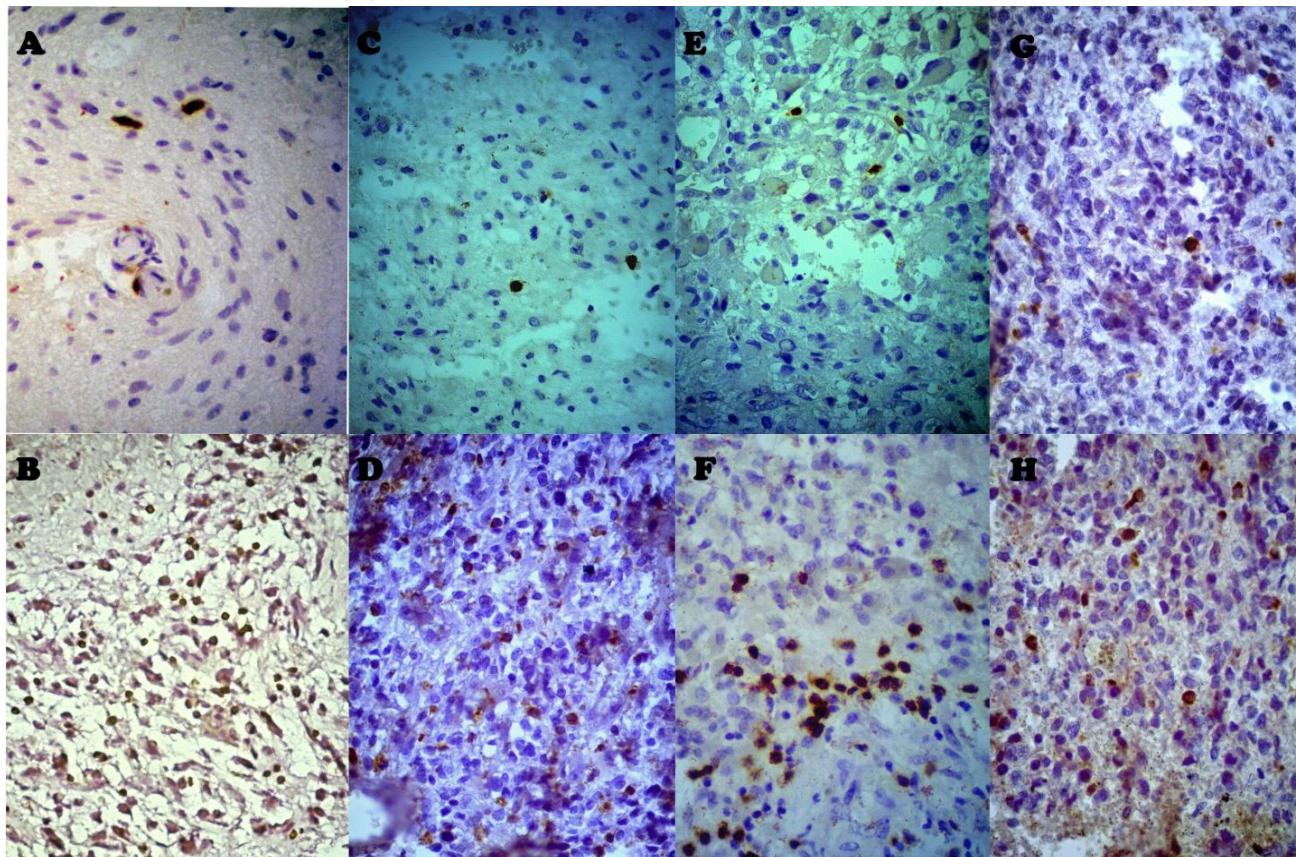


Рис. 1. Инфильтрация иммунными клетками в ткани опухоли, ИГХ метод, дополнительная окраска гематоксилином Майера (x400) А. Низкая экспрессия CD3 в глиобластоме В. Высокая экспрессия CD3 в глиобластоме С. Низкая экспрессия CD4 в глиобластоме D. Умеренная экспрессия CD4 глиобластоме Е. Низкая экспрессия CD8 в глиобластоме F. Высокая экспрессия CD8 в глиобластоме G. Низкая экспрессия CD68 в глиобластоме H. Высокая экспрессия CD68 в глиобластоме

Следовательно, при выявлении экспрессии маркера CD68 «2» и выше в ткани опухоли рецидив в течение года наблюдается достоверно чаще, чем в опухолях, у которых экспрессия этого маркера слабопозитивна или отсутствует. При изучении экспрессии маркеров было отмечено интересное явление: 2 опухоли из тех, что дали рецидив в течение года, имели позитивную реакцию опухолевых астроцитов на CD3 (рис.2). Также в изученном материале у части опухолей наблюдалась экспрессия маркера CD68 опухолевыми астроцитами (рис.3А, Б). Однако учитывая малый характер выборки, сделать статистически достоверный вывод о роли этих явлений в течение опухолевого процесса не представлялось возможным.

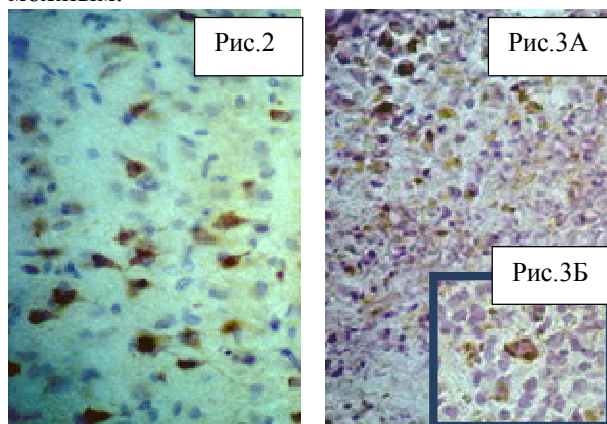


Рис. 2. Экспрессия маркера CD3 опухолевыми астроцитами в анапластической астроцитоме (Х400). **Рис 3А, 3Б** Экспрессия маркера CD68 опухолевыми астроцитами в глиобластоме (Х400)

Беря во внимание сложность иммунных механизмов защиты, мы решили также проверить роль сочетания сразу нескольких факторов на развитие рецидива в течение года. Нами были оценены сочетание экспрессии CD4 и CD8 (в различных соотношениях) с другими факторами и сочетание экспрессии CD3 и CD8 (в различных соотношениях) с другими факторами. В ходе проведенного анализа были выявлены лишь 2 статистически значимых сочетания факторов.

Присутствие одновременно трех факторов: низкой или отсутствующей экспрессии CD3 в сочетании с умеренно позитивной или сильно позитивной реакцией на CD4 и CD8 является благоприятным признаком и дает меньшую вероятность рецидива в течение 1-го года.

Вероятность рецидива в течение 1-го года выше в солидных опухолях с умеренной или высокой экспрессией CD3 на фоне низкой или отсутствующей экспрессии CD8.

Таблица 3

Расчет критерия Фишера

	Нет рецидива	Рецидив	
CD3 (0-1)/ CD4 (2-3)/CD8(2-3)	7	1	8
Остальные опухоли	8	14	22
	15	15	30

Критерий Фишера= 0,01869, $p < 0,05$

Таблица 4

Расчет критерия Фишера

	Рецидив	Нет	
CD3 (2-3)/ CD8 (0-1), нет кист	4	0	4
Остальные опухоли	11	15	26
	15	15	30

Критерий Фишера= 0,04981, $p < 0,05$

Независимая роль в развитии рецидивов таких показателей, как пол, возраст и наличие кист не выявлена. Также не было выявлено статистически достоверных различий в вероятном развитии рецидивов в течение года между пациентами с диффузными глиомами Grade III и пациентами с диффузными глиомами Grade IV (точный критерий Фишера=0,34866, $p > 0,05$). Однако, учитывая малое количество в нашей выборке пациентов с диффузными глиомами Grade III, данный показатель нуждается в отдельном анализе на больших выборках.

Обсуждение полученных результатов. В литературе существуют разрозненные данные о влиянии различных популяций иммунных клеток на течение опухолевого процесса. Так, например, некоторые авторы утверждают, что повышение уровня экспрессии CD3 является независимым фактором, свидетельствующим о лучшем прогнозе для пациентов с глиобластомой [11]. В нашем исследовании мы не смогли доказать роль экспрессии маркера CD3, как независимого фактора, влияющего на течение заболевания. Однако мы обнаружили, что опухоли с комплексом маркеров CD3(0-1)/CD4(2-3)/CD8(2-3), дают достоверно меньшее количество рецидивов в течение 1-го года (критерий Фишера = 0,01869, $p < 0,05$). Следовательно, подобную экспрессию маркеров можно считать благоприятным прогностическим фактором. Первоначально нам показался несколько необычным тот факт, что экспрессия главного маркера T-

лимфоцитов (CD-3) может быть ниже экспрессии маркеров субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов (CD4) и Т-киллеров (CD8). Однако, изучая данные литературы, мы обнаружили, что существуют разные степени дифференцировки Т-лимфоцитов, и в части из них такие сочетания не редкость [12]. Но наиболее интересным нам показались данные исследования Jenny N. Penttila и соавт., которые обнаружили линию клеток с паттерном CD3⁻/CD4⁺/CD8⁺ у мышей, зараженных респираторной инфекцией. Клетки с таким паттерном сохраняли способность к пролиферации, но не могли секретировать гамма-интерферон [13]. Продолжая дальнейшее изучение научных данных, мы обнаружили информацию о том, что гамма-интерферон стимулирует увеличение количества лиганда PD-L1 в опухолевых клетках глиобластом [14,15]. PD-L1 входит в состав белка PD1, который помогает опухолевым клеткам избежать узнавания иммунной системой и следовательно защищает их от атаки иммунными клетками. Этот сложный каскад реакций дает нам основания предположить, что обнаруженная нами экспрессия CD3 в части опухолевых астроцитов является результатом проявления механизмов защиты опухоли от иммунной системы пациента, однако, учитывая малое количество объектов исследования, авторы не могут исключить ложноположительную реакцию.

Нами также была обнаружена экспрессия макрофагального маркера CD68 в части опухолевых астроцитов. Согласно данным литературы, это явление относится к неблагоприятным факторам прогноза [4]. А полученные нами данные относительно того, что уровень экспрессии CD68 (2-3) ассоциируется с большей вероятностью рецидива в течение года (критерий Фишера = 0,037, p < 0,05), совпадает с мировыми данными [4], где говорится, что высокая экспрессия CD68 связана с более плохим прогнозом.

В ходе нашего исследования мы установили, что сочетание таких факторов, как солидное строение опухоли, экспрессия маркера CD3(2-3) в сочетании с низкой или отсутствующей экспрессией маркера CD8, является неблагоприятным фактором. Данное сочетание признаков достоверно чаще обнаруживалось у опухолей, дающих рецидив в течение года (критерий Фишера = 0,04981, p < 0,05). Согласно данным литературы, большинство глиобластом имеет солидное строение [16], наличие же кистозного компонента характерно для глиом более низкой степени злокачественности [16], где по данным Gurvinder Kaur, Bloch

О. А, он ассоциирован с более благоприятным прогнозом [17]. Высокая экспрессия маркера CD3, как мы уже разобрали выше, может быть ассоциирована с активацией целого каскада противоиммунной защиты опухоли. А низкая экспрессия CD8 свидетельствует о слабой активности Т-киллеров и соответственно слабой противоопухолевой иммунной защите. Поэтому сочетание всех этих трех факторов и может служить неблагоприятным фактором прогноза развития злокачественных глиом.

Выводы. 1. Присутствие одновременно трех факторов: CD3 (0-1)/ CD4(2-3)/CD8(2-3) является благоприятным признаком и дает меньшую вероятность рецидива в течение 1-го года (критерий Фишера = 0,01869, p < 0,05).

2. Умеренно позитивная («2») и сильно позитивная («3») экспрессия CD68 ассоциирована с достоверно более частым рецидивированием опухоли в течение 1-го года (критерий Фишера = 0,037, p < 0,05).

3. Вероятность рецидива в течение года достоверно выше в солидных опухолях с экспрессией маркера CD3 («2», «3») в сочетании с экспрессией маркера CD8 («0», «1») (критерий Фишера = 0,04981, p < 0,05).

Перспективы дальнейших исследований. Все полученные авторами данные требуют более глубокого всестороннего исследования иммунного профиля злокачественных глиом на крупных выборках. Использование молекулярно-генетических и биохимических исследований позволит в будущем лучше понять особенности иммунной реактивности этих опухолей, а следовательно и способствуют разработке их эффективного иммуно-терапевтического лечения.

Література:

1. Louis DN. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. / Louis DN, Perry A. // *Acta Neuropathol.* – 2016. – №131. – P. 803–820.
2. Roggendorf W. Distribution and characterization of microglia/macrophages in human brain tumours / Roggendorf W, Strupp S, Paulus W. // *Acta Neuropathol.* – 1996. – №92. – P. 288–293.
3. Morris CS. Immunocytochemical study of macrophages and microglial cells and extracellular matrix components in human CNS disease: gliomas. / Morris CS, Esiri MM. // *J Neurol Sci.* – 1991. – №101. – P. 47–58.
4. Tadej Strojnik. Prognostic Impact of CD68 and Kallikrein 6 in Human Glioma / Tadej Strojnik, Rajko Kavalari. // *Anticancer research.* – 2009. – №29. – P. 3269–3280.

5. Immunohistological study of mononuclear cell infiltrate in malignant gliomas. / Rossi ML, Hughes JT, Esiri MM etc.]. // *Acta Neuropathol.* – 1987. – №74. – P. 269–277.
6. Judy Choi. Glioblastoma cells induce differential glutamatergic gene expressions in human tumor-associated microglia/macrophages and monocyte-derived macrophages. / Judy Choi, Beate Stradmann-Bellinghausen. // *Cancer Biology & Therapy.* – 2015. – №16. – P. 1205–1213.
7. Haouraa Mostafa. Immune phenotypes predict survival in patients with glioblastoma multiforme. [Електронний ресурс] / Haouraa Mostafa, Andrej Pala, Josef Högel // *Journal of Hematology & Oncology.* – 2016. – Режим доступу до ресурсу: DOI 10.1186/s13045-016-0272-3.
8. Neha Kamran. Immunosuppressive myeloid cells' blockade in the glioma microenvironment enhances the efficacy of immune-stimulatory gene therapy. / Neha Kamran, Padma Kadiyala, Meghna Saxena. // *Molecular Therapy.* – 2017. – Vol. 25. №1.
9. Ohgaki H. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. / Ohgaki H, Dessen P, Jourde B. // *Cancer Res.* – 2004. – №64. – P. 6892–6899.
10. Ohgaki H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. / Ohgaki H, Kleihues P. // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2005. – №64. – P. 479–489.
11. Justyna Kmiecik. Elevated CD3+ and CD8+ tumor-infiltrating immune cells correlate with immunosuppressive at the systemic level prolonged survival in glioblastoma patients despite integrated mechanisms in the tumor microenvironment and at the systemic level. / Justyna Kmiecik, Aurélie Poli. // *J of Neuroimmunology.* – 2013. – №264. – P. 71–83.
12. Diagnostic Techniques in Hematological Malignancies / In W. Erber. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010. – P. 133.
13. Jenni M. Penttila. Expansion of a Novel Pulmonary CD3- CD4+ CD8+ Cell Population in Mice during Chlamydia pneumoniae Infection. / Jenni M. Penttila, Reijo Pyhala. // *Infection and immunity.* – 1998. – Vol. 66. №7. – P. 3290–3294.
14. Lou Yongli. Function of PD-L1 in antitumor immunity of glioma cells. / Lou Yongli, Shi Jin. // *Saudi Journal of Biological Sciences.* – 2017. – №24. – P. 803–807.
15. Kyu Sang Lee. Prognostic relevance of programmed cell death ligand 1 expression in glioblastoma [Електронний ресурс] / Kyu Sang Lee, Kyoungyul Lee // *Journal of Neuro-Oncology* – Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2675-6>.
16. Choi SJ. The radiologic features of cystic versus noncystic glioblastoma multiforme as significant prognostic factors. / Choi SJ, Hwang HY. // *J Korean Soc Radiol.* – 2010. – №63. – P. 299–306.
17. Gurvinder Kaur. A critical evaluation of cystic features in primary glioblastoma as a prognostic factor for survival / Gurvinder Kaur, Bloch O. A. // *J Neurosurg.* – 2011. – №115. – P. 754–759.
18. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. / Louis D.N., Ohgaki H, Wiestler O.D etc.]. – Lyon: IARC, 2007.
19. Hans-Anton Lehr. Application of photoshop-based image analysis to quantification of hormone receptor expression in breast cancer. / Hans-Anton Lehr, David A. Mankoff. // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* – 1997. – Vol.45. №11. – P. 1559–1565.

УДК 616 – 006.484.04

ІМУННИЙ ПРОФІЛЬ ДИФУЗНИХ АСТРОЦИТАРНИХ ПУХЛИН ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА РОЗВИТОК РЕЦИДИВІВ

Чертенко Т.Н., Яковцова І.І.

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна,
e-mail: taisiachertenko@gmail.com*

Резюме. Наша робота присвячена дослідженню імунного профілю дифузних астроцитарних пухлин високого ступеня злоякісності. Головною метою було виявлення факторів, що впливають на прогноз захворювання. Для досягнення встановленої мети нами було відібрано 30 випадків гліобластом та анапластичних астроцитом (всім пацієнтам цей діагноз було встановлено вперше). Відібраний матеріал був розподілений на 2 рівні групи: 15 випадків пухлин, які дали рецидив протягом року після оперативного втручання, та 15 випадків, які не мали рецидиву чи летального результату протягом року після оперативного втручання. Автори вивчали клінічні дані пацієнтів, гісто-

логічну структуру пухлин та експресію маркерів Т-кітинної (CD3,CD4,CD8) та макрофагальної (CD68) ланок імунітету. У результаті дослідження нами були встановлені наступні закономірності: пухлини з імунним профілем CD3(0-1)/CD4(2-3)/CD8(2-3) мають меншу вірогідність рецидиву протягом року (критерій Фішера = 0,01869, $p < 0,05$); достовірно частіше рецидивують протягом року пухлини з експресією CD68(2-3) (критерій Фішера = 0,037, $p < 0,05$) та солідні пухлини з імунним профілем CD3(2-3)/CD8(0-1) (критерій Фішера = 0,04981, $p < 0,05$).

Ключові слова: гліоблостома, анапластична астроцитостома, імунні реакції в гліобластомах, імуногістохімія гліобластом.

UDC 616 – 006.484.04

IMMUNE PROFILE OF HIGH – GRADE DIFFUSE ASTROCYTIC TUMORS AND ITS INFLUENCE ON TUMOR PROGRESSION

T.N. Chertenko, I.I. Yakovtsova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
e-mail: taisiachertenko@gmail.com

Abstract. Immunotherapeutic treatment has shown great efficiency in the therapy of different malignancies. The central nervous system (CNS) was considered an immunological privileged organ, but new data has changed this dogma. There is an evidence for permeability of the blood-brain barrier (BBB) for immune cells under conditions of tumor growth, such as in gliomas. Arming the immune system to mount a strong anti-tumor response in high grade gliomas is an aim of many research projects therefore investigation of immune profiles of gliomas is very important nowadays.

Objective. The study of expression of CD3, CD4, CD8 and CD68 markers in high-grade gliomas.

Methods. The research is based on histological and immunohistochemical investigation of 30 biopsies of patients with newly diagnosed high-grade gliomas in the period from

2011 to 2016. All biopsy samples were taken from Kharkiv regional clinical hospital and Kharkiv city clinical hospital №7. Immunoreactivity was defined as a proportion of a labeled cells in hot spot areas of tumor that calculated in 5 fields of view (x400): high (3), more than 30% of cells positive for given markers in hot spot areas, moderate (2), less than 30% of cells positive for given markers in hot spot areas, low (1), only single cells are positive for given markers in hot spot areas, negative reaction (0).

Results. We compared histological samples and clinical data of 15 patients with newly diagnosed high-grade gliomas, which relapsed during the 1-st year after surgery, and samples of 15 patients, who did not have relapse or death during the 1-st year after surgery. According to our data only high or middle expression of CD68 can be count as an independent marker of poor prognosis (Fisher's exact test = 0,037, $p < 0,05$). Independent expression of CD3, CD4 and CD8 markers did not show any prognostic value, but we found that solid tumors with immune profile CD3(2-3)/CD8(0-1) give statistically more relapses as other types of high grade gliomas (Fisher's exact test = 0,04981, $p < 0,05$). In addition, we found a beneficial immune profile that was a marker of a better prognosis. It was CD3 (0-1)/CD4 (2-3)/CD8 (2-3) profile (Fisher's exact test Fisher's exact test = 0,01869, $p < 0,05$).

Conclusions. The present data show that combination of CD3(0-1)/CD4(2-3)/CD8(2-3) is a predictor of better clinical outcome in high-grade glioma patients (Fisher's exact test = 0,01869, $p < 0,05$), and combination of high or middle CD3 expression with low CD8 expression in solid high-grade gliomas is associated with higher rate of relapses during the 1-st year after surgery (Fisher's exact test = 0,04981, $p < 0,05$). CD68 high or middle expression can be used as an independent factor that tells about unfavorable prognosis for patients with malignant gliomas (Fisher's exact test = 0,037, $p < 0,05$).

Key words: glioblastoma, anaplastic astrocytoma, immune profile of GBM, tumor-infiltrating cells, IHC in gliomas.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2018 р.

УДК 616.5-002.33+ 616.5-078

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПІОДЕРМІЙ

Альаркан Мохаммад Ахмад

Ужгородський національний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб,
м. Ужгород, Україна, e-mail: arqancom@yahoo.com

Резюме. Піодермії (гнійничкові захворювання шкіри) залишаються актуальною проблемою сучасної дерматології, оскільки відносяться до групи дерматозів соціального характеру. Метою дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу піодермії. Обстежено 111 хворих на піодермії (69 чоловіків і 42 жінки) віком від 16 до 64 років. Серед обстежених хворих переважали особи фізичної праці (67,6%), професійна діяльність яких пов'язана з несприятливими умовами довкілля. Супутню патологію діагностовано у 75 (67,6%) пацієнтів. Серед різновидів піодермії найчастіше в обстежених пацієнтів відмічались поверхневі фолікуліти: 28 (25,2%) осіб. Гострий і підгострий перебіг патологічного процесу констатований у 29 (26,1%), а хронічний і хронічно-рецидивуючий – у 82 (73,9%) пацієнтів. Таким чином, клінічними особливостями піодермії є значне поширення серед осіб чоловічої статі, часте ураження кількох анатомічних ділянок, схильність до хронізації процесу та наявність патології внутрішніх органів.

Ключові слова: піодермії, клініка, поширення.

Вступ. Піодермії (гнійничкові захворювання шкіри) залишаються актуальною проблемою сучасної дерматології, оскільки відносяться до групи дерматозів соціального характеру. Це обумовлено їхнім значним поширенням (питома вага цих морбідних станів у структурі патології шкіри сягає 30 – 40%), нез'ясованістю ролі багатьох етіологічних чинників, поліморфізмом клінічних проявів, зростаючою частотою розвитку глибоких та атипичних форм, схильністю до хронічно-рецидивуючого перебігу, частим формуванням стійких рубцевих змін, торпідністю до ряду засобів терапії тощо [1-3]. Усе це негативно впливає на психоемоційний стан, якість життя та дієздатність пацієнтів [4].

Обґрунтування дослідження. Базовим джерелом гнійничкової патології шкіри вважають мікроорганізми, які контамінують і колонізують її поверхню. Мікробіоценоз інтактної шкіри представлений резидентною та транзиторною мікрофлорою. Перша є стабільною та перешкоджає розмноженню патогенних мікроорганізмів. Транзиторна – не постійна та

не утворює колоній. Мікроорганізми, які її презентують, можуть стати причиною розвитку інфекційного процесу поряд з патогенними агентами, а не рідко й в асоціації з ними [5].

Виникнення та перебіг гнійничкових захворювань залежить від взаємостосунків інфекційного агента та інфікованого макроорганізму. Первинними піодерміями визнаються такі процеси, при яких шкіра навколо вогнища інфекційного ураження залишається інтактною. Вторинні гнійничкові захворювання розвиваються в ділянках попереднього пошкодження шкіри [6].

Слід зазначити, що піодермії часто виникають на тлі патології внутрішніх органів, що вимагає ретельного вивчення анамнезу та повного клінічного обстеження пацієнтів. Такі заходи забезпечать у майбутньому якісне лікування хворих на гнійничкові захворювання шкіри.

Метою дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу піодермії.

Матеріали та методи. Під спостереженням в умовах Закарпатського обласного шкірно-венерологічного диспансеру (м. Ужгород) знаходилось 111 хворих на піодермії (69 чоловіків і 42 жінки) у віці від 16 до 64 років. Групу контролю утворили 15 здорових осіб, співставних за статтю та віком.

У кожному окремому випадку діагноз ставився на основі клінічного обстеження пацієнта та бактеріологічного дослідження шкіри з урахуванням анамнестичних даних.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася з використанням програми Statistica 12.

Наукове дослідження проводилося на засадах етичних принципів щодо досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – Good clinical practice).

Результати дослідження. Серед обстежених хворих переважали особи фізичної праці (67,6%), професійна діяльність яких пов'язана з запиленістю, забрудненістю, мацерацією шкіри, мікротравматизацією, переохолодженням і перегріванням (будівельники, вантажники, прибиральниці, різноробочі, сільськогосподарські робітники). Кількість пацієнтів, не пов'язаних з фізичною працею (студен-

ти, службовці або не працюючі), виявилась істотно меншою – 36 (32,4%) осіб. Тривалість захворювання коливалася від 1 тижня до 14 років.

Слід зазначити, що 95 (85,6%) пацієнтів раніше лікувалися в медичних закладах або самостійно. Застосовувалися системні та топічні антибіотики, анілінові барвники, методи ультрафіолетового опромінення (УФО), біостимулятори, вітаміни. Але ефективність лікування була не значною, тимчасовою або відсутньою.

Більша кількість пацієнтів (37,8%) не змогли вказати ймовірну причину виникнення піодермій (табл. 1).

Таблиця 1

Причини, які обумовили розвиток піодермій

Причини	Кількість хворих	
	абсолютна	%
Невідомо	42	37,8
Фізико-хімічні чинники (переохолодження, перегрівання, гіперінсоляція, опіки)	19	17,1
Механічні чинники (травми, тертя, розчухування)	14	12,6
Гострі респіраторно-вірусні інфекції	10	9,0
Захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічні гастрит, гепатохолецистит, панкреатит)	9	8,2
Судинна патологія (варикозне розширення вен, тромбофлебіт)	7	6,3
Фізичне навантаження	6	5,4
Ендокринна патологія (цукровий діабет, тиреотоксикоз)	4	3,6
Всього	111	100

Серед інших чинників найчастіше фігурували фізико-хімічні (17,1%), механічні (12,6%), гострі респіраторно-вірусні інфекції (9,0%) та захворювання шлунково-кишкового тракту (8,2%).

Супутню патологію діагностовано у 75 (67,6%) пацієнтів. Морбідний стан периферичного кровообігу (варикозне розширення вен кінцівок, тромбофлебіт) діагностований у 18 (16,2%) хворих, патологія шлунково-кишкового тракту (гепато-холецистит, панкреатит, гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки) – у 15 (13,2%), серцево-судинної системи (стабільна ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія) – у 14 (12,6%), нервової системи (вегето-судинна дистонія, антеро-невротичний синдром, парези) – у 11 (9,9%), органів дихання (бронхіт, ларингіт) – у 9 (8,2%), ендокринної системи (цукровий діабет, тиреотоксикоз) – у 4 (3,6%), нирок і

сечовивідних шляхів (піелонефрит, цистит) – у 3 (2,7%) осіб. Гінекологічна патологія (постоваріоектомічний синдром, полікістоз яйників) встановлена у 7 (16,7%) жінок.

Найчастіше у обстежених пацієнтів відмічались поверхневі фолікуліти: 28 (25,2%) осіб (табл. 2). Хронічна дифузна стрептодермія ідентифікувалась у 16 (14,4%), фурункули – у 15 (13,5%), стафілококове імпетиго – у 14 (12,6%), фурункульоз – у 13 (11,7%), вульгарна ектима – у 10 (9,0%), глибокі фолікуліти – у 9 (8,2%) і хронічна виразкова піодермія – у 6 (5,4%) хворих. Гострий і підгострий перебіг патологічного процесу констатований у 29 (26,1%), а хронічний і хронічно-рецидивуючий – у 82 (73,9%) пацієнтів.

Таблиця 2

Клінічні форми піодермій в обстежених хворих

Клінічні форми піодермій	Кількість хворих	
	абсолютна	%
Поверхневі фолікуліти	28	25,2
Хронічна дифузна стрептодермія	16	14,4
Фурункули	15	13,5
Стафілококове імпетиго	14	12,6
Фурункульоз	13	11,7
Вульгарна ектима	10	9,0
Глибокі фолікуліти	9	8,2
Хронічна виразкова піодермія	6	5,4
Всього	111	100

Щодо локалізації елементів, то частіше вогнища ураження у пацієнтів відмічались лише на гомілках або стегнах, відповідно – 32 (28,8%) і 21 (18,9%) хворих. Значно рідше елементи висипки локалізувалися тільки на плечах (3,6%) або передпліччях (7,2%), або кистях (2,7%) осіб. Але в той же час, досить значну питому вагу мали пацієнти з локалізацією вогнищ ураження на двох або більше топографічних ділянках кінцівок. Зокрема, одночасно стегна, гомілки, передпліччя були охоплені у 13 (11,7%) хворих; гомілки та ступні у 8 (7,2%); стегна та передпліччя у 6 (5,4%); плечі та кисті у 7 (6,3%); стегна та гомілки у 9 (8,2%) осіб.

Поверхневі фолікуліти характеризувалися дрібними (3-5мм) поверхнево розташованими пустулами, пов'язаними з фолікулярним апаратом, конусоподібної форми з густим гнійним вмістом жовтуватого кольору. Навколо елементів відмічався гіперемований обідок шириною 1-2 мм. Пустули мали щільну, напружену покривку. Крім того, були наявні ерозії, гнійні кірочки, вторинні гіперпігменто-

вані плями та білувато-сірого кольору лусочки. Глибокі фолікуліти відрізнялися більшими розмірами (5-10 мм у діаметрі) та глибиною ураження. Еритематозний обідок навколо капсул сягав 3-5мм і був синюшно-червоного кольору. Також спостерігались атрофічні рубці, гнійні кірочки. Хворі відзначали досить відчутну болючість.

Хронічна дифузна стрептодермія проявлялась еритематозно-ексудативним вогнищем розміром до 8-15 см і чіткими межами з оточуючою шкірою. У його центрі були наявні жовтувато-сірого кольору кірочки-лусочки, а по краю – порожнинні елементи з серозно, серозно-гнійним і гнійним вмістом. По периферії вогнища ураження виділявся обідок відшарованого епідермісу.

Фурункули характеризувалися гострим гнійно-некротичним запаленням волосяного фолікула та перифолікулярної тканини і формуванням запального вузла діаметром 3-5 см з перифокальною еритемою та набряком. У деяких елементах відбувалося відходження «некротичного стрижня» з утворенням кратероподібної виразки з нерівним дном, вкритим грануляціями та гнійними нашаруваннями. Цей процес супроводжувався виразною болючістю. Фурункульоз мав рецидивуючий перебіг і проявлявся окремими фурункулами, котрі знаходились на різних етапах розвитку, та поодинокими або множинними нормо- чи гіпертрофічними рубцями.

Стафілококове імпетиго характеризувалося пустулами, які мали напівсферичну форму, щільну та напружену покривку, серозно-гнійний або гнійний або гнійний вміст і оточуючий обідок гіперемії. Були також наявні окремі ерозивно-кірочкові елементи.

Вульгарна ектима проявлялась окремими глибокими пустулами, не пов'язаними з фолікулярним апаратом. Деякі елементи трансформувались у виразки, які мали округлу або овальну форму та інфільтровані краї, що підвищувалися над поверхнею шкіри. Їхнє дно вистилало м'які грануляції і воно нерідко, частково було вкрите слизово-гнійним виділенням. Деякі виразки кровоточили.

Хронічній виразковій піодермії було притаманно формування значних за розмірами виразок (до 5-7см), що мали неправильні контури, щільні обривисті або підриті краї, нерівне, вкрите некротично-гнійними масами дно. Навколо виразок відмічались інфільтративний валік і еритема синюшно-червоного кольору.

Обговорення результатів. Піодермії – найчастіші захворювання в дерматологічній практиці [7]. Численні фактори (бідність, порушене харчування, скупчення, недостатня гігієна тощо) обумовлюють виникнення їх у

країнах низького економічного розвитку. Мають також значення окремі чинники довкілля [8].

Більшість епідеміологічних досліджень свідчать про частіший розвиток цієї патології серед осіб чоловічої статі [9], подібно до отриманих нами результатів.

Слід зауважити значне поширення коморбідної патології серед пацієнтів із піодерміями, що, ймовірно, обумовлює порушення загального та місцевого імунітету.

Висновки. Клінічними особливостями піодермії є значне поширення серед осіб чоловічої статі, часте ураження кількох анатомічних ділянок, схильність до хронізації процесу та наявність патології внутрішніх органів.

Література:

1. Kutasevich YaV, Oleynik NA. Antibakterialnaya terapiya v lechenii gnoynichkovykh zabolevaniy kozhi. Ukr Zhurnal Dermatologii, venerologii, Kosmetologii. 2011;4:67-69. (in Russian)
2. Zapolski MYe, Lebedyuk MN, Prokofyeva NB et al. Differencialno-diagnosticheskiye I klinicheskiye osobnosti gangrenoznoy piodemii. Ukr Zhurnal Dermatologii, venerologii, Kosmetologii. 2016;4: 82-88. (in Russian)
3. Roschenyuk LV, Vladyka AS, Voroncov VM . et al. Dematozy u bolnykh s chronicheskoy pochechnoy nedosttochnosti v usloviyah primeneniya metodov dializnoy zamestitelnoy terapii. Ukr Zhurnal Dermatologii, venerologii, Kosmetologii. 2014;3(54):130-133. (in Russian)
4. Kurtzman D, Vlengels RA, Callen J. Approach to and Management of the Neutrophic Dermatoses Curr. Dermatol.Rep. 2016;1:18-29.
5. Skov L, Baadsgaard O. The potential role of Staphylococcus anrens superantigens in atopic eczema. J. Dermatol. Venereol. 2006; 17: 255-258.
6. Denysenko OI. Zastosuvannya kremu Tryakutan v kompleksnomu likuvanni alerodermatoziv, uskladnennyh bakterialnoyu infekciyeu. Ukr Zhurnal Dermatologii, venerologii, Kosmetologii. 2007;3(26):50-52. (in Ukrainian)
7. Singh ThN, Devi KhS, Singh Ng B. Bacteriological study of pyoderma in RIMS hospital. Journal of Medical Society. 2005;19:109–112.
8. Arora B, Ranjan KP, Arora DR. Prevalence of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in post operative wound infections in a referral hospital in Haryana, India. Infect. Dis. Antimicrob. Agents. 2008;25:123–127.
9. Gandhi S, Ojha AK, Ranjan KP. Clinical and Bacteriological Aspects of Pyoderma. North American Journal of Medical Sciences. 2012;4(10):492-495.

УДК 616.5-002.33+ 616.5-078

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПИОДЕРМИЙ

Альаркан Мохаммад Ахмад

Ужгородський національний університет, кафедра шкірних та венеричних хвороб, м. Ужгород, Україна, e-mail: arqancom@yahoo.com

Резюме. Пиодермии (гнойничковые заболевания кожи) остаются актуальной проблемой современной дерматологии. Цель исследования – изучение особенностей клинического течения пиодермий. Обследовано 111 больных пиодермиями (69 мужчин и 42 женщины) возрастом 16-64 года. Среди обследованных больных доминировали лица физического труда, профессиональная деятельность которых связана с неблагоприятными факторами. Сопутствующую патологию диагностировано у 67,6% пациентов. Среди разновидностей пиодермий доминировали поверхностные фолликулиты (25,2%).

Острое и подострое течения заболевания констатировано в 26,1% больных, а хроническое и хроническо-рецидивирующее – у 73,9% случаях.

Выводы. Клиническими особенностями пиодермий есть широкое распространение среди лиц мужского пола, частое поражение нескольких анатомических зон, частая хронизация процесса, наличие патологии внутренних органов.

Ключевые слова: пиодермии, клиника, распространенность.

UDC 616.5-002.33+ 616.5-078

CLINICAL FEATURES OF PYODERMIA COURSE

Alarqan Mohammad Ahmad

Uzhgorod National University, Department of Skin and Venereal Diseases, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: arqancom@yahoo.com

Abstract. Cutaneous bacterial infection is divided into primary and secondary type. Primary infections have a characteristic morphology and course, caused by a single organism, and arise in normal skin. Primary infections are most frequently incited by coagulase positive Staphylococci or

beta-haemolytic streptococci. They are also the most common invaders in secondary infection.

Pyodermia is one of the most common clinical conditions encountered in dermatological practice. Primary pyodermias are impetigo, folliculitis, furuncle, carbuncle, ecthyma, erythrasma, and sycosis barbae. Secondary pyodermias constitute tropic ulcer, infected pemphigus, infected contact dermatitis, infected scabies, and various other dermatoses infected with organisms. Various factors like poverty, malnutrition, overcrowding, and poor hygiene have been stated to be responsible for its higher incidence in the lower socio-economic class. Climatic conditions also play a major role.

Changing trends are being noted in the etiological aspects of primary pyodermia, and the problem of emergence of drug resistance strains is an even increasing one. Most common organism usually isolated in pyoderma is *Staphylococcus aureus*, which may be either methicillin-sensitive (MSSA) or methicillin-resistant (MRSA). MRSA is an important health care associated pathogen. Many of these isolates are becoming multidrug resistant. All β -lactams including carbapenams and high-end cephalosporins, piperacillin, tazobactam etc. are ineffective against MRSA. Knowledge of prevalence of MRSA and their current anti-microbial profile becomes necessary in the selection of appropriate empirical treatment of these infections.

Pyodermia has become a significant cause of skin infections. When the natural defense system of the body breaks down due to trauma, after invasive procedures, or chemotherapy, the normally benign bacteria can cause infection.

The aim of our study was evaluation of clinical features of pyodermia course.

One hundred and eleven patients with pyodermia were observed in this study. We used all clinical and laboratory tests for recognition of pyodermia.

Among all observed patients were 69 males and 42 females, aged 16-64 years. More often pyodermia was diagnosed in physical profession persons. In 67.6% patients the comorbid conditions (inner organs pathology) were diagnosed.

Among all types pyodermias the most often were superficial folliculitis. Acute and subacute course of this disease was established in 25.1% cases, chronic and recidives – in 73.9% cases.

Conclusions. The clinical features of pyodermia course include high prevalence among males, frequent involving into pathological process different anatomical zones, high level of its chronization, inner organs co-morbidity.

Key words: pyodermia, diagnosis, prevalence.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2018 р.

Медична реабілітація:

УДК 615.82+616.988.23

ЛОГОПЕДИЧНИЙ МАСАЖ У ДІТЕЙ ІЗ ОСОБЛИВИМИ ПОТРЕБАМИ

Чурпій І.К., Фіщич М. В.

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: marianafitsych@ukr.net*

Резюме. Порушення або відсутність мови у дітей-логопатів з особливими потребами є однією з актуальних проблем у загальній реабілітації. Мова – це одна із найважливіших форм передачі інформації. Незалежно від особливостей дитини, спілкування з нею найбільше допомагає у побутовій, психолого-педагогічній та медичній корекції. При цьому за наявності мови дитину легше навчити елементів самообслуговування. У статті розкрито техніку виконання мануального логопедичного масажу. На сьогоднішній день існує дуже багато видів логопедичного масажу, але, як показує практика, при роботі з дітьми з особливими потребами, найефективнішим є мануальний логопедичний масаж. Саме цей вид логопедичного масажу дозволяє швидко і оперативно простимулювати певні мовотворні органи.

Ключові слова. Діти з особливими потребами, логопедичний масаж, мовотворні органи, язик.

Вступ. Діти з особливими потребами – це діти, які мають фізичні та психічні розлади. Ці розлади виникають внаслідок:

- перенесених мамою інфекцій під час вагітності;
- вроджених патологій;
- спадковості;
- пологової травми;
- травми в процесі життя (фізичної або психологічної).

Усі ці фактори призводять до порушення або відсутності мови у дітей з особливими потребами. Порушення або відсутність мови – це тяжке порушення, оскільки мова має велике значення при передачі та отриманні інформації. При наявності мови у дітей – логопатів з особливими потребами їх легше навчити елементів самообслуговування, провести психолого-педагогічну та дефектологічну корекцію, а також зробити об'єктивний медичний огляд основного та супутніх захворювань.

Стимуляція м'язів обличчя та ротової порожнини за допомогою мануального логопедичного масажу у дітей з особливими пот-

ребами допомагає їм покращити смоктальну та жувальну функції ротової порожнини. Це полегшить щоденний догляд за дитиною та залучить в роботу зуби, що попередить ряд зубних хвороб. Водночас це покращить роботу шлунково-кишкового тракту на механічному та нейрон-секреторному рівнях.

Сама дитина, володіючи вмінням говорити, може елементарно висловлювати свої потреби та емоції. Мова у таких ситуаціях також допомагає взаємодіяти з дітьми з особливими потребами у навчально-реабілітаційних центрах та в загальноосвітніх закладах по типу інклюзії.

На основі деяких обстежень дітей з неврологічним або психіатричним порушенням, ми спостерігаємо порушення функцій скелетних м'язів, які проявляються від м'язової дистонії до парезу, в тому числі і язика, як м'язового органу. Якщо розглянути внутрішні органи мовотворення, то усі ці органи мовотворення складаються з гладкої мускулатури, тоді як язик є скелетним м'язом [9].

Така дисфункція мови найчастіше зустрічається при дитячому церебральному паралічі, гідроцефалії, стані після шунтування, м'язовій дистонії при аутизмі та гіперактивності, перенесеному енцефаліті та менінгіті [1], Синдромі Дауна, а також після перенесеного інсульту у різних вікових категоріях. Як відомо, язик виконує функцію мембрани, яка робить нашу мову чіткою і зрозумілою [3].

У таких ситуаціях слід застосувати логопедичний масаж як засіб фізичної реабілітації.

Логопедичний масаж – це сукупність прийомів механічної та рефлексорної дії на мовленнєвий апарат з метою досягнення лікувального та корекційного ефектів [8].

Перед проведенням логопедичного масажу необхідно провести діагностику м'язів обличчя та язика [6]. Вона включає в себе збір анамнезу, який базується на опитуванні того дорослого, хто присутній з дитиною. Наступним етапом є спостереження за дитиною в кабінеті. Тут слід узяти до уваги психо-

емоційний стан дитини і на цьому етапі потрібно налагодити контакт спеціаліста з дитиною з особливими потребами [7]. Далі важливим кроком у діагностиці дитини є візуальне порівняння обох частин обличчя. У деяких випадках спостерігається асиметрія двох частин обличчя, а саме кутів рота, піднімання та опускання брів, а також вимушена міміка дитини.

Після того, як налагоджений контакт з дитиною і зібрано анамнез про неї, слід переходити до обстеження самого язика. Для цього необхідно надіти на ведучу руку спеціаліста гумову рукавицю і акуратно пропальпувати язик і під'язикову ділянку. Язик, як і м'язи обличчя, може знаходитись в різному патологічному тонусі. М'язовий тонус буває трьох видів: гіпотонус, гіпертонус та дистонічний тонус [2].

На основі отриманих даних про стан деяких мовотворних органів, потрібно скласти реабілітаційну програму щодо проведення мануального логопедичного масажу [8]. Відповідно до м'язового тонусу і визначається інтенсивність та темп проведення масажних прийомів [4].

Мануальний логопедичний масаж проводиться згідно з масажними лініями чотирима прийомами класичного масажу: погладжування, розтирання, розминання та вібрація [1]. Погладжування – це масажний прийом, під час якого рука реабілітолога ковзає по шкірі масованого, не утворюючи шкірної складки [3].

Погладжування виконується максимально розслабленою кистю, при цьому чотири пальці зведені до купи, а великий відведений. Погладжування виконується спокійно, ритмічно, легко. Це поверхневий прийом. Під час цього прийому рука реабілітолога зникає до масованої ділянки пацієнта.

Різновиди погладжування: охоплююче, площинне.

1. За напрямком: прямолінійне, зигзагоподібне, спіралеподібне, колове.

2. Неперервне, переривчасте.

