

ISSN 2521-1455

ISSN 2523-4250

Art of Medicine

A photograph of a doctor in a white lab coat, holding a black stethoscope. The doctor's hand is visible, holding the binaural part of the stethoscope. The background is a light teal color with a faint geometric pattern of overlapping hexagons.

№ 3(7) липень-вересень, 2018

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

“Art of Medicine”

Науково-практичний журнал
№ 3(7) липень-вересень, 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.,
Василук 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),
Сабалош Р.В. (Івано-Франківськ), Середюк Н.М. (Івано-
Франківськ), Трутяк Р.І. (Львів), Хрищанович В.Я. (Мінськ),
Edgaras Stankevich (Литва), Viliam Donik (Словачія), Tomasz
Kulpok-Bagiński (Польща)

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

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

Комп'ютерний дизайн
та верстка: Жмендак Н.В.
Свирид В.С.
Ушко Я.А.
Художній редактор: Чурпій І.І.

Технічний редактор Янів О.В.
(+380968146022)
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
№ 3(7) July-September, 2018

Founder and publisher:
Ivano-Frankivsk National Medical
University

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

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 Sci-
ence of Ukraine of 28.12.2017, №1714)

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

The journal is displayed in scientometric bases: Google Schol-
ar, "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)

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

Associate Editors:

O.D. Aleksandruk (Ivano-Frankivsk), O.Ya. Andriichuk
(Lutsk), 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)

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

Computer Deswing and
desktop publishing: Ia.A. Ushko

Art Editor: I.I. Churpiy

Technical Editor O.V. Yaniv (+380968146022)
Information System Secretary: T.Z. Kostashchuk
(+380505386032), (+380509671840)

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження:

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ БУДОВИ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ГІПЕРТРОФІЧНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Балабай А.А., Захарова В.П., Руденко О.В., Руденко К.В.

ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСУ ЗАПОДІЯННЯ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ ЗА ДИНАМІКОЮ ЗМІН УЛЬТРАЗВУКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Бабкіна О.П., Ушко Я.А., Шаломийський В.Г., Золотаревський Р.С.

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЛОКАЛІЗАЦІЙ ПОЛІПОЗНИХ УРАЖЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Варивода О.Ю., Гутор Т.Г., Поспішіль Ю.О.

СТАН ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА АНДРОГЕННИМ ДЕФІЦИТОМ

Візір В.А., Приходько І.Б., Насоненко О.В.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ С МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Волошук В.А., Мирошніченко Я.Н., Наумова О.В., Левинський В.Л.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ VEGF У ТКАНИНІ СЕРОЗНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ МАТКОВИХ ТРУБ

Гирявенко Н.І., Линдін М.С., Сікора В.В., Гирявенко Д.Р., Романюк А.М.

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ПЕРЕБУДОВИ СУДИН КЛУБОЧКОВОЇ ТА ПУЧКОВОЇ ЗОНИ КОРИ НАДНИРНИКІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПОЗАКЛІТИННОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ

Гринцова Н.Б., Романюк О.К., Волкова М.В., Романюк А.М., Бумейстер В.І.

СУЧАСНІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Дядик О.О., Бекетова Ю.І., Мінцер О.П., Суханова О.О.

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ МІЖ ОКРЕМИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ВИПАДКАХ ТЕНОСІНОВІАЛЬНОЇ ГІГАНТОКЛІТИННОЇ ПУХЛИНИ ЛОКАЛІЗОВАНОГО ТИПУ

Дядик О.О., Григоровська А.В.

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕНДОВЕНОЗНОГО ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИСХІДНОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ ВЕЛИКОЇ ПІДШКІРНОЇ ВЕНИ

Дядик О.О., Саволук С.І., Геращенко Р.А., Ходос В.А., Козлова К.С.

ЛІКУВАЛЬНИЙ ПАТОМОРФОЗ АВТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ У ДІТЕЙ

Задорожна Т.Д., Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Келихевич С.М.

ТРИЧІ-НЕГАТИВНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА АНАЛІЗ ВЛАСНИХ ДАНИХ)

Захарцева Л.М., Яновицька М.О., Голобородько О.К., Шатрова К.М.

CONTENTS

Original researches:

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF DIFFERENT MYOCARDIAL DEPARTMENTS OF LEFT VENTRICULAR IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

7 A.A. Balabai, V.P. Zakharova, E.V. Rudenko, K.V. Rudenko

DETERMINATION OF TIME OF INFLECTION OF MECHANICAL TRAUMA AFTER THE DYNAMICS OF CHANGES OF ULTRASONIC INDEXES OF ORGANS OF ABDOMINAL REGION

12 O.P. Babkina, I.A. Ushko, V.H. Shalomytskiy, R.S. Zolotarevskiy

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF COLON POLYPS LOCALIZATION BASED ON THE RESULTS OF PATHOLOGOANATOMIC INVESTIGATIONS

18 O.Yu. Varivoda, T.G. Gutor, Y.O. Popyshil

STATUS OF DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN HYPERTENSIVE MEN WITH ANDROGEN DEFICIENCY

22 V.A. Vizir, I.B. Prikhodko, O.V. Nasonenko

MULTIPLE SCLEROSIS WITH MASSIVE PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

26 V.A. Voloschuck, Y.N. Miroshnychenko, O.V. Naumova, V.L. Levinsky

PROGNOSTIC VALUE OF VEGF EXPRESSION IN TISSUES OF SEROUS ADENOCARCINOMA OF FALLOPIAN TUBES

30 N.I. Hyriavenko, M.S. Lyndin, V.V. Sikora, D.R. Hyriavenko, A.M. Romaniuk

MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC TRANSFORMATIONS OF THE GLOMERULOSA AND FASCICULATE ZONNES BLOOD VESSELS OF THE ADRENAL CORTEX OF RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL EXTRACELLULAR DEHYDRATION OF MIDDLE DEGREE

35 N.B. Hryntsova, O.K. Romanyuk, M.V. Volkova, A.M. Romaniyuk, V.I. Bumeister

MODERN PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES AND PROSPECTIVE DIRECTIONS OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS DIAGNOSTICS

39 O.O. Dyadyk, Yu.I. Beketova, O.P. Mintser, O.O. Sukhanova

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND CORRELATION ANALYSIS OF DEPENDENCES BETWEEN SEPARATE MORPHOLOGICAL INDICATORS IN CASES OF TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR (LOCALIZED TYPE)

45 O.O. Dyadyk, A.V. Hryhorovska

MORPHOLOGICAL SUBSTANCE OF THE SELECTION OF OPTIMAL PARAMETERS OF ENDOVENOUS ELECTRIC WELDING FOR TREATMENT OF ASCENDING THROMBOPHLEBITIS OF GREAT SAPHENOUS VEIN

49 O.O. Dyadyk, S.I. Savolyuk, R.A. Gerashchenko, V.A. Khodos, K.S. Kozlova

THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

54 T.D. Zadorozhnaja, V.S. Berezenko, H.Z. Mykhayluk, S.M. Kylyhevysh

TRIPLE-NEGATIVE BREAST CARCINOMA: MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC FACTORS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA ANALYSIS)

59 L.M. Zakhartseva, M.O. Yanovytska, O.K. Goloborodko, K.M. Shatrova

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ TLR1-I602S У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Кутасевич Я.Ф., Білозоров О.П., Мангушева В.Ю.

63

RESEARCH OF THE POLYMORPHISM OF TOL-TYPE RECEPTOR GENES 1 TLR1-I602S IN PATIENTS WITH ALERGODERMATOSIS

Y.F. Kutasevych, O.P. Belozarov, V.Yu. Mangusheva

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТІЛА МАТКИ

Линдін М.С., Кравцова О.І., Карпенко Л.І., Панченко В.Д., Романюк А.М.

66

EPIDEMIOLOGY AND MORPHOLOGY INVESTIGATION OF CORPUS UTERI MALIGNANT TUMORS

M.S. Lyndin, O.I. Kravtsova, L.I. Karpenko, V.D. Panchenko, A.M. Romaniuk

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ІНДЕКСУ KI67 ТА РІВНЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПУХЛИН ОРОФАРИНГІАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ

Лисак А.В.

72

CORRELATION OF KI67 PROLIFERATION INDEX AND THE LEVEL OF METABOLIC ACTIVITY OF THE OROPHARYNGEAL TUMOURS

A.V. Lysak

ДОСТОВІРНІСТЬ ПОСМЕРТНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНИХ ПНЕВМОНІЙ

Лисак А.В., Суханова Я.А.

80

AUTHENTICITY OF POSTHUMOUS DIAGNOSIS OF VIRAL PNEUMONIAS

A.V. Lysak, Ya.A. Sukhanova

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ ОТ МАТЕРЕЙ С ПОДОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ВЫЗВАННЫМ KLEBSIELLAE PNEUMONIA, И ПЛОДОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИЕЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Марковский В.Д., Сакал А.А.

86

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LIVER MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE FETUSES FROM MOTHERS WITH SUBACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION OF THE ABDOMINAL CAVITY CAUSED BY KLEBSIELLAE PNEUMONIA AND THE FETUSES WITH CHRONIC PRENATAL HYPOXIA (EXPERIMENTAL RESEARCH)

V.D. Markovskiy, O.O. Sakal

НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИНАЛЬНЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Мёд В.В., Старченко И.И.

92

MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC FEATURES OF TERMINAL AND INTERMEDIATE PLACENTAL VILLI, AFTER IN VITRO FERTILIZATION PROCEDURE

V.V. Med, I.I. Starchenko

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ПРИ АДРЕНАЛІНОВО-КАЛЬЦІЄВІЙ МОДЕЛІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ТВАРИН ТА ЗАСТОСУВАННІ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ

Мусієнко А.М.

96

CHANGES OF CARDIOINTERVALOGRAPHY INDICES IN ADRENALINO-CALCIUM MODEL OF RATS HEART INJURY AND USING QUERCETIN FOR CORRECTION

A.M. Musiienko

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИНИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З ІНТРАЛУМІНАЛЬНИМИ ВКЛЮЧЕННЯМИ

Піддубний А.М., Москаленко Р.А., Романюк А.М.

100

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF PROSTATE CANCER TISSUE WITH INTRALUMINAL INCLUSIONS

A.M. Piddubnyi, R.A. Moskalenko, A.M. Romaniuk

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ТУПОЇ ТРАВМИ СПИННОГО МОЗКУ У РАННІЙ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНИЙ ПЕРІОД

Раскалей Т.Я., Стеченко Л.О., Раскалей В.Б., Пастухова В.А., Щербак Л.Ф.

106

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF BLUNT SPINAL INJURY IN THE EARLY POSTTRAUMATIC PERIOD

T.Ya. Raskaliei, L.O. Stechenko, V.B. Raskaliei, V.A. Pastuchova, L.F. Scherbak

ПРЕДИКТОРИ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ

Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М.

111

PREDICTORS OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE IN MEN, RESIDENTS OF PODILLYA REGION

V.O. Ruzhanska, I.P. Pashkova, V.M. Zhebel

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН У СЕЧОВОМУ МІХУРІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ Е ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Сікора В.В., Линдін М.С., Гириявенко Н.І., Стельмах В.С., Романюк А.М.

118

THE CHARACTERISTIC OF CHANGES IN THE URINARY BLADDER UNDER THE CONDITIONS OF VITAMIN E APPLICATION FOR THE CORRECTION OF HEAVY METAL SALTS INFLUENCE

V.V. Sikora, M.S. Lyndin, N.I. Hyriavenko, V.S. Stelmakh, A.M. Romaniuk

РОЛЬ ЕСТРОГЕНОВИХ І ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ АДЕНОМІОЗУ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Ситнікова В.О., Гончаренко Г.Ю.

123

THE ROLE OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS IN COMBINATION WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

V.A. Sytnikova, G.Y. Honcharenko

РОЛЬ МОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

Снісаревський П.П., Дядик О.О., Дорофєєв А.Е., Снісаревська Т.П.

127

THE SIGNIFICANCE OF MORFOLOGICAL RESEARCH IN THE DIAGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS

P.P.Snisarevskiy, O.O.Dyadyk, A.E.Dorofeyev, T.P.Snisarevska

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ МАТЕРЕЙ НА МЕРТВОРОЖДЕННОСТЬ ПО ОЦЕНКЕ АРХИВНОГО МАТЕРИАЛА ПРОЗЕКТУРЫ ХАРЬКОВСКОГО ГОРОДСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Сорокина И.В., Щукин Д.В., Товажнянская В.Д., Пинский Л.Л.

133

PREVALENCE AND INFLUENCE OF MATERNAL PATHOLOGY ON STILLBIRTH ACCORDING TO ARCHIVAL MATERIAL OF PROJECTURE OF KHARKIV CITY PERINATAL CENTER FOR A FIVE-YEAR PERIOD

I.V. Sorokina, D.V. Shchukin, V.D. Tovazhnianska, L.L. Pinskyi

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СТРАВОВОДУ БАРРЕТТА ПРИ СКРИНІНГОВОМУ ЕНДОСКОПІЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ

Терещенко Т.В., Курик О.Г.

140

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC OF BARRETT'S ESOPHAGUS IN SCREENING ENDOSCOPY EXAMINATION

T.V. Tereshchenko, O.G. Kuryk

ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКИХ ТКАНИН ОБЛИЧЧЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НЕХІРУРГІЧНОЇ ЛІГАТУРНОЇ КОРЕКЦІЇ ВІКОВИХ ЗМІН ШКІРИ

Туркевич М.О., Поспішіль Ю.О.