3. За способом виконання: однією, двома руками, поперемінне, комбіноване (одна рука робить один прийом, інша – інший).

Розминання – це прийом, під час якого рука реабілітолога утворює тканинну складку на масованій ділянці [5].

Різновиди розминання.

1. За напрямком: прямолінійне, поперечне, спіралеподібне, зигзагоподібне, колоподібне.

2. Відносно поверхні масажу: площинне, охоплююче.

3. За глибиною: поверневе, глибоке.

Вторинні прийоми розминання:

1) Граблеподібне (напівзігнути пальцями).

2) Гребенеподібне;

3) Щипцеподібне;

Вібрація – це один із основних прийомів масажу, під час якого на масовану ділянку пацієнта передаються коливальні рухи від рук реабілітолога [4].

Різновиди вібрації:

1. Неперервна.

2. Переривчаста.

3. Поверхнева.

4. «Пальцевий душ».

Логопедичний масаж поділяється на зовнішній та внутрішній. Зовнішній мануальний логопедичний масаж проводиться на поверхні обличчя, а внутрішній – у ротовій порожнині [5].

Для проведення мануального логопедичного масажу дитина приймає зручне для неї положення, зокрема: сидячи на стільці, поклавши голову на спинку крісла або лежачи на масажному столі [6]. Рухи спеціаліста повинні вправно і впевнено виконувати певні маніпуляції, не викликаючи болісних відчуттів.

Внутрішній логопедичний масаж охоплює зону язика. Для цього масажу слід надіти на ведучу руку гумову рукавицю та взяти марлеву серветку [7]. Масажні лінії при цьому зберігаються в такій послідовності:

1. Тіло язика.

2. Корпус язика.

3. Під'язикова вуздечка.

Щодо прийомів, то вони зберігаються в тій послідовності, що й зовнішній логопедичний масаж [8]. Положення дитини при внутрішньому логопедичному масажі має бути тільки сидяче. Це, насамперед, безпечно положення тому, що у кожного чутливість до блювотного рефлексу різна. А потрапляння блювотних мас в ротову порожнину може спричинити аспірацію.

Мануальний логопедичний масаж має такі дії: механічну (обумовлена механічним зміщенням тканин масованої ділянки, яка покращує окисно-відновні процеси та тургор шкіри в масованій зоні), нервово-рефлекторну (обумовлена стимуляцією нервових закінчень масованої ділянки по рефлекторній дузі) та гуморальну (здійснюється через виділення БАР, які виділяються в кров під час масажу) [4]. Мануальний логопедичний масаж, як і всі види масажу, має покази та протипокази. Протипокази щодо проведення логопедичного масажу: стоматит, недавнє хірургічне втручання в ротовій порожнині та на обличчі, інфекції ротової порожнини. Показами щодо проведення мануального логопедичного масажу є порушення або відсутність мови різної етіології в будь-якому віці.

Щодо поведінки дітей з особливими потребами при проведенні логопедичного масажу не виникає труднощів. Особливі дітки-

логопати, маючи сенсорний “голод”, не чинять опору від час цієї маніпуляції. Вона навпаки розвантажує їхню психо-емоційну сферу, яка формується індивідуально у кожної дитини залежно від виду, форми та ступеня тяжкості перебігу патології.

Упродовж десяти місяців нами було обстежено 36 дітей з різними особливими потребами, які спричинили повну відсутність мови. У них всіх спостерігався порушений м'язовий тонус обличчя та язика. Усім цим дітям було проведено мануальний логопедичний масаж, який у 32 із 36 дітей дав позитивну динаміку у відновленні мови. У дітей, які не відновили мову за цей період, діагностували певні спадкові хвороби, ускладненням яких і є відсутність мови.

Тривалість мануального логопедичного масажу становить 15 хв. 12 хв займає зовнішній мануальний логопедичний масаж, 3 хв – внутрішній мануальний логопедичний масаж. Мануальний логопедичний масаж проводиться курсом 10 масажів кожен день. Далі можна практикувати проведення мануального логопедичного масажу 2-3 рази в тиждень до отримання позитивного результату.

Висновок. На основі проведеного аналізу наукової літератури та власних практичних надбань, можна зробити висновок, що мануальний логопедичний масаж сприяє відновленню мови при будь-якому ураженні та в будь-якому віковому періоді. Чим швидше провести загальну реабілітаційну корекцію з дітьми з особливими потребами, тим скоріший і кращий буде результат. Досвід проведення логопедичних масажів свідчить про те, що віковим показом до цієї маніпуляції є вік дитини від 3 років. Але на основі сучасних методів обстеження та новітніх методик психолого-педагогічної роботи з дітьми із особливими потребами вік визначається відносно прояву патології, тобто приблизно від 1,5 до 2 років. Чим швидше розпочати відновлення втрачених функцій, в тому числі і мови, тим швидший і кращий буде результат.

Література:

1. Архипова Е.Ф. Коррекционная работа с детьми с церебральным параличом. Доречевой период. Кн. для логопеда. – М.: Просвещение, 1989. – 14 с.;
2. Гревцева Е. В. Логопедический массаж. Гревцева Е. В. Логопедический тренинг / Е. В. Гревцева. – СПб : СпецЛит, 2002. – 8 с.
3. Дедюхина Г. В. Логопедический массаж и лечебная физкультура с детьми 3-5 лет, страдающими детским церебральным параличом / Г. В. Дедюхина, Т. А. Яньшина, Л. Д. Могучая : [учеб.-практ. пособие для логопедов и мед.

работников]. – М. : „ГНОМ и Д”, 2000. – 32 с. – („В помощь логопеду”).

4. Дьякова Е. А. Логопедический массаж. – Учебное пособие. – 2005. – 6, 14, 27, 30 с.

5. Логопедія. Підручник. За ред. М.К. Шеремет. – К.: Видавничий Дім «Слово», 2010. – 43 с.

6. Логопсихологія : навч. посіб. / С.Ю. Конопляста, Т.В. Сак ; за ред. М.К. Шеремет. – К.: Знання, 2010. – 17 с.

7. Мухін В. М. Фізична реабілітація: підручник / В.М. Мухін. – 3-тє вид., перероблене та доповнене. – К.: Олімпійська література, 2009. – 54с

8. Рібцун Ю. В. Професійний довідник учителя-логопеда дошкільного навчального закладу / Ю. В. Рібцун. – Х. : Вид. група „Основа”, 2013. – 7 с. – (Серія „Професійний довідник”).

9. Свиридов О. І. Анатомія людини / О. І. Свиридов. – К.: Вища школа, 2001. – 192, 306.

УДК 615.82+616.988.23

ЛОГОПЕДИЧЕСКИЙ МАССАЖ У ДЕТЕЙ С ОСОБЕННЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ

Чурпий И.К., Фицыч М. В.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск
ORCID ID: 0000-0003-1735-9418
e-mail: marianafitsych@ukr.net*

Резюме. Нарушение или отсутствие речи у детей – логопатов с особенными потребностями является одной из актуальных проблем в общей реабилитации. Речь – это одна из самых важных форм передачи информации.

Независимо от особенностей детей, общение с ними больше всего помогает в бытовой, психолого-педагогической и медицинской коррекции. При наличии речи особенных детей легче всего научить элементов самообслуживания. В статье раскрыто технику мануального логопедического массажа у детей с особенными потребностями. На сегодняшний день существует очень много видов логопедического массажа, но, как показала практика, наиболее эффективным в работе с детьми с особенными потребностями является мануальный логопедический массаж. Именно этот вид позволяет быстро и оперативно простимулировать внешние речевые органы.

Ключевые слова: дети с особенными потребностями, логопедический массаж, речевые органы, язык.

UDC 615.82+616.988.23

SPEECH THERAPY MASSAGE FOR CHILDREN WITH SPECIAL NEEDS

I.K. Churpiy, M.V. Fitsych

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: marianafitsych@ukr.net

Abstract. Speech disorders or alalia in special needs children with logopathy are among the topical issues in general rehabilitation. Speech is one of the most important forms of communication.

Regardless of the child's peculiarities, communication is the most effective way to promote home, psychological, pedagogical and medical correction. In addition, it is easier to teach the child the elements of self-care skills with the help of speech. This article covers the technique of manual logopedic massage in special needs children. Currently, there are many types of logopedic massage, but the practice shows that manual logopedic massage is the most effective for special needs children. This particular type of logopedic massage allows quick and prompt stimulation of certain vocal organs.

Certain problems, which occur in special needs children due to some pathology, lead to disorders with speech apparatus. These disorders result in sensory auto stimulation. For example, autistic child may lick some things, or his/her own hands, aggressively bite others, repeat certain stereotypical movements, and the like. And with infantile cerebral palsy, it is difficult for a child to keep saliva in the oral cavity because of weakened chewing muscles.

In these cases manual logopedic massage helps to stimulate speech, smooth muscle tone of both chewing and facial muscles, and relieve the child's sensory tension. At the same time, stimulation of facial and oral muscles with the help of manual logopedic massage in children with special needs helps to improve sucking and chewing functions of the oral cavity. This will facilitate the child's daily care and bring the teeth to work, which prevents a wide range of dental diseases. At the same time, it will improve the functioning of gastrointestinal tract on the mechanical and neuro-secretory levels.

Based on some inspection of children with neurological or psychiatric disorders, we have observed some dysfunctions of skeletal muscles that manifest themselves from muscular dystonia to paresis, involving also the tongue, as a muscular organ. Speaking about the internal organs of speech production they are all composed of smooth muscles, while the tongue is a skeletal muscle.

This speech dysfunction most commonly occurs in infantile cerebral palsy, hydrocephaly, after shunt surgery, muscular dystonia in autism and hyperactivity, past history of encephalitis and meningitis, Down's syndrome, and post-stroke conditions in different age groups.

It is a well-known fact that the tongue acts as a membrane making our speech clear and understandable.

In this case logopedic massage should be used as a means of physical rehabilitation.

Logopedic massage is a combination of techniques of mechanical and reflex action on organs of speech in order to achieve therapeutic and corrective effects. Manual logopedic massage has the following effects: mechanical (due to mechanical displacement of tissues in massaged area that improves oxidative restorative processes and skin turgor in massaged area), neuro-reflexory (due to stimulation of the nerve endings in massaged area along the reflex arch) and humoral (which is carried out with the help of biologically active substances released into the blood during massage). Logopedic massage may be divided into external and internal. External logopedic massage is performed on the surface of the face, and internal one – in the oral cavity. Manual logopedic massage is performed on the basis of four main techniques of classical massage. They are: stroking, rubbing, kneading and vibration. This allows not only to stimulate the speech function, but also to improve blood and lymph flow in this area, to improve the state of subcutaneous fat and skin respiration, as well as to relieve psycho-emotional stress in children with special needs.

Conclusions. Contraindications for logopedic massage include stomatitis, recent surgical interventions in the oral cavity and on the face and mouth infections. Indications for manual logopedic massage are speech disorders or alalia of various etiology at any age. Massage correction of speech should be performed as soon as possible, as restoring of language skills at early stages will help to reduce primary and prevent secondary defects. For example, if the child begins to use sign language while communicating with family members and specialists, then in the subsequent correction stage, even if the language skills are present, the child will continue to use sign language at an association reflex level. Manual logopedic massage as a means of physical rehabilitation is aimed at stimulation of speech and helps to set the coordinated team-work of various specialists, namely speech therapists, psychiatrists, speech pathologists, rehabilitation therapists, psychologists and neurologists.

Key words: children with special needs, speech therapist massage, organs of speech, tongue.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2018 р

Медицина освіта:

УДК 614.23: 617

МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ В УМОВАХ ІННОВАЦІЙНОГО НАВЧАЛЬНО-ІНФОРМАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ

Саволук С.І., Ходос В.А., Балацький Р.О.

Кафедра хірургії та судинної хірургії (завідувач кафедри – доц. Саволук С.І.), Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, e-mail: savoluk@meta.ua

Резюме. Аналізуються існуючі методологічні та технічні можливості для якісної трансформації та адаптації традиційних навчальних засобів сучасними інформаційно-комунікаційними методами в прогресивні креативні освітні технології, що дозволяють підвищити ефективність та результативність медичної освіти згідно з вимогами та запитами сучасності та суспільства.

Ключові слова: навчальні методи, технології комунікації, інформаційний простір.

Вступ. Сьогодні надзвичайно важливим є вміння викладача медичного ВНЗ раціонально поєднувати класичні традиції навчання з сучасними освітніми технологіями, включаючи можливості та вимоги Болонської системи щодо трансферу знань, академічної мобільності, Internet-, GRID-, TED-технології, контролюючі та тренінгові електронні програми, започаткування багатовекторності педагогічної основи [Кадемія М.Ю., Шахіна І.Ю., 2011]. Актуальним є об'єднання різних методів та стилів навчання залежно від підготовки лікаря-інтерна та компетентності фахового викладача, що істотно змінює його роль. Він стає консультантом з постійним підвищенням власної творчої активності та кваліфікації щодо впровадження нововведень, інновацій та технологічних можливостей, арсенал та перелік яких постійно розширюється [Мірохіна Т.В. та інші, 2013].

Зростаюче усвідомлення потреби нового бачення застосування інформаційно-комунікаційних технологій для навчання вимагає врахування сучасних вимог та майбутніх тенденцій і трендів щодо практичних навичок і вмінь, професійної компетентності фахівців, в тому числі в умовах симуляційної медицини, можливості якої із розвитком інтерактивного та віртуального простору постійно вдосконалюється [О.П. Мінцер, Д.В. Ватліцов, 2016]. Традиційні методи навчання (лекційний курс,

семінарські заняття з розбором теми, проведення практичних занять з розбором тематичних хворих та їх історій хвороб, клінічний обхід та планові огляди хворих в профільних відділеннях, ургентне чергування, робота в перев'язочній – чистій, гнійній, робота в кабінетах функціональної діагностики, розбір лікарських призначень та маніпуляцій, присутність на операції та коментування її етапів, асистенція, самостійне виконання окремих етапів та втручань, перегляд та розбір архіву фотоматеріалів та відеофільмів, рентгенограм, адаптація наявних світових консенсусів та Guideline тощо) повинні активно поєднуватися з використанням сучасних технологій: мультимедійних систем навчання, комп'ютерних програм, дистанційного навчання, використання електронних підручників, віртуальних бібліотек, електронних журналів профільних асоціацій, каталогів презентацій, доповідей головних спеціалістів, відеотеки показових операцій, майстер-класів тощо [Марценюк В.П. та інші, 2015].

Мета: оцінка наявних можливостей щодо раціональної організації, планування, контролю та підвищення ефективності самостійної роботи на додипломному та післядипломному рівнях в сучасних умовах інноваційно-креативного освітньо-інформаційного навчального простору.

Матеріали та методи. Розвиток інформаційних технологій дозволяє розробляти моделі віртуальних середовищ для підготовки спеціалістів шляхом побудови структурованої навчальної мережі для забезпечення підтримки, інтеграції та зростання ефективності навчальних процесів, студентської та викладацької наукової діяльності та презентації досягнень в зовнішніх мережах (депозитарій з відкритими доступами в реальних часових режимах).

Створення освітнього порталу та впровадження електронного контенту формує умови для розвитку інноваційного освітнього середовища з використанням спеціалізованого комплексу програмно-апаратних засобів і впровадження в практику дистанційної форми навчання та контролю її ефективності в процесі покрокового виконання запланованих завдань. І в цьому контексті домінуючого значення набувають електронні засоби навчання, впровадження яких починається з роботи на комп'ютерах в аудиторії і закінчується розгалуженою системою дистанційного навчання в online- режимах шляхом підтримки віддаленого доступу.

Кожен фахівець для реалізації певного поставленого перед ним завдання, змодельованої ситуації, програми чи практичного тренінгу повинен мати такий простір для навчання, в якому доступний весь необхідний для роботи матеріал у будь-який момент часу (online режим), що можливо в віртуальному інформаційному просторі та середовищі (Surginet, інституційний репозитарій) шляхом раціонального використання сучасних можливостей GRID-технологій. Це дозволяє користувачу (студенту, інтерну, курсанту, магістранту, аспіранту, клінічному ординатору, викладачу) постійно рухатись цілеспрямовано вперед розділами навчальної програми, не втрачаючи набутих раніше знань, навиків та вмінь, не зосереджуючись виключно на відтворенні засвоєного матеріалу, реалізуючи принцип індивідуалізації, що передбачає можливість персональної роботи на основі вихідного рівня здібностей, набутих вмінь та навичок.

Результати та їх обговорення. Академічна база знань формується на основі сукупних знань викладацького складу з презентацією в вигляді електронних носіїв – підручники, монографії, дистанційні курси очного та заочного навчання, методичного забезпечення лекцій, семінарів, практичних та лабораторних занять, позааудиторної самостійної підготовки, електронної бази програмної та додаткової літератури, рефератів, збірників матеріалів науково-практичних конференцій з коментарями та їх дискусійним обговоренням, протоколів та стандартів за спеціальністю, постійно обновлюваними базами тестових завдань для ліцензійного та практично-орієнтованого іспитів (електронна тренінгова online тест-система ILIAS - <http://lms.inmeds.com.ua/>), які й створюють інформаційну складову мережі поряд із потужним бібліотечним ресурсним фондом (<http://lib.inmeds.com.ua:8080/>), що включає електронний репозитарій наукових праць співробітників та науковців інших закладів, бібліотеку наукової літератури, електронний ката-

лог видань (<http://pub.inmeds.com.ua/>) та інтернет-посилань (<http://nmapo.edu.ua/images/Nauka/InstRepozitInstrukc.pdf>).

Простий та зручний, швидкий і захищений доступ користувачів після реєстрації в мережі для постійного контролю статистики відвідування, стіна відгуків та пропозицій для системного оновлення баз даних та налаштування інтерфейсів користувачів, віддалений доступ до ресурсів без прив'язки робочого місця, командне продовження раніше розпочатої та збереженої роботи на власному захищеному акаунті – головні переваги ресурсної бази та принципів інтенсифікації навчання, коли є різні варіанти презентації матеріалу на основі інтерактивних методів.

Для викладацького складу – проекція системи персональних кабінетів для підготовки лекційних курсів, практичних та лабораторних занять, семінарів, підсумкових заліків, списків основної та допоміжної програмної літератури з гіперпосиланням та переліком тем для самопідготовки та написання рефератів, власної електронної бази першоджерел, відеоматеріалів, збірників матеріалів наукових конференцій із власними коментарями та зауваженнями, самопублікації власних наукових матеріалів в електронному репозитарії, користування засобами обліку знань (модулі, відомості, журнали побіжних оцінок та перездачі), ведення викладацької документації (планування роботи, контроль її виконання), створення віртуальної дошки пошани при поєднанні навчального процесу з дослідницьким.

Для студентів – це реалізація принципу диференціації, оскільки є можливість вибору необхідних варіантів навчальних завдань залежно від складності, кількості, послідовності відповідно до вихідного рівня знань та вмінь: проекція індивідуальної навчальної картки для контролю за навчанням та успішністю, компонування методичних та навчальних матеріалів, баз тестів з дисципліни та іспиту, об'єднання в віртуальні групи в межах роботи студентських наукових товариств, вплив на їх ефективну роботу, дискусії щодо програм їх роботи та розробок власних наукових проектів. Можливості створення віртуальних команд для виконання поставлених функціональних задач, віртуальні наукові дискусійні групи, форуми, інтернет-конференції в режимах реального часу, що створить передумови для активізації сумісної дослідницької діяльності викладачів та студентів і побіжного контролю за її виконанням. Зменшення часових термінів навчальної підготовки та зростання показників її успішності з врахуванням попередньої систематизації матеріалу, вже знайдених джерел осно-

вної та допоміжної літератури, викладених відеоматеріалів із зауваженнями та коментарями профільних фахівців.

Із метою створення умов для підвищення якості навчально-методичної та науково-педагогічної діяльності та подальшого професійного зростання співробітників і всіх категорій осіб, що навчаються, має бути забезпечений вільний доступ до мережі Internet, до міжнародних бібліографічних баз повнотекстових наукових публікацій медико-біологічного профілю (Medline, EMBASE, CINAHL, PASCAL, BOISIS, PubMed, Clinical-Trials.gov, Scopus, BioMedCentral, Pro Quest, Кокрейнівський центральний реєстр контрольованих досліджень тощо), через бібліотеки OvidSP, <http://surgerycom.net/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, <https://www.med.unc.edu/snma/med-library>, ORSID, <http://www.programmemed.eu/en/library/search-deliverables.html>, <https://undmedlibrary.org/>, <http://medlibrary.org/>, набуття навиків роботи в наукометричних інформаційних системах Science Index, Google Scholar, Index Copernicus, PИИЦ.

Перспективним при вивченні хірургічних дисциплін є створення електронних підручників, зміст яких складається з текстової програми, ситуаційних задач і тестів, що дозволяє самостійно контролювати опанування навчальним матеріалом. Компактність та зручність використання на жорстких дисках полегшує пошук необхідної інформації за ключовими словами та є довідковим матеріалом. Електронні видання формуються у вигляді логічно зв'язаних інформаційних блоків, які у формі алгоритму відображають різні методи обстеження, етапи операції та індивідуалізацію лікувального процесу.

Впровадження мультимедійного супроводу лекційного курсу дозволяє програмно поєднувати текстове та візуальне зображення (фотознімки, діаграми, графіки, малюнки з комп'ютерною анімацією). Тому лекційний матеріал здобуває візуальну динамічність, переконливість та емоційність, що реалізує наочну інтерпретацію понять, процесів, законів, об'єктів за допомогою їх знакових моделей.

Висновки. Обладнання модернізованих лекційних аудиторій аудіосистемами та відеосистемами, IP-камерами з дистанційним керуванням, мультимедійними комплексами, стаціонарними та мобільними мікрофонами, підключення до мережі Інтернет, інтерактивних панелей викладача, сенсорних керуючих пристроїв дозволить реалізувати інноваційні методики телепатичної та дистанційної освіти на основі телемедичних телекомунікаційних систем, дозволить успішно доповнити тради-

ційні форми навчального процесу та забезпечити підвищення якості, зручності та престижності навчання.

Перспективи подальших досліджень. Потребують подальшого розвитку технічні можливості для здійснення контакту в режимі on-line під час лекцій та практичних занять з будь-яким навчальним закладом країни та світу, участі в міжнародних конференціях чи симпозіумах, спостереження за ходом операцій у відомих закордонних клініках.

Література:

1. Інформаційні технології в навчально-виховному процесі : бібліографічний покажчик / уклад.: Т. В. Мірохіна, Т. М. Баланюк ; відп. за вип. В. С. Білоус. – Вінниця, 2013. – 92 с.
2. Марценюк В.П., Андрущак І.Є., Кучвара О.М. UML-моделювання системи прийняття рішень в медичних наукових дослідженнях // Медична інформатика та інженерія. – 2015. – № 2. – С. 27 – 34.
3. Еволюція узагальнення, оброблення та передавання знань у медицині та біології / О. П. Мінцер, Д. В. Ватліцов // Медична інформатика та інженерія. – 2016. – № 1. – С. 12-14.
4. Кадемія М.Ю., Шахіна І.Ю. Інформаційно-комунікаційні технології в навчальному процесі : Навчальний посібник / Кадемія М.Ю., Шахіна І.Ю. / – Вінниця, ТОВ «Планер». - 2011. – 220 с.

УДК 614.23: 617

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ИННОВАЦИОННОГО УЧЕБНО-ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА

Саволук С.И., Ходос В.А.,
Балацкий Р.О.

*Кафедра хирургии и сосудистой хирургии (зав. каф. – доц. Саволук С.И.), Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗО Украины, г. Киев, Украина
ORCID ID: 0000-0001-5406-8228,
e-mail: savoluk@meta.ua*

Резюме. анализируются существующие в современных условиях методологические и технические возможности для качественной трансформации и адаптации традиционных обучающих средств информационно-

коммуникационными методами в прогрессивные креативные технологии образования, что позволит повысить эффективность и результативность медицинского образования в соответствии с требованиями и запросами современности и общества.

Ключевые слова: методы обучения, технологии коммуникации, информационное пространство.

UDC 614.23: 617

METHODOLOGICAL BASIS OF SELF-TRAINING ORGANISATION IN TERMS OF INNOVATIVE EDUCATION AND INFORMATION ENVIRONMENT

S.I. Savoliuk, V.A. Chodos, R.O. Balatsky

Chair of surgery and vascular surgery of P.L. Shupyk National Academy of Postgraduate Education (head of the department – S.I. Savoliuk), Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, e-mail: savoluk@meta.ua

Abstract. The growing awareness of the need for a new approach to the use of information and communication technologies for training needs taking into account modern requirements and future trends concerning practical skills and expertise, professional competence of specialists also in the conditions of simulation medicine, opportunities of which with the development of interactive and virtual space are constantly being improved. Traditional methods of education (lecture course, seminars with topic analysis, practical classes with patient condition analysis, clinical rounds and scheduled examinations of patients in specialized departments, shifts, work in the a dressing room, work in functional diagnostic rooms, analysis of medical prescriptions, attendance to surgeries, review and analysis of the archive of photographic materials, X-rays, adaptation of existing world consensus and guideline, etc.) should be actively combined with the use of modern technologies: multimedia learning systems, distance learning, the use of electronic textbooks, virtual libraries, electronic magazines of professional associations, catalogues of presentations, reports of opinion leaders, video tutorials, master classes, etc.

Objectives: assessment of available opportunities for rational organization, planning, control and efficiency increment of independent work at the pre-graduate and postgraduate levels in the current conditions of innovative and crea-

tive educational and informational learning environment.

Materials and methods. Creation of an educational portal and the introduction of electronic content forms the conditions for the development of an innovative educational environment with the use of a specialized set of software and hardware and the introduction of the distance learning into practice along with the monitoring of its effectiveness in the process of step-by-step implementation of planned tasks. Each specialist must have such a space for training, in which all the necessary material for work is available in online mode, in the virtual information space and environment (Surginet, institutional repository) through the rational use of modern features of GRID technology. This allows the user (student, intern, master, postgraduate student, clinical intern, educator) to move forward constantly without losing the knowledge, skills and abilities previously acquired, not focusing exclusively on reproduction of the material, implementing the principle of individualization, which provides the possibility of personal work on the basis of the initial level of abilities and acquired skills.

Results. In order to create conditions for improving the quality of education as well as methodological and scientific, pedagogical activities for further professional growth of all categories of students, a free access to the Internet network, to international bibliographic databases of full-text scientific publications of the medical-biological profile should be provided. Promising in the study of surgical disciplines is the creation of electronic textbooks, the content of which consists of a text program, situational tasks and tests, which allows to control the mastery of the educational material independently. The introduction of multimedia support for the lecture course allows you to combine text and visual images programmatically (photographs, charts, graphs, drawings with computer animation).

Conclusions. Equipment for modernized lecture rooms with audio and video systems, IP-cameras with remote control, multimedia complexes, fixed and mobile microphones, Internet connection, interactive lecturer panels, touch control devices will allow to implement innovative methods of telepathic and distance education on the basis of telemedicine telecommunication systems providing successful supplementation of the traditional forms of the educational process and ensuring the improvement of quality, convenience and prestige of training.

Key words: teaching methods - communication technology - information environment.

Стаття надійшла до редакції 17.04.2018 р.

УДК 37.091.2

СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ПРИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ПЛАНУВАННІ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Саволук С.І., Лисенко В.М., Крестянов М.Ю.

Кафедра хірургії та судинної хірургії (завідувач кафедри – доц. Саволук С.І.), Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, e-mail: savoluk@meta.ua

Резюме. Практика природничо-наукової підготовки медичних працівників у вищих навчальних закладах свідчить, що використання традиційних дидактичних засобів і методів не забезпечує інтенсивного розвитку пізнавальної діяльності, індивідуальних здібностей та фахових знань студентів. Подолання цих суперечностей можливе за умови використання нових підходів до формування знань студентів. Вирішення проблеми можливе через використання інтерактивних методів навчання, серед яких є метод проектів, метод мозкового штурму, кейс-метод. Впровадження інтерактивних методів у навчальний процес спрямоване на системне формування знань студентів-медиків, які здатні будуть розв'язати завдання в різних сферах практичної професійної діяльності.

Ключові слова: самостійна робота, інтерактивне навчання, метод проектів, метод мозкового штурму, кейс-метод.

Вступ. Розвиток гнучкого клінічного мислення, що передбачає багатобічний аналіз, чітке диференціювання знань, їх мобільність, оперативність, варіабельність забезпечить ефективність професійної діяльності сучасного лікаря. Водночас система професійних лікарських вмінь повинна відрізнятися узагальненістю, вільним володінням стандартами надання медичної допомоги, гнучкістю, легкістю переносу в нові конкретні ситуації та блискавичною реакцією на її зміну та доведення до автоматизму практичних прийомів, в тому числі оперативної техніки [Ступина С.Б., 2009; Вороненко Ю.В. та співавт., 2011].

Вирішення цих проблем не можливе без оптимізації формування адекватної самостійної роботи слухача, оскільки саме вона забезпечує максимальну мотивацію та творче освоєння інформації, що реалізується в процесі заняття у вигляді цільових навчальних завдань, і є основною формою оволодіння навчальним матеріалом. Для реалізації її принципів викладач повинен сформулювати в студента почуття відповідальності за організацію

власного навчання [Ступина С.Б., 2009; Gibbs T. et al., 2011]. Формування цілісної системи самостійного здобуття знань передбачає реалізацію наступних завдань: 1) студенти, слухачі мають навчитися планувати свою діяльність; 2) студентам, слухачам необхідно покращувати техніку читання; 3) вони повинні фіксувати основні моменти інформації; 4) вони мають набути навички скорочення інформації без втрати суті та змісту [Гин А.А., 2005; О. Карбованець та співавт., 2008; Разієвська Ж.В., 2008].

Мета: оптимізація принципів та методів організації самостійної роботи на основі технологій інтерактивного навчання в контексті планування навчального процесу.

Матеріали та методи. В основу роботи покладений аналіз результатів та організації навчальної діяльності кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова по роботі з студентами 4 курсу (модуль № 1 "Абдомінальна хірургія" – розділи: ургентна абдомінальна хірургія, хірургічна гастроентерологія та колопроктологія), 6 курсу (цикл з ургентної абдомінальної хірургії), лікарями-інтернами за спеціальністю "Хірургія" (I, II та III років навчання) в контексті організації та планування самостійної роботи студентів та лікарів-інтернів для забезпечення оптимальних результатів навчального процесу.

Для досягнення поставлених завдань доцільною є оптимізація самостійної роботи шляхом застосування різних видів інтерактивного навчання, принципів теорії ігор та теорії прийняття рішення – метод мозкового штурму, метод проектів, кейс-метод.

Результати дослідження та їх обговорення. Доступним на практиці варіантом організації самостійної роботи і, водночас, її контролю є адаптований для студентів метод мозкового штурму (А. Осборн, 1953) (метод колективного висунення альтернативних напрямків вирішення задачі з систематичною оцінкою та розвитком прихованих можливос-

тей), суть якого полягає у постановці проблеми (підготовчий етап – надання необхідного обсягу інформації) та негайному її вирішенні, що здійснюється в 2 етапи: 1) генерація ідей, можливих варіантів рішення проблеми, розширення спектру можливих та створення нових напрямів вирішення проблемної ситуації (креативний етап): висування ідей нового вирішення проблеми та висування ідей, що розвивають існуючі механізми розв'язання задачі, 2) критичний їх аналіз, оцінка, порівняння та конкретизація (аналітичний етап): а) зрозуміння ідеї, сформульованої на етапі генерації, б) узагальнення ідеї та виявлення принципу, в) класифікація принципів, г) доповнення класифікації, д) оцінка перспективності принципу, е) наповнення принципу конкретним змістом, ж) розвиток отриманої ідеї. При цій технології ключова роль припадає на викладача, який виступає ведучим творчо-пошукового процесу, що забезпечує необхідний обсяг вхідної інформації та вчасно коригує інформаційний потік та етапи прийняття остаточного рішення.

Цей метод доцільно використовувати під час семінарського та практичного заняття для розв'язання складних ситуаційних задач, тематичних блоків тестових завдань, клінічних розборах та обговореннях тематичних хворих для визначення лікувально-діагностичної стратегії та здійснення диференційної діагностики, що активізує навчальний процес та дозволяє додатково оцінити знання студента, можна використовувати в клінічних умовах, біля ліжка тематичного пацієнта для визначення оптимального варіанта діагностично-лікувальної тактики, що зменшує недоліки тестової системи оцінки набутих знань та вмінь, при проведенні тематичних олімпіад та круглих столів, практично-орієнтованих конкурсах.

Іншим варіантом інтерактивного навчання є метод проектів (метод вирішення проблем, Дж. Дьюї, В.Х. Кілпатрік), який доцільно застосувати у випадках, коли студентам задається самостійна робота, що охоплює тематику навчального семестру чи тематичного модуля. Принцип методу полягає в тому, що викладач як координатор процесу чітко окреслює суть та етапи завдання, вказує на джерела інформації, які потрібно опрацювати. На початковому етапі роботи над проектом усі отримують завдання та вимоги до їх виконання. Далі учасники за допомогою викладача самі визначають проміжні завдання, здійснюють пошук шляхів для їх вирішення. Внаслідок доопрацювання студентська група представляє спільний проект на розгляд керівника. Відбувається захист проекту, на якому учасники обговорюють актуальність проблеми, висвітлюють отримані результати та аргументують

висновки. Наслідком виконаної роботи є отримання кожним учасником проекту певної оцінки, яка в наступному переводиться у бали за індивідуальну СРС. Перед виставленням оцінки метод проектів передбачає здійснення самооцінки та колективне оцінювання діяльності кожного учасника. Таке завершення проекту сприяє формуванню толерантності та самокритичності, вмінню вести дискусію, підводити підсумки роботи.

Проектний метод навчання – це сукупність таких способів навчання, при яких студенти за допомогою колективної або індивідуальної діяльності з відбору, розподілу та систематизації матеріалу з певної теми, складають проект в умовах, максимально наближених до практичної діяльності. Метод проектів описує комплекс дій студента щодо використання наявних знань та здобуття нової інформації і методи організації викладачем цих дій, тобто є педагогічною технологією. Метод проектів реалізується за допомогою різних засобів навчання, в тому числі, використовуються сучасні інформаційні технології: комп'ютерні телекомунікації, електронні бази даних, віртуальні бібліотеки, музеї, відео, мультимедійні засоби, аудіо- та відеоконференції, факс, радіозв'язок, тому в наш час, в час нових можливостей для комунікації, метод проектів отримав потужний поштовх до розвитку та впровадження в повсякденний навчальний процес.

За суттю проекти класифікують на дослідницькі, творчі, ігрові, інформаційні, практично-орієнтовані. Дослідницькі проекти – дослідження, що повністю підпорядковані логіці та мають структуру, наближену до наукових досліджень, з використанням сучасних наукових методів (експериментальні та експериментально-клінічні роботи). Творчі проекти – передбачається довільний підхід до оформлення результатів шляхом створення приладів, моделей, фантомів, тренажерних установок. Ігрові проекти – учасники виконують певні ролі, що обумовлені характером та змістом проекту (моделювання клінічних ситуацій та їх опис у різноманітних ситуаційних завданнях як в текстовому, так і цифровому (відеозавдання) варіантах). Інформаційні проекти – збір інформації про об'єкт дослідження з метою аналізу, узагальнення та презентації на широкій загал. Практично-орієнтовані проекти – вирізняються чітко вираженим результатом діяльності студентів.

За кількістю учасників проекти поділяються на індивідуальні, парні, групові. За часом проведення проекти поділяються на короткочасні (1-3 заняття), середньої тривалості (1 тиждень-1 місяць), довготривалі (кілька місяців). За предметно-змістовою ознакою проекти поділяються на: монопроекти (в ме-

жах одного предмета, дисципліни), міжпредметні.

У процесі такої роботи над проектами студенти вчать самостійно мислити, окреслювати розв'язання проблеми, інтегрувати знання різних навчальних предметів, установлювати причинно-наслідкові зв'язки, прогнозувати результати, розвивають фаховий інтерес до дисципліни, стають впевненими, набувають почуття успіху і прогресу на власному рівні, виробляють дослідницькі уміння і навички, фахові здібності, застосовують нові поняття, терміни, формують знання.

Критеріями для написання проекту є: 1) поставлені мета і завдання повинні бути конкретними, простими та реально здійсненими, 2) проект повинен бути актуальним, відображаючи нагальну реальну проблему, 3) необхідно здійснити огляд сучасної наукової літератури з обраної тематики, 4) у проекті мають бути запропоновані шляхи для вирішення поставленого завдання (практичне значення), 5) отримане практичне значення повинно бути значним, але досягатися простими технологічними діями.

Функція викладача: 1) на підготовчому етапі – ініціація ідеї проекту або створення умов для появи цієї ідеї, допомога при первинному плануванні (визначення мети, мотивація до дій, визначення завдань), 2) на етапі реалізації проекту (основний етап) – консультант з окремих питань, надає джерела додаткової інформації, координація дій між окремими групами та учасниками проекту, корекція, контроль, спрямування пошуку, пропозиції, виправлення, 3) на заключному етапі (підсумковий етап) – робота в якості незалежного експерта (контрольно-оцінююча функція), опоненція, обговорення, експертиза результатів, оцінка якості виконання та презентації, окреслення нових, наступних проблем для досліджень; загалом, завдання викладача – створення такої робочої атмосфери, яка б стимулювала розумову, комунікативну та творчу діяльність учасників проекту.

Критерії оцінки проектних робіт: 1) важливість теми проекту, актуальність, теоретична та практична значущість обраної теми, 2) глибина дослідження проекту і повнота розкриття теми, 3) оригінальність запропонованих рішень, 4) самостійність роботи над проектом, 5) якість виконання продукту і розкритий зміст проекту в презентації, 6) використання засобів наочності, технічних засобів, 7) відповіді на поставлені запитання в ході обговорення проекту.

Умовами для реалізації проектного методу є: 1) вибір місця проведення (стаціонар, спеціалізоване відділення) для гарантування безперервності поступлення дослідної інфор-

мації та повноти обстежень об'єктів дослідження, 2) збір інформації проводиться з використанням реальної медичної документації (карти обстежень, результати лабораторно-інструментальних досліджень, карта стаціонарного хворого, амбулаторна карта, створений лікувально-діагностичний шаблон тощо), 3) обов'язкове вміння використовувати комп'ютерну техніку для отримання, накопичення, обробки інформації, 4) результати проекту оформлюються письмово та підлягають офіційній презентації (доповідь, публікація), 5) захист проекту виробляє у студента навички публічного виступу і прагнення до поглиблення та вдосконалення своїх знань.

Такий підхід застосовується в роботі студентів у наукових гуртках – підготовка тематичної доповіді на засідання, підготовка наукових проектів для їх реалізації та презентації на студентських наукових конференціях та конкурсах (вузівських, міжвузівських, всеукраїнських), при написанні тематичної клінічної історії хвороби та на її підсумковому захисті, при проведенні конкурсу на кращу історію хвороби та на кращий науковий реферат, в навчанні в інтернатурі у вигляді написання курсових наукових робіт.

Перспективним способом організації СРС є кейс-метод (Harvard Business School, 1924) (метод ситуативного навчання на конкретних прикладах), суть якого в тому, що викладач надає студентам пакет документів (кейс), за допомогою якого студенти знаходять вихід з певної проблеми. Кейс-метод або метод ситуаційних вправ є інтерактивним методом навчання, який дає змогу наблизити процес навчання до реальної практичної діяльності спеціалістів. Він сприяє розвитку винахідливості, вмінню вирішувати проблеми, розвиває здібності проводити аналіз і діагностику проблем, спілкування. Кейс – це події, які реально відбулися в певній сфері діяльності і описані для провокації дискусії в навчальній аудиторії, скерування студентів до обговорення та аналізу ситуації, до прийняття рішень.

Таким чином, ситуаційна вправа або кейс – це опис конкретної ситуації, який використовують як педагогічний інструмент, що допомагає студентам глибше зрозуміти тему, розвинути уявлення; отримати базу для перевірки теорії, дослідження ідей, виявлення закономірностей, взаємозв'язків, формулювання гіпотез; пробудити інтерес, цікавість, заохотити мислення та дискусію; отримати додаткову інформацію, поглибити знання; переконатися у поглядах; розвинути і застосувати аналітичне і стратегічне мислення, вміння вирішувати проблеми і робити раціональні висновки, розвинути комунікаційні навички; поєднати теоретичні знання з реальною практикою, перет-

ворити абстрактні знання у цінності і вміння студента.

Робота над кейсом поділяється на етапи: 1) до заняття, 2) під час заняття, 2) після заняття. Ролі викладача та слухача на кожному з етапів мають свої характерні відмінності. Викладач: 1) підбір кейсу, визначення основних і допоміжних матеріалів для підготовки студентів, розробка плану та сценарію заняття; 2) організація попереднього обговорення кейса, поділ групи на підгрупи, керування обговоренням кейса; 3) оцінка роботи студентів, прийнятих рішень і поставлених запитань. Студент: 1) одержує кейс і список рекомендованої літератури, індивідуально готується до заняття; 2) ставить запитання, що поглиблюють розуміння кейса і проблеми, розробляє варіанти рішень, бере участь у прийнятті рішень; 3) складає письмовий звіт про заняття з цієї теми. Студент, який готується до обговорення кейсу в аудиторії, має вивчити факти, зробити висновки з фактів, оцінити альтернативи дій в конкретній ситуації і зробити вибір на користь того чи іншого плану дій. Крім того, студент має бути готовим представити свої думки під час обговорення в аудиторії, відстояти свої погляди і, в разі необхідності, переглянути початкове рішення. Студент має усвідомлювати, що користь від кейса може отримати лише в випадку, якщо він буде брати активну участь у дискусії.

Основними елементами кейса є: анатомія кейса, середовище, тема, питання, дані, розв'язок кейса, аналіз кейса (результат, який необхідно досягнути (закритий кейс – єдина відповідь, відкритий – кілька можливих відповідей)), час, необхідний для обговорення (мало часу, багато часу).

Існують наступні типи кейсів: кейс-випадок, кейс-вправа і кейс-ситуація. Кейс-випадок – це короткий кейс, який розповідає про окремий випадок. Його можна використовувати під час лекції, для того, щоб проілюструвати певну ідею або підняти питання для обговорення. Такий кейс можна прочитати дуже швидко і тому студентам не потрібна попередня підготовка.

Кейс-вправа – надає студенту можливість застосувати на практиці здобуті навички. Найчастіше використовується там, де необхідно провести кількісний аналіз.

Кейс-ситуація – класичний кейс, що вимагає від студента аналізу ситуації. У ньому ставиться запитання: "Чому ситуація набула такого розвитку і як виправити становище?". Кейс-ситуація, як правило, вимагає чимало часу для ознайомлення, тому з метою економії часу бажана попередня підготовка. Схема роботи над кейсом-ситуацією: 1) аналіз – пошук причин, симптомів, 2) виявлення справжньої

причини, 3) варіанти рішення, 4) оптимальність вибору, 5) реалізація, 6) контроль.

Користь від використання кейс-методу буде значною, якщо його реалізація здійснюється в межах запланованої програми навчального процесу на рівні з іншими методами викладання. Викладач має створити наявність об'єктивного критичного мінімуму (або максимуму) необхідних кейсів, який забезпечить цілісність курсу та досягнення поставлених навчальних цілей, оскільки все залежить від інтелектуального та освітнього рівня аудиторії та її готовності працювати: чим вищий рівень освітньої програми, тим легше та ефективніше працювати з кейсами.

Правила створення кейса: схема кейса, опис ситуації та вихідні дані, визначення його методичної мети, що стане його віссю (ілюстрація до теорії, практична ситуація або їх поєднання), яка стимулює та викликає зацікавленість студентів, зміст кейса повинен відображати навчальні цілі.

Кейс може бути коротким чи довгим, викладатися конкретно або узагальнено, утримуючись від надмірного насичення та навантаження інформацією та інформації, що не має безпосереднього відношення до теми кейса, тобто кейс має містити дозовану інформацію, яка дозволяла б студентам швидко зрозуміти суть проблеми та надавала б усі необхідні дані для її вирішення.

Об'ємні кейси підходять для підсумкових занять, для поточних занять краще використовувати невеликі. Практика показує, що максимальний обсяг кейса не повинен перевищувати 20 сторінок (методичні розробки для студентів чи інтернам для практичного, семінарського занять, для самостійної підготовки).

Під час розв'язання кейса студент не тільки використовує отримані знання, але й виявляє свої особисті якості, зокрема уміння працювати в групі, а також демонструє рівень бачення ситуації та рівень володіння теоретичним матеріалом та практичними навичками та вміннями, причому його активність залежить від кількісного і якісного складу групи, її організаційної структури, загальної організації роботи з кейсом, організації обговорення результатів, підведення підсумків.

Кейс-метод може бути застосований для самостійної роботи, що охоплює кілька занять в межах тематичного модуля чи загальної теми. У процесі її виконання студент звертається до викладача за консультацією. Цю технологію використовують під час проведення курації для наступного написання та захисту історії хвороби, при підготовці та проведенні тематичних олімпіад, вікторин та конкурсів, при підготовці до практичних та семінарських занять, при підготовці до іспитів та мо-

дульного контролю (перелік атестаційних питань, що групуються в білети, з переліком практичних навичок, ситуаційних задач), при дистанційному контролі за ефективністю заочної частини навчання в інтернатурі.

Висновки. 1. Інтерактивні форми самостійної роботи створюють адекватні умови для оптимального оволодіння студентами-медиками необхідними теоретичними знаннями та професійними навичками та вміннями. 2. Наведені інтерактивні варіанти самостійної роботи дають можливість студентам засвоїти принципи самоосвіти та самоорганізації, що є вищим ступенем навчання, ніж просто самостійна робота, тому що кожен студент сам ставить собі мету та завдання, тоді як при самостійній роботі завдання дає викладач. 3. Представлена організація самостійної роботи вимагає від студентів високої активності та позитивно впливає на формування клінічного мислення, імітуючи професійне середовище та формуючи відповідну культуру спілкування та взаємодії, від викладача – подальше та неухильне вдосконалення педагогічної майстерності.

Перспективи досліджень: подальша реалізація, розширення переліку технологій та впровадження інноваційних форм та прогресивних методів інтерактивної організації навчального процесу на додипломному та післядипломному рівнях для формування конкурентоспроможності вітчизняного освітньо-інформаційного простору, що є перспективним напрямком його розвитку.

Література:

1. Вороненко Ю.В., Бойко А.І., Гойда Н.Г. Дидактичні технології викладання питань репродуктивного здоров'я. – К.: Книга+, 2011. – 192 с.
2. Гин А.А. Мозговой штурм // Педагогическая техника. – 2005. – № 5. – С. 3 – 5.
3. Метод проектів – сучасна педагогічна технологія навчання освітніх закладів різних рівнів / О. Карбованець, Н. Куруц, Н. Голуб, А. Майораш // Науковий вісник УжНУ. Серія: Педагогіка. Соціальна робота. – 2008. – № 15. – С. 80 – 83.
4. Разієвська Ж.В. Метод проектів – засіб формування ключових компетенцій на заняттях з предметів природничого циклу // Біологія. – 2008. – №13. – С. 8 – 10.
5. Ступина С.Б. Технологии интерактивного обучения в высшей школе: учебно-методическое пособие. – Саратов: Наука, 2009. – 52 с.
6. Gibbs T., Durning S., Artino A.R. Theories in medical education: Towards creating a union between educational practice and research traditions // Med. Teacher. – 2011. – Vol. 33, N 3. – P. 183 – 187.

УДК 37.091.2

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ И ПЛАНИРОВАНИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

Саволук С.И., Лысенко В.М.,
Крестянов Н.Е.

Кафедра хирургии и сосудистой хирургии (зав. каф. – доц. Саволук С.И.), Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, e-mail: savoluk@meta.ua

Резюме. Практика естественнонаучной подготовки медицинских работников в высших учебных заведениях свидетельствует, что использование традиционных дидактических средств и методов не обеспечивает интенсивного развития познавательной деятельности, индивидуальных способностей и профессиональных знаний студентов. Преодоление этих противоречий возможно при условии использования новых подходов к формированию знаний студентов. Решение проблемы возможно через использование интерактивных методов обучения, среди которых есть метод проектов, метод мозгового штурма, кейс-метод. Внедрение интерактивных методов в учебный процесс направлено на системное формирование знаний студентов-медиков, которые способны будут решать задачи в различных сферах практической профессиональной деятельности.

Ключевые слова: самостоятельная работа – интерактивное обучение – метод проектов – метод мозгового штурма – кейс-метод.

UDC 37.091.2

MODERN TECHNOLOGY TO IMPROVE THE EFFICIENCY OF INDEPENDENT WORK IN THE ORGANIZATION AND PLANNING OF THE EDUCATIONAL PROCESS

S.I. Savoliuk, V.N. Lusenko,
M.Yu. Krestianov

Chair of surgery and vascular surgery of P.L. Shupyk National Academy of Postgraduate Education (head of the department – S. I. Savoliuk) Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, e-mail: savoluk@meta.ua

Abstract. The formation of an integrated system of independent learning involves the following tasks: 1) students, attenders have to learn to plan their activities; 2) students, attenders need to improve their reading technique; 3) they should fix the main points of information; 4) they should acquire the skills of information abstracting without loss of sound and meaning. These tasks cannot be solved without optimization of formation of the attender's ability to perform adequate independent work, since it provides the maximum motivation and creative perception of the information, which is realized in the process of education in the form of target educational tasks, and is the basic form of mastering the educational material. To implement these principles, the educator has to form a sense of responsibility in a student to organize his or her own education.

Objective: optimization of principles and methods of independent work organization on based on interactive education technologies in the context of educational process planning.

Materials and methods. The analysis of the results and organization of educational activities of the Department of Surgery No.2 of M. I. Pirogov Vinnitskiy National Medical University was performed regarding the work with students of the 4th year (module No.1 "Abdominal surgery" - sections: emergency abdominal surgery, surgical gastroenterology and coloproctology), 6th year (course of emergency abdominal surgery), intern-surgeons (1st, 2nd and 3rd years of studying) in the context of organization and planning of independent work to ensure optimal results of the educational process. To achieve the set targets it is expedient to optimize the independent work by applying different types of interactive learning, the principles of game theory and the theory of decision-making - method of brainstorming, method of projects, case-method.

Results. Practically available method of independent work organization and at the same time control tool is a method of brainstorming

adapted for the students (method of collaborative search of alternative directions of problem solving with systematic evaluation and development of hidden possibilities). This method has to be used during seminars and practical sessions to solve complex situational problems, clinical case discussions, patients' condition discussion to determine the diagnostic and treatment strategies and implement the differential diagnosis. Another method of interactive learning is a project method, which is appropriate for use in cases where students are given independent work covering the subject of the study semester or the thematic module. The principle of the method lies in the fact that the educator as the process coordinator clearly outlines the essence and stages of the task, points to the sources of information that need to be worked out. The project finally is presented and the participants discuss the urgency of the problem, highlight the results and discuss the conclusions. A promising way of organizing the individual work is a case-method (a method of situational learning on specific examples), the essence of which is that the educator provides students with a package of documents (case), through which students find a way out of a certain problem. Case-method is an interactive method of learning that allows to make the learning process closer to the actual practice of the specialists. It promotes the development of ingenuity, the ability to solve problems, develops the ability to analyze and diagnose problems, as well as to communicate.

Conclusions. Interactive forms of independent work create adequate conditions for the optimal mastery the necessary theoretical knowledge and professional skills and abilities by medical students. The presented organization of independent work requires a high activity from students and positively influences the formation of clinical thinking, imitating the professional environment.

Key words: independent work – interactive learning - method of projects – method of brainstorming – case-method.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2018 р.

УДК 371.3.378

ВИКОРИСТАННЯ ІНТЕРАКТИВНОЇ МОДЕЛІ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ МЕТОДОМ КОНКУРЕНТНИХ ГРУП

Купновицька І.Г., Фітковська І.П., Клименко В.І., Губіна Н.В.

Івано-Франківський національний медичний університет, Кафедра клінічної фармакології та фармакотерапії, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: iryna_if@rambler.ru

Резюме. У статті відображені сучасні стандарти в галузі освіти, що передбачають підготовку висококваліфікованих спеціалістів, здатних інтегрувати теоретичні знання і практичні уміння в цілісну систему, володіти новими технологіями. Для успішної реалізації особистісного потенціалу кожного студента у навчально-виховному процесі мають бути створені умови для формування таких якостей особистості, як мобільність, уміння інтегруватися у динамічне суспільство, критичність мислення, уміння генерувати нові ідеї, здатність приймати нестандартні рішення й нести за них відповідальність, комунікативні уміння, уміння працювати в команді, уміння моделювати навчальні та виховні ситуації тощо. Вирішенню таких завдань сприяє застосування інтерактивних технологій навчання.

Ключові слова: конкурентні групи, комунікаційні навички, співробітництво.

Вступ. Сучасна медична освіта в умовах конкурентоспроможного виходу України на міжнародну арену вимагає не тільки забезпечення високого рівня знань студентів, але й розвитку особистісних практичних навичок та формування творчого потенціалу: вміння мислити і швидко реагувати, покращуючи комунікаційні навички [8]. З цією метою варто використовувати інтерактивні технології і методи навчання, перевагами яких є взаємодія всіх учасників при роботі в малих групах (полілог), емоційна залученість й активність кожного в процесі роботи; підвищення рівня засвоєння матеріалу студентами при практичному застосуванні отриманих знань; навчання у дискусії, що формує професійні вміння [3], світогляд і сприяє особистісному розвитку; розвиває комунікативну компетентність, необхідну для спеціалістів, що працюють в галузі охорони здоров'я [2]. Одним із методів, який відповідає цим вимогам, є використання методу конкурентних груп. Авторами ідеї конкурентних груп є Джек Траута і Ел Райс [1, 6], котрі вказують на розвиток концепції позиціонування, що

спочатку виникла у США в 70-х роках минулого століття в маркетинговій сфері, а потім стала популярною у парадигмі конкурентної поведінки.

Мета дослідження – за допомогою методу конкурентних груп представити шляхи подолання “дефіциту” творчого мислення, провести взаємонавчання та взаємодосконалення шляхом багатосторонньої комунікації, залучити всіх без винятку студентів у процес обговорення й обґрунтування власної думки, розвинути вміння вести професійну дискусію, виховати повагу до колег та альтернативних ідей і пропозицій.

Матеріали і методи дослідження. Відповідно до вимог Болонської декларації та Освітньо-кваліфікаційної характеристики, затвердженої МОЗ України, необхідно застосовувати інтерактивні методи, засновані на формуванні готовності особистості до динамічних змін у соціумі, враховуючи розвиток здібностей до творчості, різноманітних форм мислення, а також здатності до співробітництва з іншими людьми.

Метод конкурентних груп в інтерактивному навчанні студента-медика можна реалізувати шляхом: 1) диспуту; 2) дискусії; 3) дебатів чи «круглого столу»; 4) створення проблемної ситуації та її розв'язання через рольову гру. Навчальні цілі впроваджуваної технології включають розвиток системного інтегрованого клінічного мислення, професійних клінічних навичок; сприяють розвитку професійного вміння студентів різнобічно сприймати та комплексно вирішувати конкретну клінічну проблему, вміння вести професійну дискусію – відстоювати свою позицію, водночас враховуючи вагомі аргументи опонентів.

Результати та їх обговорення. Для проведення практичного заняття з використанням інтерактивної моделі навчання методом конкурентних груп викладач повинен провести підготовчий етап. Він допомагає сформулювати групи, забезпечує їх переліком

джерел фахової літератури, професійними алгоритмами, питаннями й клінічними задачами різних рівнів складності, рентгенограмами, даними лабораторних обстежень та мікрофільмами-презентаціями, муляжами та фантомами з імітацією цього захворювання. Проводиться підготовка приміщення і обладнання, самопідготовка.

Перед практичним заняттям викладач розподіляє студентів на дві чи більше груп, які конкурують між собою у вирішенні певної клінічної проблеми. Інколи одна з груп може виступати в ролі судді. Кожна група розробляє власний план вирішення однієї клінічної проблеми. Пометун О.І. [5] відзначав доцільність комплектування груп за принципом однакового рівня академічної успішності, що давало змогу забезпечити диференційований підхід у навчанні. Однорідність груп сприяє однаковим темпам пророблення матеріалу і запобігає пасивності окремих її членів, які б могли не брати участь у вирішенні проблемного питання, покладаючись на більш сильних та обізнаних студентів [7]. Для груп, в які комплектувались більш успішні студенти, викладачу необхідно давати завдання складні, проблемні, нестандартні, для вирішення яких необхідне знання додаткової літератури. Студенти повинні чітко усвідомити критерії їх оцінювання та знати вимоги щодо вихідного рівня знань та вмінь з цієї проблемної ситуації. Будь-яка відповідь коментується та виправляється студентами з конкуруючої групи. Таким чином, усі студенти беруть участь у навчальному процесі. Кожною групою розробляється власний план вирішення однієї клінічної проблеми.

Залежно від етапів заняття, викладач виконує певні дії: під час підготовчого етапу – пояснює учасникам проекту суть та варіанти практичного впровадження методу інтерактивного навчання, допомагає їм сформувати групи, забезпечує професійними алгоритмами, запитаннями й клінічними задачами різних рівнів складності, рентгенограмами, даними лабораторних досліджень та мікрофільмами-презентаціями, під час основного етапу – стежить за ходом дискусії, відмічає адекватність вирішення клінічної проблеми конкуруючими групами, виявляє студента-лідера, котрий пропонує найбільш точний і раціональний варіант вирішення проблеми та підвищує загальний результат групи, під час заключного етапу – оцінює результат творчої роботи кожної групи, оцінює кожного студента за відповідними критеріями оцінювання.

Обов'язковою умовою ефективності занять є ставлення до студентів як до рівноправних учасників навчального процесу. Най-

більш ефективним є розташування всіх учасників заняття «по колу» [4]. Викладач має бути ліберальним, готовим до виникнення нестандартних ситуацій, висловлювання різноманітних думок щодо вирішення проблемної ситуації. Студент не повинен боятися висловити будь-яку думку, навіть хибну, задати несподіване питання, перейти до обговорення супутніх проблем, тому що лише в сприятливих умовах можливе виникнення правильного вирішення ситуаційної задачі. Викладач має бути достатньо компетентним, обізнаним, висококваліфікованим фахівцем для того, щоб на високому рівні надати студентам необхідну інформацію, виправити помилки та скерувати дискусію у правильний напрямок. При цьому викладачеві відводиться роль більше спостерігача, координатора процесу навчання, ніж активного учасника процесу. У процесі навчання на перший план виступає міжособистісна взаємодія між викладачем та студентами, виникнення якої насамперед залежить від самого викладача. Перебіг сценарію заняття за методом конкурентних груп передбачає декілька варіантів розвитку подій, а отже розвиває викладацьку здатність ведення заняття в непередбачуваних умовах.

При груповій роботі інтерактивного навчання (конкурентні або корпоративні групи) існують певні правила роботи:

- кожен учасник має можливість висловитися,
- всі учасники групи поважають цінності та погляди кожного, навіть, якщо не згодні з ними;
- у процесі побудови рішень обговорюються ідеї, пропозиції, а не люди, котрі їх висловили;
- кожен учасник, навіть захищаючи свою точку зору, відкритий для сприйняття чужих ідей, думок та інтересів інших учасників;
- усі розбіжності, конфлікти, що виникають під час роботи, розв'язуються мирним шляхом, з урахуванням інтересів учасників та правил роботи;
- всі учасники прагнуть створити відкрити, ділову та дружню атмосферу.

Висновки. Нагромаджений вже сьогодні в Україні та за кордоном досвід переконливо свідчить, що інтерактивні методи сприяють інтенсифікації та оптимізації навчального процесу. Вони дозволяють сформувати особистість молодого медика зі здатністю до клінічного мислення; якісно підвищувати рівень професійної підготовки студента; стимулювати інтерес до навчання через активізацію раніше засвоєних знань, навичок та вмінь; виро-

бляти вміння аналізувати ситуацію, аргументувати свою думку й толерантно вести дискусію; удосконалювати навички клінічного застосування теоретичних знань під час тренінгу на макетах або в процесі лікування хворого; орієнтувати студента на пошукову діяльність. Автори мають досвід застосування методу конкурентних груп в умовах занять із студентами 5 курсу медичного та фармацевтичного факультетів.

References:

1. Povolokova NP. Encyclopedia pedagogichnyh tehnologiy ta innovaciy Kharkiv: "Osnovy"; 2010. 176.
2. Ilchenko A.A. Moralno-etychni ta deontologichni zasady formuvannay medychnogo fahivcay. Materyaly miznarodnoi naukovopraktychnoi konferenciy. Yakist bespererвної osvity v umovah procesiv evropeyskoi integracii: tendencii, problem, prognozy, 2015 р. Лист 2-4; Київ - Чернівці; Чернівці: друк ФОП Горюка; 2015 р. 215-252.
3. Klishch G.I. Formy organizacii ta navchannya v medychnyh universytetah Austrii. Medychna osvita; 4 Apr.: 56-9.
4. Maksymenko SD., Filonenko MM. Pedagogika vyshchoi medychnoi osvity [pidrychnyk]. Kyiv: Centr vychovnoi literatury; 2014. 288.
5. Pometun OI., Pyrojenko LM. Interaktyvny tehnologiyi navchannay: teorya, dosvid [metod.kerivnyctvo.] Kyiv: A.P.N.N. 2002. 136.
6. Sysoev O. Interaktyvny tehnologiyi navchannay dlya doroslyh [metod. vycladannya. posibnyh]. Nacionalna academia nauk Ukrainy, Instytut pedagogichnoi osvity ta osvity doroslyh. Kyiv: VD "ЕКМО"; 2011. 320.
7. Filonenko M.M. Psychologia osobustogo stanovlennya maibutnogo likarya [monografia]. Kyiv: Centr vychovnoi literatury; 2015. 420.
8. Filonenko MM. Psychologia spilkuvannia. Kyiv: Centr vychovnoi literatury; 2008. 224.

УДК 371.3.378

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРАКТИВНОЙ МОДЕЛИ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ МЕТОДОМ КОНКУРЕНТНЫХ ГРУПП

Купновицкая И.Г., Фитковская И.П., Клименко В.И., Губина Н.В.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, г. Ивано-Франковск, Украина, e-mail: iryna_if@rambler.ru

Резюме. В статье отражены современные стандарты в области образования, предусматривающие подготовку высококвалифицированных специалистов, способных интегрировать теоретические знания и практические умения в целостную систему, владеть новыми технологиями. Для успешной реализации личностного потенциала каждого студента в учебно-воспитательном процессе должны быть созданы условия для формирования таких качеств личности, как мобильность, умение интегрироваться в динамичное общество, критичность мышления, умение генерировать новые идеи, способность принимать нестандартные решения и нести за них ответственность, коммуникативные умения, умение работать в команде, умение моделировать учебные и воспитательные ситуации и тому подобное. Решению таких задач способствует применение интерактивных технологий обучения.

Ключевые слова: конкурентные группы, коммуникационные навыки, сотрудничество.

UDC 371.3.378

USE OF INTERACTIVE MODEL OF STUDENTS' TRAINING FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY BY COMPETITIVE GROUPS METHOD

I.G. Kupnovytska, I.P. Fitkovska, V.I. Klymenko, N.V. Gubina

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Ivano-Frankivsk, Ukraine, e-mail: iryna_if@rambler.ru

Abstract. The article reflects current standards in education, which include the training of highly skilled specialists capable of integrating theoretical knowledge and practical skills into a holistic system, and possessing new technologies. For the successful realization of the personal potential of each student in the educational

process, certain conditions must be created for the formation of such personal traits as mobility, ability to integrate into a dynamic society, critical thinking, ability to generate new ideas, ability to make non-standard decisions and be responsible for them, communicative skills, ability to work in a team, ability to model educational situations, etc. The use of interactive learning technologies contributes to solving such problems.

For conducting a practical lesson using an interactive learning model by a competitive group, the teacher must undertake a preparatory phase. He helps to form groups, provides them with a list of sources of professional literature, professional algorithms, questions and clinical problems of various levels of complexity, radiographs, data from laboratory surveys and microfilm-presentations, dummies and phantoms with simulation of this disease. Preparation of premises and equipment, self-preparation should be performed.

The teacher divides students into two or more groups that compete with each other in solving a particular clinical problem before practical classes. Sometimes one group may act as a judge. Each group develops its own plan for solving one clinical problem. The homogeneity of the groups contributes to the same rate of material development and prevents the passivity of its individual members. For groups where more successful students are, the teacher needs to give a complex task, a non-standard problem, for the solution of which the knowledge of additional literature is required. Students must clearly understand the criteria of their evaluation and know the requirements for the initial level of knowledge and skills in this problem situation. Any answer is commented and corrected by students from a competing group. Thus, all students take part in the educational process. Each group develops its own plan for solving one clinical problem. Depending on the stages of the class, the teacher carries out certain functions: during the preparatory phase - the participants explain the essence and variants of practical implementation of the method of in-

teractive learning, helps them to form groups, provides professional algorithms, questions and clinical tasks of various levels of complexity, X-rays, laboratory research data and microfilm-presentations, during the main stage - follows the course of the discussion. He also notes the adequacy of the solution to the clinical problem of competing groups, identifies the student leader, who offers the most accurate and rational solution to the problem and increases the overall result of the group, during the final stage - evaluates the result of the creative work of each group, evaluates each student according to the relevant criteria of assessment. Obligatory condition for the effectiveness of classes is the attitude towards students as equal participants in the educational process.

The instructor should be liberal, prepared for the emergence of non-standard situations, the expression of various thoughts on solving the problem situation. A student should not be afraid of expressing any opinions, even a false one, to ask an unexpected question, to discuss the related problems, because only in the favorable conditions a correct solution of a situational problem may arise. In turn, the instructor should be a competent, knowledgeable, highly skilled specialist in order to provide students with the necessary information effectively, correct the mistakes and direct the discussion in the right direction. In this case, the teacher takes over the role of more observe, coordinator of learning process than the active participant in the process. The course of the scenario of a class by the method of competition groups involves several variants of the development of events, and therefore develops the teaching ability of conducting classes in unpredictable conditions.

Key words: competitive groups, communication skills, cooperation.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2018 р.

УДК 615.1+336.61+616-006

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ФІНАНСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ НА ТЕРИТОРІАЛЬНОМУ РІВНІ

Феденько С. М.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків, м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: fedenkosm5@ukr.net

Резюме. На підставі аналізу літературних джерел та статистичних даних досліджено сучасний стан фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих на територіальному рівні. Наведено результати ретроспективного аналізу динаміки загальної кількості онкологічних хворих, які перебували на обліку в Івано-Франківській області протягом 2011-2016 рр. Здійснено аналіз сучасного стану фінансування фармацевтичної допомоги хворих з такою патологією відповідно до показників потреби. Визначено основні недоліки й обґрунтовано питання, що потребують подальшого вивчення та врегулювання як на державному, так і на територіальному рівні. Запропоновано шляхи подальшого вдосконалення системи фінансування фармацевтичної допомоги для онкологічних хворих.

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, онкологічні хворі, пільгова та безоплатна фармацевтична допомога, фінансування, місцевий бюджет, державний бюджет, цільова програма.

Вступ. Головною метою державної політики щодо фінансування системи охорони здоров'я (СОЗ) та фармації є забезпечення реалізації конституційних прав громадян України на охорону здоров'я (ОЗ) та безоплатну медичну й фармацевтичну допомогу, підвищення якості забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ), особливо незахищених верств та пільгових категорій громадян, до яких, згідно з чинними нормативно-правовими актами, віднесено онкологічних хворих.

Обґрунтування дослідження. Нині однією із найважливіших проблем СОЗ є боротьба із злякисними новоутвореннями. Питома вага раку, як причини смерті становить, за даними МОЗ України, 12 %, 26 % інвалідизації населення припадають саме на це захворювання. У 2015 р. зареєстровано 134104 нових випадків раку (313,6 на 100 тис. нас.), померли від цієї хвороби 67,5 тис. хворих (158,07 на

100 тис. нас.) [1, с. 281]. За прогнозними оцінками експертів, до 2020 р. рівень захворюваності на злякисні новоутворення в Україні збільшиться на 15 %, і може становити близько 370 на 100 тис. населення [2, 3].

У зв'язку із зазначеними фактами, розробка підходів до покращення фінансування фармацевтичної допомоги онкологічних хворих є актуальним напрямком дослідження.

Різним напрямкам досліджень щодо організації надання ефективного фармацевтичного забезпечення населенню приділялась увага багатьох вітчизняних учених: Парновського Б.Л., Заліської О.М., Грошовика Б.П., Немченко А.С., Волоха Д.С., Грошового Т.А., Гудзенка О.П., Дмитрієвського Д.І., Мнушко З.М., Яковлевої Л.В., Посилкіної О.В., Толочка В.М., та ін. Особливої уваги заслуговують дослідження проблем доступності пільгової та безоплатної фармацевтичної допомоги Котвицької А.А. [4], Немченко А.С. [5, 6], Гудзенка А. П. [7, 8, 9].

Проте дослідження проблем фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічної допомоги на територіальному рівні та шляхів їх вирішення на сьогодні не здійснено. Дослідження є актуальним в контексті розробки ефективної моделі фінансового забезпечення онкохворих за умов впровадження обов'язкового медичного страхування (ОМС) в Україні.

Мета дослідження. Провести аналіз динаміки загальної кількості хворих певних категорій захворювань, яким передбачене безоплатне отримання ЛЗ, проаналізувати стан фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих Івано-Франківської області відповідно до показників потреби за 2011-2016 рр.

Матеріали і методи. Для характеристики фармацевтичного забезпечення населення, зокрема онкохворих Івано-Франківської області та стану його фінансування використа-

но методи логічного узагальнення, системного та статистичного аналізу, порівняння та графічний методи.

Результати дослідження. Конституція України (ст. 49) визначає, що у державних і комунальних закладах ОЗ медична допомога надається безоплатно. Первинна медична допомога (постановка діагнозу, амбулаторне лікування, денний стаціонар і т. д.) у нашій країні безкоштовна. ЛЗ, закуплені державою за бюджетні кошти для лікарень, при амбулаторному лікуванні повинні надаватись пацієнтам безкоштовно. Щорічно у Державному Бюджеті України передбачаються кошти Міністерству охорони здоров'я на закупівлю ЛЗ та обладнання. Крім того, визначено категорії осіб, які мають право отримати ЛЗ за рецептами безкоштовно чи з частковою оплатою їх вартості. На сьогодні діє Постанова Кабінету Міністрів України від 17 серпня 1998 р. № 1303 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» [10]. Ця постанова передбачає безоплатний або пільговий відпуск ЛЗ за рецептами у разі амбулаторного лікування та визначає категорії населення, які мають право на такі пільги, та категорії захворювань, на які розповсюджуються такі пільги. Першими у списку категорій захворювань, при яких ЛЗ відпускаються безкоштовно, є онкологічні захворювання.

Тому, відповідно до мети дослідження, на першому етапі проведено аналіз динаміки загальної кількості хворих певних категорій захворювань, для яких передбачене безоплатне отримання ЛЗ (табл. 1) та, зокрема, кількості онкологічних хворих, які перебували на обліку

в Івано-Франківській області протягом 2011–2016 рр.

За результатами аналізу динаміки загальної кількості хворих, для яких передбачене безоплатне отримання ЛЗ, зокрема і онкологічних хворих встановлено, що останніми роками спостерігається щорічна тенденція до збільшення загальної кількості таких хворих як в абсолютних, так і у відносних показниках. Так, тільки у 2015 р. порівняно з 2014 р. відбулось збільшення кількості хворих на 25410 осіб. За п'ять років (з 2011 до 2016 рр.) – на 54348 осіб. Також відбулось і збільшення кількості онкологічних хворих на 4581 особу (на 23,7 %), хворих на цукровий діабет – на 17756 осіб (на 61,4 %).

Питома вага онкологічних хворих у загальній структурі хворих, для яких передбачене безоплатне отримання ЛЗ, дещо знизилась (на 8,71 %) (рис. 1), але абсолютний показник таких хворих щороку зростає.

Кількість онкологічних хворих серед міського населення є значно вищою ніж серед сільського впродовж 2011-2016 рр. Проте у 2015 р. спостерігається різке зростання кількості зареєстрованих онкохворих Івано-Франківської області серед сільського населення на 1133 особи порівняно з міським населенням (рис. 2). Щороку у 2011-2016 рр. серед міського населення кількість онкохворих збільшувалось з 9868 до 11261 особи, тобто на 14,1 %, сільського – з 9429 до 12617 осіб (на 33,8 %).

Наступним етапом здійсненого дослідження став аналіз стану фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих Івано-Франківської області відповідно до показників потреби за 2011-2016 рр.

Таблиця 1

Динаміка кількості хворих Івано-Франківської обл., для яких передбачене безоплатне отримання ЛЗ (2011-2016рр.)

	Чисельність хворих,чол.						Абсолютне відхилення +/- 2016/2011
	2011р	2012р	2013р	2014р	2015р	2016р	
Всього, в т.ч.:	66663	79812	93435	96614	122024	121011	+54348
Онкологія	19297	19862	21699	22830	24695	23878	+4581
Туберкульоз	6285	4121	3762	2756	1791	729	-5556
Цукровий діабет, у т.ч. інсулінзалежний	28916	29613	36778	37956	46945	46672	+17756
Профілактика ВІЛ/СНІДу	368	262	297	348	376	383	+15
Інші	11797	25954	30899	32724	48217	49349	+37552

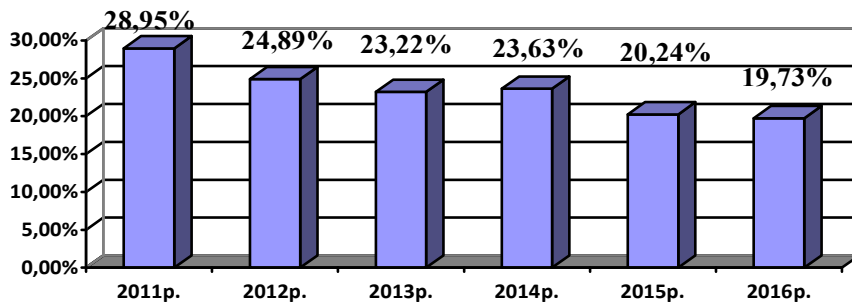


Рис. 1. Питома вага онкологічних хворих у загальній структурі певних категорій хворих, для яких передбачене безоплатне отримання ЛЗ протягом 2011–2016 рр. в Івано-Франківській області

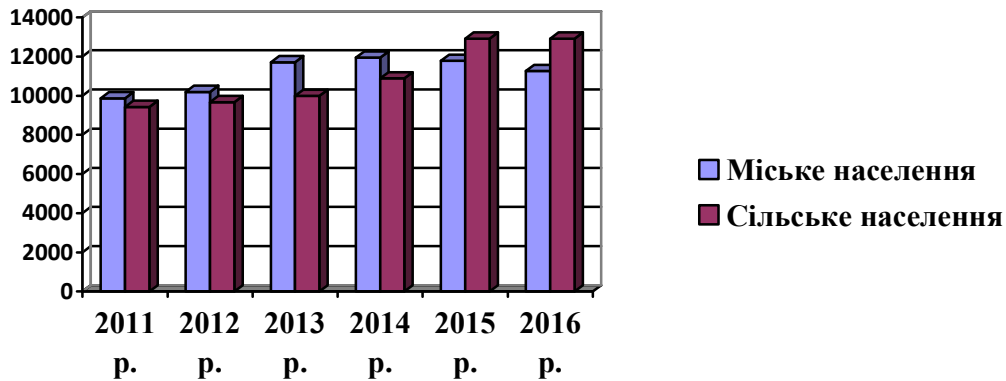


Рис. 2. Кількість зареєстрованих онкохворих Івано-Франківської області серед міського та сільського населення за 2011–2016 рр.

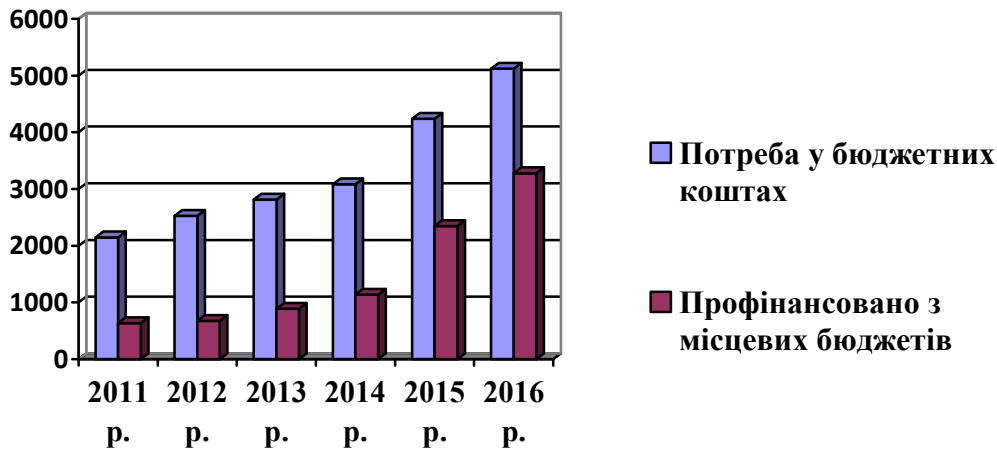


Рис. 3. Стан фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих з місцевих бюджетів Івано-Франківської обл. відповідно до показників потреби (2011–2016 рр.)

За результатами дослідження встановлено, що останніми роками відзначається тенденція до зростання фінансування, але якщо врахувати потребу у фінансуванні фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих, то спостерігається катастрофічне недофінансування (рис. 3).

За результатами аналізу стану фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих встановлено, що потреба у фінансуванні у 2011 р. була забезпечена лише на 29,65% (32,99 грн. на одного хворого), у

2012 р. – на 26,77 % (34,08 грн. на одного хворого), у 2013 р. – на 31,60 % (40,97 грн. на одного хворого), у 2014 р. – на 36,87 % (49,80 грн. на одного хворого), у 2015 р. – на 55,34 % (94,97 грн. на одного хворого), у 2016 р. – на 64,02 % (137,31 грн. на одного хворого). Необхідно зазначити, що потреба у грошових коштах на фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих з кожним роком зростає, постійно зростає і кількість осіб у зазначеній категорії, що є вкрай негативною тенденцією сьогодення.

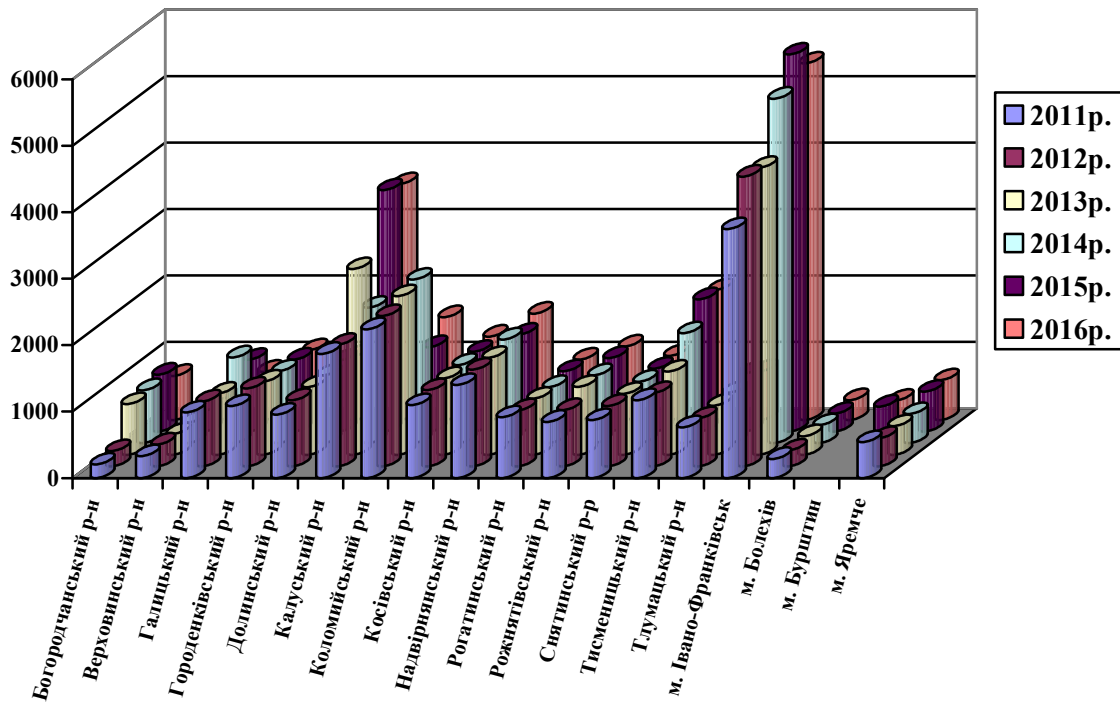


Рис. 4. Динаміка чисельності зареєстрованих онкохворих Івано-Франківської області впродовж 2011-2016 рр.

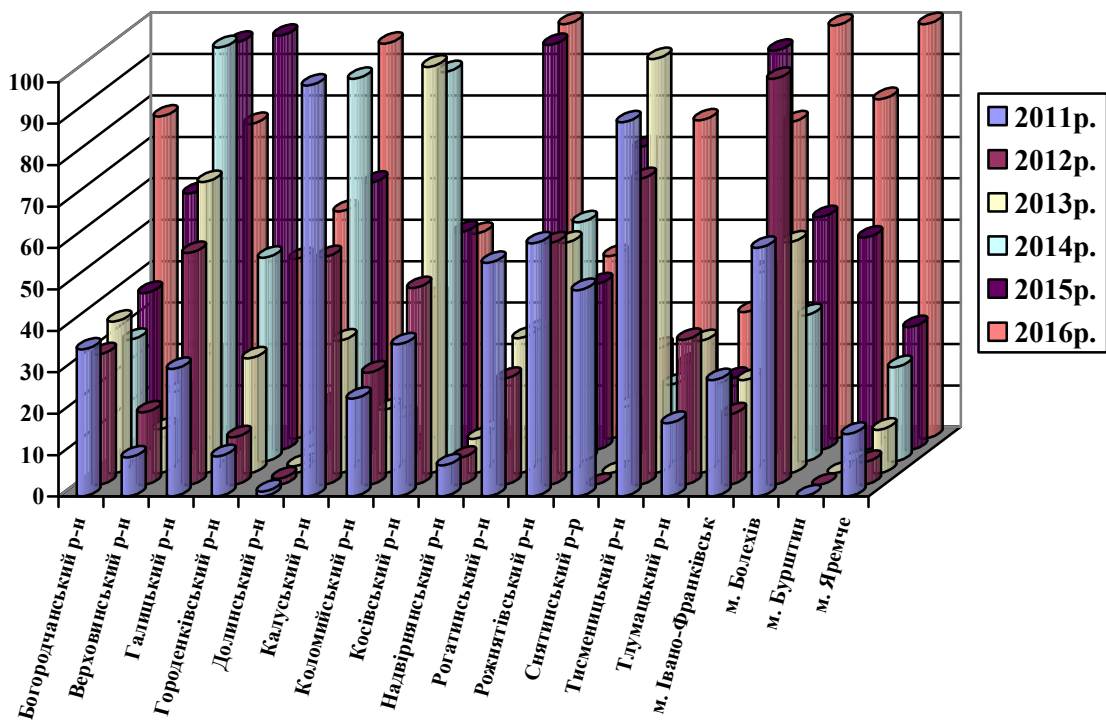


Рис. 5. Стан фінансування фармацевтичного забезпечення Івано-Франківської області відносно потреби у фінансових ресурсах

На наступному етапі дослідження проведено детальний аналіз стану фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних

хворих за районами Івано-Франківської області (рис. 4).

За кількістю хворих найвищі показники фіксуються у Калуському, Коломийському,

Надвірнянському, Тисменицькому районах та місті Івано-Франківську.

Найвищими показниками фінансування щодо потреби характеризуються Галицький (2011 р. – 30,8 %, 2012 р. – 56,0 %, 2013 р. – 70,3 %, 2014 р. – 100 %, 2015 р. – 98,3 %, 2016 р. – 75,9 %) та Калуський (2011 р. – 99,2 %, 2012 р. – 55,0 %, 2013 р. – 32,0 %, 2014 р. – 92,4 %, 2015 р. – 64,5 %, 2016 р. – 95,3 %) р-ни. Найнижчими – Долинський, Снятинський та Надвірнянський р-ни (0 %, 1,2 % – 11,7 % від потреби) (рис. 5).

Майже на 100 % від потреби профінансовані у 2015 р. Галицький р-н (98,3 %), Городенківський р-н (100,0 %), Рогатинський р-н (97,8 %) та м. Івано-Франківськ (96,4 %), у 2016 р. – Калуський р-н (95,3 %), Рогатинський р-н (100,0 %), м. Болехів та м. Яремче (100,0 %).

Аналіз показав, що є і регіони, які зовсім не отримували фінансування (Надвірнянський р-н у 2015-2016 рр., Снятинський р-н у 2012 – 2013 рр. та м. Бурштин упродовж 2011 – 2014 рр.).

Такий стан недофінансування фармацевтичного забезпечення онкохворих Івано-Франківської області є вкрай катастрофічним і призводить до недоотримання необхідного лікування.

Лікувально-профілактичні заклади Івано-Франківської області також у централізованому порядку отримували ЛЗ та ВМП за рахунок коштів державного бюджету (ДБ) за програмою «Онкологія» (табл. 2).

Так, у 2015 р. ЛПЗ Івано-Франківської області отримали у централізованому порядку ЛЗ та ВМП на суму 32401,1 тис. грн. Виконання цієї програми позитивно вплинуло на фармацевтичне забезпечення онкологічно хворих області.

Фінансування державних програм здійснюється в межах видатків, передбачених у ДБ

України. Обсяг фінансування з ДБ України визначається щороку, виходячи з конкретних завдань та наявних коштів з урахуванням можливостей дохідної частини бюджету.

Постанова Кабінету Міністрів України «Про ефективне використання державних коштів» № 710 передбачає припинення підготовки проектів нових державних цільових програм або внесення змін до затверджених цільових програм, що потребують додаткового фінансування з ДБ (пункт 12) [11]. Натомість закупівлі для конкретних категорій пацієнтів будуть здійснюватися через заходи, а не через програми. Не продовження державної цільової програми може призведе до того, що онкологічні хворі залишаться без ЛЗ.

Нині стан фінансування фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих Івано-Франківської області вкрай катастрофічний. Це зумовлено і зростанням кількості хворих, і витрат на ЛЗ для їх лікування. Ще одним із факторів недоотримання необхідних ЛЗ хворими є бюджетне недофінансування. Тому сьогодні є актуальним пошук джерел фінансових ресурсів на фармацевтичне забезпечення онкологічних хворих, зокрема запровадження ОМС може стати вагомим джерелом фінансових ресурсів, які могли б бути використані на закупівлю необхідних ЛЗ.

Обговорення результатів. За результатами дослідження, визначено основні проблеми у наданні фармацевтичної допомоги онкологічним хворим. З-поміж них – хронічне недофінансування фармацевтичної допомоги, відсутність системи ОМС, запровадження якої відтермінується з року в рік.

Отже, за умов постійно зростаючої кількості онкохворих, потреби у фінансуванні їх лікування, обмежених ресурсів ОЗ необхідно є розробка та впровадження ефективних механізмів реформування системи ОЗ.

Таблиця 2

Динаміка одержання в централізованому порядку ЛЗ та ВМП закладами ОЗ Івано-Франківської області за програмою КПКВ «Онкологія» 2012-2015 рр.

Назва програми	Отримано в централізованому порядку ЛПЗ (тис. грн.)			
	2012р.	2013р.	2014р.	2015р.
Централізована закупівля хіміотерапевтичних препаратів, радіофармацевтичних препаратів та препаратів супроводу для лікування онкологічних хворих	5985,5	4104,8	1401,4	2415,1
Онкогематологія	1590,9	3056,9	386,7	725,1
Централізована закупівля ЛЗ для лікування хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію	0	0	8978,4	21187,6
Централізована закупівля ЛЗ для лікування онкохворих дітей	1979,1	4991,8	3022,4	8073,3

Висновки. Виконано аналіз динаміки загальної кількості хворих, яким передбачено згідно з чинним законодавством безоплатне отримання ЛЗ та, зокрема, кількості онкологічних хворих, які перебували на обліку в Івано-Франківській області протягом 2011–2016 рр. Встановлено, що останніми роками відзначається щорічна тенденція до збільшення кількості онкохворих як в абсолютних, так і у відносних показниках. Проаналізовано стан фінансування фармацевтичного забезпечення онкохворих Івано-Франківської області відповідно до показників потреби протягом 2011–2016 рр. Встановлено, що стан фінансування вкрай катастрофічний, а кількість осіб у зазначеній категорії постійно зростає, що є вкрай негативною тенденцією сьогодення. Запропоновано шляхи подальшого удосконалення системи фінансування фармацевтичної допомоги онкохворим, зокрема впровадження системи ОМС.