145

PATHOMORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF SOFT FACIAL TISSUE IN THE APPLICATION OF NON SURGICAL LIGATURAL CORRECTION OF AGE SKIN CHANGES

M.O. Turkevych, Yu.O. Pospishil

ВИБІР АНТИСЕПТИКІВ ДЛЯ МІСЦЕВОЇ САНАЦІЇ АБСЦЕСІВ ПЕЧІНКИ

Шапринський В.О., Макаров В.М., Назарчук О.А., Сулейманова В.Г.

153

CHOICE OF ANTISEPTICS FOR LOCAL SANITATION OF LIVER ABSCESES

V.O. Shaprynskiy, V.M. Makarov, O.A. Nazarchuk, V.G. Suleimanova

SEPSIS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY AND ABDOMINAL SEPSIS: CURRENT STATE OF PROBLEM

T.V. Shuliatnikova, V.O. Shavrin

158

SEPSIS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY AND ABDOMINAL SEPSIS: CURRENT STATE OF PROBLEM

T.V. Shuliatnikova, V.O. Shavrin

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ГАНГРЕНИ ФУРНЬЄ: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Хазанов О.П., Филенко Б.М., Старченко І.І., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

166

CLINICO-MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF Fournier's GANGRENE: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

O.P. Khazanov, B.M. Filenko, I.I. Starchenko, N.V. Roiko, S.A. Proskurnia

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ КРИТЕРІВ СТРОМИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАКОВИХ КЛІТИН

Яковцова І.І., Івахно І.В., Ткаченко П.В., Олійник А.Є.

170

PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN STROMA FOR PROSTATE CANCER AND THEIR INFLUENCE ON MOLECULAR AND BIOLOGICAL FEATURES OF CANCER CELLS

I.I. Yakovtsova, I.V. Ivakhno, P.V. Tkachenko, A.Ye. Oleinik

Медична реабілітація:

МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Андрійчук О.Я.

174

Medical rehabilitation:

METHODOLOGICAL BASES OF PHYSICAL THERAPY OF PATIENTS WITH DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF MUSCULOSKELETAL APPARATUS

O.Ya. Andriichuk

КОРЕКЦІЯ ТЮТЮНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ НИЖНІХ КІНЦІВОК У РАМКАХ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ПРОГРАМИ

Голод Н.Р.

178

CORRECTION OF TOBACCO ADDICTION IN PATIENTS AFTER SURGERIES FOR OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITHIN A REHABILITATION PROGRAM

N.R. Golod

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД КУРОРТУ МОРШИН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Заболотна І.Б., Насібуллін Б.А., Гуща С.Г., Драгомирецька Н.В., Михайленко В.Л.

186

EXPERIMENTAL RATIONALE OF THE USE OF MINERAL WATERS OF MORSHYN RESORT IN TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

I.B. Zabolotna, B.A. Nasibullin, S.H. Gushcha, N.V. Dragomiretska, V.L. Mikhailenko

РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ БІОГЕОМЕТРИЧНОГО ПРОФІЛЮ ПОСТАВИ СТУДЕНТІВ У ПРОЦЕСІ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ

Лопатський С.В., Михайленко Р.І., Морська Л.В., Коровайний В.І.

190

THE REHABILITATION TECHNOLOGY OF STUDENTS' BIOGEOMETRIC PROFILE DISTURBANCES CORRECTING OF POSTURE DURING THE PROCESS OF PHYSICAL EDUCATION

S.V. Lopatsky, R.I. Mikhailenko, L.V. Morska, V.I. Korovainyi

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ РУХЛИВИХ ІГОР У РЕКРЕАЦІЙНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ

Мороз Ю.М., Остапов А.В.

196

FEATURES OF USING ACTIVE GAMES IN RECREATIVE PRACTICE

Y.M. Moroz, A.V. Ostapov

ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ПАРЕЗАХ

Фіщич М.В., Чурпій І.К.

199

PHYSICAL REHABILITATION FOR PARESIS

M.V. Fitsych, I.K. Churpiy

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНИТ В РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Чурпій І.К., Чурпій К.Л., Чурпій І.І.

203

REHABILITATION OF PATIENTS WITH PERITONITIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

I.K. Churpiy, K.L. Churpiy, I.I. Churpii

Медична освіта:

ВИКЛАДАННЯ І НАВЧАННЯ НАВИЧКАМ НАУКОВОЇ РОБОТИ ЯК ВАЖЛИВИЙ ЕЛЕМЕНТ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТЬОГО ЛІКАРЯ

Вірстюк Н.Г., Оринчак М.А., Човганюк О.С., Вакалюк І.І., Гаман І.О.

207

Medical education:

TEACHING AND TRAINING IN SCIENTIFIC WORK, AS IMPORTANT ELEMENTS OF TRAINING OF FUTURE DOCTORS

N.G. Virstyuk, M.A. Orynychak, O.S. Chovhaniuk, I.I. Vakalyuk, I.O. Haman

СУЧАСНІ ПІДХОДИ У ВИКЛАДАННІ «ПАТОМОРФОЛОГІЇ» В СИСТЕМІ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ

Захарцева Л.М., Рудницька О.Г., Данилішина М.В., Грідіна Т.М.

210

NEW METHODS IN "PATHOMORPHOLOGY" TEACHING IN THE HIGH MEDICAL EDUCATION SYSTEM

L.M. Zakhartseva, O.G. Rudnytska, M.V. Danylishyna, T.M. Gridina

ОПТИМІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ ОСВІТИ МЕДИЧНОГО СПРЯМУВАННЯ

Сабадош Р.В.

215

OPTIMIZATION OF THE STUDENTS' SELF- WORK IN HIGH MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

R.V. Sabadosh

Огляд літератури:

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Когут-Леднева О.А., Бучакчийская Н.М.

218

Reviews:

THE QUESTION OF APPLICATION OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION OF VERTEBROGENIC PATIENT SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

O.O. Kohut-Lednjova, N.M. Buchakchyiska

Клінічні випадки:

ПАТОГІСТОЛОГІЧНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ОНКОЦИТОМИ НИРКИ ТА ХРОМОФОБНОЇ НИРКОВО-КЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Барановська В.В., Захарцева Л.М., Романенко А.М.

222

Clinical Cases:

PATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA AND RENAL ONCOCYTOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS

V.V. Baranovska, L.M. Zakhartseva, A.M. Romanenko

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ОДНОЧАСНОГО ПЕРЕБІГУ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ПНЕВМОЦИСТОЗУ З УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Дядик О.О., Городецька А.І., Триліс О.Л., Махновський Д.Ф.

227

CLINICAL CASE OF SIMULTANEOUS FLOW OF CYTOMEGALOVIRUS INFECT-IION AND PNEUMOCYSTOSIS WITH LUNG LESION IN HIV-INFECTED PATIENTS

O.O. Dyadyk, A.I. Gorodetska, D.F. Mahnovskyi, O.L. Trylis

СПОНТАННИЙ РОЗРИВ СТРАВОХОДУ (ВИПАДОК З ПРАКТИКИ)

Тітова Ю.П., Тімоніна Т.В., Гичка С.Г.

231

SPONTANEOUS RUPTURE OF ESOPHAGUS (CASE REPORT)

Yu.P. Titova, T.V. Timonina, S.H. Hychka

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

236

REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

Оригінальні дослідження:

УДК 616.127-007.61

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ БУДОВИ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ГІПЕРТРОФІЧНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Балабай А.А.¹, Захарова В.П.², Руденко О.В.², Руденко К.В.²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патологічної анатомії №2, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

²Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-3139-0366, ORCID ID: 0000-0003-3640-566X, ORCID ID: 0000-0003-4314-5325
e-mail: alina.balabai@gmail.com

Резюме. Метою морфологічного дослідження було визначити зв'язок фігур дизарея (ДЗ) з топографічними порушеннями структур міокарду міжшлуночкової перегородки (МШП) при гіпертрофічній кардіоміопатії (ГКМП), а також провести їх кількісну оцінку у порівнянні з гіпертрофією міокарду хворих із стенозом аортального клапану (АК). Дослідження проводили на серцях трьох пацієнтів, які померли від ГКМП (2 випадки – обструктивна форма та 1 – необструктивна форма ГКМП) та трьох пацієнтів із стенозом АК (група порівняння). В якості контролю використовували вісім інтактних сердець новонароджених та два серця молодих людей, які померли від нещасних випадків. Із лівого шлуночка (ЛШ) на базальному, середньому та верхівковому рівнях вирізали пластини міокарду, фрагментували їх на шматочки, виготовляли гістологічні препарати, які потім підлягали морфометричному дослідженню. В МШП та вільних стінках ЛШ визначали площі зон розгалуження кардіоміоцитів (КМЦ). Сюди входили як вогнища з хаотичним розташуванням КМЦ (дезорганізація міокарду), так і зони відхилення від паралельної орієнтації м'язових волокон у зв'язку з пересіченням різнонаправлених міоцитарних пучків або зустріччю з інтерстиціальними структурами. Вимірювали загальну площу зрізів МШП та вільних стінок ЛШ, потім вираховували відсотковий вміст в них площі розгалуження КМЦ. Таким же чином проводили аналіз поширеності фокусів дезорганізації КМЦ (ізолювано) та вогнищ ДЗ. Отримані результати показали, що велика кількість вогнищ хаотичного розташування КМЦ є характерною гістологічною ознакою ГКМП. Такі вогнища дезорганізації при несприятливому розвитку подій перетворюються на фігури ДЗ зі своєрідними ознаками руйнування КМЦ (вогнищевий лізис з дисоціацією і зменшенням числа міофібрил). В зонах ДЗ розвивається замісний фіброз. Нами показаний зв'язок таких змін з деформацією міоцитарних фрагментів в зонах розгалуження пучків міокардіальних волокон. Оцінка площ зон розгалуження та дезорганізації міокарду показала, що при ГКМП ці показники були значно вище, ніж в нормі та при гіпертрофії міокарду, що пов'язана зі стенозом АК. При нормальній будові міокарду ДЗ розвивається значно рідше, але також в зонах деформації м'язових волокон. Це свідчить на користь того, що генетичні фактори відіграють негативну роль вже на етапі ембріогенезу, перешкоджають правильній організації м'язових волокон в пучки певного напрямку. При цьому утворюється багато деформуючих кутів, що сприяють руйнуванню КМЦ з утворенням фігур ДЗ, тому у хворих зі стенозом АК ДЗ розвивається значно рідше ніж при ГКМП. Проте у хворих ГКМП зміни клітин, характерні

для ДЗ, можуть розвиватись навіть у пучках паралельно орієнтованих КМЦ.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, міжшлуночкова перегородка, фігури дизарея, морфометрія.

Вступ. Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) є успадкованою хворобою міокарда, що характеризується гіпертрофією ЛШ серця за відсутності інших причин гіпертрофії [1]. Результати попередніх епідеміологічних досліджень повідомляли, що поширеність ГКМП становить 1:500 (0,2%) в загальній популяції, проте сучасні можливості діагностики з використанням генетичних тестів та МРТ серця свідчать, що ГКМП трапляється значно частіше: 1:200 (0,5%) [2]. Є точка зору, що справжня поширеність ГПМК невідома, тому що більшість випадків залишаються недіагностованими [3]. У 70% пацієнтів гіпертрофія виражена в базальній частині МШП та супроводжується обструкцією вихідного тракту ЛШ з порушенням його діастолічної функції [4]. ГКМП посідає перше місце серед причин раптової серцевої смерті у молодих людей [5]. Етіологічні фактори розвитку ГКМП у теперішній час невідомі, найбільш обговорюваною є теорія про генетичну природу захворювання. На сьогодні ідентифіковано більше ніж 1500 мутацій по меншій мірі в 20 генах, що кодують міофіламенти саркомерів або Z-дисків, більшість з яких наслідуються за аутосомно-домінантним типом та виступають тригерами морфо-функціональних проявів гіпертрофії міокарда [6]. Обговорюється також можлива роль дисплазії мітрального клапану в розвитку ГКМП [7].

Обґрунтування дослідження. За даними багатьох досліджень гістологічні зміни при ГКМП лежать в основі гемодинамічних та клінічних проявів хвороби і представлені тріадою ознак структурного ремоделювання міокарда: гіпертрофія КМЦ, порушення орієнтації м'язових волокон з формуванням фігур ДЗ і фіброз різного ступеня [8].

В зонах ДЗ окремі КМЦ чи групи КМЦ розташовуються хаотично під кутом або перпендикулярно один до одного, а в місцях максимальної товщини МШП, так званих гіпертрофічних вузлах, КМЦ можуть з'єднуватись по типу кінець в бік. Вважається, що з'єднання КМЦ з бічним сполученням є характерною мікроскопічною ознакою ГКМП [9]. В зв'язку з тим, що дезорганізовані КМЦ з'єднані один з одним та з впорядкованим міокардом під різними, часто досить великими кутами, зігнуті міофібрили таких міоцитів підлягають дегенеративним змінам, що призводять до руйнування окремих сегментів м'язових волокон. Сегменти КМЦ, що збереглися, втративши зв'язок з оточуючими клітинами, дефо-

рмуються та дезорієнтуються ще більше, в результаті чого утворюються класичні фігури ДЗ. М'язові клітини в зонах ДЗ втрачають свої тинкторіальні властивості, збільшують свою площу за рахунок набряку та дисоціації міофібрил, кількість яких при цьому зменшується. На кінцевому етапі стираються межі між окремими КМЦ в результаті загибелі сарколеми, а КМЦ, що загинули, заміщуються фіброзом [10;11].