References:

1. Shafranskyi VV. [Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleння, sanitarno-epidemičnu sytuatsiiu ta rezultaty diїalnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2015 rik]. Kyiv. 2016: 452.
2. Kvitashvili OM. [Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleння, sanitarno-epidemičnu sytuatsiiu ta rezultaty diїalnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2014 rik]. Kyiv. 2015: 460.
3. Musii OS. [Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleння, sanitarno-epidemičnu sytuatsiiu ta rezultaty diїalnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2013 rik]. Kyiv. 2014: 438.
4. Kotvitska AA., Korobova YS. [Research financing of the pharmaceutical ensuring of children population under 3 years old in the territorial level]. Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky. 2013;2: 107-110. Ukrainian.
5. Nemchenko AS., Kotvitska AA. [Methodological approaches to the improvement of drug provision of preferential groups and categories of Ukrainian people]. Farmakom. 2006;4: 38-43. Ukrainian.
6. Nemchenko AS., Podhaina MV. [Organizational and economic principles of pharmaceutical provision of breast cancer patients]. Metod. rek. Kharkiv; 2009. Ukrainian.
7. Hudzenko OP., Tolochko VM. [Organizational peculiarities of medicinal supply of preferential categories of the population under market conditions]. Visnyk farmatsii. 2002; 3: 58-61. Ukrainian.
8. Hudzenko OP., Tolochko VM. [Problems and ways of improvement of medicinal provision of

privileged categories of the population in industrial regions]. Zdobutky ta perspektyvy rozvytku upravlinnia farmatsevychnymy orhanizatsiiamy v umovakh rynkovoї ekonomiky. Kharkiv; 2003: 202-204. Ukrainian.

9. Hudzenko OP. [Methodical approaches to the regulation of medical provision of the privileged population of industrial regions of patients with cancer of the lungs and mammary gland]. Farmats. zhurn. 2003; 4: 23-28. Ukrainian.

10. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 17.08.1998 r. № 1303 «Pro vporiadkuvannia bezoplatnoho ta pilhovoho vidpusku likarskykh zasobiv za retseptamy likariv u razi ambulatornoho likuvannia okremykh hrup naseleння ta za pevnyumy katehoriїamy zakhvoriuvan». [Electronic resource, Ukrainian]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF>.

11. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 11.10.2016 r. № 710 «Pro efektyvne vykorystannia derzhavnykh koshtiv». [Electronic resource, Ukrainian]. Available from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/710-2016-%D0%BF>

УДК 615.1+336.61+616-006

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ФИНАНСИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ УРОВНЕ

Феденько С.М.

Івано-Франківський національний медичинський університет, кафедра організації та економіки фармації та технологій лікарств, г. Івано-Франківск, Україна, e-mail: fedenkosm5@ukr.net

Резюме. На основании анализа литературных источников и статистических данных исследовано современное состояние финансирования фармацевтического обеспечения онкологических больных на территориальном уровне. Приведены результаты ретроспективного анализа динамики общего количества онкологических больных, состоящих на учете в Івано-Франківській області в течение 2011–2016 гг. Осуществлен анализ современного состояния финансирования фармацевтической помощи больных с данной патологией в соот-

ветствии с показателями потребности. Определены основные недостатки и обоснованно вопросы, требующие дальнейшего изучения и урегулирования, как на государственном, так и на территориальном уровне. Предложены пути дальнейшего совершенствования системы финансирования фармацевтической помощи для онкологических больных.

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, онкологические больные, льготная и бесплатная фармацевтическая помощь, финансирование, местный бюджет, государственный бюджет, целевая программа.

UDC 615.1+336.61+616-006

INVESTIGATION OF STATE FUNDING OF PHARMACEUTICAL SUPPLY OF CANCER PATIENTS AT THE TERRITORIAL LEVEL

S.M. Fedenko

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
e-mail: fedenkosm5@ukr.net*

Abstract. The purpose of the work was to carry out the analysis of patients of certain categories of diseases, who are provided with free drugs prescriptions, an analysis of the state of financing of pharmaceutical provision of cancer patients in Ivano-Frankivsk region in accordance with indicators of needs for 2011-2016.

Methods of logical generalization, system and statistical analysis, comparison and graphic methods were used to characterize the pharmaceutical provision of the population, in particular the cancer patients in the Ivano-Frankivsk region, and its financing condition.

Results. Based on the analysis of published papers and statistical data, the present state of financing of pharmaceutical provision of cancer patients at the territorial level is investigated. The results of the retrospective analysis of the dynamics of the total number of cancer patients who were registered in the region of Ivano-Frankivsk during 2011-2016 are presented. In recent years there has been an annual tendency of increase of the total number of such patients in both absolute and relative rates. So, only in 2015, compared to 2014, there was an increase in the number of patients with 25,410 people. Over the five

years (from 2011 to 2016) - 54348 people. Also, there was an increase in the number of cancer patients by 4581 persons (by 23.7%), patients with diabetes mellitus - by 17756 people (by 61.4%). The number of cancer patients among the urban population is significantly higher than among the rural population during 2011-2016. However, in 2015 there is a sharp increase in the number of registered cancer patients in the Ivano-Frankivsk region among the rural population up to 1133 as compared with the urban population. The analysis of the current state of financing of pharmaceutical aid for patients with this pathology according to the indicators of need is analyzed. Today there is a tendency to increase funding, but given the need to finance the pharmaceutical supply of cancer patients, there is a catastrophic lack of funding. Thus, the need for funding in 2011 was secured only by 29.65% (UAH 32.99 per patient), in 2012 - by 26.77% (UAH 34.08 per patient), in 2013 - by 31,60% (40,97 UAH per patient), in 2014 - by 36,87% (49,80 UAH per patient), in 2015 - by 55,34 % (94.97 UAH per patient), in 2016 - 64.02% (137.31 UAH per patient). The highest indicators of financing needs are characterized by the regions of Galych (2014-100 %, 2015-98.3%, 2016 - 75.9%) and Kalush (2014-92.4%, 2015-64.5%, 2016- 95.3%). The lowest figures are districts of Dolyna, Sniatyn and Nadvirna (0%, 1.2% - 11.7% of the need). The main problems are identified that need further study and regulation at both the state and the territorial level. The ways of further improvement of the system of financing of pharmaceutical aid for cancer patients are offered.

Conclusions. In recent years, there has been an annual tendency to increase the number of cancer patients. The state of financing the pharmaceutical supply of cancer patients in Ivano-Frankivsk Oblast according to the indicators of needs during 2011-2016 is extremely catastrophic. Given the ever-increasing number of cancer patients and the need to finance their treatment and limited resources, the Health Protection Program is not possible without the development and implementation of effective mechanisms for reforming the health system. Therefore, the implementation of the compulsory medical insurance system is on time.

Key words: pharmaceutical support, cancer patients, reduced-price and free of charge pharmaceutical assistance, financing, local budget, state budget, targeted program.

Стаття надійшла до редакції 13.03.2018 р

УДК 378.147:615.03-047.22-043.83

ВИКОРИСТАННЯ KEYС-МЕТОДУ У ВИКЛАДАННІ ФАРМАКОЛОГІЇ ДЛЯ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Олещук О.М., Чорномидз А.В., Маланчук С.Л., Драпак О.Я., Іванків Я.І.

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
кафедра фармакології з клінічною фармакологією, м. Тернопіль, Україна
E-mail: chornomydz@tdmu.edu.ua*

Резюме. Оскільки використання у вищій школі традиційних методів навчання є малоефективним, основні методичні інновації в медичній освіті сьогодні пов'язані саме із застосуванням інтерактивних методів і технологій. Інтерактивні методи навчання, зокрема кейс-метод, використовуються не лише при викладанні клінічних дисциплін, а й теоретичних, зокрема й фармакології. У статті викладено дані аналізу літератури та власний досвід використання кейс-методу у викладанні фармакології. Нами розглянуті основні переваги інтерактивного методу навчання, методологія проведення занять з фармакології з використанням кейс-методу та особливості оцінювання студентів. У статті наведено приклади складання кейсів, особливості використання таких інтерактивних методів, як «мозковий штурм», «дерево рішень» та ін. У результаті аналізу літератури встановлено, що метод case-study впливає на професіоналізацію студентів, формує інтерес та позитивну мотивацію до навчання. При використанні цього методу навчання важливий не стільки кінцевий результат, скільки процес його знаходження, адже саме таким чином розвиваються професійні якості лікаря. Також застосування під час практичних занять з фармакології кейс-методу підвищує ефективність діяльності викладача кафедри та сприяє його професійному зростанню. При цьому викладач виконує роль експерта і консультанта, що допомагає студентові орієнтуватися у світі наукової інформації.

Ключові слова: інтерактивні методи навчання, кейс-метод, фармакологія.

Вступ. Фармакологія, будучи фундаментальною медико-біологічною наукою в системі вищої медичної освіти, фактично є сполучною ланкою між теоретичними і клінічними дисциплінами. Незважаючи на її важливість як базової медичної науки, фармакологія завжди була складним для розуміння та ви-

вчення предметом, своєрідним «наріжним каменем» для студентів [1].

Труднощі у студентів виникають у зв'язку із необхідністю освоєння значної кількості матеріалу в стислі терміни [2]. Для цього вони повинні вміти користуватися великим об'ємом базових знань, отриманих раніше. Науковою основою фармакології є насамперед фізіологія, а також такі медико-біологічні дисципліни, як патологічна фізіологія, мікробіологія, фізична хімія, біохімія та ін. Без достатнього рівня знань із цих базових дисциплін неможливо правильно орієнтуватися у складних процесах, які відбуваються в організмі людини, а отже, обґрунтовано призначати лікарські засоби з лікувальною або профілактичною метою. З іншого боку, фармакологія є основою сучасної терапії, що вимагає знання етіології, патогенезу та клініки практично усіх хвороб.

Окрім цього, фармакологія є наукою, яка найбільш динамічно розвивається з кожним роком [1]. Арсенал лікарських засобів постійно зростає. У Державному реєстрі лікарських засобів України в 2018 році зареєстровано близько 13 тис. лікарських засобів. Щорічно в світі схвалюється близько 26 нових ліків, з яких третина – інноваційні, перші в своєму фармакологічному класі [1]. Безумовно, такий обсяг інформації важкий для сприйняття та запам'ятовування, і тому фармакологію справедливо відносять до однієї з найскладніших медичних дисциплін.

З іншого боку, такий високий темп розвитку фармакології та зростання кількості лікарських засобів кидають виклик не стільки сучасному поколінню студентів, скільки педагогам-фармакологам [1]. І успішне його подолання можливе тільки в разі принципової зміни підходів до процесу викладання дисципліни.

Одним із завдань вищої медичної освіти є виховання самостійно і творчо мислячого

лікаря, здатного вирішувати сучасні завдання медицини [3]. Цьому може сприяти використання практично-орієнтованої системи навчання. Одним зі способів вирішення цього завдання є використання інтерактивних методів у навчальному процесі студентів-медиків [4].

Інтерактивне навчання – це навчання, заглиблене у процес спілкування. Організація інтерактивного навчання передбачає моделювання життєвих ситуацій, використання ролевих ігор, спільне вирішення проблем на основі аналізу обставин і відповідної ситуації.

Основні методичні інновації на сьогоднішній день пов'язані саме із застосуванням інтерактивних методів і технологій навчання, при використанні яких кожен студент приймає участь в обговоренні та робить свій індивідуальний внесок у вирішення поставленого завдання через обмін знаннями та ідеями [5,6]. Інтерактивне навчання широко застосовується вже в більш ніж 115 країнах світу (США, країни Європи, Японія, Китай) і встигло завоювати визнання за порівняно короткий термін [5]. Ще близько 20-ти років тому, головним чином за кордоном, у технології навчання фармакології стали використовувати особистісно орієнтований підхід, який базується на застосуванні активних та інтерактивних методів: «роботи в малих групах», «навчальних ігор», «інтерактивних лекцій», «обговорення складних і дискусійних проблем», «кейс-методу» та ін. [1,3,7]. При цьому і студент, і педагог – суб'єкти навчального процесу, а педагог частіше виступає лише в ролі організатора процесу навчання, лідера групи, що забезпечує умови для ініціативи студентів, і найчастіше його називають модератором [1]. При такому інтегрованому підході, що передбачає тісний взаємозв'язок між фармакологією та іншими теоретичними та клінічними дисциплінами, фармакологічний матеріал оживає, стає більш логічним, послідовним, що сприяє його запам'ятовуванню, а в майбутньому – осмисленому використанню у клініці.

Найбільшого поширення у медичній освіті серед інтерактивних методів навчання здобув «кейс-метод» (case-study) і проблемно-орієнтоване навчання (problem based learning) [1,5,8]. Головним чином, ці методи успішно використовуються для викладання клінічних дисциплін, проте ситуаційні завдання з пошуком інформації для її вирішення можна застосувати і в процесі вивчення фармакології.

Основні переваги кейс-методу, особливості складання проблемно-орієнтованих за-

вдань, алгоритми їх використання у навчальному процесі та способи оцінювання студентів при використанні інтерактивних методів навчання ми постаралися подати у цій статті.

Загальна характеристика методу case-study. Case-studies – навчальні конкретні ситуації, спеціально розроблені на основі фактичного матеріалу з метою подальшого розбору на навчальних заняттях. По суті, кейси – це інтегровані комплексні ситуаційні задачі [9].

Доцільність використання у медичній освіті методу кейс-методу (методу ситуаційного навчання) можна обґрунтувати наступним:

1. Медична наука, на відміну від точних наук, носить переважно неоднозначний (плюралістичний) характер, оскільки на поставлене питання може бути кілька відповідей, що наближаються до найбільш оптимального залежно від певних умов (індивідуальний підхід до вибору препаратів та методів лікування для кожного окремого пацієнта [10]). При цьому ми відразу відхиляємося від класичної схеми викладання та орієнтуємось на отримання не єдиного, а багатьох правильних рішень залежно від певних обставин [11].

2. Акцент навчання переноситься не на оволодіння фактичним матеріалом, а на його вироблення, здобування у ході дискусії. Власне у цьому є принципова відмінність методу case-study від традиційних навчальних методик – демократія отримання знань, коли кожен студент рівноправний з іншими студентами і викладачем в процесі обговорення проблеми [11].

3. Результатом застосування методу є не тільки знання, але й навички професійної діяльності [11]. При цьому студент розуміє, для чого йому необхідний певний фактичний матеріал, і як його можна використати в подальшому в практиці [4].

Перевагами методу case-study також є: отримання навичок вирішення реальних проблем, можливість роботи групи в єдиному проблемному полі, при цьому процес вивчення імітує механізм ухвалення рішення в клінічній практиці, він більш адекватний життєвій ситуації, ніж заучування тексту з подальшим переказом, оскільки вимагає не тільки знання і розуміння термінів, але й вміння оперувати ними, вибудовуючи логічні схеми вирішення проблеми, аргументувати свою думку [5,11].

У кейс-методі долається класичний дефект традиційного навчання, пов'язаний з «сухістю», неемоційністю викладу матеріалу – емоцій, творчої конкуренції і навіть боротьби в цьому методі так багато, що добре організова-

не обговорення кейса нагадує театральну виставу [11].

Метод case-study як інтерактивний метод навчання все більше завойовує позитивне ставлення з боку студентів, забезпечуючи освоєння теоретичних положень та оволодіння практичним використанням матеріалу; він впливає на професіоналізацію студентів, сприяє їх дорослішанню, формує інтерес та позитивну мотивацію до навчання [3].

Розбираючи кейс, студенти фактично отримують готове рішення, яке можна застосувати в аналогічних умовах практичної діяльності. Збільшення в «багажі» студента проаналізованих кейсів, збільшує ймовірність використання готової схеми рішень у ситуації, що склалася, формує навички вирішення більш серйозних проблем [11].

Звичайно, метод case-study вимагає також і зміни способу мислення викладача, заставляє його по-іншому думати і діяти, оновлювати та підвищувати свій творчий потенціал, тому що він постійно зустрічається з різними точками зору студентів, різними образами їх мислення [11].

Методологія використання кейс-методу. Метод case-study складається із підготовчого етапу та власне проведення заняття.

Перший етап включає в себе складну позааудиторну творчу роботу по створенню кейса і питань для його аналізу. Навчальні кейси повинні відповідати темі практичного заняття, мати необхідний ступінь складності залежно від курсу навчання, бути написаними цікаво, простою і дохідливою мовою, відрізнятися «драматизмом» і проблемністю; бути емоційно забарвленими, розглядати різні аспекти діагностичних і лікувальних заходів, бути актуальними на момент їх використання (відповідати діючим класифікаціям, наказам, уніфікованим протоколам і т.д.), розглядати стани, що часто зустрічаються в клінічній медичній практиці, стимулювати проведення різних аналітичних етапів розв'язання, сприяти дискусії між студентами, мати альтернативні варіанти правильних рішень для аналізу.

Для кращого сприйняття кейс необхідно побудувати так, щоб спровокувати студентів на пошук додаткової інформації для аналізу. Такий підхід дозволяє кейсу розвиватися і залишатися актуальним тривалий час.

Використання методу case-study як технології професійно-орієнтованого навчання є складним процесом, що погано піддається алгоритмізації. Формально проведення заняття

за методикою case-study можна поділити на наступні етапи [11]:

- ознайомлення студентів з текстом кейсу;
- аналіз кейса;
- організація обговорення кейса, дискусії, презентації;
- підведення підсумків дискусії;
- оцінювання учасників дискусії.

Початок заняття (дискусії або презентації) – це єдиний момент, коли ситуація повністю знаходиться в руках викладача. Від того, як почнеться обговорення кейсу, залежить загальний тон, інтерес і спрямованість всього заняття. При цьому початок кейсу (вступна частина) повинен максимально бути наближеним до життя, описувати реальну клінічну ситуацію, бути емоційно забарвленим, написаним простою мовою та містити велику кількість, на перший погляд, непотрібних деталей. Наприклад: «Близько 5 років тому в нашому місті жила молода дівчина 18 років, яка завагітніла. Приблизно на 34 тижні вагітності на початку осені дівчина поїхала у село до бабусі, щоб поїсти свіжих овочів та фруктів, більше перебувати на свіжому повітрі. Одного разу дівчина з'їла нестиглих груш, і в неї почав боліти живіт та з'явилась діарея. Бабуся дуже переживала за здоров'я онучки і вирішила її полікувати самостійно. При цьому, дівчина впродовж тижня вживала левоміцетин по 2 таблетки 3 рази на добу. Все було нормально, стан дівчини покращився, але незадовго розпочались пологи...». Щоб бути ефективною, навчальна стратегія обговорення повинна бути ретельно підготовлена, структурована, регламентована в часі і контрольована. Зазвичай, дискусія починається з постановки викладачем стимулюючих питань, підготовлених заздалегідь. Викладач повинен намагатися передбачити можливу реакцію аудиторії на поставлені питання, с керуюючи обговорення на досягнення навчальних цілей.

Організація обговорення кейсів звичайно ґрунтується на двох методах. Перший з них носить назву традиційного Гарвардського методу, це відкрита дискусія [11]. У таких сценаріях доволі обмежена частина навчальної групи має чітко визначені функції і реально бере участь у інтерактивному процесі, іншим студентам залишається менш активна роль спостерігачів або коментаторів. При цьому основну роль у дискусії беруть 1-2 студентів-лідерів, що ускладнює оцінювання.

Альтернативним є метод, пов'язаний з індивідуальним або груповим опитуванням, в

ході якого студенти роблять формальну усну оцінку ситуації та пропонують аналіз поданого кейса, свої рішення і рекомендації, тобто роблять презентацію [11].

Більш придатними для узагальнення та систематизації знань із певного розділу фармакології, а також встановлення міжпредметних зв'язків є імітаційні ігри за сценаріями «конференція» та «розслідування», що дозволяють зосередитися на критичних випадках та особливо небезпечних чинниках (наприклад, побічні дії ліків, лікування невідкладних станів та ін.) [6].

Після оголошення основного тексту кейса викладач ставить переважно загальне запитання для усієї групи, наприклад, «Як ви думаєте, яка причина цього невідкладного стану», чи «Які лікарські засоби можна використати в цьому випадку?» та ін. Після того, як один із студентів спробує дати відповідь на питання, починається інтерактивна гра. Викладач при цьому ставить додаткові запитання, коментує отримані відповіді, пропонує критикувати їх іншим студентам, направляючи дискусію в потрібне русло. Для зручності оцінювання студентів та залучення кожного студента до дискусії виступи студентів проводяться у вигляді «лавини», тобто отримавши відповідь на запитання від одного студента та вислухавши його аргументи, викладач пропонує іншому студенту продовжити дискусію, при цьому додаючи до основного тексту кейса додаткові факти, або ж пропонує конкретизувати попередню відповідь. Наприклад, коли студент вказує, що «для невідкладної допомоги при гіпоглікемічній комі можна використати 40% розчин глюкози, або ж при неефективності розчин адреналіну», іншого студента можна запитати «Чи можна використати адреналін при наявності супутньої серцевої недостатності у пацієнта?», або ж запропонувати пояснити механізм дії адреналіну при гіпоглікемії чи назвати, які ще препарати можна використати для підвищення рівня глюкози у крові і т.д.

Під час обговорення кейса нерідко використовується методика інтерактивного навчання «Дерево рішень», яку можна розглядати, як практичний спосіб оцінити переваги та недоліки різних варіантів [6]. Наприклад, студентам пропонується вибрати оптимальний бронхолітик для лікування бронхіальної астми при наявності супутньої стенокардії, брадикардії, тахікардії та ін.

Інколи студенти не можуть дати відповіді на прями запитання. Тоді можливим є за-

лишити це питання відкритим, при цьому додаючи до нього факти, які можуть викликати цікавість у студентів і будуть їх стимулювати до самостійного пошуку інформації в подальшому. Наприклад, при розгляді питання використання препарату окситоцин для стимуляції пологової діяльності можна задати питання «Яка роль окситоцину в організмі невагітної жінки чи чоловіка?». Якщо студенти не дають відповіді на питання, можна вказати, що «описані випадки, коли жінки одружувались на чоловіках лише після того, коли вони здадуть аналіз крові на рівень окситоцину», або ж «в деяких випадках визначення рівня окситоцину використовують у судово-медичній експертизі» чи «в літературі часто прирівнюють окситоцин до наркотичних речовин». При цьому, викладач не дає повної інформації, що спонукає студента до пошуку відповіді.

На етапі пропозиції варіантів і на етапі їх оцінки можливе використання методики «мозковий штурм», коли студенти пропонують максимально повні варіанти відповідей [6]. При цьому викладач приймає усі відповіді, але самостійно вказує на доцільність цього чи іншого варіанту при певних ситуаціях. Як відомо, у групі ідеї генеруються більш ефективно, що дозволяє розкритися і більш слабким студентам [2].

У процесі спілкування виникає емоційна атмосфера, коли багато студентів будуть відстоювати свої позиції, чого немає при звичайному опитуванні під час контролю знань [10].

При аналізі кейса викладач повинен вчасно ставити запитання, які допоможуть студентам зробити крок уперед, і водночас оцінювати значення ідей, запропонованих раніше; відчувати динаміку обговорення, мати відчуття часу, яке підказує йому, що обговорення триває занадто повільно або занадто швидко, тому слід оптимізувати навчальний процес [9]. При цьому потрібно бути готовим до того, що студенти можуть висловлювати точки зору та погляди, не передбачені заздалегідь. Це вимагає підвищення ефективності роботи самого викладача, який практикує ситуативний метод навчання, а також підвищення рівня якості навчального процесу, оскільки педагогічний потенціал кейс-методу навчання є значно більшим за обсягом і сучаснішим, ніж потенціал традиційних методів освіти. Цей метод передбачає, що викладач і студент повинні постійно взаємодіяти, вибираючи відповідні форми поведінки.

Щоб оцінити рівень знань студентів при використанні кейс-методу, варто використовувати багатокомпонентний метод формування підсумкової оцінки, складовими частинами якого будуть оцінки за [11]:

1. Виступ, який характеризує спробу серйозного попереднього аналізу, аргументованість відповіді.

2. Володіння категоріальним апаратом, прагнення давати визначення, виявляти зміст понять.

3. Демонстрація вміння логічно мислити, якщо точки зору, висловлені раніше, підсумовуються і призводять до логічних висновків.

4. Пропозиція альтернатив, які раніше залишалися без уваги.

5. Пропозиція певного плану дій або плану втілення рішення.

6. Помітна участь в обробці кількісних даних, дозування препаратів, проведення розрахунків.

7. Участь у підведенні підсумків обговорення.

Таким чином, у ситуаційному навчанні важливий не стільки кінцевий результат, скільки процес його знаходження, адже саме таким чином розвиваються професійні якості лікаря. Також при використанні кейс-методу варто пам'ятати, що правильним може бути будь-яке рішення, якщо воно аргументоване. Викладач при цьому проводить аналіз не тільки самої ситуації, а й обговорення. Він обґрунтовує свою позицію щодо суті ситуації й водночас оцінює виступи студентів, тактовно визначає помилки, теоретичні «прогалини», доводить необхідність вивчати теоретичні засади проблеми [9].

Слід зазначити, що методика кейсів не може замінити повністю практичне заняття з фармакології. Метод case-study необхідно використовувати в органічній єдності з іншими методами навчання, в тому числі традиційними, що закладають у студентів обов'язкове нормативне знання. Це пов'язано із тим, що для розв'язання конкретних завдань, які запропоновані в кейсах, необхідна відповідна база знань. Необхідні теоретичні знання студенти повинні отримати під час попередньої самостійної роботи з літературою, прослуховування тематичних лекцій згідно з вимогами навчальної програми [10].

Варто також пам'ятати, що при надмірному захопленні кейс-методом майбутній фахівець може виявитися без необхідного «нормативного скелета», всі його знання будуть

зводитися до знання великої кількості ситуацій без певного методологічного принципу або системи. Тому підібрані кейси повинні бути максимально широкими і охоплювати велику кількість можливих варіантів розв'язку та їх пояснень.

Висновки. 1. Використання кейс-методу для викладання фармакології вагомо впливає на професіоналізацію студентів, формує інтерес і позитивну мотивацію до навчання та подальшої практичної діяльності.

2. Кейс-метод дозволяє об'єктивно оцінити знання, практичні навички, професійні вміння студентів, розвиває клінічне мислення кожного окремого студента та його інтелектуальний потенціал.

3. Застосування під час практичних занять з фармакології кейс-методу підвищує ефективність діяльності викладача кафедри та сприяє його професійному зростанню.

4. При використанні практично орієнтованих методів навчання використовується принцип зсуву ролі викладача з трансляції знань до організації процесу їх здобування – зниження ролі викладача як єдиного «утримувача» знань, зростання його ролі як експерта і консультанта, що допомагає студентові орієнтуватися у світі наукової інформації.

References:

1. Nikitina IL., Ivanova OA, Alekhin EK. Izucheniye obshchey farmakologii v vysshey shkole: rol alternativnykh tekhnologiy. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 3. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24649>
2. Kovalenko IV, Kolesnichenko PD, Lapteva VI. Ispolzovaniye metodov case-study i «mozgovogo shturma» pri obuchenii v vysshikh meditsinskikh uchebnykh zavedeniyakh. Lichnost. semia i obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii. 2014; 4 (39). Chast I. – Novosibirsk: SibAK.
3. Zhumatova MG, Myrzabayeva NA, Kayyrbekov AK. Metod keys-stadi v obuchenii studentov v vuze. Vestnik KazNMU. 2015; 1: 390-391.
4. Vora MB, Shah CJ. Case-based learning in pharmacology: Moving from teaching to learning. Int J App Basic Med Res. 2015. 5, S1: 21-23.
5. McLean SF. Case-Based Learning and its Application in Medical and Health-Care Fields: A Review of Worldwide Literature. Journal of Medical Education and Curricular Development. 2016; 3: 39–49.
6. Krushynska TIu, Stepanykyi DO, Khomiak OV, Koshova IP. Interaktyvni metody navchannia

na zaniattiakh z bazovykh medyko-biologichnykh dystsyplin. Aktualni pytannia medytsyny : mater. mizhnar. nauk.-metod. konf. 2016. p 117-123.

7. Steinert Y, Snell L. Interactive lecturing: strategies for increasing participation in large group presentations. *Medical Teacher*. 1999; 21(1): 37-42.

8. Thirunavukkarasu J, Latha K, Sathish Babu C. A Study on Effectiveness of Different Teaching Methodology in Pharmacology for Under Graduate Students. *Asian J. Exp. Biol. Sci.* 2011; 2(3): 487-492.

9. Levkiv MO. Zastosuvannia keis-metodu u fakhovii pidhotovtsi studentiv-inozemtsiv na kafedri terapevtychnoi stomatolohii. *Medychna osvita*. 2016; 3: 71-74

10. Syvolap VD, Soloviuk OO. Keis-metod u protsesi vykladannia klinichnoi dystsypliny. Suchasni pidkhody do vyshchoi medychnoi osvity v Ukraini: materialy XIV Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoj 60-richchiu TDMU (Ternopil, 18-19 trav. 2017 r.). Ternopil : TDMU. 2017; 2: 127-128.

11. Skrinnik ZE editor *Psykhologhiia i pedahohika. Provedennia indyvidualnoho zaniattia za metodom analizu konkretnykh navchalnykh sytuatsii (case study) : Navchalno-metodychnyi posibnyk*. Lviv: LIBS UBS NBU.2012. 145 p.

УДК 378.147:615.03-047.22-043.83

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЕЙС-МЕТОДА В ПРЕПОДАВАНИИ ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Олещук А.М., Чорномидз А.В.,
Маланчук С.Л., Драпак О.Я.,
Иванкив Я.И.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины, кафедра фармакологии с клинической фармакологией, г. Тернополь, Украина

E-mail: chornomydz@tdmu.edu.ua

Резюме. Так как использование в высшей школе традиционных методов обучения является малоэффективным, основные методические инновации в медицинском образовании на сегодняшний день связаны именно с применением интерактивных методов и техно-

логий. Интерактивные методы обучения, в частности кейс-метод, используются в настоящее время не только при преподавании клинических дисциплин, но и теоретических, в том числе и фармакологии. В статье изложены данные анализа литературы и собственный опыт использования кейс-метода в преподавании фармакологии. Нами рассмотрены основные преимущества использования интерактивного метода обучения, методология проведения занятий по фармакологии с использованием кейс-метода и особенности оценки студентов. В статье приведены примеры составления кейсов, особенности использования таких интерактивных методов, как «мозговой штурм», «дерево решений» и др. В результате анализа литературы установлено, что метод case-study влияет на профессионализацию студентов, формирует интерес и позитивную мотивацию по отношению к учебе. При использовании этого метода обучения важен не столько конечный результат, сколько процесс его нахождения, ведь именно таким образом развиваются профессиональные качества врача. Также применение во время практических занятий по фармакологии кейс-метода повышает эффективность деятельности преподавателя кафедры и способствует его профессиональному росту. При этом преподаватель играет роль эксперта и консультанта, помогающего студенту ориентироваться в мире научной информации.

Ключевые слова: интерактивные методы обучения, кейс-метод, фармакология.

UDC 378.147:615.03-047.22-043.83

CASE-STUDY METHOD IN TEACHING PHARMACOLOGY FOR STUDENTS OF MEDICAL FACULTY

O.M. Oleshchuk, A.V. Chornomydz,
S.L. Malanchuk, O.Ya. Drapak,
Ya.I. Ivankiv

Horbachevsky Ternopil State Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ternopil, Ukraine
E-mail: chornomydz@tdmu.edu.ua

Abstract. Nowadays, the students' personality and ability to make individual decisions in the new socio - economic conditions, for the successful training of highly qualified specialists

are taken into account. Due to the ineffective use of traditional teaching methods in high school, today's main methodological innovations relate precisely to the use of interactive methods and technologies, in which each student participates in the discussion and contributes to solving the task by sharing knowledge and ideas. Interactive teaching methods, in particular case-method, are used now not only in the teaching of clinical disciplines, but also in theoretical, including pharmacology. Advantages of the case-study method are to obtain skills for solving real problems, the possibility of group work on a single problem field, while the process of study simulates the mechanism of decision-making in clinical practice; it is more adequate to the life situation than learning the text with the subsequent remittance.

The article presents the results of literature analysis and our own experience of using the case-method in teaching pharmacology. We consider the main advantages of the use of the interactive method of training, the methodology of conducting occupations in pharmacology using the case-method and the features of assessment of students. The article provides examples of case summarizing, especially the use of such interactive methods as "brainstorming", "tree solutions", etc.

Because of the literature analysis, it has been established that the case-study method influences on the profession of students, generates interest and positive motivation in relation to learning. Using this method of training the result is not important as much as the process of finding it, because in this way the professional qualities of a doctor can be developed.

It should be noted that the technique of case studies couldn't replace completely a practi-

cal occupation in pharmacology. The case-study method must be used in organic unity with other teaching methods, including the traditional ones, which impose mandatory normative knowledge on students. Case method allows evaluating objectively knowledge, practical skills, professional skills of students, can develop the clinical thinking of each individual student and his intellectual potential.

The usage of a case-method during practical classes of pharmacology increases the effectiveness of the teacher of the department and promotes its professional growth. In this case, the teacher acts as an expert and consultant, helping the student navigate the world of scientific information.

Thus, the use of a case-method for teaching pharmacology has a significant impact on the professionalization of students, generates interest and positive motivation for learning and further practical activities. Case method allows to evaluate objectively knowledge, practical skills, professional skills of students, develops the clinical thinking of each individual student and his intellectual potential. When using practically oriented teaching methods, the principle of shifting the role of the teacher from the translation of knowledge to the organization of the process of obtaining them is used.

Key words: interactive teaching methods, case method, pharmacology.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2018

Огляд літератури:

УДК 616.31-07+616.314-007

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ МЕТОДУ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДЕФЕКТІВ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Бульбук О.В.¹, Рожко М.М.¹, Бульбук О.І.²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра стоматології післядипломної освіти, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-8985-8254, e-mail: bulbuk85@gmail.com

² Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ортопедичної стоматології, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9229-9334

Резюме. У статті представлений огляд даних літератури щодо сучасних поглядів на вибір методу відновлення анатомічної форми зуба та матеріалів, які будуть використовуватись. У сучасній клінічній практиці стоматологам для заміщення дефектів твердих тканин зуба запропоновано методики прямої, непрямой і напівпрямой реставрації.

На основі аналізу літератури зроблено висновок, що допомогу при виборі методу відновлення зруйнованої коронки зуба та постановці діагнозу може надати індекс руйнування оклюзійної поверхні зуба (ІРОПЗ). Цей індекс використовується і сьогодні в «країнах пострадянського простору».

Світова стоматологічна спільнота опирається на інші показники. Зокрема – «intercuspal distance» (міжгорбкову відстань) або класифікацію порожнин SI/STA (що пов'язує місце розташування та розмір порожнин), яка на основі стадії процесу та його локалізації визначає методику лікування.

Так як об'єктивно визначитись з методикою лікування жодна з доступних класифікацій не дозволяє, велика увага дослідників приділяється для удосконалення відомих методів оцінки стану зубів та розмірів дефектів для подальшого вірного вибору відновлювальної конструкції та матеріалів для них.

Можна підсумувати, що сьогодні наочною є відсутність уніфікованого підходу щодо вибору методів лікування дефектів твердих тканин зубів. Таким чином, проблема вибору методу лікування дефектів твердих тканин зубів потребує досконалого вивчення.

Ключові слова: дефекти твердих тканин зубів, пряма реставрація, непрямая реставрація, класифікації.

Вступ. Лікування дефектів твердих тканин зубів у більшості випадків пов'язане з вибором методик відновлення анатомічної форми зуба та матеріалів, які будуть використовуватись. Першочерговим та важливим завданням лікарів-стоматологів при лікуванні дефектів твердих тканин зубів є адекватний вибір методу лікування, який залежить від багатьох факторів: величини дефекту та етіології, естетичних, оклюзійних, ендодонтичних та пародонтальних аспектів; кількості уражених зубів, згоди пацієнта, його звичок та переваг; власних знань та «стереотипів» стоматолога щодо лікування таких патологій. [1, 2, 3].

Більшість сучасних класифікацій (ADS CCS, CCS, ICDAS, Caries Matrix) можливо використовувати тільки у терапевтичній чи дитячій стоматології, при проведенні профілактичних заходів та епідеміологічних досліджень, для проведення наукових досліджень, але вони не дозволяють об'єктивізувати процес вибору методу відновлення анатомічної форми зуба та матеріалів, які будуть використовуватись. Для жувальної групи зубів вирішальним чинником при виборі методу лікування є кількість втрачених твердих тканин. Адаже є два фактори: стираність (мають властивість до стирання) композитних матеріалів та щільність краевого прилягання, що впливають на якість проведеного лікування. Властивості композитних матеріалів покращились, але їх властивість до стирання ще є великою, особливо з контактної поверхні (потрібно вра-

хувати гірший доступ світла фотополімерної лампи і відповідно гіршу якість полімеризації [4, 5].

Щільність краєвого прилягання залежить від властивостей матеріалу, способу нанесення шарів, методики полімеризації, якості адгезивного матеріалу та досвіду лікаря [4]. Чим більший об'єм матеріалу, тим більша полімеризаційна усадка. Якщо композит має відповідну адгезію до тканин зуба, величина полімеризаційної усадки буде залежати від напруги всередині матеріалу. Якщо сили адгезії будуть більші за 200 мПа [4, 6], то вони «переборють» напругу усадки, в іншому випадку пройде відклеювання і виникне нещільне крайове прилягання, що призведе до підвищення чутливості зуба. Також треба відмітити інші фактори: старіння адгезивних систем, оклюзійні сили, що приводять до руйнування з'єднань між композитом і емаллю (особливо між композитом і дентином та між композитом і цементом кореня зуба) [7].

На думку Zarow M. (2013), від розміру та конфігурації каріозної порожнини, що впливає на величину усадки при полімеризації, буде залежати показання до прямої чи непрямой композитної реставрації [4].

На сьогоднішній день визначення величини руйнування твердих тканин зуба є одним із вирішальних моментів при виборі методу лікування (пломба, вкладка чи штучна коронка), так як в його основі лежить диференційний підхід в комплексі з ортопедичними засобами як мірою профілактики руйнування коронок зубів, що є пусковим механізмом розвитку деформацій зубо-щелепової системи та втрати зубів. Світова стоматологічна спільнота опирається на певні показники. Зокрема – «intercuspal distance» (міжгорбкову відстань). Деякі автори рекомендують використовувати для лікування прямі реставрації при розмірах порожнини від 1/3 до 1/2 міжгорбкової відстані. У великих порожнинах МОД 2 класу з відсутніми горбами коронки зуба рекомендують використовувати непрямі реставрації [4, 8-10]. Хоча, на думку Zarow M. (2013), такий підхід є застарілим і краще використовувати класифікацію SI/STA) [4].

G.J. Mount і W.R. Hume в 1998 розробили систему класифікації порожнин SI/STA (site/stage: зв'язавши місце розташування та розмір порожнини) [11], а J.-J. Lasfargues і співавтори (2001) модифікували її. Ця класифікація дає змогу описати ураження карієсом двома цифрами, де перша відповідає локалізації порожнини, а друга – розміру ураження. На

основі стадії процесу та його локалізації можна вибрати методику лікування. За локалізацією розрізняють 3 ділянки: 1 – локалізація ураження в ділянці фісур і ямок; 2 – локалізація ураження на контактних поверхнях; 3 – локалізація ураження в пришийковій ділянці, включаючи відкриті поверхні кореня. Розмір дозволяє диференціювати 5 рівнів: 0 – порожнина не визначається (демінералізація); 1 – порожнина малих розмірів, що вимагає оперативного втручання (початкове ураження дентину (зовнішня третина дентину) з емаллю); 2 – помірне ураження дентину (середня третина дентину) з локалізованою порожниною емалі; 3 – велике ураження дентину (внутрішня третина дентину) з поширеною порожниною (ослаблені горби); 4 – глибоке пошкодження дентину (близько до пульпи), порожнина великих розмірів із втратою опорних структур зуба (одного чи більше горбів бічних зубів). Відповідно до кожної стадії розроблено рекомендації щодо вибору методу лікування. Зокрема при дефектах 1.2 та 2.2 рекомендують використовувати прямі реставрації, а при дефектах 2.3, 2.4 доцільніше використовувати непрямі реставрації [4, 12-14].

Запропонована класифікація завдяки своїй простоті і багатогранності більш прийнятна при використанні сучасних пломбувальних матеріалів. Саме тому ця концепція прийнята Всесвітньою федерацією стоматологів (FDI) і використовується в декількох країнах світу. Однак, в системі класифікацій немає строгого розмежування на ізольовані каріозні порожнини, розташовані на одній поверхні зуба, і комбіновані ураження, що захоплюють декілька поверхонь. Недоліками класифікації G.J.Mount і W.R. Hume є характеристика в основному жувальних груп зубів, практично не береться до уваги передня група. Класифікація була розроблена під каріозні порожнини, виділено лише каріозну етіологію, що не відображає всіх видів дефектів коронкової частини у фронтальній групі зубів [15].

J. Smitson at al (2011) поділили пацієнтів на три категорії. Категорія А: I, III, IV, V класи за Блеком, і більшість II класу, якщо немає інших ускладнюючих факторів. У таких пацієнтів є чіткі показання до лікування дефектів твердих тканин зубів за допомогою прямої реставрації. Категорія С: великі порожнини з (або) втраченими прямими реставраціями, з втратою опорних горбів, на фронтальних зубах з великими апроксимальними повздовжніми порожнинами (одно чи двохсторонніми) з ураженням ризального краю зуба; порожнини,

що вимагають відновлення втрачених коронок; великі реставрації, що потребують відновлення кількох оклюзійних поверхонь. У таких пацієнтів є чіткі показання до лікування дефектів твердих тканин зубів за допомогою непрямої реставрації.

Категорія В: невизначені щодо найкращого підходу до лікування. До них відносять:

1) Ендодонтично ліковані зуби (частіше піддаються переломам через втрату дентином еластичності, зневоднення, глибокі порожнини).

2) При відновленні жувальних горбів у випадку їх втрати у сучасній стоматології можуть використовуватись різні методи, залежно від власних поглядів лікаря. Але схиляються до думки, що прямою реставрацією можна відновити тільки один горб, а у інших випадках – пряма чи напівпряма реставрація.

3) Глибокі апроксимальні порожнини. Складність пломбування пов'язана із відновленням контактного пункту, особливо у глибоких порожнинах. Чим глибша порожнина, тим кращим вибором буде непряма реставрація.

4) Дисколорит зуба. Тактика ведення таких хворих залежить від етіології та глибини зміни кольору зуба. У цей час такі зуби лікуються шляхом зовнішнього або внутрішнього відбілювання чи менш консервативними методами: виготовлення вінірів або навіть коронок при «тетрациклінових зубах» [16, 17].

5) При патологічній стертості традиційно рекомендують відновлювати зуби непрямыми реставраціями, хоча дослідження останніх років показали ефективність прямих реставрацій, особливо у фронтальній ділянці.

6) При великих порожнинах виникає проблема, що реставрація буде з'єднуватися із дентином (або навіть цементом), а з ними зв'язок композиту слабший, ніж з емаллю. Є думки про використання непрямих реставрацій для зменшення впливу полімеризаційної усадки [18]. Хоча сучасні матеріали нейтралізують цю проблему [16].

Безумовно, також існує проблема вибору: коли можна використовувати вкладку чи коронку. Море інформації може вразити клініциста. Перед стоматологом залишається питання: які критерії слід використовувати для того, щоб відрізнити показання до виготовлення вкладки від коронки. У клініці необхідно враховувати деякі чинники при вирішенні питання про покриття горбиків зубів вкладкою. Багато причин існує для відмови від керамічних вкладок. Основні проблеми цих конструк-

цій пов'язані з підготовкою порожнини, оклюзією пацієнта, фіксуючими агентами, недостатньою товщиною і внутрішніми дефектами кераміки. Якщо розмір порожнини становить менше однієї третини міжгорбкової відстані, то перевагу віддають прямій реставрації [19]. Відомо, що 18-22% коронок, які виготовляються, є повністю керамічними. Ці коронки вимагають препарування, яке передбачає значне зменшення розмірів зубів. Якщо це препарування виконується у молодій людині з великою пульповою камерою або у людині з чутливими зубами, результат є прогнозованим. Такі пацієнти потребують ендодонтичної терапії. Зуби, описані вище, можуть бути відновлені з використанням менш «агресивних» конструкцій для зубів. У цьому випадку більш консервативні та потенційно довготривалі реставрації можуть бути виконані шляхом підготовки зуба до виготовлення вкладок, таким чином, зберігаючи оральну та вестибулярну поверхні зубів [20-22]. Експериментальне дослідження показує, що при підготовці порожнини для вкладки, ширшої за половину відстані між горбками, збільшується ризик переломів або тріщин зуба [22, 23].