ДЗ не є патогномонічною морфологічною ознакою ГПМК, він описаний також у випадках гіпертрофії іншого генезу (стеноз АК, артеріальна гіпертензія, у навколо рубцевому міокарді при ішемічній хворобі серця), однак ступінь вираженості ДЗ у МШП хворих з ГПМК значно вищий ніж при інших патологіях [12;13]. Тим не менш, серед гістологів немає консенсусу щодо кількісних характеристик ДЗ, необхідних для встановлення морфологічного критерію діагностики ГПМК.

Мета дослідження. Визначити зв'язок фігур ДЗ з топографічними порушеннями структур міокарду МШП при ГПМК, а також провести їх кількісну оцінку у порівнянні з гіпертрофією міокарду хворих із стенозом АК.

Матеріал і методи. Ми досліджували серця трьох пацієнтів, які померли від ГПМК та серця трьох пацієнтів із стенозом АК. В двох спостереженнях була обструктивна форма ГПМК з потовщенням базальних відділів МШП в одному серці до 3,3 см, в другому – до 3,0 см. Смерть в обох випадках наступила від порушення ритму серця. У третього хворого була термінальна стадія неструктурної форми ГПМК. Товщина стінок ЛШ в даному спостереженні коливалась від 1,5 до 2,3 см.

В якості контролю використовували вісім сердець новонароджених. Така група була обрана нами свідомо, так як розмір досліджуваного матеріалу дозволяв на одному предметному склі розмістити повний гістологічний зріз ЛШ серця без порушення взаємного розташування м'язових волокон. У зв'язку з тим, що міокард ЛШ новонароджених відрізняється від міокарду дорослих незрілістю міофібрилярного апарату та інших структур КМЦ, ми провели дослідження двох інтактних сердець молодих людей, які померли від нещасних випадків. В цих серцях, також як і в серцях хворих ГПМК та стенозом АК, з ЛШ на базальному, середньому та верхівковому рівнях вирізали пластини міокарду, фіксували в 10% нейтральному формаліні, після чого фрагментували їх на шматочки, проводили через спирти наростаючої концентрації та заливали парафіном за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм, виготовляли на мікротомі Leica SM 2000 R та фарбували гематоксиліном і еозинном. Для визначення стану сполучної тканини застосовували фарбування за Ван Гізоном. Стан еластичних волокон оцінювали після фарбування препаратів фукселином за Вейгертом. Мікроскопічні дослідження проводили за допомогою мікроскопа Olympus BX41 (об.х2, ок.х10). В МШП та вільних стінках ЛШ визначали площі всіх ділянок, в яких КМЦ з'єднувались один з одним під кутом більше 60° (зона розгалуження). Сюди входили як вогнища з хаотичним розташуванням КМЦ (дезорганізація міокарду), так і зони відхилення від паралельної орієнтації м'язових волокон у зв'язку з пересіченням різнонаправлених міоцитарних пучків або зустріччю з інтерстиціальними структурами. Також вимірювали загальну площу зрізів МШП та вільних стінок ЛШ, потім вираховували відсотковий вміст в них площі розгалуження КМЦ. Таким же чином проводили аналіз поширеності фокусів дезорганізації КМЦ (ізолювано) та вогнищ ДЗ.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили після створення бази даних в редакторі Microsoft Excel, користуючись методом варіаційної ста-

тистики для середніх величин. Усі значення представлені у вигляді $M \pm m$, де M - середнє значення показника, m - стандартна похибка середньої. При порівнянні середніх величин користувались коефіцієнтом Ст'юдента для визначення вірогідності порівнюваних величин. Усі кількісні показники визнавали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. У серцях новонароджених ознак ДЗ в зрізах, що досліджувалися, виявлено не було. Найбільше зміни напряму КМЦ були виражені в базальних сегментах МШП (табл.1): зони розгалуження займали в середньому 13,3 % площі поперечних зрізів. При цьому 9,7% припадали на локуси дезорганізації. В середній частині МШП ці показники складали, відповідно: $9,7 \pm 2,8\%$ та $6,9 \pm 1,6\%$. В верхівковому відділі МШП площа ділянок розгалуження складала $6,9 \pm 1,6\%$, вогнищ дезорганізації – $0,4 \pm 0,06\%$.

Таблиця 1

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях МШП інтактних сердець новонароджених

Рівень МШП	Кількість зрізів	Площа зони		
		Розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	40	$13,3 \pm 3,1$	$3,1 \pm 0,5$	0
Середній відділ	40	$9,7 \pm 2,8$	$1,8 \pm 0,3$	0
Верхівковий відділ	40	$6,9 \pm 1,6$	$0,4 \pm 0,06$	0

У вільних стінках нормальних сердець новонароджених ділянок, в яких КМЦ розташовуються між собою під кутом більше 60° (навіть без ознак дезорганізації м'язових пучків) значно менше, ніж в МШП (табл.2): в базальному відділі площа їх займає $5,2 \pm 2,1\%$ від всієї площі вільних стінок, в середньому відділі – дещо більше ($8,8 \pm 4,1\%$), а верхівкових сегментах – $7,9 \pm 2,3\%$. Площа вогнищ дезорганізації була ще меншою $1,1 \pm 0,3\%$ в основі, $0,5 \pm 0,01\%$ - в середній частині та $0,4 \pm 0,03\%$ в області верхівки. Фігур ДЗ в вільних стінках ЛШ, так як і в МШП, сердець новонароджених не спостерігали.

Таблиця 2

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях вільних стінок інтактних сердець новонароджених

Відділи вільних стінок ЛШ	Кількість зрізів	Площа зони		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	40	$5,2 \pm 2,1$	$1,1 \pm 0,3$	0
Середній відділ	40	$8,8 \pm 4,1$	$0,5 \pm 0,01$	0
Верхівковий відділ	40	$7,9 \pm 2,3$	$0,4 \pm 0,03$	0

Дані морфометрії міокарду нормальних сердець у дорослих не відрізнялися достовірно від результатів, що ми отримали при вивченні ЛШ сердець новонароджених. Проте, в зрілому міокарді більш демонстративно представлені ділянки змін напряму м'язових волокон (розгалуження) та різні варіанти дезорганізації. Однак, ні розгалуження пучків м'язових волокон, ні дезорганізація КМЦ не супроводжувалися розволокненням та зникненням міофібрил в здорових серцях. Характерною знахідкою в базальних зрізах МШП були «равликоподібні» пучки м'язових волокон, що вертикально пронизували

основу масу циркулярно орієнтованих КМЦ. В одному серці схожий пучок, але менших розмірів, виявлений на зрізах середньої частини МШП. Є підстави пов'язати ці знахідки зі знайденими нами раніше, при макроскопічній препаратії свинячих сердець, великими тяжами міокарду, що ідуть в МШП вздовж поздовжньої її осі від задньо-медіальних сегментів фіброзних кілець мітрального та трикуспідального клапанів [14]. Даний тяж має спірально-подібну будову та зовнішні його шари формують апікальну петлю міокарду (по Torrent- Guasp) [15]. Така складна геометрія базальної частини МШП може створювати передумови для виникнення ділянок не тільки дезорганізації, але й ДЗ.

У пацієнтів з ГКМП всі морфометричні показники, які ми досліджували, перевищують такі ж, які відносяться до інтактних сердець (табл.3). Звертає на себе увагу той факт, що значні ділянки поверхонь зрізів МШП при ГКМП займають фігури ДЗ. При чому, площі ДЗ часто (статистично не достовірно) переважали сумарні розміри площі дезорганізації. Це пов'язано з тим, що зміни КМЦ, які характерні для феномену ДЗ (зменшення кількості, дисоціація та руйнування міофібрил, пошкодження сарколеми зі стиранням меж КМЦ, хаотичне зміщення залишків КМЦ), в серцях з ГКМП були присутні не тільки в зонах дезорганізації міокарду та по лінії пересічення різнонаправлених пучків КМЦ, але й при помірній деформації м'язових волокон поблизу судин, а також – в пластах паралельно орієнтованих міоцитів. Особливо часто це зустрічалось в препаратах серця з термінальною фазою необструктивної форми ГКМП.

Таблиця 3

Відсотковий вміст площі зони розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях МШП сердець при ГКМП

Рівень МШП	Кількість зрізів	Площа зони		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	30	26,4±4,8*	17,2±5,4*	29,8±5,9*
Середній відділ	30	13,4±2,3*	12,1±6,3*	18,7±3,1*
Верхівковий відділ	30	7,1±2,5*	3,8±0,4*	4,2±1,1*

*Достовірно в порівнянні з аналогічними показниками табл.1, $p \leq 0,001$

В базальному та середньому відділах вільних стінок ЛШ при ГКМП площа ДЗ (табл.4) була достовірно менше, ніж в МШП (табл.3). Однак ГКМП супроводжувалась формуванням фігур ДЗ в паралельно орієнтованих м'язових волокнах не тільки в МШП, але й у вільних стінках ЛШ. Так, в базальних (особливо – задніх) сегментах стінок ЛШ вогнища ДЗ займали 9,4±4,2% від всієї площі зрізів, тоді як розміри всіх ділянок дезорієнтації складали 8,7±2,3%. Отже, утворення деяких вогнищ ДЗ не були пов'язані зі складною архітектонікою міокарду. Зокрема, частина з них локалізувалась на межі з зонами фіброзу, який, так як і дезорганізація міокарду та феномен ДЗ, являється характерним морфологічним проявом ГКМП. Окрім того, при ГКМП, що впливає з назви цього захворювання, обов'язково присутнє збільшення розмірів КМЦ, що збереглися.

Таблиця 4

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях вільних стінок сердець при ГКМП

Відділи вільних стінок ЛШ	Кількість зрізів	Площа зон		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	42	8,7±2,3	3,1±0,8	9,4±4,2*
Середній відділ	42	7,4±2,3	4,5±1,8	5,2±1,3**
Верхівковий відділ	36	6,8±1,4	1,2±0,4	3,2±0,8

* Достовірно в порівнянні з базальним відділом МШП (табл.3), $p \leq 0,001$ ** Достовірно в порівнянні з середнім відділом МШП, $p \leq 0,001$

Гіпертрофія КМЦ в даному випадку компенсує генетичну недосконалість скоротливих білків саркомерів, а також – випадіння з систоло-діастолічної функції міокарду ділянок ДЗ та фіброзу. В наших спостереженнях при ГКМП діаметр КМЦ часто перевищував 30 мкм. Але надлишкові розміри КМЦ зменшували відносну щільність капілярів, що невідворотно призводило до гіпоксичного пошкодження м'язових клітин із заміною їх фіброзною тканиною.

Крім того, в одному серці з ГКМП ми виявили дрібні вогнища ішемії міокарду по типу мікроінфарктів. Їх виникнення можна пов'язати із ремоделюванням інтрамуральних артерій (потовщення та фіброз стінок зі зменшенням просвіту), які описані при ГКМП й іншими авторами. В двох полях зору фокуси ішемічного некрозу трансформувались у дрібні рубці.

У серцях з обструктивною формою ГКМП додатковим джерелом фіброзу була субаортальна зона ендокарду МШП. В цій області відбувається патологічний контакт передньої стулки мітрального клапану з МШП в момент систоли. Хронічна гемодинамічна травма ендокарду призводить до пошкодження ендотелію з наступним наростаючим фіброзом. Ригідність фіброзованого ендокарду стимулює посилення гіпертрофії КМЦ субендокардіального шару міокарду базального відділу МШП. На стадії декомпенсації гіпертрофія КМЦ змінюється фіброзом, що вносить свою лепту в патогенез ГКМП.

Всі описані вище морфологічні ознаки зустрічаються і при інших захворюваннях серця. Для того, щоб дізнатися, які з цих ознак є найбільш специфічними для ГКМП, ми для порівняння провели морфологічні дослідження трьох рівнів міокарду трьох сердець з набутим стенозом АК.

Виявилося, що у хворих з набутотою аортальною вадою в МШП (табл.5) величина площ, які займають зони розгалуження та дезорганізації, не відрізняється достовірно від нормальних значень (табл.1), але вона значно менша, ніж при ГКМП, особливо в базальних відділах. Разом із тим, на відміну від інтактних (нормальних) сердець, в серцях із стенозом АК в МШП знаходилися зони ДЗ, але площа їх була значно меншою, ніж при ГКМП. Така ж тенденція простежувалась і у вільних стінках ЛШ, але величини всіх досліджуваних площ були більш низькими, ніж при ГКМП.

Таблиця 5

Відсотковий вміст площі зон розгалуження, дезорганізації та ДЗ на різних рівнях МШП сердець при набутому стенозі АК

Відділ МШП	Кількість зрізів	Площа зони		
		розгалуження	дезорганізації	ДЗ
Базальний відділ	30	15,6±4,2**	2,8±0,6*	3,6±1,0*
Середній відділ	30	8,4±2,4	2,2±0,4*	2,3±0,8*
Верхівковий відділ	30	6,3±1,1	0,9±0,1**	1,1±0,3**

* Достовірно в порівнянні з показниками при ГКМП (табл.11.3), $p \leq 0,001$; ** Достовірно в порівнянні з показниками при ГКМП, $p \leq 0,001$

Обговорення результатів. Однією з характерних гістологічних ознак ГКМП є наявність в міокарді ЛШ великої кількості вогнищ хаотичного розташування КМЦ (дезорганізації), які при несприятливому розвитку подій, перетворюються на фігури ДЗ зі своєрідними ознаками руйнування КМЦ. Нами показаний зв'язок таких змін з деформацією міоцитарних фрагментів, навіть при гіпертрофії міокарду ЛШ, не пов'язаною з ГКМП, а також в зонах розгалуження пучків міокардіальних волокон на дві різнонапрямлені «стрічки». Оцінка площ зон розгалуження та дезорганізації міокарду показала, що при ГКМП ці показники були значно вище, ніж в нормі та при гіпертрофії міокарду, що пов'язана зі стенозом АК. Це свідчить на користь того, що генетична неповноцінність саркомерів відіграє негативну роль вже на етапі ембріогенезу, перешкоджає правильній організації м'язових волокон в пучки («стрічки», по Torrent-Guasp) певного напрямку. При цьому утворюється багато деформуючих кутів, що сприяють руйнуванню КМЦ, з утворенням фігур ДЗ. До того ж, при ГКМП на термінальних стадіях хвороби локуси дисоціації, лізису та зменшення числа міофібрил КМЦ відмічаються і в пластах паралельно орієнтованих м'язових волокон. В зонах ДЗ розвивається замісний фіброз. КМЦ, що межують з вогнищами фіброзу, при скороченні долають опір ригідної сполучної тканини. Підвищення функції стимулює гіпертрофію КМЦ. Остання, як зазначалось вище, в свою чергу призводить до збільшення фіброзу та зниження загальної кількості ефективно працюючих КМЦ.