Коли важлива частина вестибулярної або оральної поверхні зуба була зруйнована, слід обрати альтернативну реставрацію – виготовлення естетичних коронок. Немає сумніву щодо їх прийнятності та стійкості до руйнування та абразивного зносу; це основні переваги коронок («реставрацій повного покриття»). Незважаючи на те, що коронка є міцною та естетичною реставрацією, пацієнти занадто часто отримують цей вид реставрації для незначних руйнувань, які могли б бути краще ліковані більш консервативним лікуванням.

Довговічність вкладки або коронки залежить від багатьох різних факторів, включаючи матеріал, пацієнта і стоматолога. Малоінвазивна стоматологія, у випадках, коли це доречно, зберігає зубні ряди, підтримує структуру зуба і передбачає недорогу терапію. У відповідній літературі мало інформації про рішення про те, коли лікувати пацієнта вкладкою, а коли коронкою. Навіть сьогодні потрібно більше досліджень з цього питання для кращого клінічного лікування пацієнтів [23].

Допомогу при виборі методу відновлення зруйнованої коронки зуба та постановці діагнозу може надати запропонований В.Ю. Мілікевичем (1984) індекс руйнування оклюзійної поверхні зуба (ІРОПЗ) для I та II класу, за Блеком [24- 26].

Суть запропонованої Мілікевичем методики зводиться до визначення так званого «індексу руйнування оклюзійної поверхні зуба» (ІРОПЗ) з подальшою рекомендацією до застосування одного з чотирьох основних видів конструкцій (пломба, зубна вкладка, штучна коронка, штифтова конструкція), призначених для клінічного відновлення зруйнованої коронки зуба, залежно від діагностичної шкали 0–0.55–0.6–0.8–1 можливих значень ІРОПЗ. В якості ІРОПЗ вибрано відношення площі каріозної порожнини, що належить до I-II класу, за Блеком (G.V. Black), до площі оклюзійної поверхні зуба. Практичні рекомендації щодо вибору методу відновлення отримані на основі побудови механіко-математичної моделі зуба з дефектом і встановлення залежності величини напружень в коронці зуба з пломбою від ІРОПЗ. З метою визначення площі порожнини (пломби) та площі збережених твердих тканин оклюзійної поверхні зуба Мілікевич використовував стандартну прозору пластинку з нанесеною на нього міліметровою сіткою. Виміри проводились на діагностичній моделі, приклавши пластинку паралельно до оклюзійної поверхні зуба, при можливості фіксуєючи її воском. Процентне співвідношення двох площ – «порожнина-пломба» до розмірів жувальної поверхні зуба і є «індексом руйнування оклюзійної поверхні зубів» (ІРОПЗ). Варто зазначити, що точність визначення ІРОПЗ цим методом становить коливання результатів до 0,5 мм². Вчений досліджував розподіл напруги і міцність коронок жувальних зубів під дією тиску при різних величинах індексу руйнування оклюзійної поверхні зубів та в залежності від виду пломбувального матеріалу, так як механізм руйнування лікованих зубів є важливим [27-29]. Було доведено, що при збільшенні показника ІРОПЗ зростає кількість відломів та розколів коронок зубів. Пломбувальні матеріали при високих показниках ІРОПЗ не забезпечують стійкості твердих тканин зубів до жувального навантаження, яке викликає стан «стиснення і розтягу». Проаналізувавши результати клінічного матеріалу та теоретичних розрахунків, зроблено висновок, що при ІРОПЗ до 0,3 показано пломбування; від 0,3 до 0,6 – лікування вкладками; від 0,6 до 0,8 – лікування коронок; більше 0,8 показано застосування штифтових конструкцій [24]. Визначення ступеня руйнування оклюзійної поверхні зуба є одним із вирішальних моментів при виборі методу лікування (пломба, вкладка чи штучна коронка), так як в його основі лежить диференційний підхід в комплексі з ортопедичними

засобами як мірою профілактики руйнування коронок зубів, що є пусковим механізмом розвитку деформацій зубо-щелепової системи та втрати зубів. Цей індекс використовується і сьогодні в «країнах пострадянського простору» для постановки діагнозу і вибору методу лікування дефектів твердих тканин зубів [28].

Усі методи визначення ІРОПЗ можна розділити на прямі і непрямі. Ці методи є досить зручними для застосування в практичній охороні здоров'я. Та вони є досить суб'єктивними, вимагають для впровадження певного досвіду і навиків [30, 31].

Розвиток комп'ютерних технологій дав можливість визначати ІРОПЗ за допомогою інтраоральної камери і комп'ютера [32, 33]. Дані методики є досить об'єктивні та ефективні, але їх практичне використання обмежене ціною апаратної бази, наявністю програмного забезпечення та сервісних можливостей [31, 32, 34].

На думку О.Н. Терещенко, ІРОПЗ жодним чином не враховує глибину руйнування твердих тканин зуба, відтак нею запропонована дещо удосконалена методика, котра окрім ІРОПЗ, враховує додатковий індекс глибини руйнування коронки зуба (ІГРКЗ) і дає рекомендації до застосування того чи іншого методу відновлення на основі двовимірної діагностичної шкали [35, 36].

Велика увага дослідників приділяється удосконаленню відомих методів оцінки стану зубів та розмірів дефектів (зокрема ІРОПЗ) для подальшого вірного вибору відновлюючої конструкції та матеріалів для них [37-40].

Можна підсумувати, що сьогодні наочною є відсутність уніфікованого підходу щодо вибору методів лікування дефектів твердих тканин зубів. Вибір між прямим та непрямим методом ускладнюється тим, що залежить не від об'єктивних чинників, а від власних знань, звичок, переваг та «стереотипів» лікаря-стоматолога щодо лікування таких патологій; згоди пацієнта, його фінансових можливостей та інших чинників, що не мають нічого спільного із методами доказової медицини. Таким чином, проблема вибору методу лікування дефектів твердих тканин зубів потребує досконалого вивчення.

Література:

1. Зотов П.П. Методические подходы к выбору технологий восстановления разрушенных зубов : автореф. дис. на здобуття науч. ст. канд. мед. наук : 14.01.14 « Стоматология» / П.П. Зотов. – Москва, 2012. – 24 с.

2. Бульбук О.І. Обстеження хворих в клініці ортопедичної стоматології: навчальний посібник [для студ. вищих навч. закл.] / О.І.Бульбук, М.М. Рожко. – Івано-Франківськ: Видавництво «Лілея-НВ», 2009. – 148 с.
3. Ожоган З.Р. Медична документація ортопедичного відділення стоматологічних клінік: навчальний посібник [для студ. вищих навч. закл.] / З.Р.Ожоган, О.І.Бульбук. – Івано-Франківськ: Видавництво ІФНМУ, 2015. – 45с.
4. Zarow M., D'arcangelo C., Paolone G., Felipe L., Paniz G.; Endoprosthodontics – Clinical Guide for Dental Practitioners; Quintessence Int, Warsaw, 2013.
5. ELIADES G, ELIADES T, BRANTLEY W, WATTS DC. Dental Materials in Vivo: Aging and Related Phenomena, Quintessence, Chicago 2003, p. 283.
6. Christensen GJ. Restoration or crown? J Am Dent Assoc. 1997 Jun;128(6):771-2.
7. Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Lenarda R, De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. Dent Mater. 2008 Jan;24(1):90-101. Epub 2007 Apr 17. Review.
8. Dietschi D, De Siebenthal G, Neveu-Rosenstand L, Holz J. Influence of the restorative technique and new adhesives on the dentin marginal seal and adaptation of resin composite Class II restorations: an in vitro evaluation. Quintessence Int. 1995 Oct;26(10):717-27.
9. Larson TD, Douglas WH, Geistfeld RE. Effect of prepared cavities on the strength of teeth. Oper Dent 1981;6:2-5.
10. Mondelli J, Sene F, Ramos RP, Benetti AR. Tooth structure and fracture strength of cavities. Braz Dent J. 2007;18(2):134-8.
11. Mount GJ, Hume WR. A new cavity classification. Aust Dent J. 1998 Jun;43(3):153-9.
12. Lasfargues JJ, Kaleka R, Louis JJ (2000) Le concept SISTA. Un nouveau guide thérapeutique en cariologie. Real Clin 11:103-122.
13. Lasfargues JJ, Kaleka R, Louis JJ (2000) New concepts of minimally invasive preparations: a SI/STA concept. In: Roulet JF, Degrange M (eds) Adhesion: the silent revolution. Quintessence, London, pp 107-152.
14. Lasfargues J J, Bukiet F, Tirlet G, Decup F (2001) Bonded partial restorations for endodontically treated teeth. In: Roulet JF, Wilson NHF, Fuzzi M (eds) Advances in operative dentistry. Contemporary clinical practice. Vol 1. Quintessence, Paris, pp 191-209.
15. Хидирбегишвили О.Р. Современная классификация локализации кариозных полостей // МАЭСТРО Стоматологии. – 2006. – № 24.
16. Smithson J. Direct or indirect restorations? / J Smithson, P. Newsome, D. Reaney, S. Owen // Int Dent. – 2011. – Vol. 1, №1. – P. 70-80.
17. Deliperi S, Bardwell DN (2005) Two-Year Clinical Evaluation of Nonvital Tooth Whitening and Resin Composite Restorations. J Esthet Restor Dent 17: 369-79.
18. Liebenberg W (2005) Return to the resin-modified glassionomer cement sandwich technique. J Calif Dent Assoc 71: 743-7.
19. Christensen GJ (2008) Considering tooth-colored inlays and onlays versus crowns. J Am Dent Assoc 139: 617-620.
20. Christensen GJ (2002) Has tooth structure been replaced? See comment in PubMed Commons below J Am Dent Assoc 133: 103-105.
21. Christensen GJ (1999) Intracoronal and extracoronal tooth restorations 1999. See comment in PubMed Commons below J Am Dent Assoc 130: 557-560
22. Geurtsen W, Schwarze T, Günay H (2003) Diagnosis, therapy, and prevention of the cracked tooth syndrome. See comment in PubMed Commons below Quintessence Int 34: 409-417.
23. Nikolopoulou E, Loukidis M (2014) Critical Review and Evaluation of Composite/Ceramic Onlays versus Crowns. Dentistry 4:s261. doi: 10.4172/2161-1122.1000261
24. Миликевич В. Ю. Профилактика осложненного при дефектах коронок жевательных зубов и зубных рядов: автореф. дис. докт. мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматология» / В. Ю. Миликевич. – М., 1984. – 31 с.
25. Лахтін, Ю. В. Моделювання напруженого стану твердих тканин зуба при реставрації каріозних порожнин I класу / Ю. В. Лахтін, Ю. В. Сміянов, Б. В. Нішта // Український стоматологічний альманах : науково-практичний рецензований журнал. – 2015. – № 4. – С. 9-12.
26. Стоматология : підручник : У 2 кн. – Кн.1/ М.М. Рожко, З.Б. Попович, В.Д. Куроєдова та ін.; за ред. проф. М.М. Рожко. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 872 с.
27. Павленко А.В., Листопад О.П. Выбор методики восстановления коронок первых больших коренных зубов (обзор литературы) / А.В. Павленко, О.П. Листопад // Современная стоматология. – 2014. – № 2. – С. 100-103.
28. Листопад О. П. Заміщення дефектів коронкової частини постійних зубів у дітей вкладками [Текст] : автореф. дис. на здоб. наук. ступ. к.м.н.: спец. 14.01.22 "Стоматология" / Олег Петрович Листопад ; МОЗУ НМА післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2015. – 20с.

29. Миликевич В.Ю. Показатели прочностных свойств коронок жевательных зубов после пломбирования полостей 1-го класса / В.Ю. Миликевич, Т. Ф. Данилина, А. С. Краев // Стоматология. – 1981. – №4. – С. 15–17.

30. Морфофункціональна та клінічна оцінка зубів з дефектами твердих тканин [В. А. Кльомін, А. В. Борисенко, П. В. Іщенко, В. В. Кльоміна]. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2005. – 128 с.

31. Кльомін В.А., Борисенко А.В., Іщенко П.В. Робота з сучасними реставраційними матеріалами / Навчальний посібник для студентів та лікарів-стоматологів. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. – 152 с : Іл. ISBN 978-966-382-146-7.

32. Камалетдинова Р.С., Кобелев Е.В., Фирсова И.В., Македонова Ю.А. Преимущества использования компьютерных технологий при определении иропз на стоматологическом приеме // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2-2. – С. 187-189.

33. Кубаренко В. В. Компьютерные технологии и клинические критерии для определения ИРОПЗ / В. А. Клёмин, А. В. Борисенко, П. В. Ищенко // Комбинированные зубные пломбы: Пластическая реставрация зубов комбинированными восстановительными конструкциями. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – С. 110-113.

34. Кубаренко В.В. Результаты исследования затрат времени врача-стоматолога при определении индекса разрушения окклюзионной поверхности зубов различными методами / В. В. Кубаренко // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 3. – С. 41-45.

35. Терещенко Е. Н. Совершенствование методов ортопедического лечения дефектов твердых тканей зубов вкладками: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Стоматология» / Е.Н. Терещенко. – Минск, 2004. – 22 с.

36. Терещенко Е.Н. Способ дифференцированного выбора лечения полости разрушенного зуба / Е.Н. Терещенко // Официальный бюллетень: изобретения, полезные модели, промышленные образцы. – 2001. – № 4. – С. 200.

37. Клёмин В.А. Принципы оценки и хронометража определения стоматологического статуса зубов с дефектом твердых тканей / В.А. Клёмин, В.А. Лабунец, В.В. Кубаренко. – М.: ЛЕНАНД, 2014. – 208 с.

38. Ніколов В.В. Результати термографічного дослідження в пацієнтів із дефектами коронок зубів, зубних рядів / В.В. Ніколов, Д.М. Король, А.С. Єфименко // Український стоматологічний альманах. – 2013. – №2. – С. 55-57.

39. Сафанова Ю.С. Методика клінічної та доклінічної діагностики уражень твердих тканин зубів / Ю.С. Сафанова // Новини стоматології. – 2009. – №2 (59). – С. 59-62.

40. Фирсова И. В. Модернизация способа определения индекса разрушения зуба / И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова, Р. С. Камалетдинова, Е.В. Кобелев // International journal of applied and fundamental research. – 2015. – №3. – С. 700–704.).

УДК 616.31-07+616.314-007

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ МЕТОДА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Бульбук Е.В.¹, Рожко Н.М.¹,
Бульбук А.И.²

¹ *Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра стоматологии последипломного образования, Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-8985-8254, e-mail: bulbuk85@gmail.com*

² *Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра ортопедической стоматологии, Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-9229-9334*

Резюме. В статье представлен обзор литературных данных о современных взглядах на выбор метода восстановления анатомической формы зуба и материалов, которые будут использоваться. В клинической практике стоматологам для замещения дефектов твердых тканей зуба предложены методики прямой, непрямой и полупрямой реставрации. На основе анализа литературы сделан вывод, что помощь при выборе метода восстановления разрушенной коронки зуба и постановке диагноза может оказать индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба (ИРОПЗ). Этот индекс используется и сегодня в «странах постсоветского пространства». Мировое стоматологическое сообщество полагается на другие показатели. В частности – «intercuspal distance» (межбугорковое расстояние) или классификацию полостей SI / STA (что связывает местоположение и размер полостей), которая на основе стадии процесса и его локализации определяет методику лечения. Так как объек-

тивно определиться с методикой лечения ни одна из доступных классификаций не позволяет, большое внимание исследователей уделяется усовершенствованию известных методов оценки состояния зубов и размеров дефектов для дальнейшего правильного выбора восстановительной конструкции и материалов для нее. Можно подытожить, что сегодня наглядным является отсутствие унифицированного подхода к выбору методов лечения дефектов твердых тканей зубов. Таким образом, проблема выбора метода лечения дефектов твердых тканей зубов требует основательного изучения.

Ключевые слова: дефекты твердых тканей зубов, прямая реставрация, непрямая реставрация, классификации.

UDC 616.31-07+616.314-007

MODERN APPROACHES TO CHOOSING A METHOD FOR TREATING DEFECTS IN HARD DENTAL TISSUES (LITERATURE REVIEW)

O.V. Bulbuk¹, M.M. Rozhko¹,
O.I. Bulbuk²

¹ *Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
ORCID ID: 0000-0001-8985-8254
e-mail: bulbuk85@gmail.com

² *Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
ORCID ID: 0000-0001-9229-9334

Abstract. The article presents a review of literary data on contemporary views on the choice of the method for restoring anatomical form of the tooth and materials which are used. In modern clinical practice dentists are offered methods of direct, indirect and semi-direct restoration for replacement of defects of hard tooth tissues. On the basis of the literature analysis, it was concluded that an index of destruction of the occlusal tooth surface (IROPZ) can provide assistance in choosing the method of restoring a broken tooth crown and diagnosis. This index is also used today in the "post-Soviet countries". The world dentistry community relies on other indicators. In particular, "intercuspal distance" or the classification of cavities SI / STA (linking the location and size of cavities), which determines the treatment method based on the stage of the process and its localization. As objectively decide on the method of treatment, none of the available classifications does not allow researchers pay much attention to improve the known methods of assessment of teeth and size of defects for future regenerative correct choice of design and materials for them. One can conclude that today there is a lack of unified approach to the choice of methods for treating defects in hard tissues of teeth. Thus, the problem of choosing a method for treating defects in hard dental tissues needs to be thoroughly studied.

Key words: defects of hard dental tissues, direct restoration, indirect restoration, classifications.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2018 р.

УДК 615.322+582.971.1

СЕКРЕТИ АКТИВНОГО ДОВГОЛІТТЯ ПЛОДІВ БУЗИНИ ЧОРНОЇ

Гайова І.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Нейко В.Є.), м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: proped@ukr.net

Резюме. Фітопрепарат, що сприяє активному довголіттю, повинен забезпечувати нейропротекцію, гепатопротекцію, оптимізувати роботу серця, бронхо-легеневої системи та нирок. Плоди бузини чорної (*Sambucus nigra*) в Європі називають плодами для літніх людей. Чому чорні плоди здатні поліпшувати діяльність життєво важливих органів літньої людини? Відповідь на це питання шукала авторка статті.

Плоди бузини чорної традиційно застосовують як сечогінний, послаблюючий, полівітамінний засіб при захворюваннях печінки, жовчних шляхів, схильності до закупів. Їх вживання вважається доцільним при атеросклерозі, ожирінні, цукровому діабеті, псоріазі.

Проте, насправді, можливості цієї рослини набагато ширші. Тому, більшість європейських народів заслужено називають ягоди чорної бузини ягодами довголіття.

Ключові слова: плоди бузини чорної (*Sambucus nigra*), нейропротекція, муколітична дія, кардіопротекція, гепатопротекторний і нефропротекторний ефекти.

Вступ. Плоди бузини чорної, *Sambucus nigra*, належать до таких, що сприяють активному довголіттю. Англійці називають їх “elderberry” – ягода для літніх людей. У Польщі, Литві, Німеччині, Угорщині, Італії, Португалії, Албанії та Болгарії назва рослини перекладається як така, що призначена для “старшого, літнього” чоловіка. У Латвії бузину називають “ellas bumba, тобто “пекельна бомба”, а з естонської “vanem on must” назва перекладається як “чорний батько” Люди хочуть не просто жити довше. Люди мріють продовжити молодість. Метою написання цієї статті стало бажання розгадати секрети довголіття “чорного плоду”.

Плоди бузини чорної містять тирозин, антоціани, аскорбінову кислоту, рутин, каротин, вітаміни В₁ та В₂, органічні кислоти, холін, тритерпени, полісахариди, цукри (6-7%),

дубильні речовини, сліди ефірних олій [2, 4, 7, 10, 12].

Тирозин – частково замінима амінокислота, яка поступає в організм із їжею, а також синтезується із незамінної амінокислоти фенілаланіну в печінці. При недостатності тирозину в організмі можуть виникнути симптоми гіпотиреозу, пониження артеріального тиску і температури тіла, із відчуттям холодних рук і ніг, важкості у литкових м’язах та хронічної втоми.

Тирозин сприяє синтезу меланіну [5], знижує апетит і жирову масу; оптимізує функцію щитовидної залози (з’єднується із атомом йоду, для синтезу тироксину та трийодтироніну) [3, 5]; покращує настрої, виступаючи попередником нейротрансмітерів, які регулюють настрої, із нього синтезується ДОФА (диоксифенілаланін, попередник катехоламінів) [3]. Тирозин зменшує відчуття втоми, підвищує здатність до концентрації уваги; збільшуючи швидкість синтезу допаміну і норепінефрину [5], проявляє властивості антидепресанта. Розпад тирозину можливий за присутності аскорбінової кислоти, коферменту цієї реакції. Гомогентизат, продукт катаболізму тирозину, відіграє роль попередника токоферолів [5].

Тирозин застосовують при ожирінні, депресії, психо-емоційному стресі, мігрені; хворобі Паркінсона; гіперактивності у дітей; реабілітації при наркотичній та алкогольній залежності; алергії [3].

Антоціани (флавоноїди) завдяки вираженим антиоксидантним властивостям у наш час відомі як радіопротектори. У плодах бузини чорної із антоціанів присутні хризантемін та червоний пігмент самбуцин. Здатність флавоноїдів нейтралізувати оксиди запобігає незворотному окисненню вітаміну С, стабілізує мембрани, зменшує їх проникливість. Збереження запасів ендогенної аскорбінової кислоти в печінці полегшує вивільнення глікогену, сприяє ущільненню мембран гепатоцитів, тобто має протизапальну дію [6].

Стабільність колагенової структури судинної стінки, що забезпечується наявністю флавоноїдів у судинному руслі, стримує розвиток атеросклерозу [6, 10]. Флавоноїди пригнічують ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), проявляючи гіпотензивний ефект. Флавоноїди мають властивість підвищувати внутрішньоклітинний рівень аскорбінової кислоти, найактивніше себе проявляють антоціани [6].

При отруєнні важкими металами міцний відвар лікарських рослин, що містять флавоноїди, утворює хелати, комплекси із дво- та тривалентними важкими металами, які повністю виводяться із фекаліями. Флавоноїди утворюють комплекси із будь-якими факторами, які мають два вільних зв'язки, а отже, із вільними радикалами і пероксидами, тому належать до найпотужніших детоксикантів людського організму. Флавоноїди стимулюють детоксикаційну та секреторну функції печінки, вони усі належать до істинних холеретиків, нормалізують моторику жовчєвивідної системи та кишківника [6].

У плодах бузини чорної аскорбінова кислота захищена присутністю вітаміну Р, таким чином, обидві речовини стають взаємно захищені від переокиснення, проявляючи синергізм дії. Найважливіша властивість аскорбінової кислоти – антиоксидантна, це найактивніший водорозчинний антиоксидант, що поєднує в цьому відношенні процеси у водному і ліпідному середовищах [7]. Аскорбінова кислота як антиоксидант здатна віддавати два іони водню (H) гідроксильних груп, перетворюючись на дигідроаскорбінову (ДАК), жиророзчинну кислоту [8]. У натуральних продуктах, ймовірно, фенольні гідроксили флавоноїдів, утворюючи із аскорбіновою кислотою комплекс, активно віддають ДАК свої іони водню (H), перетворюючи її у первісний стан. Цей комплекс руйнується досить повільно і встигає проявити свої цілющі властивості до руйнування. Теоретично, одна і та сама молекула може діяти як антиоксидант незліченну кількість разів [8].

Аскорбінова кислота, беручи участь у синтезі глутатіону, сприяє утворенню сполучної тканини. Оральні форми глутатіону організмом людини не засвоюються. Тому реальний спосіб підвищити його рівень – наситити організм вітаміном С. Нестача глутатіону супроводжує розвиток алкогольної хвороби печінки, раку, СНІДу [7].

Впливаючи на клітинну і гуморальну ланки імунітету, аскорбінова кислота посилює неспецифічну імунорезистентність. Перешкоджаючи утворенню нітрозамінів у шлунково-

кишковому тракці, вітамін С проявляє онкопротекторний ефект. Аскорбінова кислота приймає участь у виробленні нервових трансмітерів, гормонів, карнітину, сприяє абсорбції та утилізації феруму, вітаміну А [7, 11].

Активність аскорбінової кислоти визначається не тільки кількістю власне вітаміну, а ще більше “супроводом” – наявністю та структурою флавоноїдів, що містяться в природних комплексах. У плодах бузини чорної таким супроводом є флавоновий глікозид рутин.

Фізіологічність природного комплексу аскорбінової кислоти полягає в тому, що у складі рослини вона має певну ізомерну структуру, оточена специфічними органічними і мінеральними сполуками. Якщо потреба організму у вітаміні С зростає, то природний комплекс використовується. Якщо потреба невисока – комплекс залишається стабільним, утилізація вітаміну не відбувається. Тому практично неможливо передозувати аскорбінову кислоту, яка надходить в організм у природному стані [6, 8].

Рутин, флавоновий глікозид, глікозид кверцитину, потужно, на 62% стимулює синтез простагландинів, проте активно нейтралізує оксиданти, що побічно утворюються, блокує 5-ліпооксигеназу, проявляючи протизапальний і протиалергічний ефекти. Аскорбінова кислота виступає у ролі інгібітора простагландинсинтетази [8, 9].

Колагенстабілізуюча дія рутину забезпечується завдяки пригніченню ним синтезованих лейкоцитами ферментів, що розщеплюють колаген. Цей вплив достатньо вивчений і для антиціанідинових глікозидів, і для аскорбінової кислоти та її комбінації із флавоноїдами. Проникливість капілярів значною мірою залежить від гіалуронідази, активність якої значно зменшується при наявності флавонолів та аскорбінової кислоти [9, 13]. Нормалізація колагенової структури капілярів та інших судин сприяє зменшенню проникливості гематоенцефалічного бар'єру, мінімізує небезпеку виникнення медикаментозних, аутоімунних та інших токсичних уражень мозку.

При тривалому вживанні рутин посилює амплітуду серцевих скорочень, серцевий об'єм, нормалізуючи серцевий ритм, покращує кровопостачання міокарда. Рутин володіє вираженим спазмолітичним ефектом, наближеним до впливу папаверину [7, 12].

Вітамін А організм людини здатний синтезувати із каротиноїдів, рослинних провітамінів. Антиоксидантні властивості каротину забезпечують підвищення щільності мембран,

неспецифічної імунорезистентності, репродуктивної здатності. Вітамін А і вітамін С виступають синергістами у багатьох процесах. Нестача вітаміну А призводить до втрати вітаміну С. При гіповітамінозі А змінюються адгезивні властивості слизових оболонок, в тому числі, у жовчовому міхурі, печінкових судинах, нирках. Ці процеси спричинюють утворення конкрементів, і, ймовірно, атероматозних бляшок. Причиною поширеної сьогодні патології, “замазки” у жовчовому міхурі, є гіповітаміноз А [7, 8].

Розчинившись у жирах, у дванадцятипалій кишці, під впливом ферменту каротинази, що виробляється печінкою, із молекули каротиноїдів утворюється молекула вітаміну А. Для утилізації останнього необхідні жовчні кислоти. Застій, інші патологічні явища у гепато-біліарній зоні погіршують і синтез, і засвоєння ретинолу. Без наявності жирів, і синтез, і всмоктування ретинолу зменшуються на 10% [8].

Засвоєння ретинолів після їх утворення підвищується за присутності тваринних жирів. Аскорбінова кислота, вітаміни групи В, присутні у складі плодів бузини чорної, активують адсорбцію ретинолів [7].

Каротин традиційно призначають в складі комплексного лікування емфіземи легень, гіпертиреозу, захворювань зорового апарату, шкіри і слизових [7].

Вітамін В₁, тіамін, відомий як кофермент ензимів, що регулюють вуглеводний і білковий обмін. Тіамін важливий для нормального функціонування нервової системи (позитивно впливає на проведення нервових імпульсів у синапсах, володіє помірними гангліоблокуючими властивостями), шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та ендокринних залоз [3].

Вітамін В₂, рибофлавін, входить до складу флавінових ферментів, що приймають участь у тканинному диханні (транспортують водень) і утворенні АТФ у мітохондріях [3, 8].

Найважливішими макроелементами, необхідними для засвоєння вітамінів групи В, є магній та купрум. У натуральних продуктах магній і мідь є обов'язковими супутниками вітамінів групи В, рослині вони потрібні як коферменти їх синтезу, обидва входять до вітамінних комплексів як хелати. Найкращими синергістами для вітамінів групи В є аскорбінова кислота, інші вітаміни групи В, ретинол та токоферолі, які присутні у плодах бузини чорної.

Тіамін і рибофлавін, перебуваючи у природному супроводі, і активніше засвоюються, і ефективніше діють [7].

До складу плодів бузини чорної входять органічні кислоти (валеріанова, яблучна, оцтова, винна). Валеріанова кислота володіє седативною дією, яблучна, оцтова і винна кислоти мають протизапальний та послаблювальний ефекти. Органічні кислоти, у невисоких концентраціях, стимулюють секрецію травних залоз та синтетичну функцію печінки. Східна медицина використовує запитання про “любов до квасного” як специфічний експрес-тест на незадовільний стан печінки [7, 12].

Рослина багата на холін (вітамін В₄ або В_р), з якого синтезується ацетилхолін, основний нейромедіатор головного мозку та парасимпатичної вегетативної нервової системи, що бере участь в утворенні мієлінової оболонки, покращує короткочасну пам'ять, має ноотропні, антидепресантні, заспокійливі ефекти, стимулює когнітивні функції. В якості анальгетика бузина застосовується при невралгії, ішіасі, зубному болю, болю в ділянці обличчя, при цьому відсутня наркотична дія.

Оптимізація мозкової активності відбувається також завдяки системним ефектам амінокислот бетаїну та адеметіоніну (S_{AMe}), які синтезуються із холіну і володіють антиоксидантними, судиннорозширюючими та капіляростабілізуючими властивостями [14].

Виражена гепатопротекція (посилення дезінтоксикаційної функції печінки через активацію системи глутатіону і стабілізацію мембран гепатоцитів, здатність зменшувати внутріпечінковий холестаза, поряд із антиоксидантним, ліпотропним та системним протизапальним ефектами S_{AMe}) забезпечується присутністю холіну у складі плодів *Sambucus nigra* [1, 16, 17].

Терпеноїди та терпеноподібні речовини у складі ефірних масел бузини чорної розширюють судини головного мозку, і залежно від дози, викликають стимулюючий, транквілізуючий та болезаспокійливий впливи. Свіжі ягоди застосовують як анальгетик при ревматизмі, подагрі та невралгії. Тритерпени, ефірні олії, флавоноїди і калій забезпечують діуретичний ефект [4,7]. Завдяки комплексному впливу слизу та інших полісахаридів, в комплексі із флавоноїдами, досягається послаблювальна дія [4, 7].

Полісахариди розріджують бронхіальний секрет (муколітична дія), полегшують відхаркування мокротиння, вони здатні пом'якшити кашель (завдяки присутності слизистих речовин, що утворились шляхом тран-

сформациі целюлозних клітинних мембран, клітинного вмісту і крохмалю) [4, 7]. Потогінний ефект досягається завдяки ефірним оліям у складі ягід бузини [4, 17].

Місцевою протизапальною, бактерицидною дією проявляють себе присутні у чорних ягодах бузини комплекси антоціанів, органічних кислот та полісахаридів [4, 7]. Добрий ефект спостерігається при лікуванні псоріазу та інших хвороб шкіри [7]. У вигляді полокань (примочок) препарати ягід бузини успішно застосовують при ангіні, запаленні ротової порожнини, хронічних запаленнях вух, очей, гемороїдальних вузлів [4].

Висновки. Препарати із ягід бузини чорної, *Sambucus nigra* (сік, сироп, відвар, настоянка) заслужено вважаються ліками довголіття, через їхній широкий фармакологічний спектр оптимізуючого впливу на життєво важливі органи літньої людини.

Вплив на мозок: нейропротекція (рутин, холін, амінокислоти бетаїн та адеметіонін, терпеноїди, рибофлавін, тирозин, тіамін, рибофлавін); антидепресантний ефект (тирозин, холін, амінокислоти бетаїн та адеметіонін, карнітин, аскорбінова кислота, рибофлавін); антиастенічні прояви (холін, бетаїн, адеметіонін, флавоноїди, аскорбінова кислота, рибофлавін); стимуляція когнітивних функцій (холін, тіамін, флавоноїди, аскорбінова кислота, рутин); вегетостабілізуючий вплив (холін, бетаїн, адеметіонін, флавоноїди, рибофлавін); седативна дія (холін, валеріанова кислота).

Вплив на печінку: гепатопротекція (флавоноїди, антоціани, холін, бетаїн та адеметіонін); посилення дезінтоксикаційної функції (флавоноїди, антоціани, полісахариди); холеретичний ефект (адеметіонін, флавоноїди, антоціани); протизапальна дія (флавоноїди, органічні кислоти, рутин, антоціани, аскорбінова кислота, адеметіонін); профілактика утворення конкрементів в гепато-біліарній зоні (каротин); стимуляція синтетичної функції печінки (органічні кислоти).

Вплив на серцево-судинну систему: гіпотензивний ефект (флавоноїди, рутин, антоціани, холін, бетаїн, адеметіонін); кардіопротекція (рутин, холін, бетаїн, адеметіонін, антоціани); спазмолітичний ефект (рутин).

Вплив на респіраторну систему: протизапальний, антигістамінний ефекти (рутин); стимуляція дихального центру (ефірні олії); муколітична дія (полісахариди); потогінний ефект (ефірні олії).

Вплив на імунну систему: посилення неспецифічної імунорезистентності (аскорбінова кислота, каротин).

Вплив на шлунково-кишковий тракт: зменшення апетиту і жирової маси (ти-

розин); онкопротекторний ефект (аскорбінова кислота, каротин); протизапальний ефект (яблучна, оцтова і винна органічні кислоти; флавоноїди, антоціани, рутин, аскорбінова кислота, полісахариди); стимуляція секреції травних залоз (яблучна, оцтова і винна органічні кислоти); послаблювальна дія (слиз та інші полісахариди в комплексі із флавоноїдами, антоціани, органічні кислоти).

Вплив на нирки: діуретичний ефект (тритерпени, ефірні олії, флавоноїди і калій).

Вплив на ендокринну систему: оптимізація функції щитовидної залози (тирозин); синтез кортикостероїдів (аскорбінова кислота); нормалізація обміну білків та жирів (вітамін В₁); зниження апетиту і жирової маси (тирозин, холін, бетаїн та адеметіонін).

Вплив на шкіру: місцева протизапальна дія (флавоноїди, антоціани, аскорбінова кислота, органічні кислоти, полісахариди); протиалергічний ефект (рутин, аскорбінова кислота); лікування сухості шкіри, захворювань шкіри і слизових (каротин).

Вплив на репродуктивну сферу: збереження вагітності (каротин).

Плоди бузини чорної традиційно застосовують як сечогінний, послаблюючий, полівітамінний засіб при захворюваннях печінки, жовчних шляхів, схильності до закріпів. Їх вживання вважається доцільним при атеросклерозі, ожирінні, цукровому діабеті, псоріазі.

Проте, насправді, можливості цієї рослини набагато ширші. Тому більшість європейських народів заслужено називають ягоди чорної бузини ягодами довголіття.

Література:

1. Бабак О.Я., Стратегія лечения болезней печени. Роль и место адеметионина с позиции доказательной медицины / Бабак О.Я., Лапшина Е.А., Бабак М.О., Черняк А.Н. // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №1. – С.30-33.
2. Бензель Л.В. Лікарські рослини у повсякденному харчуванні / Л.В. Бензель, Т.В. Олійник, С.М. Політило. – Луганськ : "Лугань", 2001. – 97с.
3. Я.І. Гонський. Біохімія людини / Я.І.Гонський, Г.П.Максимчук, М.І.Калинський – Тернопіль : "Укрмедкнига," 2002. – 739 с. – (Навчальний посібник).
4. Гродзінський А.М. Лікарські рослини / Гродзінський А.М. – Київ : Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П.Бажана, 1990. – 541с. – (Енциклопедичний довідник).
5. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. – Київ – Тернопіль: "Укрмедкнига," 2000. – 496 с.

6. Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии / Гусель В.А., Маркова И.В. – Л. : Медицина, 1989. – 319с.
7. Кобзар А.Я. Фармакогнозия в медицине / Кобзар А.Я. – Київ : "Медицина" 2007. – 543 с.
8. Максютин Н.П. Витамины, антивитамины, коферменты и ферменты в фармации / Максютин Н.П. – М. : ЦОЛИУВ, 1988. – 28с.
9. Нековаль І.В. Фармакологія / І.В.Нековаль, Т.В.Казанюк. – Київ : "Медицина", 2007. – 503 с.
10. Сергиевская Е.В. Систематика высших растений: Практический курс / Сергиевская Е.В. – Ст.Пб.: "Лань," 2002. – 448с.
11. Скляр О.Я. Клінічна біохімія / Скляр О.Я. – Київ: "Медицина," 2006. – 431 с. (Навчальний посібник).
12. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика / Соколов С.Я. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2000. – 387с. – (Руководство для врачей).
13. Тимошенко О.П. Клінічна біохімія / Тимошенко О.П. – Київ: "Професіонал," 2005. – 292 с. – (Навчальний посібник).
14. Юрьев К.Л. Гептрал (адemetионин) – гепатопротектор и антидепрессант / Юрьев К.Л. // Український медичний часопис. – 2012. – №1(87). – С.1-11.
15. Яковлев Г.П. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия / Яковлев Г.П. – Ст.-Пб.: Спецлит, 2006. – 845с. – (Учебное пособие).
16. Lieber C.S. S - adenozylmethionine : molecular, biological and clinical aspects – an introduction / Lieber C.S. // Am.J.Clin.Nutr. – 2002. – Vol.76(5). – P.1148S – 1150S.
17. Kalgan S.C. Metionine and protein metabolism in non -alcoholic steatohepatitis : evidence for lower rate of transmethylation of methionine / Kalgan S.C., Edmison J., Marszewski S. et al. // Clin. Sci. – 2011. – Vol.121(4). –P.179-189.
18. A. Mc Whirter. Foods that harm. Foods that heal / A. Mc Whirter, L.Clazen. – London: Reader's Digest Association Limited, 2002. – 400p.

УДК 615.322+582.971.1

СЕКРЕТЫ АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ ПЛОДОВ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ

Гайова И.М.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренней медицины, (заведующий кафедры – доктор медицинских наук,

*профессор Нейко В.Е.), г. Ивано-Франкивск, Украина
e-mail: proped@ukr.net*

Резюме. Фитопрепарат, который способствует активному долголетию, должен обеспечивать нейропротекцию, гепатопротекцию, оптимизировать работу сердца, бронхолегочной системы и почек. Плоды бузины черной (*Sambucus nigra*) в Европе называют плодами для пожилых людей. Почему черные плоды способны улучшить функции жизненно важных органов пожилого человека? Ответ на этот вопрос искала автор статьи.

Плоды бузины черной традиционно применяют как мочегонное, слабительное, поливитаминное средство при заболеваниях печени, желчных путей, склонности к запорам. Их употребление считается уместным при атеросклерозе, ожирении, сахарном диабете, псориазе.

Но, реально, возможности этого растения намного шире. Поэтому большинство европейских народов заслуженно называют ягоды черной бузины ягодами долголетия.

Выводы. Препараты из ягод бузины черной, *Sambucus nigra* (сок, сироп, отвар, настойка) заслуженно считаются препаратами долголетия, благодаря широкому фармакологическому спектру оптимизирующего влияния на жизненно важные органы пожилого человека.

Ключевые слова: плоды бузины черной (*Sambucus nigra*), нейропротекция, муколитическое действие, кардиопротекция, гепатопротекторный и нефропротекторный эффекты.

UDC 615.322+582.971.1

LONGEVITY SECRETS OF SAMBUCUS NIGRA FRUITS

I.M. Gayova

Propedeutics of internal medicine department, (the chairman - Doctor of Medicine, professor Neyko V.Y.), Ivano-Frankivsk, Ukraine, e-mail: proped@ukr.net

Abstract. Drugs made from *Sambucus nigra* are believed to provide neuroprotection, hepatoprotection, optimize cardiac function, bronchial-pulmonary and renal systems. Fruits of Elderberries (*Sambucus nigra*) were named in Europe "the fruits for the elderly people".The

black fruits are able to improve activity of vitally important organs of an old person.

Medicines made of *Sambucus nigra*'s fruits (juice, syrup, tincture etc.) deserve to be named as the medicines of an Active Long Life due to their wide pharmacological spectrum of optimizing effect on the vitality of an elderly person.

Influence on the brain: neuroprotection (rutin, choline, amino acids, betain and ademethionin, terpenoides, riboflavin, tyrosine, thiamine, riboflavin); antidepressive effect (tyrosine, choline, carnitin, ascorbic acid, riboflavin); antiastenic features (choline, betain, ademethionin, flavonoids, ascorbic acid, riboflavin); stimulation of cognitive functions (choline, flavonoids, ascorbic acid, rutin); sabilization of vegetative functions (choline, betain, ademethionin, flavonoids, riboflavin); sedative effect (choline, valerianic acid).

Influence on the liver: hepatoprotection (flavonoids, anthocyanins, choline, betain and ademethionin); increased desintoxycation (flavonoids, anthocyanins, polysaccharides); choleric effect (ademethionin, flavonoids, anthocyanins); anti-inflammatory influence (flavonoids, organic acids, rutin, anthocyanins, ascorbic acid, ademethionin); prophylaxis of gallstone disease (carotin); stimulation of synthesizing liver's function (the malic, acetic and tartaric organic acids).

Influence on the cardio-vascular system: hypotensive effect (flavonoids, rutin, anthocyanins, choline, betain and ademethionin); cardioprotection (rutin, choline, betain and ademethionin, anthocyanins); spasmolytic effect (rutin).

Influence on the respiratory system: anti-inflammatory and antihystamin effects (rutin); respiratory center's stimulation (the ethereal oils); mucolytic action (polysaccharides); sudorific effect (the ethereal oils).

Influence on the immune system: stimulation of unspecific immune resistance (ascorbic acid, carotin).

Influence on the gastro-intestinal tract: decreased appetite and the body mass (tyrosine); oncoprotective effect (ascorbic acid, carotin); anti-inflammatory action (the malic, acetic and tartaric organic acids; flavonoids, anthocyanins, rutin, ascorbic acid, polysaccharides); stimulation of digesting glands' secretion (the malic, acetic and tartaric organic acids); laxative effect (mucus and polysaccharides in complex with flavonoids, anthocyanins, organic acids).

Influence on the kidneys: diuretic effect (triterpens, etheric oils, flavonoids and potassium).

Influence on the endocrine system: promotion of thyroid gland's function (tyrosine); promotion of steroids' synthesis (ascorbic acid); normalization of metabolism of proteins and lipids (vitamin B.₁); appetite and the body mass (tyrosine).

Influence on the skin: local anti-inflammatory effect (flavonoids, anthocyanins, ascorbic acid, organic acids, polysaccharides); antyalergic treatment (rutin, ascorbic acid); treatment of dry skin, diseases of skin and mucous membranes (carotin).

Influence on the reproductive organs: protection of pregnancy (carotin).

Conclusion. *Sambucus nigra* fruits are used traditionally as diuretic, laxative, poly-vitamin remedy at diseases of liver, bile ducts, at chronic constipation. They also are useful at atherosclerosis, diabetes and psoriasis. In fact, there are more possibilities of this plant. That is why the most of European peoples have named the fruit of *Sambucus nigra* "elderberry", or berry for "an active long life".

Key words: fruits of the Elderberry (*Sambucus nigra*), neuroprotection, mucolytic action, cardioprotection, hepatoprotection, nephroprotection.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2018 р.

УДК 616.351-006-022-089

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА ОГЛЯД ДАНИХ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Терен Т.І.¹, Горошко С.С.², Перкатюк І.М.², Граф Є.В.²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна

² Хіміотерапевтичне відділення КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: teren70@ukr.net

Резюме. В останні роки визначення деяких генетичних аномалій виявляються важливими предикторами злоякісних новоутворів головного мозку: при астроцитомі, олігодендрогліомі, змішаних гліомах та гліобластомах. Таким чином, ці зміни можуть служити керівництвом для лікування пацієнтів. Сучасні дослідження, спрямовані на вивчення механізмів пухлинного росту на молекулярному та генетичному рівні, дозволяють виявляти принципи відмінності пухлини, що мають однакову гістологічну будову. Такі відмінності мають прогностичне значення та рекомендовані протоколами по лікуванню пухлин головного мозку. Включені такі критерії як: наявність метильованої (MGMT), делецій 1p/19q, мутацій IDH1/IDH2.

Вчасно проведена діагностика та оптимально обґрунтоване комплексне лікування дозволяє досягнути показників тривалості життя: у разі астроцитом I-II ст. – від 2 до 20 років; у разі астроцитом III ст. – від 1 до 8 років; у разі гліобластом – від 1 до 5 років; у разі олігодендром – від 3 до 15 років.

Ключові слова: злоякісні пухлини головного мозку, захворюваність, прогностичні фактори, хіміотерапевтичне лікування.

Вступ. При аналізі поширеності пухлин головного мозку в Україні/світі за період 2013-2016 років встановлено, що загальна кількість випадків захворювання знизилася у 2013 році до 2398 випадків, 2014 року – 1943 випадків, 2015-1878 випадків та 2016 – до 1863. Захворюваність в Україні на 100 тис. населення: у 2013 році – 5,4 випадків; у 2016 році – 5 випадків. Стандартизований показник захворюваності у світі за 2013р. – 5,4; 2014р. – 4,1; 2015р. – 4,1; 2016р. – 4,1 випадків на 100 000 населення. Відома захворюваність в Україні по областях: у 2013 році – найбільший показник в Хмельницькій області – 7,6 промілей, а найменший у Житомирській області

– 2,7. У 2014 році у Хмельницькій області спостерігалось 7 випадків на 100 тисяч населення, що захворіли на злоякісні новоутвори головного мозку, а у Житомирській області – 2,7. За 2015 рік у Рівненській області спостерігалися 7,2 випадки, у Полтавській області – 3,5. У 2016 році захворюваність на території Кіровоградської області – 7,1; Херсонської області – 2,5 [1].

Відомі фактори ризику розвитку пухлин головного мозку, а саме: вплив вінілхлориду, вірусна інфекція Епштейна-Барра. Сімейні пухлинні синдроми та їх хромосомні аномалії, пов'язані з цими синдромами і з новоутвореннями головного мозку, наступні: нейрофіброматоз типу I (17q11), нейрофіброматоз типу II (22q12), туберкульозний склероз (9q34, 16p13), синдром Лі-Фраумені (17p13), синдром Торкота типу 1 (3p21, 7p22), синдром гальмування типу 2 (5q21) [3].

У 5-10% причини раку мозку можуть бути генетичними, також пухлина може розвиватися на тлі:

- хвороби Фон Реклінхаузена або нейрофіброматозу – пошкодження гена NF-1 (тип 1) та другого типу нейрофіброматозу – пошкодження гена NF-2;
- синдрому Турко – пошкодження APC-гена;
- синдрому Горліна – синдрому невуса базальноклітинного (пошкодження гена PTCH);
- туберозного склерозу або хвороби Бурневилля: пошкодження двох генів: TSC-1 і TSC-2;
- синдрому Лі-Фраумені (пошкодження гена TP53).

Імуногістохімічні дослідження пухлин виконуються для виявлення експресії специфічних пухлинних білків: для уточнення гістогенезу проводиться визначення гліофібрилярного кислого білка GFAP і білка S-100

для гліом; епітеліального мембранного антитіла ЕМА для епіндимом; CD20, CD45 CD79 а для В-клітинної лімфоми; С-kit, OCT4 и PLAP для герміном; цитокератинів СК7 и СК20 для виключення метастатичної природи пухлини. Вказані маркери онкопроцесу мають велику інформативність щодо вибору лікувальної тактики.

Визначення генетичних аномалій слугують важливими компонентами діагностики та прогнозу дифузної гліоми. Конкретні зміни полягають в наступному: метилювання ДНК-активатора гена метилгуанін-ДНК-метильтрансферази (MGMT), мутація генів *изоцитрат-дегідрогенази* (IDH) 1 (*IDH1*) або *IDH2*, коліміфікація хромосом 1p и 19q, [8].

Якщо думка про природу пухлини та ступінь малігнізації співпадає у 3 спеціалістів-патоморфологів, тільки тоді формулюється діагноз: (WHO Grade I-II для доброякісних пухлин, WHO Grade III-IV для злоякісних пухлин). У деяких випадках необхідно імуногістохімічне дослідження пухлини з визначенням індексу проліферативної активності Ki-67 для уточнення ступеня малігнізації пухлини [7].

У разі малої кількості біопсійного матеріалу, відсутності гістологічних ознак злоякісності і підвищенні Ki-67 більше 10% допускається формулювання «гліома (астроцитома, епендімома) WHO Grade II з тенденцією в Grade III» [13].

Первинні пухлини головного мозку наступні в порядку зниження їх частоти: анапластичні астроцити і гліобластоми (38% первинних пухлин головного мозку), менінгеоми та інші мезенхімальні пухлини (27% первинних пухлин головного мозку), пухлини гіпофіза, шванноми, лімфоми ЦНС, олігодендрогліома, епендімоми, низькодиференційовані астроцити, медулобластоми [11].

Методами проведення хіміотерапії при злоякісних пухлинах головного мозку слугує системна (довенна та пероральна хіміотерапія), регіонарна, тобто внутрішньоартеріальна, інтерстиційна (локальна), інтравентрикулярна та інтратекальна введення хіміотерапевтичних середників [5, 6].

У проспективних дослідженнях первинних лімфом ЦНС (включаючи RTOG-8806) використовувалися циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрислін і дексаметазон (СНОР) із наступною променевою терапією. Середня медіана виживаності не була краща, ніж для пацієнтів, що спостерігалися тільки після проведення променевої терапії. Неспроможність даних методик лікування в тому, що не всі препарати долають гематоенцефалічний бар'єр

та разом з цим ведуть до збільшення неврологічних токсичних ефектів [4, 14].

Ретроспективний огляд 226 пацієнтів виявив покращені результати з використанням високодозного метотрексата або цитарабину з променевою терапією, а не з іншими комбінованими режимами.

Багатоцентрове дослідження (RTOG-9310) із 102 пацієнтів використовували високодозовий метотрексат (2,5 г / м²) протягом п'яти циклів, внутрішньовенний вінкрислін, пероральний прокарбазин, і 36 Гр в гіперфракційному режимі радіотерапії. Медіана виживаності без прогресування склала 24 місяці, а середня виживаність склала 37 місяців. Важкі прояви неврологічної токсичності були у 15% пацієнтів.

Rindopemimut вакцина орієнтації на *EGFR* мутації EGFRvIII (відомий цей препарат як CDX-110), в дослідженні АСТ IV. Саме тут поставили перед собою мету оцінити, чи може додавання риндопепимута до стандартної хіміотерапії покращити виживаність у пацієнтів з EGFRvIII-позитивною гліобластоною.

Пацієнти із 165 лікувальних закладів в 22 країнах з діагностованою гліобластоною, підтвердженою експресією EGFRvIII, при центральному аналізі піддавалися максимальній хірургічній резекції і завершенню стандартного хіміопроменевого лікування.

Висновок розроблено: риндопепимут не збільшував виживаності у пацієнтів з недавно діагностованою гліобластоною.

При рецидиві анапластичних гліом (grade III), рекомендовано використання темозоломида в монотерапії або в комбінації з повторним курсом променевої терапії. Також можливо використання бевацизумаба (в монотерапії або в комбінації з іринотеканом).

Бевацизумаб представляє собою рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла, які вибірково зв'язуються з біологічно активним ендотеліальним судинним фактором росту (VEGF-A). Ефективність препарату у випадку рецидиву гліобластоми, яка виражалась у збільшенні виживаності пацієнтів і зменшенні частоти рецидиву пухлини, була показана у II фазі клінічних досліджень. Проведений метааналіз досліджень щодо використання бевацизумаба в комбінації з іринотеканом показав збільшення безрецидивного періоду, але значимого росту виживаності пацієнтів не виявлено.

Серед експериментальних засобів прицільної терапії досягають ефекту:

1. Вакцинами, що сповільнюють прогрес мультиформної гліобластоми: CDX-110 і DCVax-Brain.
2. Інгібіторами ферменту тирозинкінази, що пригнічують активні білки, які сприяють росту і розвитку клітин пухлини, як: Эрлотиниб (Тарцева), Іматиніб (Глівек), Гефитиниб (Иресса).
3. Інгібіторами білка МTOR, яка бере участь у рості і розмноженні онкоклітин. Эверолимус (RAD-001) вивчили при впливі на мультиформну гліобластоми і астроцитому й інші пухлини.

Такі засоби, як Репамицин (Сиролимус) і Такролімус (Програф) пригнічують активність імунної системи, щоб не допустити відторгнення органів після пересадки.

У хворих з первинною лімфою ЦНС в першій лінії лікування рекомендовані режими з використанням препаратів: метотрексат (високі дози) $4-8\text{г}/\text{м}^2$, похідні платини (цисплатин, карбоплатин), циклофосфамід, рітуксимаб.

Після хірургічного втручання з верифікацією діагнозу астроцитарної гліоми Grade III-IV, показано продовження лікування у вигляді хіміопроменевого лікування.

Для пацієнтів з гліобластою режимом вибору є післяопераційне лікування з темозоломідом: пацієнтам з гліобластою (молодші 70 років, з високим індексом Карновського) показана хіміопроменева терапія з щоденним прийомом темодалу ($75\text{мг}/\text{м}^2$) з подальшими 6-10 курсами протягом 5 днів щомісячно [10].

Для пацієнтів з гліобластою, анапластичною астроцитомою, анапластичною олігодендрогліомою, анапластичною олігоастроцитомою променева терапія є стандартом. Хіміотерапія в режимах PCV (прокарбазин, ломустин, вінкристин) або у вигляді монотерапії нітрозопохідними (ломустин, фотемустин), повинна бути призначена після променевої терапії при анапластичних астроцитомах.

Оскільки олігодендрогліома і анапластична олігодендрогліома – хіміочутливі пухлини особливо ті, у яких є хромосомна делеція 1р або коделеція 1р19q. У таких випадках в післяопераційному періоді може бути призначена як променева терапія, так і хіміотерапія (PCV/монотерапія фотемустином) [12].

У випадку повної відповіді на хіміотерапію, променева терапія у цих пацієнтів може бути відкладена в якості резерву лікування при рецидиві.

При первинних нейроектодермальних пухлинах (медулобластома), первинних гермі-

ногенних пухлинах ЦНС, паренхіматозних пухлинах шишковидної залози (пінеобластома і пінеоцитомом з проміжним ступенем диференціювання), хоріоїдкарциномі використовуються комбінації з таких препаратів: похідні платини (цисплатин, карбоплатин), етопозид, циклофосфамід, іфосфамід.

Рекомендовані для використання у хворих з анапластичною астроцитомою, анапластичною олігодендрогліомою, анапластичною олігоастроцитомою режими лікування на основі нітрозопохідних (PCV або нітрозопохідні в монотерапії – фотемустин в якості хіміотерапії після видалення пухлини та променевої терапії. Ці ж режими можуть бути використані в якості першої лінії лікування або основного післяопераційного методу лікування у хворих з анапластичною олігодендрогліомою і анапластичною олігоастроцитомою, а також у хворих з олігодендрогліомою (нерезектабельних радикально), при підтвердженні 1р/19q делецій.

При встановленні гістологічного діагнозу епендімоми або у випадку, коли після операції наявна резидуальна (залишкова пухлина), ад'ювантним методом лікування є променева терапія. Хіміотерапія може використовуватися у випадках рецидиву пухлини.

Режими хіміотерапії, що використовуються при епендімомах: цисплатин+етопозид, натулан в монотерапії (21 день прийому в дозі $50\text{мг}/\text{м}^2$, потім 7 днів перерва і відновлення курсу), темозоломід (або стандартний 5-денний режим кожні 28 днів, або 7 днів прийому в дозі $75\text{мг}/\text{м}^2$, 7 днів перерва – повторні цикли).

Оскільки ефективність нинішніх методів лікування гліобластоми бажає бути кращою, вчені активно шукають нові. Наприклад, третю, останню фазу клінічних досліджень зараз проходить вакцина DCVAX-L, ще один імунотерапевтичний препарат – блокатор білків контрольних точок (ніволумаб, виявився неефективним для рецидивів, тестується для вперше діагностованої гліобластоми), препарат генної терапії Тоса 511 та препарат таргетної терапії VB-111.

Висновок. В останні роки визначення деяких генетичних аномалій виявляються важливими предикторами злоякісних новоутворів головного мозку: при астроцитомі, олігодендрогліомі, змішаних гліомах та гліобластомах. Таким чином, ці зміни можуть служити керівництвом для лікування пацієнтів.

Вивчення механізмів пухлинного росту на молекулярному та генетичному рівні дозволяють виявляти принципові відмінності пух-

лин, що схожі гістологічно. Такі відмінності мають прогностичне значення та рекомендовані протоколами по лікуванню пухлин головного мозку. Включені такі критерії, як наявність метильованої (MGMT), делецій 1p/19q, мутацій IDH1/IDH2.

Після завершення курсу променевої терапії пацієнтам повинні призначатися контрольні МРТ (на 2-6 тижні, потім кожні 2-3 місяці протягом 2-3 років).

Так як променева терапія може спровокувати дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру, тоді може виникнути потреба в посиленні терапії кортикостероїдами [2].

Вчасно проведена діагностика та оптимально обґрунтоване комплексне лікування дозволяє досягнути показників тривалості життя: у разі астроцитом I-II ст. – від 2 до 20 років; у разі астроцитом III ст. – від 1 до 8 років; у разі гліобластом – від 1 до 5 років; у разі олигодендром – від 3 до 15 років.

Література:

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох [та ін.]. – Київ, 2017. – Вид. № 18. – 123 с.
2. Бондар Г.В., Вітенко І.С., Попович О.Ю. Паліативна медична допомога. – Донецьк: Донеччина, 2004. – 150 с.
3. Алгоритмы современной онкологии / Под редакцией Щепотина И.Б., Бондаря Г.В., Ганула В.Л. – К.: Книга плюс, 2006.
4. Баклаушев В.П., Юсубалиева Г.М. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера. Вестник Российской Академии медицинских наук 2012; 8: 66–78. Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Yusubaliev G.M., et al. Fundamental and application aspects of blood-brain barrier study. Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk 2012; 8: 66–78.
5. Бондарь Г.В. Лекции по клинической онкологии / Г.В. Бондарь, С.В. Антипова – Луганск: ОАО «Луганская областная типография», 2009. – 585 с.
6. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. Нейрохирургия 2005; 4: 41–47. Чехонин В.П.
7. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Олюшин В.Е. и др. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС (2013–2014). М; 2013.
8. Методы иммунотерапии злокачественных опухолей головного мозга / К.С. Яшин, И.А. Медяник СТМ, 2014. – Том 6, №4 195.
9. Olyushin V.E. Cerebral gliomas: a brief review and a treatment protocol. Neyrokhirurgiya 2005; 4: 41–47.
10. References Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352(10): 987–996.
11. [Standards, options and recommendations in the management of primary CNS tumors (2013–2014)]. Moscow; 2013. Dillman R.O. Cancer immunotherapy. Cancer Biother Radiopharm 2011; 26(1): 1–64.
12. Kuramoto T. Detection of MAGE-1 tumor antigen in brain tumor. Kurume Med J 1997; 44(1): 43–51, <http://dx.doi.org/10.2739/kurumemedj.44.43>.
13. Hashiba T., Izumoto S., Kagawa N., et al. Expression of WT1 protein and correlation with cellular proliferation in glial tumors. Neurol Med Chir (Tokyo) 2007; 47(4): 165–170; discussion 170.
14. Muldoon L.L., Alvarez J.I., Begley D.J., et al. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33(1): 13–21, <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2012.153>.

УДК 616.351-006-022-089

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ОБЗОР ДАННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Терен Т.И.¹, Горошко С.С.²,
Перкатюк И.Н.², Граф Е.В.²

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра онкологии, г. Ивано-Франковск, Украина

²Химиотерапевтическое отделение КЗ «Прикарпатский клинический онкологический центр», г. Ивано-Франковск, Украина, e-mail: teren70@ukr.net

Резюме. В последние годы определение некоторых генетических аномалий являются важными предикторами злокачественных новообразований головного мозга: при астроцитоме, олигодендроглиоме, смешанных глиомах и глиобластомах. Таким образом, эти изменения могут быть руководством при лече-

нии пациентов. Современные исследования направлены на изучение механизмов опухолевого роста на молекулярном и генетическом уровнях и дают возможность определить принципиальные отличия опухоли при гистологически одинаковом строении. Эти отличия имеют прогностическое значение и рекомендованы в протоколах лечения злокачественных новообразований головного мозга. Включены такие критерии, как наличие (MGMT), делеции 1q/19q, мутации IDH1/IDH2.

Выводы. Своевременно проведенная диагностика и оптимально обоснованное комплексное лечение позволяет добиться показателей выживаемости в случае стромитомы I-II ст. 2-20 лет, астроцитомы III ст. 1-8 лет, глиобластомы 1-5 лет, олигодендрцитомы 3-15 лет.

Ключевые слова: злокачественные новообразования головного мозга, заболеваемость, прогностические факторы.

UDC 616.351-006-022-089

MORBIDITY CHARACTERISTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT REVIEW OF MALIGNANT CEREBRAL NEOPLASMS

T.I. Teren¹, S.S. Goroshko²,
I.M. Perkatyuk², E.V. Graf²

¹ Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University

² Chemotherapy department, Public Institution «Carpathian Clinical Oncological Center», e-mail: teren70@ukr.ne

Abstract. In recent years, definition of some genetical abnormalities has become an important predictor of malignant cerebral neoplasms: astrocytomas, oligodendrogliomas, mixed gliomas and glioblastomas. Consequently, these abnormalities can be followed at treatment. Modern researches direct to scrutiny of molecular and genetical mechanisms, and permit to reduce essential divergencies of histologically identical neoplasms. These divergencies have prognostic sense and are recommended by clinical protocols for treatment of malignant cerebral neoplasms. There are included criteria, such as availability (MGMT), deletion 1q/19q, mutation IDH1/IDH2.

Timely conducted diagnosis and optimally reasonable complex treatment allow achieving survival patients with astrocytomas I-II stage. 2-20 years, with astrocytomas III stage 1-8 years, with glioblastomas 1-5 years, with oligodendrogliomas 3-15 years.

The standard-of-care treatment for high-grade malignant glioma is a combination of surgery, radiation therapy, and oral chemotherapy with or without implantation of the Gliadel wafer in the tumor cavity during surgery. Radiation therapy starts a few weeks after surgery and takes place 5 days per week for 6 weeks. Concomitant treatment with the chemotherapeutic agent Temodar (the generic name is temozolomide) starts at the same time as radiation therapy. The standard-of-care treatment for high-grade glioma is also called the “Stupp” protocol, named after Roger Stupp, MD, the lead investigator of the randomized controlled trial of the treatment, which was organized by the European Organisation for Research and Treatment Cancer (EORTC) and the National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group. This study found that the addition of oral Temodar chemotherapy to surgery and radiotherapy significantly improved outcomes in patients with GBM. After the 6-week course of radiation therapy and Temodar is completed, treatment with Temodar continues (referred to as “adjuvant therapy” from that point forward). For patients with glioblastoma multiforme (GBM), Temodar is approved by the FDA for six 28-day cycles of adjuvant therapy, with the drug administered on days 1 to 5 of each 28-day cycle. In practice, Temodar is given until it either stops working or is no longer needed, as determined by a lack of tumor growth for a few months as seen by different imaging scans.

Similarly, for the precise FDA indication of “recurrent glioblastoma multiforme,” the Gliadel wafer and Avastin have been approved. Avastin binds to a protein called vascular endothelial growth factor (VEGF). This may prevent the growth of new blood vessels that tumors need to grow. It is a type of antiangiogenesis agent and a type of monoclonal antibody.

It is the standard-of-care chemotherapeutic agent for the treatment of newly diagnosed brain tumors, and it is approved by the FDA specifically for that use. PCV is a combination of the three chemotherapeutic drugs procarbazine, CCNU, and vincristine. Delivered in part orally and in part intravenously.

It is now a second-line treatment for when Temodar does not work, but it is sometimes used as a first-line treatment for oligodendroglioma. A test is available to tell whether an oligodendroglioma will be sensitive to PCV.

Brain Tumor Guide is for the Newly Diagnosed to spread the infection. With ingestion of the Toca FC antibiotic, the process starts over again and is repeated until the entire tumor has potentially gone. Toca-511 gene therapy is still in clinical trials. Immunotherapy including vaccines, is one of the greatest areas of research for brain tumors. A large number of different immunotherapy clinical trials for brain tumors are performed currently. Immunotherapy is the treatment of disease by enhancing the body's immune system response to a pathogen. There are two main types of vaccine approaches:

Personalized vaccines. Personalized vaccines require a tumor specimen be sent to a laboratory to identify tumor-specific antigens (proteins) on the surface of the tumor cells. Specific tumor antigens are combined with patient dendritic cells - a type of immune cell found in tissue - to form a personalized vaccine. These antigens stimulate an immune response, activating killer T immune cells to destroy the tumor. Results from a phase I clinical trial of the personalized cancer vaccine DC Vax®-L found

that patients with GBM receiving a personalized vaccine survive more than twice as long patients receiving just standard-of-care treatment. Please note: If you are interested in treatment with a personalized vaccine, you must make arrangements before surgery to have the vaccine made or to have frozen tissue stored so that you can have the vaccine made later.

Conclusions. Radiation therapy can cause vascular injury and increase the risk of stroke. Unfortunately, stroke is fairly common among long-term survivors of brain tumors and can be either completely asymptomatic or completely devastating, depending on the location. Stroke risk can be reduced in some patients with diet, aspirin, and other preventive measures. Another long-term side effect of radiation therapy is cognitive loss, which varies with the dose of radiation and the volume and location radiated. Cognitive loss is nearly universal with whole brain radiation.

Key words: malignant cerebral neoplasms, prognostic factors, morbidity, chemotherapeutic treatment.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2018 р.

УДК 612.616.31

УЧАСТЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ В ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тимофійчук І.Р., Савчук Т.П., Семененко С.Б., Слободян К.В., Боштан С.В.

Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіології імені Я.Д. Кіришенблата, Чернівці, Україна, Researcher ID I-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697

Researcher ID I-1214-2016, ORCID ID: 0000-0002-1782-1812

Researcher ID I-1201-2016, ORCID ID: 0000-0002-6124-1938

Researcher ID I-1501-2016, ORCID ID: 0000-0001-5601-2244, e-mail: inga10051973@ukr.net

Резюме. У наукових роботах останніх років з'явилося багато доказів того, що статеві гормони беруть активну участь у процесах нейрогенезу, синаптогенезу, здійснюють вплив на енергетичний баланс нейронів шляхом регуляції функцій мітохондрій. Більша частота розвитку хвороби Альцгеймера у жінок в період менопаузи наштовхує науковців на думку про вплив статевих гормонів на розвиток нейродегенеративних захворювань. Дослідження, які мають на меті проаналізувати вплив статевих гормонів на функції і морфологію різних відділів головного мозку, є актуальними.

Основна частина. Хвороба Альцгеймера є причиною суттєвих цитоархітектонічних змін в структурах мозку, які відповідають за когнітивні функції. Вражаються і лобні долі, які відповідають за прийняття рішень, індивідуальність, рухи, мову; тім'яна доля, яка контролює мову, тактильні відчуття, просторові і температурні відчуття, і мигдалини, які відповідають за емоційний контроль. При ХА у всіх зазначених структурах накопичуються амілоїдні бляшки та нейрофібрилярні клубки. Одним із механізмів нейропротекторної дії естрогенів є зменшення накопичення амілоїда. Вікове зниження концентрації статевих гормонів є причиною різних нейроендокринних змін і проявляється зменшенням об'ємів мозку, зменшенням розмірів нейронів, кількості дендритів, зростанням апоптозу, нейродегенеративних процесів, що проявляється зміною поведінкових реакцій.

Висновки. Літературні джерела наводять багато доказів щодо нейропротекторної ролі естрогенів, а клініцисти розглядають естрогени, як лікарські препарати, які можна застосовувати з метою попередження нейродегенеративних процесів. Багато питань щодо впливу нейростероїдів на ЦНС потребують подальшого вивчення.

Ключові слова. Хвороба Альцгеймера, естрогени, прогестерон, ароматаза, естрогенові рецептори.

Вступ. Хвороба Альцгеймера (ХА) – нейродегенеративне захворювання з неухильним прогресуванням розладів пам'яті і вищих кіркових функцій до тотальної втрати інтелекту і психічної діяльності в цілому [1]. Останнім часом зауважують зростання кількості пацієнтів з ХА, що може бути результатом старіння населення. Пошук ефективних лікарських препаратів на цьому етапі є завданням номер один на шляху до покращення стану пацієнтів з ХА.

З точки зору патогенезу, ХА є гетерогенним захворюванням, і патогенетичний механізм розвитку цієї нейродегенеративної патології вивчений недостатньо, але дослідження останніх років довели, що статеві стероїди беруть безпосередню участь у регуляції поведінкових реакцій і нейроендокринних функцій центральної нервової системи.

В огляді літератури ми поставили за мету проаналізувати вплив статевих гормонів на функції і морфологію різних відділів головного мозку, та особливо тих структур, які зазнають нейродегенеративних змін під час розвитку ХА.

Основна частина. ХА найбільш поширена форма деменції серед осіб похилого віку, і вона частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, з урахуванням більшої середньої тривалості життя жінок. Літературні дані вказують, що застосування естрогенів у пацієнтів із ХА не викликає позитивної динаміки і не є фактором лікування, але застосування цих препаратів гальмує розвиток ХА [6].

Функції мозку залежать від підтримання синаптичних контактів, від здатності змінювати, усувати та створювати нові синапси в залежності від впливу оточуючих факторів. Цей ступінь пристосування визначається як

синаптична пластичність, і вона має значення для навчання і пам'яті [13]. Синаптична пластичність гіпокампа є основою просторової пам'яті та пізнання [27]. Важливим чинником синаптичної пластичності є убіквітин-кон'югуючий фермент (ubc-9), який може спричинити нервову патологію. Білок ubc-9 та мРНК були суттєво збільшені в корі та гіпокампі мишей APP/PS1. Введення естрогену призвело до зниження експресії ubc-9 у оваріектомованих тварин лінії APP/PS1. Дія естрогену реалізувалась не через естрогенові рецептори, а через інгібування фосфоінозитидної 3-кінази [20].

Хвороба Альцгеймера є причиною суттєвих цитоархітектонічних змін в структурах мозку, які відповідають за когнітивні функції. Різні структури неоднаково змінюються в процесі старіння і ХА, що дозволяє передбачити різні патогенетичні механізми при старінні і ХА [5]. ХА насамперед вражає нервові клітини скроневої частки кори головного мозку і гіпокампа, які відповідають за передачу інформації і консолідацію пам'яті. Вражаються і лобні частки, які відповідають за прийняття рішень, індивідуальність, рухи, мову; тім'яна частка, яка контролює мову, тактильні відчуття, просторові і температурні відчуття, і мигдалини, які відповідають за емоційний контроль [3]. Гіпокамп отримує холінергічні проєкції від вертикального ядра діагонального поля Брока (ДПБ). Крім того, гіпокамп пов'язаний з медіальним мамілярним ядром гіпоталамуса мамілоталамічним трактом, що формує пам'ять про нещодавні події. Базальне ядро Мейнерта (БЯМ) є джерелом холінергічних проєкцій на нову кору. Тому порушення синтезу ацетилхоліну ядром Мейнерта є важливим патогенетичним фактором у розвитку деменції. Від тубермамілярного ядра на кору великих півкуль, передньо-базальний мозок, мигдалину, міст, середній мозок і мозочок проєктуються гістамінергічні шляхи, які, крім нейроімуноендокринної і хроноритмічної регуляції, регулюють навчання і пам'ять. При ХА у всіх зазначених структурах накопичуються амілоїдні бляшки та нейрофібрилярні клубки [7]. Гіперфосфорилювання тау-протеїна сприяє відкладанню нейрофібрилярних клубків, що є характерною ознакою ХА. Протягом усього життя жінки зазнають гормональних змін, які впливають на рівень тау-протеїну. Серед цих станів: статеве дозрівання, вагітність, період лактації, використання контрацептивних засобів. Вагітність у пізньому віці і тривала лактація пов'язані зі зменшенням ризику розвитку ХА. Тау-протеїн залучений у нейрональну пластичність: напри-

клад, найбільш фосфорилювана форма тау-протеїну виражається на стадії плоду, зворотне транзиторне фосфорилювання виникає під час глибокої анестезії, під час вагітності і лактації у щурів [16].

Останнім часом зростає зацікавленість щодо ролі статевих гормонів у діяльності нейронів і нейроглії [11]. Естрогени в організмі жінки регулюють розвиток статевих органів, беруть участь у становленні гіпоталамо-гіпофізарної системи і забезпечують репродуктивну функцію. Крім того, вони забезпечують такі «нерепродуктивні» функції як диференціювання та розвиток клітин мозку на різних етапах онтогенезу. Естрогени здійснюють вплив на пластичність процесів в центральній нервовій системі, що забезпечує умови для формування поведінкових, психологічних і статевих реакцій. Статеві гормони сповільнюють апоптоз клітин ЦНС і сприяють більшій витривалості клітин під час гіпоксії, гіпоглікемії [4,12]. Одним із механізмів нейропротекторної дії естрогенів є зменшення накопичення амілоїда, який є причиною розвитку ХА. У нервовій тканині виявляють нейропротекторний фактор *seladin-1*, який гальмує каспазу-3. Саме активація каспази-3 сприяє підсилению апоптозу нейронів і є ключовим механізмом в розвитку ХА [4, 9]. Клінічно доведено, що застосування естрогенів зменшує прояви депресії, психічні розлади. Вивчення впливу естрогенів на розвиток і функціонування ЦНС в різні періоди життя жінки, а особливо застосування естрогенів з метою корекції дисгормональних зрушень і, зрештою, з метою корекції когнітивної дисфункції, може відкрити нові підходи до лікування і корекції когнітивних розладів під час розвитку ХА. У період онтогенезу естрогени здійснюють селективний вплив на ріст аксонів і дендритів, регулюють процеси росту і міграції нейронів [4,7,12]. Фетальний метаболіт естетролу має потужну антиоксидантну, нейрогенну і проангіогенну дію, що послаблює гіпоксично-ішемічні процеси при гіпоксії новонароджених, а також здійснює вплив на рівень мієлінізації периферійних нервів [9]. У дорослому мозку естрогени контролюють об'єм ядер, число нейронів і морфологію дендритів [4, 12]. Нейрогенез у дорослому мозку активно відбувається у зубчатій звивині гіпокампа і субвентрикулярній зоні. Кількість нових клітин у зубчатій звивині залежить від рівня естрогенів, вона максимальна в проеструс. Різко знижується після оваріектомії і відновлюється після введення естрадіолу. Естрадіол значно збільшує щільність нових нейронів в задніх кіркових і в задніх середніх

ядрах мигдалеподібного тіла, сприяє виживанню нових нейронів зубчастої звивини у кастрованих самців. Ділення і диференціювання нейронів безпосередньо контролюється нейротрофічними факторами [8]. Експериментально встановлено, що естрадіол модулює експресію гіпокампу з ГАМК-ергічними інтернейронами, які регулюють нейронну синхронізацію і когнітивні функції через мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), який регулює навчання і пам'ять, а його експресія дуже чутлива до естрадіолу. Дослідження, які були проведені на мишах з дефіцитом BDNF, встановили відсутність гормонального ефекту на когнітивні функції [19].

Естрогени (естрон, естрадіол) і прогестерон продукуються в яєчниках і частково в корі наднирників. Вони циркулюють у крові у вільному і зв'язаному з альбумінами чи глобулінами стані і можуть вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Крім того, статеві стероїди здатні модулювати свій перехід із крові до мозку шляхом зміни проникності ГЕБ, естрогени знижують тонус судин і тим самим зменшують мозковий кровотік, тестостерон має протилежний ефект [11]. Судинні ефекти естрогенів обумовлені впливом на клітини ендотелію, міоцити судинної стінки і клітини імунної системи забезпечують вазоактивну, антиатерогенну і імуномодулюючу дію, що викликає NO-залежну вазодилатацію, підтримання рівня базального ангиогенезу [9]. В ендотеліальних клітинах судин мозку естрогени активізують енергетичні процеси, що знижує мітохондріальну продукцію вільних радикалів і здійснює потужний протизапальний вплив на церебральний кровотік [11].

Вважалось, що стероїдні гормони синтезуються лише в яєчниках і впливають на процеси транскрипції, але виявилось, що ці гормони синтезуються і в нейронних ланцюгах, де вони швидко, протягом хвилин, модулюють поведінкові реакції і регулюють просторову пам'ять [14].

Високі концентрації естрогенів підтримуються не тільки за рахунок синтезу, але й за рахунок локального синтезу ароматази, яка у великих концентраціях виявляється у тканині головного мозку. У низці робіт було встановлено, що кора великих півкуль за допомогою ароматази здатна синтезувати естрогени із андрогенів. У перинатальному періоді в мозку мавп відбувається локальна продукція естрогенів за участю ароматази [11, 24]. Нейроанатомічні дослідження із застосуванням імуногістохімічних і методів гібридизації *in situ* дозволили виявити, що ароматаза присутня в

нейронах кінцевої смужки, гіпокампа, кіркових структур, в частині нейронів вентромедіального і преоптичного ядер гіпоталамуса, мигдалеподібних тільцях, енокортикальних і сенсорних ділянках. Активність ароматази підсилюється після токсичних впливів. Розвиток ХА асоційований із зниженням активності ароматази в структурах гіпоталамуса [4, 24]. Накопичені дані вказують, що гіпокампальні нейрони синтезують як андрогени, так і естрогени [23]. Астроцити синтезують прогненолол, прогестерон, дегідроепіандростерон, андростендіон, тестостерон, естрадіол і естрон, нейрони, здатні до синтезу прогненололу, дегідроепіандростерону, андростендіону, естрадіолу і естрону [11]. Рівень гіпокампального 17 β -естрадіолу, тестостерону, дегідроепіандростерону, кортикостерону становить 5-15 нМ, і ці рівні є достатніми для модуляції синаптичної пластичності [26].

Механізм впливу естрогенів на пізнавальні функції є предметом дискусії між клініцистами та дослідниками. Цікавим є той факт, що гени, які кодуєть холінацетилтрансферазу і ацетилхолінестеразу, дефіцит яких типовий для ХА, містять ділянки, які чутливі до естрогенів [6]. Дефіцит стероїдних гормонів є причиною порушення нейронального транспорту попередника холіна, K⁺-залежного вивільнення ацетилхоліна і кількості М-холінорецепторів. Введення естрогенів оварієктомованим тваринам уже через 10 днів сприяє нормалізації кількості М-холінорецепторів, активації ацетилхолінтрансферази і регенерації холінергічних нейронів [10]. Клінічні дослідження виявили, що застосування естрогенів і інгібітора ацетилхолінестерази такірина у жінок з ХА сприяє покращенню пізнавальних функцій [6]. 17 β -естрадіол здатний відновити дефіцит просторової пам'яті у тварин із зменшенням експресії везикулярного ацетилхолін-транспортера у тварин обох статей, а зміни в експресії везикулярного ацетилхолін-транспортера потенційно можуть моделювати експресію ER α залежно від статі [21]. Дослідження з орхієктомією та ін'єкцією летрозоза (інгібітор ароматази) виявили порушення просторової пам'яті тільки після ін'єкції летрозоза, яка індукує втрату дендритних шипиків гіпокампа, синапсів та постсинаптичних білків, що вказує на відсутність безпосереднього впливу тестостерону на структури мозку [19].

Вікове зниження концентрації статевих гормонів є причиною різних нейроендокринних змін, які супроводжуються зменшенням об'ємів мозку, зменшенням розмірів нейронів, кількості дендритів, зростанням апоптозу,

нейродегенеративних процесів, що виявляється у зміні поведінкових реакцій [4]. Клінічні дослідження серед жінок, які перенесли овариєктомію одно- або двобічну, показали розвиток деменції, яка залежала від віку, коли проводилось оперативне втручання. [3, 4].

Рецептори статевих гормонів інтенсивно досліджувались у 60-70 роки ХХ ст. Рецептори до естрогенів у великій кількості представлені в ЦНС. Найбільша кількість ЕР α рецепторів знаходиться у вентромедіальному і аркуатному ядрі гіпоталамуса і гіпофізі. ЕР β розташовані в преоптичному, супраоптичному і паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса, у ядрах кінцевої смужки, мигдалеподібних ядрах, кіркових структурах, шві, мозочку. В астроглії знаходять і ЕР α і β , а в мікроглії лише ЕР α [3, 6].

Основний механізм дії статевих гормонів полягає у зв'язуванні із вільними високоспецифічними і доступними внутрішньоклітинними рецепторами цих гормонів і здійсненні впливу на процеси транскрипції. Ядерні α і β рецептори естрадіолу є генетично і функціонально різними: вони відрізняються своїми властивостями зв'язування та специфічністю. Наприклад, неокортикальний естрадіоловий рецептор β існує протягом цілого життя, тоді як естрадіолові α рецептори експресуються тільки в період диференціювання нейронів неокортексу [2].

ЕР α розташовані в ядрах і в цитоплазмі холінергічних структур. У пацієнтів з ХА відмічається значна інтенсивність забарвлення ядерних естрогенових рецепторів α в базальному ядрі Мейнерта (БЯМ) і діагональному полі Брока (ДПБ). Кількість нейронів із ядерними ЕР α рецепторами зростає з віком у чоловіків і цитоплазматичних ЕР β незалежно від статі. Отримані дані свідчили про зростання кількості ЕР α рецепторів у передньо-базальному мозку при ХА [6]. У жінок старших 50 років у відділах гіпоталамуса, а саме тубермалярному ядрі і медіальному мамілярному ядрі, які мають вплив на когнітивні функції, з віком суттєво знижується кількість ЕР β і зростає кількість ЕР α [6,7].

Потенціальні можливості впливу статевих гормонів на нейрони і нейроглію не досліджені, але встановлено, що за рахунок активації цитозольних естрогенових і прогестеронових рецепторів вони можуть впливати на синтез білків, які входять до складу дендритних шипиків, [11] і тим самим змінювати характер синаптичних взаємодій між нейронами. Дендритні шипики є важливим компонентом кіркових ланцюгів, які функціонують як осно-

вна постсинаптична структура і отримують збуджувальні входи в пірамідальні нейрони в неокортексі і в якості анатомічного субстрату для збереження пам'яті. Ці нейронні структури можуть змінюватись під час навчання і після сенсорних маніпуляцій або черепно-мозкових травм [13, 21]. Експериментально встановлено, що у шурів протягом естрального циклу, який триває 4-5 днів, щільність дендритних шипиків гіпоталамуса значно змінюється, а овариєктомія дорослих самок значно зменшує щільність розташування дендритних шипиків у пірамідних клітинах гіпокампу [11]. Періодичні коливання рівня гонадних гормонів під час естрального циклу здійснюють вплив на процеси пам'яті і поведінку і, крім впливу на гіпокамп, суттєво впливають на дендрити первинної сомато-сенсорної кори. У ході експериментів на мишах було встановлено, що щільність розташування дендритних шипиків пірамідальних нейронів первинної сомато-сенсорної ділянки не змінюється під час циклу, але пластичність нейронів зазнає змін. Дендритні шипики більш пластичні під час еструса і проеструса, ніж під час метаеструса і диеструса, тобто деякі етапи циклу більш сприятливі в процесах консолідації пам'яті [13].

Відсутність ЕР α викликає порушення статевої і материнської поведінки на тлі підвищеної агресивності, в той час як відсутність ЕР β не викликає подібних змін [4]. Дослідження американських вчених встановили, що ЕР β є лікарською мішенню для консолідації пам'яті у жінок в постменопаузі, селективний естроген АС стимулює ефективні конфірмаційні зміни, необхідні для підсилення процесів транскрипції, ефективними є мікроінфузії в дорзальний гіпокамп і внутрішньочеревні ін'єкції [22]. Здатність 17 β -естрадіола до підсилення просторової пам'яті за рахунок активації гіпокампа залежить від швидкої активації позаклітинної сигнальної кінази в дорзальному гіпокампі і здійснюється через ЕР α і β [18, 12]. Роль стероїдних гормонів в активації гіпокампальних нейронів була доведена при вивченні коактиваторів рецепторів цих гормонів (SRA-1). Нокдаун SRA-1 значно низив експресію синаптичних білків та щільність в полі CA₁, а також погіршив просторову пам'ять і здатність до навчання в лабіринті Морріса [15].

Крім цитозольних естрогенових рецепторів, в мозку людини і тварин розташовані нецитозольні рецептори на гліальних клітинах, а також на аксонах і дендритах клітин неокортексу. З їх участю швидко змінюється функціональний стан нейронів без активації процесів транскрипції. ЕР_x – нецитозольні рецептори,

які розташовані в поверхневій мембрані нейронів, разом з цитозольними рецепторами контролюють постнатальний розвиток головного мозку і статеву поведінку. Зростання концентрації прогестерона викликає активацію ER_α, які розташовані в тім'яних і скроневих ділянках. Через нецитозольні естрогенові і прогестеронові рецептори статеві гормони здатні регулювати розвиток, пластичність, збудливість нейронів, роботу мітохондрій, синтез, виділення і транспорт медіаторів [11].

Дефіцит стероїдогенезу, який викликає зниження всіх форм естрогенів, позбавляє нервову тканину нейропротекції і робить її більш чутливою до оксидативного стресу. Частка мітохондріальних білків експресується в естрогензалежних генах, тому естрогени, підсилюючи мітохондріальну витривалість, сприяють виживанню нейронів [9]. Окисно-відновні процеси мітохондріально-транспортного електронного ланцюга є джерелами супероксидрадикалу. Хронічне накопичення вільних радикалів веде до дезактивації ключових ферментів і накопичення мутацій мітохондріальної ДНК, що розглядається як патогенетичний механізм вік-асоційованих захворювань ЦНС. У мембранах мітохондрій містяться естрогенові рецептори, і тому вона є повноцінною мішенню для протекції з боку гормонів, які регулюють життєздатність мітохондрій, їх функціонування, апоптоз і гомеостаз кальцію [8].

В умовах вільнорадикального окиснення естрадіол індукуює швидко елімінацію вільних радикалів, лімітує пошкодження мітохондріальних білків і ДНК і стимулює внутрішньоклітинний транспорт електролітів. В умовах підсилення оксидативного стресу може запуститись гідроксилування естрадіола до метаболітів, які посилюють оксидативний стрес, що нівелює антиапоптичні і антиоксидантні ефекти естрогенів. При важких нейродегенеративних процесах застосування естрогенів може навіть посилювати перебіг саме внаслідок поглиблення оксидативного стресу і залучення естрогенів в прооксидантний каскад [4, 9]. Естрогени, які беруть участь в контролі експресії генів сімейства *Bcl-2*. *Bcl-2*, *Bcl-X1*, є інгібіторами апоптозу нейронів, в той час, як *Bax*, *Bad* і *Bid* діють як позитивні регулятори апоптозу. Є дані про регуляцію естрогенами рівня *Bcl-X1* позитивних клітин у гіпокампі і корі мозку. У оваріектомованих щурів, які отримували естрадіол, зростає експресія мРНК *Bcl-2*, що призводить до пригнічення продукції вільних радикалів, пригнічення цистеїнпротеаз і регуляції депонування Ca²⁺ в мітохондріях [10]. Позитивний ефект естрогенів на когнітивні

функції мозку при ХА може бути зумовлений активацією експресії NF-κB фактора, який сприяє активації антиоксидантних ферментів [10].

Дані, отримані в останні роки, свідчать, що зниження рівня естрогенів супроводжується змінами з боку клітинних мембран. Рецептори в структурах головного мозку, з якими зв'язуються статеві гормони, розташовані в спеціальних місцях – сигналосомах, які представляють комплекси з насичених жирних кислот, сфінголіпідів і холестеролу і вбудовані в ліпідний шар нейронних мембран. Швидка взаємодія гормонів з ER сигналосом викликає швидкі нейропротекторні ефекти, які захищають від розвитку ХА. Менопауза є фактором, який перебудовує структуру сигналосом у фронтальній корі мозку і нейрони стають чутливими до нейродегенеративних чинників. Дослідники вважають, що харчові добавки, збагачені жирними кислотами омега-3, і фітоестрогени можуть забезпечити захист від когнітивного старіння [22].