Висновки. Таким чином, ми можемо стверджувати, що у досліджених серцях померлих пацієнтів з ГКМП були генетично обумовлені порушення гістоархітекτονіки міокарду, особливо в верхній третині МШП. Ці зміни, в умовах неповноцінності скоротливих білків, створювали передумови для розвитку інтрацелюлярного руйнування КМЦ з утворенням фігур ДЗ. При нормальній будові міокарду ДЗ розвивається значно рідше, але також в зонах деформації м'язових волокон.

References:

1. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, M. S. Maron // Lancet. - 2013. - Vol. 381. - № 9862. - P. 242-255.
2. Semsarian C. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy / C. Semsarian, J. Ingles, M.S. Maron, B.J. Maron // J. Am. Coll. Cardiol. - 2015. - Vol. 65. - №12. - P.1249-1254.
3. Maron M.S. Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States / M.S.

- Maron, J.L. Hellawell, J.C. Lucove [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2016. - Vol. 117. - №10. - P.1651-1654.
4. Seggewiß H. Syncope in hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy / H.Seggewiß, A. Koljaja-Batzner, K. Seggewiß, M. Meesmann // Herzschr. Elektrophysiol. - 2018. - Vol.29. - №2. - P.178-182.
5. Hayashi M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death / M. Hayashi, W. Shimizu, C.M. Albert // Circ. Res. - 2015. - Vol.116. - №12. - P.1887-1906.
6. Ueda Yu.A One Health Approach to Hypertrophic Cardiomyopathy / Yu Ueda, Joshua A. Stern // Yale J. Biol. Med. - 2017. - Vol. 90. - №3. - P.433-448.
7. Mitral valve disease - morphology and mechanisms / R. A. Levine, A. A. Hagège, D.P. Judge [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. - 2015. - №12. - P. 689-710.
8. Marian A.J. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy / A.J. Marian, E. Braunwald // Circ Res. - 2017. - Vol.121. - №7. - P.749-770.
9. Side-to-side linking of myocardial cells in hypertrophic cardiomyopathy: whole heart microscopic observation with tangential sections / M.Hirotake, M. Yamauchi, M. Yoshida [et al.] // Pathol. Int. - 2005. - Vol.55. - №11. - P. 677-687.
10. Kittleson M.D. The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans / M.D. Kittleson, K.M. Meurs, S.P. Harris // J. Vet. Cardiol. - 2015. - № 1. - P.53-73.
11. Månsson A. Hypothesis and theory: mechanical instabilities and non-uniformities in hereditary sarcomere myopathies / A. Månsson // Front. Physiol. - 2014. - № 5. - P. 350.
12. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance / R.A. Noureldin, S. Liu, S.N. Marcelo [et al.] // J. Cardiovasc. Magn. Reson. - 2012. - Vol.14. - №1. - P.17.
13. Czarny M.J. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis / M.J.Czarny, J.R. Resar // J. Clin. Med. Insights. Cardiol. - 2014. - Vol. - №1. - P.15-24.
14. Morfologicheskiye osnovy dinamicheskikh kharakteristik miokarda levogo zheludochka serdtsa / Ye.M. Trembovetskaya, G.V.Knyshov, V.P.Zakharova [ta in.] // Sertse i sudini. - 2015. - №3. - S.51-60.
15. Buckberg G.D. Ventricular structure - function relations in health and disease: Part I. The normal heart / G.D. Buckberg, J. I.E. Hoffman, H.C. Coghlan Navin, C. Nanda // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. - Vol. 47. - № 4. - P. 587-601.

УДК 616.127-007.61

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРОЕНИЯ РАЗНЫХ ОТДЕЛОВ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Балабай А.А.¹, Захарова В.П.², Руденко Е.В.², Руденко К.В.².

¹Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, кафедра патологической анатомии №2, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

²Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0003-3139-0366, ORCID ID: 0000-0003-3640-566X, ORCID ID: 0000-0003-4314-5325, e-mail: alina.balabai@gmail.com

Резюме. Целью морфологического исследования было определить связь фигур дизарея (ДЗ) с топографическими нарушениями структур миокарда межже-

лудочковой перегородки (МЖП) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), а также провести их количественную оценку по сравнению с гипертрофией миокарда больных со стенозом аортального клапана (АК). Исследования проводили на сердцах трех пациентов, умерших от ГКМП (2 случая - обструктивная форма и 1 - необструктивная форма ГКМП) и трех пациентов со стенозом АК (группа сравнения). В качестве контроля использовали восемь интактных сердец новорожденных и два сердца молодых людей, умерших от несчастных случаев. В левом желудочке (ЛЖ) на базальном, среднем и верхушечном уровнях вырезали пластины миокарда, фрагментировали их на кусочки, изготавливали гистологические препараты, которые затем подлежали морфометрическому исследованию. В МЖП и свободных стенках ЛЖ определяли площади зон разветвления кардиомиоцитов (КМЦ). Сюда входили как очаги с хаотическим расположением КМЦ (дизорганизация миокарда), так и зоны отклонения от параллельной ориентации мышечных волокон в связи с пересечением разнонаправленных миоцитарных пучков или встречей с интерстициальными структурами. Измеряли общую площадь срезов МЖП и свободных стенок ЛЖ, затем вычисляли содержание в них площадей разветвления КМЦ. Таким же образом проводили анализ распространения фокусов дизорганизации КМЦ (изолированно) и очагов ДЗ. Полученные результаты показали, что большое количество очагов хаотического расположения КМЦ является характерным гистологическим признаком ГКМП. Такие очаги дизорганизации при неблагоприятном развитии событий превращаются в фигуры ДЗ со своеобразными признаками разрушения КМЦ (очаговый лизис с диссоциацией и уменьшением числа миофибрилл). В зонах ДЗ развивается заместительный фиброз. Нами показана связь таких изменений с деформацией миоцитарных фрагментов в зонах разветвления пучков миокардиальных волокон. Оценка площадей зон разветвления и дизорганизации миокарда показала, что при ГКМП эти показатели были значительно выше, чем в норме и при гипертрофии миокарда, связанной со стенозом АК. При нормальном строении миокарда ДЗ развивается значительно реже, но также в зонах деформации мышечных волокон. Это свидетельствует в пользу того, что генетические факторы играют негативную роль уже на этапе эмбриогенеза, препятствуют правильной организации мышечных волокон в пучки определенного направления. При этом образуется много деформирующих углов, которые способствуют разрушению КМЦ с образованием фигур ДЗ, поэтому у больных со стенозом АК ДЗ развивается значительно реже, чем при ГКМП. Однако у пациентов ГКМП изменения клеток, характерные для ДЗ, могут развиваться даже в пучках параллельно ориентированных КМЦ.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, межжелудочковая перегородка, фигуры дизарей, морфометрия.