Висновки. Огляд літературних джерел, який охопив десятирічний період, продемонстрував, що за останні роки медична наука довела важливу роль ендогенних естрогенів та їх рецепторів не тільки у становленні репродуктивної системи. У ЦНС естрогени здатні захищати нейрони шляхом зниження некрозу, підсилення нейрогенезу, зменшення продукції активних форм кисню і зменшення запалення. Естрогени виступають у ролі потужних нейропротекторів, і вже не тільки науковці, а і клініцисти розглядають естрогени як можливі лікарські препарати при нейродегенеративних захворюваннях і гострих пошкодженнях головного мозку (інсульт, травми) не тільки у жінок, а і у чоловіків. Огляд літератури висвітлює нові дані щодо впливу естрогенів на мозковий кровотік, гормональний вплив на мітохондріальну функцію і енергетичне забезпечення. Багато питань потребують детального вивчення, але зрозумілим стає той факт, що при обранні стратегії та тактики лікування неврологічних пацієнтів необхідно враховувати впливи нейростероїдів на структури ЦНС.

Література:

1. Акшулаков С.К. Патоморфология, клинические проявления и современное лечение / С.К. Акшулаков, Ж.Т. Такенов, С.Д. Карибай // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2015. – Т. 39. №2. – С. 26-33.
2. Бабичев В.Н. Физиологический смысл множественности рецепторов половых гормонов / В.Н. Бабичев // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 51. – №6. – С. 603-616.

3. Григоренко А.П., Рогаев Е.И. Молекулярные основы болезни Альцгеймера / А.П. Григоренко, Е.И. Рогаев // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41. – № 2. – С. 331–345.
4. Иловайская И.А. Влияние эстрогенов на функциональное состояние центральной нервной системы / И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – № 12. – С. 25–28.
5. Ишунина Т. А. Кортикальные и подкорковые структуры мозга человека при старении – и болезни Альцгеймера / Т. А. Ишунина // Морфологические ведомости. – 2011. – №4. – С. 83–97.
6. Ишунина Т. А. Эстрогеновые рецепторы α и β в гипоталамусе и переднебазальном мозге человека при болезни Альцгеймера / Т. А. Ишунина // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. – №1. – С. 14–19.
7. Ишунина Т. А. Эстрогеновый рецептор α и варианты его сплайсинга в головном мозге человека. / Т. А. Ишунина Биологические мембраны // 2012: – Т. 29. – №4. – С. 253–258.
8. Карева Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов, Н.Л. Шимановский, В.И. Скворцова // Вестник РАМН. – 2012. №2. – С. 48–60.
9. Тапильская Н.И. Эндокринология когнитивных расстройств: возможности менопаузальной гормональной терапии / Н.И. Тапильская, Р.И. Глушаков // Современная гинекология. – 2017. Т. 10. – №2. – С. 30–34.
10. Федотова Ю.О. Эффекты эстрогенов в ЦНС / Ю.О. Федотова, Н.С. Сапронова // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 38. – № 2. – С. 46–62.
11. Ходырев Г.Н. Влияние эстрогенов и прогестерона на функциональное состояние нейронов головного мозга / Г.Н. Ходырев, В.И. // Циркин Вестник Нижегородского университета им. М.И. Лобачевского. – 2012. – Т. 3. – №2. – С. 295–299.
12. Ashok Kumar, Linda A. Bean, Asha Rani, Travis Jackson, Thomas C. Foster. Contribution of estrogen receptor subtypes, ER α , ER β , and GPER1 in rapid estradiol-mediated enhancement of hippocampal synaptic transmission in mice. *Hippocampus*. 2015 Dec; 25(12): 1556–1566. doi:10.1002/hipo.22475
13. Bailin H., Heather M., Barnes, Trimmer E., Andrew M., Benard OO. 2018 Stable Density and Dynamics of Dendritic Spines of Cortical Neurons Across the Estrous Cycle While Expressing Differential Levels of Sensory-Evoked Plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11: 83. doi:10.3389/fnmol.2018.00083 9.
14. Benjamin A. Pawlisch Luke Ramage-Healey. Neuroestrogen signaling in the songbird auditory cortex propagates into a sensorimotor network via an 'interface' nucleus. *Neuroscience*. 2015 Jan 22; 0: 522–535. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.10.023
15. Bian C, Huang Y, Zhu H, Zhao Y, Zhao J, Zhang J. Steroid Receptor Coactivator-1 Knockdown Decreases Synaptic Plasticity and Impairs Spatial Memory in the Hippocampus of Mice. *Neuroscience*. 2018 May 1;377:114–125. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.034.
16. Daniel Muñoz-Mayorga, Christian Guerra-Araiza, Luz Torner, Teresa Morales. Tau Phosphorylation in Female Neurodegeneration: Role of Estrogens, Progesterone, and Prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 133. doi: 10.3389/fendo.2018.00133
17. Fortress AM, Fan L, Orr PT, Zhao Z, Frick KM. Estradiol-induced object recognition memory consolidation is dependent on activation of mTOR signaling in the dorsal hippocampus. *Learn Mem*. 2013 Feb 19; 20(3):147–55. doi: 10.1101/lm.026732.112.
18. Jaekyoon Kim, Julia S. Szinte, Marissa I. Boulware, Karyn M. Frick. 17 β -Estradiol and Agonism of G-protein-Coupled Estrogen Receptor Enhance Hippocampal Memory via Different Cell-Signaling Mechanisms *J Neurosci*. 2016;36(11): 3309–3321. doi:10.1523/JNEUROSCI.0257-15.2016
19. Jeong JK, Burrows K, Tremere LA, Pinaud R. *Eur J Neurosci*. Neurochemical organization and experience-dependent activation of estrogen-associated circuits in the songbird auditory forebrain. 2011 Jul; 34(2):283–91. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07743.
20. Lai YJ, Liu L, Hu XT, He L, Chen GJ. Estrogen Modulates *ubc9* Expression and Synaptic Redistribution in the Brain of APP/PS1 Mice and Cortical Neurons. *J Mol Neurosci*. 2017 Mar;61[3]:436–448. doi: 10.1007/s12031-017-0884-2.
21. Pereira LM, Guimarães IM, Oliveira VEM, Bastos CP, Ribeiro FM, Prado VF. Estradiol effect on short-term object memory under cholinergic condition. *Brain Res Bull*. 2018 Feb 12; 148:323–33. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.012.
22. Raquel M., Diaz M. Estrogen Interactions With Lipid Rafts Related to Neuroprotection. Impact of Brain Ageing and Menopause. *Front Neurosci*. 2018; 12: 128. doi:10.3389/fnins.2018.00128
23. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim J, Frick KM. Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones.

- Behav Brain Res. 2015 May 15;285:140-57. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.001.
24. Tuscher JJ, Szinte JS, Starrett JR, Krentzel AA, Fortress AM, Remage-Healey L, Frick KM. Inhibition of local estrogen synthesis in the hippocampus impairs hippocampal memory consolidation in ovariectomized female mice. *Horm Behav*. 2016 Jul;83:60-67. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.05.001.
25. Wu YWC, Du X., 1 M van den Buuse, Hill RA. Analyzing the influence of BDNF heterozygosity on spatial memory response to 17 β -estradiol. *Transl Psychiatry*. 2015 Jan; 5[1]: 498. doi:10.1038/tp.2014.143
26. Yasushi Hojo, Shimpei Higo, Suguru Kawato, Yusuke Hatanaka, Yuuki Ooishi, Gen Murakami. Hippocampal Synthesis of Sex Steroids and Corticosteroids: Essential for Modulation of Synaptic Plasticity. *Front Endocrinol [Lausanne]*. 2011; 2: 43. doi:10.3389/fendo.2011.00043
27. Zhao J, Bian C, Liu M, Zhao Y, Sun T, Xing F, Zhang J. J. Orchiectomy and letrozole differentially regulate synaptic plasticity and spatial memory in a manner that is mediated by SRC-1 in the hippocampus of male mice. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Apr;178:354-368. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.02.007.

УДК 612.616.31

УЧАСТИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Тымофийчук И.Р., Савчук Т.П., Семененко С.Б., Слободян К.В., Боштан С.В.

*Буковинский государственный медицинский университет, кафедра физиологии имени Я.Д. Куршенблата, Черновцы, Украина, Researcher ID I-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697
Researcher ID I-1214-2016
ORCID ID: 0000-0002-1782-1812
Researcher ID I-1201-2016
ORCID ID: 0000-0002-6124-1938
Researcher ID I-1501-2016
ORCID ID: 0000-0001-5601-2244
e-mail: inga10051973@ukr.net*

Резюме. В научных работах последних лет появилось много доказательств того, что половые гормоны активно участвуют в про-

цессах нейрогенеза, синаптогенеза, оказывающих влияние на энергетический баланс нейронов путем регуляции функций митохондрий. Большая частота развития болезни Альцгеймера у женщин в период менопаузы наталкивает ученых на мысль о влиянии половых гормонов на развитие нейродегенеративных заболеваний. Исследования, целью которых является анализ влияния половых гормонов на функции и морфологию различных отделов головного мозга, актуальны.

Основная часть. Болезнь Альцгеймера является причиной существенных цитоархитектонических изменений в структурах мозга, которые отвечают за когнитивные функции. Поражаются и лобные доли, ответственные за принятие решений, индивидуальность, движения, речь; теменная доля, которая контролирует речь, тактильные ощущения, пространственные и температурные ощущения, и миндалины, которые отвечают за эмоциональный контроль. При БА во всех указанных структурах накапливаются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Одним из механизмов нейропротекторного действия эстрогенов является уменьшение накопления амилоида. Возрастное снижение концентрации половых гормонов является причиной различных нейроэндокринных изменений и проявляется уменьшением объемов мозга, уменьшением размеров нейронов, количества дендритов, ростом апоптоза, нейродегенеративных процессов, проявляется изменением поведенческих реакций.

Выводы. Литературные источники приводят много доказательств нейропротекторной роли эстрогенов, а клиницисты рассматривают эстрогены, как лекарственные препараты, которые можно применять в целях предупреждения нейродегенеративных процессов. Многие вопросы о влиянии нейростероидов на ЦНС требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова. Болезнь Альцгеймера, эстрогены, прогестерон, ароматаза, эстрогеновые рецепторы.

UDC 612.616.31

SEX HORMONES PARTICIPATION IN THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ALZHEIMER'S DISEASE

I.R. Timofiychuk, T.P. Savchuk, S.B. Semenenko, K.V. Slobodian.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, Researcher ID I-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697
Researcher ID I-1214-2016
ORCID ID: 0000-0002-1782-1812
Researcher ID I-1201-2016
ORCID ID: 0000-0002-6124-1938
Researcher ID I-1501-2016
ORCID ID: 0000-0001-5601-2244
e-mail: inga10051973@ukr.net

Abstract. In scientific works of recent years increasing attention is paid to the influence of sex hormones on behavioral reactions, and mental activity. There is a lot of evidence that sex hormones are actively involved in the processes of neurogenesis, synaptogenesis, affecting the energy balance of neurons by regulating the functions of mitochondria. The higher incidence of Alzheimer's (AD) in women during menopause causes scientists to think about the influence of sex hormones on the development of neurodegenerative diseases.

In this literature review, we set the **goal** to analyze the influence of sex hormones on the function and morphology of different brain sections, and especially those structures undergoing neurodegenerative changes during the development of AD.

Main part. Alzheimer's Disease is the cause of significant cytoarchitectonic changes in brain structures that are responsible for cognitive function. Different structures vary in different ways in the process of aging and AD, which allows for predicting various pathogenetic mechanisms. AD primarily affects the nerve cells of the temporal lobe of the cerebral cortex and the hippocampus, which are responsible for the transmission of information and consolidation of memory. Damage to frontal lobes are responsible for making decisions, movement, language; parietal lobe that controls language, tactile sensations, spatial and temporal sensations, and tonsils responsible for emotional control. At AD in all of these structures, amyloid plaques and neurofibrillary tangles accumulate. One of the mechanisms of neuroprotective action of estrogens is the reduction of amyloid

accumulation. Neurogenesis in the adult brain is active in the nucleus of the hippocampus and subventricular zone. It is significantly reduced after ovariectomy and is restored after the introduction of estradiol. It was believed that steroid hormones are synthesized only in the ovaries and affect the processes of transcription, but it turned out that these hormones are synthesized and in neural chains where they quickly, in minutes, modulate behavioral reactions and regulate spatial memory. The age-related decrease in the concentration of sex hormones is the cause of various neuroendocrine changes, and is manifested by a decrease in brain volumes, a decrease in the size of the neurons, the number of dendrites, an increase in apoptosis, neurodegenerative processes, manifested by a change in behavioral responses. The main mechanism of action of sex hormones is to bind to free highly specific and accessible intracellular receptors of these hormones and to influence the processes of transcription.

Conclusions. An overview of literary sources, which took the decade has shown that in recent years medical science has proven that endogenous estrogens and their receptors play an important role not only in the reproductive system. Estrogens act as powerful neuroprotectors, and scientists, and their clinicians consider estrogens as possible medications for neurodegenerative diseases and acute brain damage (stroke, trauma) not only in women, but also in men. The literature review highlighted new data on the influence of estrogens on cerebral blood flow, hormonal effects on mitochondrial function and energy supply. Many questions require a further study, but it is understandable that when choosing strategies and tactics for the treatment of neurological patients, it is necessary to take into account the effects of neurosteroids on CNS structures.

Key words. Alzheimer's disease, estrogen, progesterone, aromatase, estrogen receptors.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2018 р.

УДК 616.223.002+616-071-059+547.914+576.8.007.3+616.24-073.173

НОВІТНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В ПУЛЬМОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Островський М.М., Кулинич-Міських М.О., Савеліхіна І.О.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, м. Івано-Франківськ, Україна
e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com*

Резюме. Наведено літературний огляд із проблем лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Представлено рекомендації "Глобальна стратегія: діагностика, лікування і профілактика ХОЗЛ (GOLD)", Європейського Респіраторного Товариства (ERS) та "Протокол надання медичної допомоги по діагностиці і лікуванню ХОЗЛ". Інгаляційна терапія – один із найчастіше використовуваних методів лікування хворих на бронхообструктивну патологію, який застосовується для створення необхідної концентрації лікарської речовини в певній зоні респіраторного тракту, забезпечення місцевої активності препарату, мінімального накопичення ліків в інших органах і системах організму. Таким чином досягається максимальна ефективність при мінімальних фармакологічних витратах та побічних ефектах, оскільки саме інгаляційні системи надають оптимальну можливість для подачі лікувальних середників безпосередньо в дихальну систему хворого.

Світова медична громадськість, проаналізувавши досвід останніх десятиліть, прийшла до висновку, що головні принципи терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень полягають у регулярності й постійності базової терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання; поступовому нарощуванню інтенсивності лікування залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання; варіабельності індивідуального підбору лікувальних програм залежно від відповіді на лікування, яку визначає ретельний моніторинг клініко-функціональних ознак захворювання.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, тіотропію бромід.

Вступ. Мультифакторність та взаємопотенціювання механізмів розвитку й прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), а часто й генерація системних проявів патології, вимагають постійної уваги медичної громади до пошуків нових

дієвих препаратів чи раціоналізації вже існуючих програм терапії з метою підвищення ефективності лікування [3]. На нашу думку, вимальовується чітка аналогія й у рубриці самого ХОЗЛ, яке краще підтримувати у фазі ремісії, чим застосовувати активну терапію при дестабілізації перебігу та розвитку фази загострення. Власне на швидку ліквідацію тригерів фази загострення та, головне, на підтримання стабільного перебігу досліджуваної нами патології, що достовірно мінімізує соціально-економічні навантаження й на пацієнта, й на лікувально-профілактичні заклади, повинні бути скеровані підходи до комплексного лікування ХОЗЛ [1, 3, 9]. Проте, не дивлячись на значні економічні витрати, пов'язані з хронічним обструктивним захворюванням легень, кошти на цю недугу витрачаються нерационально, а її лікування і до сьогодні залишається проблемним як у плані забезпечення медикаментозними середниками (враховуючи їх вартість та відсутність централізованих загальнодержавних програм фінансування), так і щодо наступності лікування, розуміння необхідності постійного медикаментозного впливу (після виходу пацієнта із фази загострення – потреби призначення базової терапії у фазі ремісії та дотримання її). Так, за даними провідних вчених у галузі пульмонології, 74% економічних збитків при хронічному обструктивному захворюванні легень належить втраті робочих днів внаслідок непрацездатності, 12% становлять витрати на амбулаторне лікування, близько 7% – на госпітальний етап надання медичної допомоги [6, 12, 13, 30]. Окремо хочемо наголосити, що витрати на медикаментозну базову терапію при хронічному обструктивному захворюванні легень (а це найбільш економічно перспективна й доцільна ланка впливу, адже базова терапія достовірно подовжує фазу ремісії, а відтак і зникає потреба у витратах із причин непрацездатності, стаціонарного лікування і т.д.) становлять лише 7%, а це втричі менше, ніж при бронхіальній астмі, хоча сума-

рні економічні витрати на ХОЗЛ в 2,2 рази перевищують витрати на лікування бронхіальної астми, майже в 4 рази – пневмоній та більш ніж у 18 разів – туберкульозу [12, 13, 30, 37].

Таким чином, безперечно, недостатній об'єм базової терапії буде провокувати прогресування захворювання, сприятиме дестабілізації перебігу, більш частим і тривалішим загостренням недуги та розвитку інших незворотних ускладнень, а отже інвалідизації й летальності при ХОЗЛ [3, 11, 26].

Комплексне патогенетичне лікування цієї патології повинно враховувати весь багатовекторний спектр механізмів становлення і прогресування запального процесу в дихальному тракті та сприяти підвищенню резистентності макроорганізму в умовах дії пошкоджуючих зовнішніх впливів [3, 9, 11, 18, 26, 33]. Нам абсолютно імпонує думка Ю.І. Феценка та співав., що в лікуванні ХОЗЛ пріоритетним має бути інгаляційний шлях доставки лікарських препаратів [10]. На сьогодні інгаляційна терапія – один із найчастіше використовуваних методів лікування хворих на бронхообструктивну патологію, який застосовується для створення необхідної концентрації лікарської речовини в певній зоні респіраторного тракту, забезпечення місцевої активності препарату, мінімального накопичення ліків в інших органах і системах організму [10]. Таким чином досягається максимальна ефективність при мінімальних фармакологічних витратах та побічних ефектах, оскільки саме інгаляційні системи надають оптимальну можливість для подачі лікувальних середників безпосередньо в дихальну систему хворого [10].

Світова медична громадськість, проаналізувавши досвід останніх десятиліть, прийшла до висновку, що головні принципи терапії хворих на ХОЗЛ полягають у регулярності й постійності базової терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання; поступовому нарощуванню інтенсивності лікування залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання; варіабельності індивідуального підбору лікувальних програм залежно від відповіді на лікування, яку визначає ретельний моніторинг клініко-функціональних ознак захворювання [3, 37].

Ми цілком розділяємо думки Ю.І. Феценка, Т.О. Перцевої, Л.О. Яшиної [4, 5], що дотримання означених вище постулатів здатне максимально забезпечити досягнення провідних завдань у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень, зокрема:

- сповільнення прогресування хвороби;

- профілактика й лікування ускладнень, включно із загостреннями;
- покращення якості життя;
- підвищення толерантності до фізичних навантажень;
- зменшення симптомів хвороби;
- зниження смертності.

Хочемо наголосити, що до недавнього часу терапевтичні підходи при ХОЗЛ концентрувалися головним чином на зменшенні симптоматики, проте сьогодні вже не викликає найменших сумнівів, що лише одна бронходилатация, навіть стійка, не дозволяє повною мірою досягнути поставлених цілей лікування. На думку провідних вчених, існуючі нові терапевтичні напрямки дають можливість досягнення як короткотривалої цілі – зменшення задишки, так і стратегічної – покращення якості життя і зниження тяжких наслідків, особливо загострень хвороби та госпіталізацій [4, 5, 18, 26].

На жаль, згідно з результатами усіх проведених досліджень, недосяжною метою залишається зупинка прогресування хронічного обструктивного захворювання легень [4, 18]. На сьогодні кращим, чого можна досягнути для пацієнта, є сповільнення швидкості прогресування патології [4, 18].

Дані оприлюднених до 2008 року наукових пошуків щодо тактики ведення хворих на ХОЗЛ не дали відповідей на багато питань, а головне, вони не продемонстрували, що з допомогою раннього призначення адекватного лікування можна вплинути на перебіг хвороби і її прогноз [25]. Так, оцінка впливу фармакоterapiї при ХОЗЛ (холінолітики короткої дії – іпратропій; антиоксиданти – N-ацетилцистеїн; інгаляційні глюкокортикостероїди) не виправдала сподівань дослідників, оскільки ці препарати не вплинули на швидкість зниження ОФВ1 [25, 39].

Дещо обнадійливими були повідомлення J.B. Soriano et al. та D.D. Sin et al., зроблені на підставі лише ретроспективного аналізу 9700 пацієнтів, у яких ішлося про те, що інгаляційні глюкокортикостероїди як у монотерапії, так і в комбінації з пролонгованими β2-агоністами можуть знижувати загальну смертність у хворих на ХОЗЛ [39, 44].

Популяційне дослідження J.Garcia-Aumerich et al. показало, що регулярні фізичні навантаження сприяють зменшенню падіння ОФВ1 у курців, проте статистично значимої кореляції для всіх осіб досягнути не вдалося [34].

У 2005 році пульмонологічну громадськість сколихнула публікація A. Anzueto та

співав. даних двох однорічних подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень ефективності терапії з використанням пролонгованого селективного М-холінолітика тіотропію броміду при ХОЗЛ, котрі вперше чітко продемонстрували можливість зниження швидкості падіння ОФВ1 [16]. На нашу думку результати, отримані авторами, можна пояснити тим, що за даними Р. J. Barnes та співав., ХОЗЛ розцінюється як патологія із домінуючою холінергічною констрикцією, яка проявляється прогресуючою бронхіальною обструкцією, зворотною лише частково [20, 40]. Зворотний компонент бронхіальної обструкції представлений запальним набряком слизової оболонки дихальних шляхів, скупченням клітин запалення, слизу і плазми в просвіті бронхів, спазмом гладеньких м'язів і контролюється парасимпатичним відділом вегетативної нервової системи, тонус якої при досліджуваній нами патології закономірно підвищений [20, 22, 40].

У дихальних шляхах людини парасимпатична нервова система представлена гілками блукаючого нерва, що супроводжують бронхіальне дерево на всьому його протязі [14]. Саме вагусний бронхомоторний тонус стратегічно визначає стан гладеньких м'язів дихальних шляхів, а отже, є важливим чинником, що визначає просвіт дихальних шляхів [14]. Холінергічна іннервація найпоширеніша на рівні бронхів великого і середнього калібру і меншою мірою – на рівні периферійних бронхів [14]. Ендогенним нейротрансмітером холінергічних нервових закінчень є ацетилхолін, дія якого опосередковується через нікотинові та мускаринові холінергічні рецептори [17, 20, 41, 43].

Мускаринові рецептори містяться переважно на ефекторних клітинах, які отримують іннервацію від постгангліонарних парасимпатичних нервів [14, 20, 43]. Відомо мінімум 5 підтипів мускаринових рецепторів, у легень людини їх 3 [14, 20]. М1-рецептори розташовані в перибронхіальних гангліях, стимуляція їх полегшує передачу сигналу від пре- до постсинаптичних волокон [17]. М2-рецептори локалізовані на постгангліонарних нервових волокнах, а М3-рецептори містяться на клітинах – ефекторах (гладенькі м'язи, секреторні клітини) [17, 41]. Через М1- і М3 – рецептори реалізується бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної нервової системи, а також стимуляція секреції трахеобронхіальних залоз [14, 41]. З іншого боку, за даними Р. J. Barnes та співав., М2-рецептори є авторецепторами і їх активація за механізмом зворотного зв'язку призводить до пригнічення вивільнення ацети-

лхоліну з холінергічних волокон і обмежує бронхоконстрикторний та секреторний ефекти парасимпатичної стимуляції [17].

Таким чином, ми, як і більшість вітчизняних та зарубіжних вчених, є прихильниками думки, що ідеальний антихолінергічний препарат повинен інгібувати виключно М1- і М3-рецептори і не впливати на активність М2-рецепторів. До таких лікарських середників станом на сьогодні відноситься тіотропію бромід, який є представником нової генерації антихолінергічних препаратів і, як його попередник іпратропій бромід, належить до четвертинних амонієвих сполук [38]. Цей препарат діє на головний і чи не єдиний зворотний механізм недуги – холінергічну бронхоконстрикцію, причому його холіноблокуюча дія приблизно в 10 разів перевершує таку іпратропію броміду [21, 38].

Нам імпонує думка D. Tashkin та V. R. Celli й співав. про те, що незалежно від досягнених успіхів продовжують залишатися незрозумілими ряд патогенетичних причин виникнення ХОЗЛ та дестабілізації його перебігу [28, 48]. Таким чином, перед світовою медичною наукою було поставлено проблему необхідності проведення нових більш глибоких, об'ємних і тривалих досліджень ХОЗЛ та оцінки можливості впливу використання інгаляційних глюкокортикостероїдів на загальну смертність пацієнтів, а пролонгованих холінолітиків на ступінь зниження пре- і постбронходилатаційного ОФВ1 у тривалих проміжках часу.

На наш погляд, одним із таких досліджень стало подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження у паралельних групах – TORCH [29]. На протязі 3 років у цьому дослідженні прийняли участь 6184 пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ОФВ1 менше 60% від належних величин) у віці 40-80 років, яких рандомізували на групи прийому пролонгованого β_2 -агоніста, інгаляційного глюкокортикостероїду, чи комбінованого лікування цими обома препаратами, а також плацебо. Аналіз отриманих результатів показав, що через 3 роки загальна смертність у групі комбінованої терапії склала 12,6%, в групі плацебо – 15,2%, а в групах монотерапії пролонгованим β_2 -агоністом та інгаляційним глюкокортикостероїдом – 13,55 і 16,0% відповідно [29].

Відрадно відмітити, що це дослідження дало змогу вперше продемонструвати ефективність комбінованого використання пролонгованого β_2 -агоніста й інгаляційного глюкокор-

тикостероїду в плані покращення функції легень та якості життя [29]. Ми повністю підтримуємо думку Ю.І. Феценка та співав., що отримані світовою наукою дані мають важливе значення, оскільки вони аргументовано довели можливість ефективного впливу на хронічне обструктивне захворювання легень та на зниження смертності таких хворих. Особливо хочемо відзначити, що раніше побутувала думка, суть якої зводилася до того, що лікування досліджуваної нами патології може бути тільки симптоматичним [8].

Наступним кроком в еволюції поглядів на ХОЗЛ було рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження UPLIFT, в якому було доведено факт не тільки можливості зменшення проявів хвороби, а й сповільнення швидкості зниження ОФВ1 [31]. Необхідно вказати, що це дослідження вважається найбільш широкомасштабним, оскільки в ньому проведено оцінку даних 5993 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II-IV стадій, упродовж 4-ох років. За даними M. Decramer та співав. (2008), використання поряд із традиційною терапією хронічного обструктивного захворювання легень пролонгованого селективного М-холінолітика тіотропію броміду забезпечило достовірне зниження смертності в процесі лікування на 16% через 4 роки. Цікавим є й факт, що призначення пролонгованих холінолітиків забезпечує падіння ОФВ1 до 40 мл/рік, а в групі контролю, де використовували інші бронхолітики та інгаляційні глюкокортикостероїди, цей показник був гіршим і склав 42 мл/рік [31].

Особливої уваги, на наш погляд, заслуговують дані стосовно впливу лікування з використанням пролонгованих бронхолітиків (М-холінолітиків та β_2 -агоністів) на частоту загострень хронічного обструктивного захворювання легень, які розцінюються як ускладнення перебігу патології. Сьогодні згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями загострення хронічного обструктивного захворювання легень визначається, як відносно тривале (більше 24 годин) погіршення стану хворого, котре за своєю тяжкістю виходить за межі звичайної добової варіабельності симптомів, із гострим початком та потребою зміни звичної терапії. За даними Ю.І. Феценка, загострення є головною причиною госпіталізації, погіршення якості життя пацієнтів із ХОЗЛ та смерті, яка при дестабілізації перебігу досягає 5% [4]. За даними P.J.Barnes та співав., Ю.І. Феценка та співав., у пацієнтів під час загострень відмічається підвищення рівня цитокінів, що призводить до посилення активності запалю-

льного процесу та зростання ризику повторних загострень, що виливається значним зниженням ОФВ1, більш тривалими і частими госпіталізаціями, більш вираженими і торпідними до лікування симптомами, більш тяжким протіканням наступних загострень – таким чином, замикається патологічне коло [4, 20]. Тому, ми абсолютно погоджуємося з думками провідних вчених, що зниження частоти загострень, а відтак і госпіталізацій є свідченням якості лікування хворих на ХОЗЛ і сприяє сповільненню прогресування патології [4].

Згідно з сучасними уявленнями, ознаками загострення ХОЗЛ є посилення задишки та кашлю, збільшення продукції мокроти й зміна її характеру (підвищення гнійності), а також зниження толерантності до фізичних навантажень.

Використання комбінації сальметерол/флютиказона пропіонат, за даними V.R.Celli й співав. (2007), дозволяє зменшити кількість загострень на 25 % в рік порівняно з плацебо ($p < 0,001$), на 12% – порівняно з сальметеролом ($p < 0,012$), на 9% – порівняно з флютиказона пропіонатом ($p < 0,024$) і на 17%, порівняно із плацебо, знижується загальне число загострень, що потребують госпіталізації [29]. Отримані авторами дані дали певні надії як пацієнтам, так і медикам. Подальша якісна революція щодо лікування досліджуваної нами патології пов'язується із даними публікацій M. Decramer та співав. (2008), якими доведено, що використання тіотропію паралельно із використанням інших бронхолітиків та інгаляційних глюкокортикостероїдів забезпечує подальше достовірне зниження загострень на 14% ($p < 0,001$) та подовжує час до виникнення першого загострення: до 16,7 місяців проти 12,5 місяців в групі контролю ($p < 0,05$) [31]. Крім того, тіотропій значно зменшує ризик загострення хвороби з подальшою госпіталізацією (співвідношення ризиків 0,86; ($p < 0,002$) порівняно з контрольною групою [31, 42].

Отримані результати власне й аргументують те, що автори численних міжнародних та вітчизняних публікацій справедливо віднесли антихолінергічні препарати до першої лінії лікування ХОЗЛ [19, 21, 23, 32]. Чутливість М-холінорецепторів бронхів не зменшується з віком, а це є особливо важливим, оскільки надає можливість застосовувати холінолітики у хворих похилого та старечого віку [10]. Суттєвою перевагою цієї групи препаратів є відсутність кардіотоксичного ефекту, що дає можливість застосовувати їх у пацієнтів з циркуляторними та серцевими порушеннями [10, 27].

Характерні особливості препарату тіотропіуму броміду забезпечують використання його при широкому спектрі й бронхолегеневій патології, а простота та доступність інгаляційного пристрою дозволяє цьому середнику посідати особливе місце в пульмонологічній практиці.

Холінолітичні препарати, будучи конкурентними антагоністами ацетилхоліну, блокують мускаринові рецептори в бронхах, попереджають та пригнічують бронхообструкцію, викликану підвищенням тонуусу блукаючого нерва [25, 46]. Крім того, за даними W.Vincken, селективні М-холінолітики володіють властивістю блокувати рефлекторний бронхоспазм, який виникає як наслідок дії подразнюючих речовин (пил, смоли і т.д.), і зменшують гіперсекрецію слизу бронхіальними залозами [49].

Роботи науковців свідчать про те, що холінолітики володіють деякими протизапальними властивостями, що проявляється зменшенням хемотаксису нейтрофілів і продукції лейкотрієну В₄ [47, 50]. Плейотропність фармакодинамічних та фармакокінетичних ефектів тіотропіуму броміду сприяють зменшенню ознак запалення дихальних шляхів та колонізації їх патогенними мікроорганізмами; покращенню бронхіальної прохідності; зниженню секреції слизу слизистими залозами і келихоподібними клітинами [35, 45].

Також важливими для розуміння впливу тіотропію на певні патогенетичні моменти перебігу ХОЗЛ є й повідомлення Р.J.Barnes та співав., що холінолітики регулюють деякі клітинні функції, секрецію, активність війчастого епітелію, його проліферацію та диференціацію, міжклітинні взаємодії, продукцію цитокінів і медіаторів запалення [18, 38, 47, 50]. Проте, вплив тіотропію на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальної імунної відповіді, динаміку колагену IV типу, поверхнево-активну фракцію системи сурфактанта легень, морфологічну перебудову слизових оболонок бронхів при ХОЗЛ II стадії залишається малодослідженим.

Таким чином, на сьогодні чітко відомі наступні особливості перебігу ХОЗЛ: падіння ОФВ₁ швидше прогресує в молодих осіб (молодших 55 років), хоча це й протирічить моделі зниження функції легень (C.Fletcher, R.Peto, 1977); найбільш швидко ОФВ₁ знижується у II стадії; швидкість падіння ОФВ₁ залежить від вихідних розмірів легень і деяких расових відмінностей; зі швидкістю падіння ОФВ₁ корелює індекс маси тіла (раніше було відомо тільки, що надмірна вага є предиктором тяжкого перебігу ХОЗЛ і смертності) [22].

У плані оптимізації терапевтичних програм хворих на ХОЗЛ фундаментальними залишаються наступні твердження: бронхолітики є основою терапії; фармакотерапія, в тому числі й базова терапія пролонгованими бронхолітиками, здатна сповільнити падіння ОФВ₁ і тимчасово відновити втрачену функцію легень; використання бронхолітиків тривалої дії тіотропію і салметеролу (в комбінації з флутиказона пропіонатом) забезпечує покращення якості життя, зв'язаного зі здоров'ям і зменшує загальну смертність [15].

На наш погляд, важливим є й факт, що максимальний позитивний терапевтичний вплив на затримку падіння ОВФ₁ (зупинити і зробити крок назад) є можливим при ранніх стадіях хронічного обструктивного захворювання легень (для тіотропію $p=0,02$), у молодих осіб (менше 55 років), у тих, хто лікується вперше.

Як ми бачимо, стрімка еволюція легеневої патології та невпинний розвиток фармакологічної індустрії зумовлюють необхідність подальшого проведення сучасних досліджень взаємодії саногенетичних систем захисту макроорганізму в умовах, як агресії патологічних екзо- та ендогенних факторів, так і адаптації до них. Умови сьогодення висувають перед медичною громадськістю (пульмонологами, терапевтами, сімейними лікарями та ін.) завдання використання виважених, науково обґрунтованих і консолідованих програм діагностики ХОЗЛ на ранніх етапах, коли швидкість прогресування захворювання піддається значному зменшенню [7]. Ми цілком погоджуємося із думкою провідних вчених світу та нашої держави, що найближчими дієвими перспективами в сфері медикаментозного лікування є використання арсеналу вже існуючих пролонгованих бронхолітиків із ранніх I, а особливо II стадій хронічного обструктивного захворювання легень.

Висновки. Враховуючи вищезазначені факти, ми мали підстави сподіватися, що за рахунок багатовекторності свого впливу на різноманітні патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу, тіотропій бромід, будучи засобом базової терапії, здатен проявити себе не тільки як пролонгований бронхолітик, а й показати інші промінентні точки свого прикладання. На нашу думку, патогенетично обґрунтоване використання обраного нами середника у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень повинно потенціювати ефекти терапії, сприяти покращанню наслідків медикаментозної корекції через імовірний вплив на локальний захист та морфологіч-

ну перебудову слизової оболонки бронхів, процеси неоколагенезу, активність антиателектатичних факторів, пролонгувати фазу ремісії та стабілізувати перебіг хвороби, що визначає доцільність і перспективність цієї роботи.

Література:

1. Фещенко, Ю. И. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Т.А. Перцева // Здоров'я України. — грудень 2010 — №1 (13). — С. 10 — 11.
2. Фещенко Ю.И. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди): матеріали з'їзду. Ю. І. Фещенко, Л.О. Яшина, О.Я. Дзюблик [та інші] // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — №3. — Додаток. — С. 7—12.
3. Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".
4. Островский Н. Н. Результаты UPLIFT – новые возможности в лечении хронических обструктивных заболеваний легких / Н.Н. Островский, Л.А. Яшина, Ю.И. Фещенко // Здоров'я України. – 2009, грудень. – №24. – С.30-31.
5. Перцева Т. О. Преимущества раннего и длительного лечения ХОЗЛ с применением тиотропия / Т. О. Перцева // Здоров'я України. – 2009, лютий. – №2/1. – С.8.
6. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001-2005 рр. / АМН України. Центр медичної статистики. Ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського. – К., 2006. – 45 с.
7. Резолюція IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України [Текст]: інформаційний лист / Інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України. – Київ, 2008. – 2 с. [Резолюція]
8. Спирива в лечении ХОЗЛ: новые доказательства эффективности и безопасности применения по результатам исследования UPLIFT / Ю.И. Фещенко, Л. А. Яшина // [Матеріали прес-конференції по проблемах діагностики і лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у світі та в Україні] Здоров'я України. – 2008, жовтень. – №20. – С.11.
9. Меркулова О. Обструктивні захворювання легень: реалії клінічної практики // Здоров'я України. – № 2 (39). – 2017. – С. 34-36.
10. Фещенко Ю. И. Основы ингаляционной терапии при хроническому обструктивному заболеванию легень та бронхіальний астмі / Ю. І. Фещенко, Т.О. Перцева, Л. І. Конопкіна. – К.2005. – 72с.
11. Островський М. М. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтинки проблеми / М. М. Островський // Астма і алергія. – 2016. – №4. – С. 52-54.
12. Овчаренко С.И. Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте // Лечащий врач. — 2014. — №1. URL:<http://www.lvrach.ru/2014/01/15435880>
13. Фещенко Ю. И. Ведущие специалисты проанализировали текущее состояние проблемы ХОЗЛ в Украине и наметили пути ее решения [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України — грудень 2010 — №24 (253) — С. 31 — 33.
14. Kistemaker LE, van Os RP, Dethmers-Ausema A, et al. Muscarinic M3 receptors on structural cells regulate cigarette smoke-induced neutrophilic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308(1):L96–L103.
15. Aaron S. D. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of COPD: a randomized trial / S. D. Aaron, K.L. Vandemheen, D. Fergusson, [et al] // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol.146. – P.545-555.
16. Anzueto, A. Efficacy of tiotropium in the prevention of exacerbations of COPD / A. Anzueto, M. Miravittles // *Ther Adv Respir Dis.* – 2009. – Vol. 3. – P. 103-111.
17. Barnes J. Peter. Distribution of Receptor Targets in the Lung / J. Peter Barnes // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2004. – №1. – P.345-351.
18. Barnes P. J. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities / P. J. Barnes // *Proc Am Thorac Soc.* – 2008. – Vol. 5. – P.857–864.
19. Barnes P. J. The role of anticholinergics in COPD / P. J. Barnes // *Am J Med.* – 2004. – 117: suppl. 12A, P.24-32.
20. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
21. Barr R. G. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / R. G. Barr, J. Bourbeau, C. A. Camargo, and F. S. F. Ram // *Thorax*, October 1, 2006. – Vol. 61, №10. – P. 854 – 862.
22. Brusasco V. Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD / V.

- Brusasco // *Eur. Respir. Rev.*, December 1, 2006. – Vol. 15, №99. – P. 32 – 36.
23. Rice KL, Leimer I, Kesten S, Niewoehner DE. Responses to tiotropium in African-American and Caucasian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res.* 2008; 152(2):88–94.
24. Casarosa, P. Preclinical Evaluation of Long-Acting Muscarinic Antagonists: Comparison of Tiotropium and Investigational Drugs / P. Casarosa, T. Bouyssou, S. Germeyer, A. Schnapp, F. Gantner, M. Pieper // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. Vol. 330. – P. 660-668.
25. Cazzola, M. From large clinical trials to management of COPD in the real world / M. Cazzola // *Ther Adv Respir Dis.* – 2009. – Vol.3. – P. 39-46.
26. Celli B.R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, P.J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol.29. – p. 1224-1238.
27. Celli, B. Cardiovascular Safety of Tiotropium in Patients With COPD / B. Celli, M. Decramer, I. Leimer, U. Vogel, S. Kesten, D. P. Tashkin // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 20-30.
28. Celli B. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with Tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes / B. Celli, R. Wallack, S. Wang // *Thorax.* – 2003. – Vol.124. – P.1743-1748.
29. Celli B. R. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD results from the TORCH study / B. R. Celli, N. E. Thomas, J. A. Anderson et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 15. – Vol. 178, №4. – P. 322-328.
30. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015; 5 (2): 020415.
31. Decramer M. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD^ The UPLIFT Trial / Mark Decramer, M. D. Bartolome Celli, Donald P. Tashkin, Romain A. Pauwels, Deborah Burkhart, Cara Cassino, and Steven Kesten // *Eur Respir J* April 2008. – Vol. 31. – P. 742-750.
32. Alagha K, Palot A, Sofalvi T, et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5 (2):85–98.
33. Jones P.W. COPD assessment test --rationale, development, validation and performance / P.W. Jones // *J. COPD.* – 2013. – Vol.10. – № 2. – P. 269-271.
34. Garcia-Aymerich J. Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Judith Garcia-Aymerich, Peter Lange, Marta Benet, Peter Schnohr and Josep M. Antó // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2007. – Vol. 175. – P. 458-463.
35. Gosens R. Muscarin receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD / R. Gosens, J. Zaagsma, H. Meurs, [et al] // *Respir Ses.* – 2006. – Vol.7. – P.73.
36. Gosens R. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling / R. Gosens, I. S. Bos, J. Zaagsma, H. Meurs // *Am J Respir Crit Care Med* 2005. — №171. – P. 1096-1102.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Available from: <http://goldcopd.org/>
38. Gross N. J. Tiotropium Bromide / N. J. Gross // *Chest*, December 1, 2004. – Vol. 126, №6. – P. 1946 – 1953.
39. Keene, O. N. Lung function decline in COPD trials / O. N. Keene, B. Celli, J. A. Anderson, G. T. Ferguson, C. R. Jenkins, P. W. Jones, J. Vestbo, K. Knobil, J. C. Yates, P. M. A. Calverley // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol.33. – P. 708-709.
40. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W. MacNee // *Proceedings of the ATS*, November 1, 2005. – Vol. 2, №4. – P. 258-266.
41. Matthiesen S. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation / S. Matthiesen, A. Bahulayan, S. Kempkens [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 621–627.
42. Miravittles M. Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT® studies / M. Miravittles, A. Anzueto // *International Journal of COPD.* – 2009. – Vol. 4. – P.192-193.
43. Racke K. Control by cholinergic mechanisms / K. Racke, U. R. Juergens, S. Matthiesen // *Eur J Pharmacol.* – 2006. – Vol.533. – P.57-68.
44. Soriano J. B. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice / J. B. Soriano, J. Vestbo, N. B. Pride, V. Kiri, C. Maden, W. C. Maier // *Eur Respir J.* – 2002. —Vol.20. – P. 819–825.
45. Pertseva T. Influence of tiotropium bromide (TB) on mucociliary clearance (MCC) in patients with COPD / T. Pertseva, O. Lykholat, O. Gurzhiy // Abstract presented at European Respiratory Society (ERS) annual meeting, Vienna, Austria. 12-15 September, 2009.
46. Pieper M. P. Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in vitro is

inhibited by tiotropium bromide / M. P. Pieper, N. I. Chaudhary, J. E. Park // *Life Sci.* 2007 May 30. – Vol. 80, №24-25, P. 2270-2273.

47. Powrie D. I. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD / D. I. Powrie, T. M. Wilkinson, G.C. Donaldson [et al.] // *Eur Respir J* 2007. – Vol. 30. – P. 472-478.

48. Tashkin Donald. Long-term Treatment Benefits With Tiotropium in COPD Patients With and Without Short-term Bronchodilator Responses / Donald Tashkin, MD, FCCP and Steven Kesten, MD, FCCP // *CHEST* May 2003. – Vol. 123, № 5. – P. 1441-1449.

49. Vincken W. Bronchodilator treatment of stable COPD: long-acting anticholinergics / W. Vincken // *Eur. Respir. Rev.*, September 1, 2005. – Vol. 14, №94. – P. 23-31.

50. Zaagsma J. Remodelling and inflammation in a guinea pig model of COPD: effects of tiotropium / J. Zaagsma, T. Pera, A. B. Zuidhof, R. Gosens, H. Maarsingh, H. Meurs // Abstract presented at European Respiratory Society (ERS) annual meeting, Vienna, Austria. 12-15 September, 2009.

УДК 616.223.002+616-071-059+547.914+576.8.007.3+616.24-073.173

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Островский Н.Н., Кулинич-Миськив М.О., Савелихина И.А.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней, г. Ивано-Франковск, Украина
e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com*

Резюме. Приведен литературный обзор проблем лечения хронического обструктивного заболевания легких. Представлены рекомендации "Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика ХОЗЛ (GOLD)", Европейского респираторного общества (ERS) и "Протокол оказания медицинской помощи по диагностике и лечению ХОЗЛ". Ингаляционная терапия – один из наиболее часто используемых методов лечения больных с бронхооб-

структивной патологией, который применяется для создания необходимой концентрации лекарственного вещества в определенной зоне респираторного тракта, обеспечения местной активности препарата, минимального накопления лекарств в других органах и системах организма. Таким образом достигается максимальная эффективность при минимальных фармакологических расходах и побочных эффектах, поскольку именно ингаляционные системы предоставляют оптимальную возможность для подачи лечебных средств непосредственно в дыхательную систему больного. Мировая медицинская общественность, проанализировав опыт последних десятилетий, пришла к заключению, что главные принципы терапии больных хроническим обструктивным заболеванием легких заключаются в регулярности и постоянстве базовой терапии в соответствии со степенью тяжести заболевания; постепенном наращивании интенсивности лечения в зависимости от степени тяжести заболевания; вариативности индивидуального подбора лечебных программ в зависимости от ответа на лечение, которую определяет тщательный мониторинг клинико-функциональных признаков заболевания.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, лечение, тиотропия бромид.

UDC 616.223.002+616-071-059+547.914+576.8.007.3+616.24-073.173

CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT AND MODIFICATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M.M. Ostrovskyy, M.O. Kulynych-Miskiv, I.O. Savelikhina

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Phthysiology and Pulmonology with the course of occupational diseases, Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com*

Abstract. The article contains literature review on the problems of treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Recommendations "Global Strategy: diagnosis, treatment and prevention of COPD (GOLD), European

Respiratory Society (ERS) and a protocol of care for diagnosis and treatment of COPD are presented. The importance of using modern technologies in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease is highlighted. Inhalation therapy as one of the most commonly used methods of treatment for patients with broncho-obstructive pathology is used to create the necessary concentration of medicinal substance in a certain area of the respiratory tract, providing local activity of the drug, minimal accumulation of drugs in other organs and systems of the organism. In this way, maximum efficacy is achieved with minimal pharmacological costs and side effects, since it is precisely inhalation systems that provide the optimum opportunity for the delivery of therapeutic agents directly to the respiratory system of the patient. The world medical community, having analyzed the experience of the last decades, came to the conclusion that the main principles of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease are the regularity and continuity of the basic therapy according to the severity of the disease; gradual increase in the intensity of treatment depending on the severity of the course of the disease; the variability of the individual selection of treatment programs, depending on the response to treatment, which is determined by

careful monitoring of the clinical and functional features of the disease.

The rapid evolution of pulmonary pathology and the unstable development of the pharmacological industry make it necessary to further conduct modern research on the interaction of sanogenetic systems for the protection of the macro organism in conditions such as aggression of pathological exogenous and endogenous factors and adaptation to them. The present conditions put forward to the medical community (pulmonologists, therapists, family physicians, etc.) the task of using well-balanced, scientifically substantiated and consolidated programs for the diagnosis of COPD in the early stages, when the rate of progression of the disease is significantly reduced.

Due to the multi-vector of its influence on the various pathogenetic mechanisms of development of the pathological process, tiotropium bromide, being a means of basic therapy, is able to manifest itself not only as prolonged bronchodilator, but also to show other manifestations of its application.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, tiotropium bromide.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2018 р.

Клінічні випадки:

УДК 616-007-053.1:616.125.6-007.253

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВІДКРИТОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ПРОТОКИ, УСКЛАДНЕНОЇ СИНДРОМОМ ЕЙЗЕНМЕНГЕРА, У ПАЦІЄНТКИ З НЕДОСКОНАЛИМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

Скакун О.З., Федоров С.В., Вербовська О.С.

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапії і сімейної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківська обл., Україна, ORCID ID: 0000-0002-2202-4279
e-mail: olexiy109921@ukr.net*

Резюме. Відкрита артеріальна протока є однією з найпоширеніших вроджених вад серця, яка без вчасної діагностики та радикального лікування призводить до розвитку легеневої гіпертензії. Із віком легенева гіпертензія поступово прогресує, ускладнюється синдромом Ейзенменгера, призводить до значного зменшення тривалості та якості життя хворого.

Досить часто відкрита артеріальна протока асоціюється з іншими вродженими аномаліями, до яких належить й недосконалий остеогенез. Це спадкове захворювання, що виникає внаслідок мутації гена проколагену першого типу й клінічно проявляється як кістковими, так і позакістковими аномаліями. Доволі часто у дитячому віці недосконалий остеогенез залишається не діагностованим і чимало його проявів не виявляють.

У цій статті описано саме такий випадок із реальної клінічної практики, коли у двадцятирічній пацієнтки недосконалий остеогенез досі не був діагностованим. Крім того, у цієї пацієнтки відкриту артеріальну протоку виявили у шестирічному віці, радикальне оперативне лікування не проводилося. У хворої виникла виражена легенева гіпертензія, що ускладнилася синдромом Ейзенменгера. Пацієнтка має чотири фенотипові ознаки недосконого остеогенезу: блакитні склери, низьку статуру, вроджену ваду серця та сколіоз. Поєднання таких ознак змушує задуматися про аномалію синтезу колагену, що спостерігається при деяких спадкових захворюваннях, та потребує консультації лікаря-генетика з подальшим пошуком мутованого гена. Вчасна діагностика недосконого остеогенезу покращує виявлення інших кісткових та позакісткових проявів цього синдрому та допомагає вибрати оптимальну тактику ведення таких пацієнтів.

Наявність блакитних склер у дітей повинна насторожувати лікарів щодо спадкового захворювання із можливими чисельними проявами з боку різних органів та систем.

Ключові слова: недосконалий остеогенез, відкрита артеріальна протока, синдром Ейзенменгера, синдром блакитних склер.

Вступ. Артеріальна протока – це сполучення між легеневою артерією та аортою, що в нормі функціонує у пренатальному періоді; у доношених немовлят, зазвичай, «закривається» на 1-2 добу [1]. Проте якщо це сполучення залишається відкритим понад 3 перші дні життя дитини, то такий патологічний стан називають відкритою артеріальною (Боталовою) протокою [2]. Ця патологія реєструється у 1 на 2000 доношених і є однією із найбільш поширених вроджених вад серця [3].

Відомо, що відкрита артеріальна протока створює скид крові з аорти у легеневу артерію, що зумовлює збільшення тиску у системі легеневої артерії. Це спричинює каскад патологічних реакцій, наслідком яких є склерозування капілярів малого кола кровообігу, що призводить до зниження пружності легеневої тканини та підвищення тиску в малому колі кровообігу. Внаслідок постійного підвищеного тиску в малому колі кровообігу формуються структурні зміни судин. Ремодельовання стінок легневих судин полягає у збільшенні товщини м'язового шару дистальних та середніх пре-капілярних артеріол, ексцентричному чи концентричному потовщенні стінок легневих артерій, фібриноїдному некрозі. У процес ремодельовання залучені всі 3 шари судинної стінки (інтима, середній шар та адвентиція): у них відбувається гіпертрофія, гіперплазія клітин, запалення, погіршення енергетичного метаболізму, порушення диференціа-

ції клітин та процесу апоптозу, надмірна міграція клітин та надлишкова акумуляція компонентів екстрацелюлярного матриксу [4]. Ці зміни є незворотними навіть після корекції вади серця. Хоча, підвищений опір легеневи́х судин є наслідком як облітерації стінок легеневи́х судин, так і патологічної вазоконстрикції. Ці процеси опосередковуються ендотеліном-1, тромбоксаном та фактором росту ендотелію судин [5].

Періодичне значне підвищення тиску в малому колі кровообігу призводить до скиду крові справа наліво, що обумовлює потрапляння деоксигенованої крові у велике коло кровообігу і прояв ціанозу в хворого. Саме такий складний патологічний процес, при якому тривало функціонує скид крові зліва направо (при відкритій артеріальній протоці, дефектах міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок), що призводить до легеневої гіпертензії та періодичного скиду крові справа наліво та розвитку періодичного ціанозу шкіри хворого, називають синдромом Ейзенменгера. Це крайній ступінь легеневої гіпертензії, при якому прогноз щодо життя пацієнта є несприятливим: трьох- і шестирічна виживаність з часу встановлення діагнозу становлять 73% і 50% відповідно [6].

Ціаноз запускає адаптивні механізми для покращення транспортування кисню до тканин: вторинний еритроцитоз, зсув кривої дисоціації гемоглобіну вправо, підвищений серцевий викид тощо [7].

Проте досить часто вроджена вада серця є не окремою хворобою, а поєднується з захворюваннями інших органів та систем; у такому випадку повинен бути синдромний підхід із консультацією лікаря-генетика. Яскравим прикладом цього є недосконалий остеогенез (*Osteogenesis imperfecta*).

Недосконалий остеогенез (хвороба крихких кісток, синдром Лобштейна) – це клінічно та генетично гетерогенна група вроджених захворювань сполучної тканини. Поширеність цього захворювання складає 1 на 15000 – 20000 новонароджених [8]. У патологічний процес найчастіше залучаються кістки, проте є й чимало позакісткових проявів: блакитний чи сірий відтінок склер, низька статура, порушення слуху, ураження суглобів, контрактури, розлади дихання, деформація зубів, черепа, гіперкальційурія, викривлення хребта, макроцефалія, гідроцефалія; також у патологічний процес може залучатися серцево-судинна система. Встановлено, що недосконалий остеогенез асоціюється з пролапсом мітрального та аортального клапанів, розширенням кореня

аорти, дефектами міжшлуночкової та міжпередсердної перегородок, а також відкритою артеріальною протокою. При недосконалому остеогенезі частота виявлення останньої становить 5,7%. Загалом частота вроджених вад серця при недосконалому остеогенезі становить 22,9% [9] і є значно вищою, ніж у загальній популяції (0,4-5%) [10].

Зважаючи на те, що це захворювання зумовлене мутаціями багатьох різних генів, це призводить до певних особливостей його клінічного перебігу. На цей час виділяють 16 типів недосконалого остеогенезу. Перебіг захворювання при різних типах також є різним: від легких форм до потенційно летальних у перші роки життя дитини. I-V типи успадковуються автосомно-домінантно, а VI-XIII – автосомно-рецесивно [11].

Для більшості типів недосконалого остеогенезу характерна підвищена ламкість кісток. Це зумовлено зменшенням кількості та витонченням трабекул, внаслідок підвищення рівня резорбції кісток. Також відмічається осифікація епіфізарної хрящової тканини кістки [12]. У деяких пацієнтів із недосконалим остеогенезом настає порушення слуху, внаслідок отосклерозу стремінця (синдром Ван-дер-Хуве-Лобштейна). Часто у хворих змінюється колір склер з білого на синій чи сірий. Це пов'язано зі стоншенням склер (через дефект колагену I типу), унаслідок чого хоріоїдальні вени стають більш видимими. Унаслідок дефекту колагену також може постраждати структура клапанів серця. Найчастіше при недосконалому остеогенезі формуються пролабування стулок мітрального та аортального клапанів, а також може розвинутися регургітація на цих клапанах. Крім того, при важкій аортальній недостатності, одна із стулок може перешкоджати кровотоку в коронарне русло, що призводить до клініки транзиторної ішемії міокарда [13].

Метою роботи був опис клінічного випадку синдрому Ейзенменгера.

Матеріал та методи дослідження. Проведене обстеження пацієнтки з синдромом Ейзенменгера з використанням стандартних методів загально-клінічного, лабораторного та інструментального обстеження.

Аналіз та обговорення результатів. Пацієнтка З., 1997 р.н., поступила на планове стаціонарне лікування з приводу відкритої артеріальної протоки з синдромом Ейзенменгера. На момент поступлення були скарги на задишку при незначних фізичних навантаженнях (хода до 50-100 м, підйом сходами на 10 сходинок), періодичний біль у грудній клітці

ниючого характеру, що виникає переважно при фізичних навантаженнях і зменшується з відпочинком, без іррадіації у інші ділянки, дискомфорт у грудній клітці; вкрай низьку толерантність до фізичних навантажень, виражену загальну слабкість, періодичне запаморочення, відчуття пришвидшеного, а іноді й неритмічного серцебиття, періодичний головний біль, виражену втомлюваність.

Вважає себе хворою з дитинства. Вада вперше була діагностована в 6-річному віці; від оперативного лікування батьки відмовилися. Періодично стаціонарно лікувалася за місцем проживання. Проте стан її поступово погіршувався. Низький зріст та низька маса тіла з дитинства.

При *фізикальному обстеженні* стан хворої тяжкий. Хвора низької (інфантильної) статури. М'язова сила знижена. Шкіра бліда з акроціанозом. Видимі слизові оболонки – без особливостей. Склери блакитного кольору. Язик не обкладений, вологий. Оволосіння по жіночому типу. На руках – феномени «годинникових скелець» та «барабанних паличок» (Рис. 1).



Рис. 1. феномени «годинникових скелець» та «барабанних паличок»

Підшкірна жирова клітковина недостатнього розвитку. Набряків ніг, пастозності немає. Гіпермобільності у суглобах не виявлено. Правобічний сколіоз. При огляді серцевої ділянки серцевого горба не виявлено. Перкуторно права межа відносно тупості серця зміщена на 2 см вправо, а абсолютної тупості – на 1 см. Аускультативно тони серця звучні, ритмічні; вислуховується гучний систолодіастолічний шум над усіма точками аускультатії, який проводиться у міжлопаткову ділянку; акцент другого тону над легеневою артерією. АТ-100/60 мм рт. ст. ЧСС – 94/хв. При огляді грудної клітки відзначається її деформація внаслідок сколіозу. Грудна клітка асте-

нічна. Частота дихання – 20/хв., дихання ритмічне. Перкуторно ясний легеневий звук. Нижні межі серця дещо відрізняються, що пов'язано зі сколіозом. Аускультативно у легенях дещо посилене везикулярне дихання, на фоні якого відчутний шум серця. Печінка на 2 см виступає з-під краю реберної дуги, її нижній край гострий, гладкий, не болючий. Розміри печінки по Курлову: 11x10x8 см. Селезінка не збільшена, не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Індекс маси тіла – 17,7 кг/м².

Лабораторна діагностика. Загальний аналіз крові: еритроцити – 4,09 Т/л, гемоглобін – 133 г/л, лейкоцити 15,8 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли – 2%, сегментоядерні нейтрофіли – 56%, базофіли – 1%, лімфоцити – 33%, моноцити – 8%. Загальний аналіз сечі: колір – жовтий, прозора, питома вага – 1015, рН – 5,0, білок – не виявлено, глюкоза – не виявлено, лейкоцити – 3-4 в п/з, плоский епітелій – 4-5 в п/з, слиз +. Глюкоза крові натще – 4,5 ммоль/л. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 71,3 г/л, тимолова проба – 3,6 од, сечовина – 3,88 мМ/л, креатинін – 72,3 мкмоль/л, білірубін – 18,1 мкмоль/л, магній – 0,68 ммоль/л, АлАТ – 15,6 од/л, АсАТ – 14,8 од/л, альфамілаза – 43,9 од/л. RW – негативний результат.

Інструментальні методи діагностики. На електрокардіограмі: ритм синусовий правильний, ЧСС – 88 уд/хв., електрична вісь відхилена вправо, блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, інтервал PQ – 0.14 с, інтервал QT – 360 мс, QTс – 436 мс, синдром ранньої реполяризації; у грудних відведеннях амплітуда зубців R зростає до V2-V3, потім поступово знижується, а глибина зубців S наростає.

ЕхоКГ: розмір аорти на рівні синусів Вальсави – 2,8 см, аортальний клапан – тристулковий, дещо атипово розташований, розходження стулок – 1,8 см, ліве передсердя – 2,4 см, мітральний клапан: пролапс передньої стулки – 0,7 см, регургітація 1,5+. Хорди у ЛШ, одна у виносному тракті. Лівий шлуночок: КДР – 3,2 см, КСР – 2,3 см, ФС – 27%, КДО – 41 мл, КСО – 19 мл, УО – 22 мл, ФВ – 54%. Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу – 0,9 см, товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу – 0,9 см. Міжпередсердна перегородка – фестончаста. Вихідний тракт правого шлуночка – 3,9 см. Трикуспідальний клапан, регургітація 3+, потік центральний. Легенева артерія на рівні клапана – 2,7 см, регургітація на клапані. Аортопульмонарне з'єднання – відкрита артеріальна протока. Ле-

генева гіпертензія III ступеня (Δp – 83,9 мм рт. ст.). Сепарація листків перикарда – 4 мм.

Холтер-ЕКГ: за час моніторингування середня ЧСС вдень – 96 уд/хв., вночі – 67 уд/хв., максимальна ЧСС – 169 уд/хв., мінімальна ЧСС – 49 уд/хв., циркадний індекс – 1,44. Середнє QT – 382 мс, середнє QTc – 438 мс. Синусова тахікардія тривалістю 7 годин 20 хвилин за добу. Синдром ранньої реполяризації шлуночків. Епізодів брадикардії, пауз не виявлено. За добу зафіксовано 1208 надшлуночкових екстрасистол, з них 83 парних. Шлуночкових екстрасистол не виявлено. Порушення ритму по типу надшлуночкової тахікардії, епізоди парної екстрасистолії.

УЗД ОЧП: передньо-задній розмір правої долі – 112 мм, ліва доля – 5,2 мм, край гострий, ехогенність звичайна, структура однорідна, холедох не розширений, судини без змін. Жовчний міхур скорочений, контури чіткі рівні. Підшлункова залоза: розміри головки – 19 мм, тіла – 12 мм, хвоста – 23 мм, контури чіткі, рівні, паренхіма ізоехогенна, структура однорідна. Селезінка 89x42 мм, контури чіткі рівні, паренхіма ізоехогенна, структура однорідна. Нирки: права розмірами 97x42 мм, паренхіма 14 мм, ліва – 96x42 мм, паренхіма 14 мм. Права нирка опущена, форма правильна. Чашково-мискові комплекси нирок не поширені. Сечовий міхур скорочений.

Рентгенографія ОГК: деформація грудної клітки, викривлення хребта у грудному відділі вправо. Легеневий малюнок збагачений в медіальних відділах. Синуси вільні. Рентгенографія грудного та поперекового відділів хребта: правобічний С-подібний груднопоперековий сколіоз хребта IV ст.

При ЕГДФС виявлено еритематозний гастродуоденіт. Значна кількість жовчі в шлунку.

Слід зауважити, що досі жоден лікар не спробував пов'язати у синдром 4 фенотипові ознаки: сколіоз, блакитні склери, низька статура та вроджена вада серця. Відповідно до синдромального підходу нами встановлено такий діагноз: Недосконалий остеогенез. Вроджена вада серця: відкрита артеріальна протока, синдром Ейзенменгера. Легенева гіпертензія, WHO-FC III. Відносна недостатність тристулкового клапана. Недостатність клапана легеневої артерії. Проплапс передньої стулки мітрального клапана II ступеня, регургітація 1,5+. Суправентрикулярна екстрасистолія. Синдром ранньої реполяризації шлуночків. Хронічне легеневе серце, торакодіафрагмальна форма, стадія субкомпенсації. ХСН ІА ст., зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, ФК

III (по NYHA). Правобічний груднопоперековий сколіоз IV ступеня. Синдром блакитних склер.

На цей момент лікування недосконалого остеогенезу лише симптоматичне. Ведення таких хворих полягає у здоровому способі життя, униканні паління, профілактиці переломів, вчасній діагностиці та лікуванні кісткових та позакісткових проявів цього захворювання.

У хворої внаслідок неоперованої вади серця сформувався синдром Ейзенменгера і виникла виражена легенева гіпертензія. На цей час є кілька тактик лікування таких хворих: медикаментозна, трансплантація серця та легень чи паліативні оперативні втручання [14].

Медикаментозна лікування повинно бути спрямованим на лікування проявів легеневої гіпертензії. Відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2015), використовують наступні групи препаратів: інгібітори фосфодіестерази п'ятого типу, простаноїди та антагоністи ендотелінових рецепторів. До інгібіторів фосфодіестерази п'ятого типу належать силденафіл, варденафіл, тадалафіл, лоденафіл, аванафіл та інші. Представниками групи простаноїдів є ілопрост, епопростенол, трепростініл. Босентан повинен застосовуватися у хворих з синдромом Ейзенменгера, починаючи з III функціонального класу по WHO (I B). Інші антагоністи ендотелінових рецепторів, інгібітори фосфодіестерази п'ятого типу та простаноїди повинні розглядатися для пацієнтів з синдромом Ейзенменгера з III функціональним класом по WHO (IIa C). Також у хворих з синдромом Ейзенменгера з III функціональним класом по WHO можна розглядати комбіновану терапію (IIb C). Слід звернути увагу, що блокатори кальцієвих каналів не повинні використовуватися для лікування хворих з синдромом Ейзенменгера (III C) [7]. Блокатори кальцієвих каналів знижують артеріальний тиск у великому колі кровообігу, збільшуючи таким чином скид крові з легеневої артерії в аорту.

На сьогоднішній день відсутні рекомендації щодо використання антикоагулянтів у хворих із синдромом Ейзенменгера. Їхнє застосування, зважаючи на ризик кровохаркання, інсульту, кровотеч, є контрверсійним [14].

На цей час немає чітких критеріїв щодо вибору оптимального часу оперативного лікування. Трансплантація легень із корекцією вади серця або серцево-легенева трансплантація – кінцева опція для лікування хворих з синдромом Ейзенменгера, у яких є ознаки несприятливого прогнозу (погіршення функціо-

нального статусу, напади правошлуночкової недостатності, важкі розлади гемодинаміки, особливо виражене порушення функції шлуночків та високі рівні натрійуретичних пептидів [7]. Проте серцево-легенева трансплантація асоціюється з високою периопераційною летальністю [15].

Із паліативних методик лікування найчастіше використовують операцію Мюллера, при якій створюється звуження легеневої артерії за допомогою тасьми. Після такої операції проводять корекцію вади серця. Однак така операція є більш ефективна у молодому віці [16].

Часто хворі з синдромом Ейзенменгера мають періоди вираженої десатурації крові. У таких випадках може використовуватися тривала оксигенотерапія (12–15 годин на день). Вона може зменшити симптоми хворого, проте не впливає на виживання [14].

Найбільш адекватною тактикою ведення описаної вище хворої було вчасне діагностування недосконалого остеогенезу, а також вродженої вади серця – відкритої артеріальної протоки. Корекція останньої полягала або в спробах медикаментозного закриття ібупрофеном чи індометацином, або шляхом черезшкірного інтервенційного втручання, або за допомогою операції на відкритому серці. Навіть коли було встановлено діагноз відкритої артеріальної протоки (у шестирічному віці), можна було провести її закриття оперативним шляхом. Хоча найкращі результати цієї процедури одержують, коли операцію проводять одразу після невдачі двох спроб закриття ібупрофеном [17]. Запізніле проведення операції призводить до підвищення резистентності легених судин.

Для підтвердження діагнозу недосконалого остеогенезу потрібна консультація генетика з подальшим пошуком мутованого гена, що призвів до цього захворювання. Виявлення дефективного гена дозволяє встановити тип недосконалого остеогенезу, покращити пошук захворювань органів та систем, які можуть бути асоційованим із певним типом цього захворювання.

Висновок. Недосконалий остеогенез часто залишається не діагностований. Вчасне його виявлення та встановлення типу може покращити пошук як кісткових, так і позакісткових проявів цього захворювання та вибрати оптимальне лікування. При обстеженні дітей слід звертати увагу на колір склер: блакитний колір може свідчити про вроджені захворювання, такі як недосконалий остеогенез,

синдроми Марфана, Еллерса-Данлоса, П'єра-Робена, Крузона та інші. У таких дітей слід проводити всебічне обстеження з метою пошуку аномалій з боку органів та систем, із подальшою консультацією у генетика та виявленням дефектного гена.

Література:

1. Time to spontaneous ductus arteriosus closure in full-term neonates / H. Nagasawa, C. Hamada, M. Wakabayashi, [et al.] // *Open Heart* 2016. – №3. – e000413. doi: 10.1136 / openhrt-2016-000413.
2. Clyman R.I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus/ R.I. Clyman// *New Engl J Med.* – 2000. – №343. – P. 728–739.
3. Dice J.E. Patent Ductus Arteriosus: An Overview / J.E. Dice, J. Bhatia // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2007 – №12(3). – P.138–146.
4. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer / C. Guignabert, L. Tu, M. L. Hiress, [et al.] // *European Respiratory Review.* – 2013. – Vol. 22. – P. 543–551.
5. Veysier-Belot C. Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiopathology and treatment management of pulmonary hypertension / C. Veysier-Belot, P. Cacoub // *Cardiovascular Research.* – 1999. – Vol. 40. – P. 274–282.
6. Life span of patients with Eisenmenger syndrome is not superior to that of patients with other causes of pulmonary hypertension / Bonello B., Renard S., Mancini J. [et al.] // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2014. – Vol. 4(5). – P. 341–349.
7. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease: The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). – *European Heart Journal.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2915–2957.
8. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in the Palestinian population: molecular screening of 49 affected families / Essawi O., Symoens S., Fannana M. [et al.] // *Mol Genet Genomic Med.* – 2018 – №6(1). – P.15–26.
9. Salah H. Cardiological assessment of a cohort of Egyptian patients with osteogenesis imperfecta type III / H. Salah, M. Moghazy // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* – 2016. Vol. 17. – P. 197–200.
10. Hoffman J.I. The incidence of congenital heart disease / J.I. Hoffman, S. Kaplan // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – №39(12). – P.1890–1900.
11. Sam J.E. Osteogenesis Imperfecta / J. E. Sam, M. Dharmalingam // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 21(6). – P. 903–908.

12. Osteogenesis Imperfecta: A Review with Clinical Examples / F.S. van Dijk, J.M. Cobben, A. Kariminejad [et al.] // *Mol Syndromol.* – 2011. – Vol. 2(1). – P. 1–20.
13. Bonita R.E. Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature / R.E. Bonita, I.S. Cohen, B.A. Berko // *Echocardiography.* – 2010. – Vol. 27(1). – P. 69-73.
14. Beghetti M. Eisenmenger Syndrome: A Clinical Perspective in a New Therapeutic Era of Pulmonary Arterial Hypertension / M Beghetti, N. Galiè // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 53. № 9. – P. 733-740.
15. Berman E.B. Eisenmenger's syndrome: current management / E.B. Berman, R.J. Barst // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2002. – Vol. 45. – P. 129–138.
16. Mocellin R. Late banding operation in children with ventricular septal defect and pulmonary arterial hypertension / R. Mocellin, K. Buhlmeyer // *Eur J Cardiol.* – 1975. – Vol. 3. – P. 205–211.
17. Is There an Optimal Timing for Surgical Ligation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants? / V. L. Vida, P. Lago, S. Salvatori // *Journal of The Society of Thoracic Surgeons and the Southern Thoracic Surgical Association.* – 2009. – Vol. 87. – P. 1509–1516.

УДК 616-007-053.1:616.125.6-007.253

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА, ОСЛОЖНЕННОГО СИНДРОМОМ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА, У ПАЦИЕНТКИ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

Скакун О.З., Федоров С.В.,
Вербовска О.С.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Кафедра терапии и семейной медицины последипломного образования, Украина, Ивано-Франковск, ORCID ID: 0000-0002-2202-4279
e-mail: olexiy109921@ukr.net*

Резюме. Открытый артериальный проток является одним из самых распространенных врожденных пороков сердца, который без своевременной диагностики и радикального

лечения приводит к развитию легочной гипертензии. С возрастом легочная гипертензия постепенно прогрессирует, усложняется синдромом Эйзенменгера, приводит к значительному снижению продолжительности и качества жизни больного.

Достаточно часто открытый артериальный проток ассоциируется с другими врожденными аномалиями, к которым относится и несовершенный остеогенез. Это наследственное заболевание, возникает вследствие мутации гена проколлагена первого типа и клинически проявляется как костными, так и внескостными аномалиями. Довольно часто в детском возрасте несовершенный остеогенез остается не диагностированным и многие его проявления не замечаются.

В этой статье описан именно такой случай с реальной клинической практики, когда в двадцатилетней пациентки несовершенный остеогенез до сих пор не был диагностирован. Кроме того, в этой пациентки открытый артериальный проток обнаружили в шестилетнем возрасте, радикальное оперативное лечение не проводилось. У больной возникла выраженная легочная гипертензия, осложнившаяся синдромом Эйзенменгера. Пациентка имеет четыре фенотипические признаки несовершенного остеогенеза: голубые склеры, низкое телосложение, врожденный порок сердца и сколиоз. Сочетание таких признаков заставляет задуматься об аномалии синтеза коллагена, наблюдается при некоторых наследственных заболеваниях и требует консультации врача-генетика с последующим поиском мутировавшего гена. Своевременная диагностика несовершенного остеогенеза улучшает выявление других костных и внескостных проявлений этого синдрома и помогает выбрать оптимальную тактику ведения таких пациентов. Наличие голубых склер у детей должно настораживать врачей в отношении наследственного заболевания с возможными многочисленными проявлениями со стороны различных органов и систем.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, открытый артериальный проток, синдром Эйзенменгера, синдром голубых склер.

UDC 616-007-053.1:616.125.6-007.253

A CASE OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS COMPLICATED BY EISENMENGER SYNDROME

IN A PATIENT WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

O.Z. Skakun, S.V. Fedorov,
O.S. Verbovska

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Therapy and Family Medicine
of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk,
Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2202-4279
e-mail: olexiy109921@ukr.net*

Abstract. Patent ductus arteriosus is one of the most common congenital heart defects, which without well-timed diagnostic and radical surgical treatment leads to the development of pulmonary hypertension. In such patients, the pulmonary hypertension gradually progresses and may be complicated by Eisenmenger syndrome leading to the significant reduction in the duration and the quality of life.

Often the patent ductus arteriosus is associated with other congenital abnormalities, including osteogenesis imperfecta. This is a hereditary disease that occurs as a result of mutation in the gene encoding the first type procollagen and manifests by both skeletal and extraskelatal features. Often osteogenesis imperfecta remains undiagnosed in childhood and many of its manifestations are not detected. Besides patent ductus arteriosus, the osteogenesis imperfecta is associated with aortic root dilation, atrial and ventricular septal defect, mitral valve prolapse, mitral regurgitation, aortic valve prolapse.

The case of retarded diagnostic of this syndrome in real clinical practice is described in this article. Osteogenesis imperfecta in a twenty-year-old woman hasn't been diagnosed. In

addition, in this patient the patent ductus arteriosus was detected at the age of six years old, no radical surgical treatment was performed. The patient developed severe pulmonary hypertension, which was complicated by Eisenmenger syndrome.

The patient has four phenotypic features of the osteogenesis imperfecta: blue sclera, short stature, congenital heart defect and scoliosis. The combination of such signs allows to think about an abnormal collagen synthesis, which is observed in some hereditary diseases, and requires the consultation of a geneticist followed by the detection of a mutated gene. Well-timed diagnostic of the osteogenesis imperfecta improves the detection of other skeletal and extraskelatal manifestations of this syndrome and helps to choose the best management of such patients. The presence of blue sclera in children should alert doctor regarding hereditary disease with possible numerous manifestations in various organ systems.

Nowadays, there are following available options for this patient's management: heart-lung transplantation, pharmacological treatment with endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors, prostanoids and palliative measures. Ductus arteriosus closure is not recommended for this patient nowadays: it does not lead to the reduction of pulmonary hypertension and may be harmful.

Key words: osteogenesis imperfecta, patent ductus arteriosus, Eisenmenger syndrome, blue sclera syndrome.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2018 р

Автобіографія:



ВАВРИК Ждан Михайлович

доктор медичних наук, професор

*Завідувач кафедри
хірургії стоматологічного факультету
(1983–1994)*

А в т о б і о г р а ф і я

Ваврик Ж. М., народився 13 травня 1928 року у місті Львові в сім'ї педагогів. Батьки – Михайло та Іванна, учителі старших класів середньої школи. У 1945 році закінчує 10 клас і поступає на І курс лікувального факультету Львівського медичного інституту. Закінчує його в 1950 році.

Свою лікарську діяльність починає в місті Станіславі (тепер Івано-Франківськ). Спочатку працює лікарем - ординатором хірургічного відділу міської лікарні, а згодом клінічним ординатором і асистентом кафедри факультетської хірургії Станіславського медичного інституту.

В 1954 році захищає кандидатську дисертацію на тему: «Двобічна внутрікапсульна субтотальна резекція щитовидної залози в світлі електрокардіографічних даних».

З 1957р. по 1963 р. асистент, а відтак доцент кафедри загальної хірургії Станіславського медичного інституту. В 1963 році переїздить в місто Тернопіль, де працює завідувачем курсу анестезіології і реаніматології Тернопільського медичного інституту. В 1971 році захищає докторську дисертацію на тему «Окисно-відновні процеси при демпінг-синдромі».

В 1978 році повертається в місто Івано-Франківськ на посаду завідувача кафедри загальної хірургії, яку очолює до виходу на пенсію в 1994 році.

Вся педагогічна діяльність професора Ваврика Ждана Михайловича була направлена на виховання молодих хірургів. Він навчив не тільки професійної майстерності у виконанні складних операцій, а і глибокому клінічному мисленню, правильному підходу до хворих з супутньою патологією. А його лекції з деонтології є, напевно, художнім есеєм. Завжди непохитний у своїх переконаннях та відданий справі порятунку хворого, обов'язку щодо своїх учнів.

Зараз проживає Ждан Ваврик у місті Львові.

Він також у співавторстві з професором, завідувачем кафедри загальної хірургії Національного медичного університету імені О.Богомольця Макаром Черенко є автором підручника «Загальна хірургія» для студентів вищих медичних закладів освіти.

Автор посібника «Лекцій з хірургії» для студентів стоматологічних факультетів. Автор 92-х наукових друкованих робіт.

Ректорат університету та колектив кафедри хірургії стоматологічного факультету Івано-Франківського національного медичного університету від щирого серця вітає ювіляра!

Від усього серця вітаємо з 90-річчям! Такий ювілей – дуже важлива і значима подія, адже далеко не кожному судилося зустріти настільки поважний вік. Бажаємо, щоб здоров'я не підводило, життєлюбність і оптимізм ніколи не припинялися, а близькі люди радували своєю турботою та увагою. Нехай кожен день дарує радість і позитивні емоції, адже це і є запорука довголіття.

*З повагою колектив кафедри хірургії стоматологічного факультету
Івано-Франківського національного медичного університету!*

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

Редакція журналу «Art of medicine» бере до розгляду для публікації статті за умови, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, таблиці, рисунки не були опубліковані раніше в друкованій чи електронній формі і не перебувають на розгляді для публікації у іншому журналі.

Категорія статей.

- Дискусійні і проблемні статті
- Оригінальні дослідження
- Огляд літератури
- Випадки з практики
- Організація охорони здоров'я
- Медична освіта
- Реабілітація, фізичне виховання

Мова публікації.

Мова статті: українська, російська, англійська, польська, французька, німецька.

Автор зобов'язаний ретельно вчитати і відредагувати текст рукопису. Зміст викладати чітко, без повторень, користуватися українським правописом, вживати українську термінологію і дотримуватися норм літературної української мови (при публікації іншими мовами - російська, англійська, польська, французька, німецька відповідно). Одиниці виміру вказувати за системою СІ.

Вимоги до оформлення статей.

Рукопис необхідно оформити за допомогою MS Office на стандартному аркуші формату А4 (210x297 мм), шрифт – “Times New Roman”, розмір шрифту – 14, інтервал – 1,5, абзацний відступ - 1,25 мм, вирівнювання - по ширині. Поля документа - 20 мм (з усіх сторін), обсяг - від 10 до 25 сторінок.

Структура статті:

- Шифр УДК.
- Назва статті (великими літерами (необхідно виділити текст і натиснути на вкладці «**Основне**» у групі «**Шрифт**» кнопку «**Змінити регістр**» (Aa) - щоб усі букви в тексті набули верхнього регістра, клацніть «**УСІ ВЕЛИКІ**»), жирним шрифтом, вирівнювання по середині, одинарний міжрядковий інтервал).
- Прізвище, ініціали автора (авторів) мовою статті (к-сть авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб!).
- Установа (повна назва, кафедра, місто, країна, e-mail).
- Резюме пишеться мовою статті на початку, а інші резюме пишуться в кінці статті (українська, російська мови об'єм 1500 знаків), (англійське резюме повинно складати 3000 знаків), яке повністю розкриває зміст статті, для оригінальних досліджень містити чітко виділені цілі, методи, результати дослідження та висновки. До резюме додається переклад російською та англійською мовами ініціали та прізвища автора (авторів), назви статті та установи.
- Ключові слова (українською, російською і англійською мовами) – не більше 5 слів чи словосполучень.

Основні розділи статті:

1. Вступ: повинен надати читачеві всю інформацію (в тому числі довідкового характеру), необхідну для того, щоб зрозуміти Ваші дослідження, і причини по яких Ви їх проводите. У цьому розділі статті необхідно створити background (передумови до проведення дослідження: дати загальне розуміння проблеми, якою Ви займаєтеся, і аргументовано обґрунтувати актуальність Вашого дослідження).

2. Обґрунтування дослідження: Цей розділ статті повинен дати відповідь на питання про необхідність проведеного автором дослідження. Розділ статті «**Обґрунтування дослідження**» має на меті висвітлити невірні рішення іншими вченими частини досліджуваної проблеми і вказати на «нішу» досліджень, не зайнятою іншими вченими в даній проблемі (зрозуміло, відповівши на два питання, сформульованих вище). Даний розділ пишеться на підставі публікацій періодичних наукових видань (книги, підручники, монографії до таких не належать). Огляд періодики з проблеми, що досліджується автором, повинен включати джерела не більше 5-річної давності і обов'язковий огляд закордонних наукових періодичних видань з проблеми, що досліджується автором. Кількість іноземних джерел повинно бути не менше 40 %. Допустимий рівень самоцититування – не більше 30 %. Обов'язковим при використанні посилань на літературні джерела є критичний аналіз даних джерел, тобто зазначення того, що авторам цих робіт вдалося досягти, а чого не вдалося. При цьому бажаний такий аналіз по кожному джерелу (використання широкого діапазону посилань типу «в роботах [3–7]» не рекомендується).

Розділ «**Обґрунтування дослідження**» повинен дати читачеві розуміння того, для чого проводилося дослідження, результати якого автор збирається опублікувати в даній статті.

3. Мета дослідження: у даному розділі необхідно чітко сформулювати мету дослідження, яка повинна логічно випливати з розділу «Обґрунтування дослідження». Мета дослідження, що сформулюється автором, може являти собою і формулювання *Гіпотези*, яку автор хотів підтвердити або спростувати.

(ПОРАДА: Не пишіть фрази типу: «Метою нашої роботи було порівняння препарату А і препарату В при патології С». Пишіть те, що дозволило б зрозуміти, *що саме автори очікують побачити в результаті такого порівняння*).

4. Матеріали і методи: *Матеріали* – мається на увазі, що автор повинен довести репрезентативність представленого матеріалу: характеристики хворих (чи інших об'єктів дослідження), спосіб їх відбору та умови проведення дослідження (база проведення дослідження) повинні бути викладені настільки детально, щоб читач міг самостійно вирішити, чи правильно вони описані і чи відповідає опис конкретних умов його клінічної практики?

(ПОРАДА: для задоволення вимог репрезентативності автор повинен пояснити 3 головні моменти:

– Відповісти на питання: «Чому було обрано саме цей, а не інший матеріал?»

– Повинен бути викладений принцип відбору матеріалу (описані критерії включення/виключення об'єктів дослідження).

– Повинен бути пояснений принцип і сенс поділу матеріалу на будь-які групи (за віком, статтю тощо).

Увага! Пояснення типу «традиційно» і подібне неприйнятно.

Методи – в цій частині розділу необхідно:

– Обґрунтувати, чому був застосований саме цей, а не якийсь інший метод.

– Сформулювати критерії оцінки ефекту або результату застосовуваного методу.

Увага! Методи кількісного аналізу краще, ніж описові. Тому, якщо вони не застосовуються і їх відсутність не має видимого обґрунтування, потрібно вказати, *чому не використовуються методи статистики*. Даний розділ необхідно назвати так, щоб були зрозумілі «експериментальна» і «методична» складові авторського дослідження.

Написана стаття з використанням програмного забезпечення для обробки статистичних даних чи інших методик, автору необхідно вказати номер ліцензії програми або де знаходиться програма чи посилання в інтернеті.

5. Результати дослідження: у цьому розділі необхідно відобразити всі отримані під час дослідження результати, причому тільки в такому вигляді, який можна сформулювати як «голі факти». Інтерпретувати результати в цьому розділі не потрібно! У цьому розділі рекомендується подавати матеріали наступним чином:

– Як і в розділі «Матеріали і методи» результати, які відповідають різним експериментам, можна розділити на підрозділи;

– Результати повинні бути представлені в логічному порядку, причому рекомендується приводити результати в порядку важливості, не обов'язково використовувати той порядок, в якому проводилися експерименти;

– Не слід дублювати дані, які наведені на малюнках, графіках і в таблицях. Поширеною помилкою є приведення даних, відображених в малюнках і таблицях в тексті статті. Замість цього в тексті статті слід узгалянити той матеріал, який читач знайде в таблиці або звернути увагу читача на головні пункти в наведеному малюнку або таблиці. Читачеві, як правило, легше читати дані в таблиці, ніж в тексті статті.

(ПОРАДА: Існує відома приказка в англійській мові: «Картинка коштує 1000 слів». Це означає, що зображення може пояснити висновки набагато краще, ніж текст. Тим не менш, уникайте надмірних малюнків і таблиць. Якщо даних для повноцінних таблиць та рисунків не вистачає, краще цю інформацію описати в тексті).

6. Обговорення результатів: у даному розділі статті Ви повинні висловити свою точку зору на отримані результати дослідження. Іншими словами, необхідно дати відповідь на головне питання: «Що Ваші результати означають (у Вашій інтерпретації)?». У цьому розділі Ви повинні: обговорити Ваші результати в порядку від найбільш до найменш важливих; порівняти Ваші результати з результатами інших дослідників – які в них є розбіжності та обговорити їх причини; можна запропонувати додаткові дослідження для поліпшення або поглиблення отриманих результатів.

7. Висновки: у даному розділі статті обов'язково вкажіть ще раз основні узагальнюючі результати по Вашій роботі, звертаючи особливу увагу на відповідність висновків поставленої мети дослідження з розділу статті «Мета дослідження» – вони повинні збігатися. Це означає, що Висновки повинні відображати конкретні отримані автором результати, на підставі яких можна зробити висновок про наукову новизну і можливості практичного застосування результатів дослідження, викладених у статті.

(ВАЖЛИВО! Висновки мають бути подані таким чином, щоб читач (будь-то вчений або практикуючий лікар), прочитавши тільки Висновки, захотів прочитати всю статтю).

8. Оформлення малюнків / таблиць: наводяться в тексті статті, без обтікання; посилання на таблиці та малюнки наводяться також у тексті статті (табл. 1, рис. 1); всі рисунки повинні бути у форматі JPG (з роздільною здатністю 300dpi); у таблиці не повинно бути порожніх клітинок оформлені згідно з вимогами ДАКу України і розміщені по тексту.

9. Література: Список використаної літератури в статті необхідно оформити відповідно до стилю цитування **Vancouver Style**. Посилання на використані джерела оформляються у міру появи в тексті у квадратних дужках [1, 2, 3, 10]. Роботи, які в оригіналі опубліковані кирилицею, повинні бути транслітеровані. Передача українських літер повинна здійснюватися згідно з Постановою Кабінету міністрів України №55 від 27 січня 2010 року «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Примітка: 1. Буквосполучення «зг» відтворюється латиницею як «zgh» (наприклад, Згорани-Zghorany) на відміну від «zh» - відповідника української літератури «ж»). 2. М'який знак і апостроф не відтворюються.

3. Транслітерація прізвищ та імен осіб і географічних назв здійснюється шляхом відтворення кожної літери латиницею.

Редакція наголошує, що основним джерелом наукової інформації є наукова стаття за останні п'ять років!

• Відомості про авторів українською, російською та англійською мовами:

- П.І.Б. (повністю), посада, звання, місце роботи, ORCID, контактний телефон та адреса електронної пошти (обов'язково).

Для з'ясування будь-яких питань щодо публікації статті автор (автори) можуть звертатися за адресою: artmedifdmu@gmail.com