UDC 616.127-007.61

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF DIFFERENT MYOCARDIAL DEPARTMENTS OF LEFT VENTRICULAR IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

A.A. Balabai ¹, V.P. Zakharova ², E.V. Rudenko ², K.V. Rudenko ²

¹ Bogomolets National Medical University, department of pathological anatomy №2, Kyiv, Ukraine,

ORCID ID: 0000-0001-6716-5334

²M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3139-0366, ORCID ID: 0000-0003-3640-566X, ORCID ID: 0000-0003-4314-5325, e-mail: alina.balabai@gmail.com

Abstract. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is inherited myocardial disease characterized by hypertrophy of the left ventricle (LV) of the heart in the absence of other causes of hypertrophy. HCM is the most common cause of sudden cardiac death in young people. The etiological factors of the disease remain unknown, the genetic nature of HCM development is the most discussed theory. According to many studies, histological changes in HCM are the basis of hemodynamic and clinical manifestations of the disease. They are presented by the triad of structural myocardial remodeling: hypertrophy of cardiomyocytes (CMCs), violation of the muscle fibers orientation with the formation of disarray (DS) and varying degrees of fibrosis. There is no consensus among the histologists regarding the quantitative characteristics of the DS required to establish a morphological criterion for diagnosis of HCM.

The aim of the morphological study was to determine the relationship between the DS and topographic disorders of the myocardial structures of IVS with HCM, as well as to quantify it in comparison with hypertrophy of the myocardium of patients with aortic valve (AV) stenosis. Studies were performed on the hearts of three patients who died from HCM (2 cases - obstructive and 1 - nonobstructive HCM) and 3 patients with AV stenosis (comparison group). Eight intact hearts of newborns and two hearts of young people, who died of accidents, were used as a control. The LV at the basal, middle and apex levels was cut into small pieces. Tissue specimens were prepared for histological and a morphometry examination. The areas of branching zones of CMCs were determined in the IVS and free walls of the LV. These included centers with chaotic placement of CMCs (disorientation of the myocardium) and the deviation zones from the parallel orientation of muscle fibers due to the intersection of multi-directional myocytic bundles or the meeting with interstitial structures. The total area of sections of the IVS and the free walls of the LV was measured, and then the percentage content of the CMCs branching was calculated. An analysis of the prevalence of the focuses of CMCs disorganization (isolated) and the centers of DS was carried out in the same way. The results showed that a large number of foci of chaotic CMCs location is a characteristic histological feature of HCM. Such foci of disorganization turn into DS with peculiar signs of destruction of CMCs (focal lysis with dissociation and a decrease in the number of myofibrils). Replacement fibrosis develops in the DS areas. We have shown the association of such changes with deformation of myocyte fragments in the zones of branching myocardial fibers. Estimation of the areas of branching and disorientation of the myocardium showed that these parameters were significantly higher in HCM than in normal hearts and in myocardial hypertrophy associated with AV stenosis. In normal structure of the myocardium DS develops much less frequently, but also in the zones of deformation of muscle fibers. This suggests that genetic factors play a negative role already at the stage of embryogenesis, preventing the proper organization of muscle fibers in bundles of a particular direction. At the same time, many deforming angles have formed and contribute to the destruction of the CMCs with the formation of DS, therefore, in patients with AV stenosis, DS develops much less frequently. However, in patients with HCM, cellular changes of DS can develop even in bundles of parallel-oriented CMCs.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, interventricular septum, disarray, morphometry.

Стаття надійшла до редакції 10.08.2018 р

ВИЗНАЧЕННЯ ЧАСУ ЗАПОДІЯННЯ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ ЗА ДИНАМІКОЮ ЗМІН УЛЬТРАЗВУКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Бабкіна О.П.¹, Ушко Я.А.², Шаломіцький В.Г.³, Золотаревський Р.С.⁴

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра судової медицини і права, Київ, Україна, ORCID ID:0000-0001-8120-6526

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патофізіології, Київ, Україна ORCID ID: 0000-0003-3017-7766

³ Луганське обласне бюро судово-медичної експертизи, м. Сєвєродонецьк, Україна

⁴ Беловодська центральна районна лікарня

Резюме. В результаті проведених досліджень нами виявлена закономірна динаміка змін ультразвукових показників органів черевної порожнини (печінка, селезінка, підшлункова залоза) у травмованих та загинувших внаслідок заподіяних травм, що вказує на можливість розробки комплексу критеріїв для оцінки встановлення давності виникнення ушкоджень внутрішніх органів. Встановлено, що клінічна та ультразвукова діагностика у всіх випадках механічної травми з ушкодженням органів черевної порожнини є достатньо складною. В ході проведення ультразвукового дослідження при наявності в анамнезі механічної травми звертати увагу на ехогенність паренхіматозних органів. Проводити контрольні ультразвукові дослідження в динаміці з метою виключення ускладнень ушкоджень (двоетапних розривів) у зв'язку з тим, що термін часу між першим етапом утворення підкапсульних гематом паренхіматозних органів та розривом гематоми, що накопичилася, достатньо тривалий. **Ключові слова:** травма, давність, печінка, підшлункова залоза, селезінка, ультразвукові показники.

Вступ. В літературних джерелах [1-3] широко висвітлені питання діагностики патологічних змін органів черевної порожнини, також наведені дані про окремі зміни при травмі, але вкрай мало літературних даних, які стосуються досить актуальної проблеми сучасності - давності виникнення ушкоджень. Своєчасне виявлення ушкоджень внутрішніх органів, особливо протягом першої доби з моменту травмування, завдяки якому встановлюється характер та давність травми, значно поліпшує вибір методів діагностики та лікування пацієнтів та зменшує рівень летальності. Для вирішення питання діагностики травми органів черевної порожнини застосовується багато лабораторних методів: рентгенологічні, лапароскопічні, біохімічні, біофізичні, ультразвукова діагностика, тощо. Але, слід зазначити, що доцільним та достовірним для встановлення давності виникнення ушкоджень при механічній травмі є метод ультразвукової діагностики. При підозрі на травмування внутрішніх органів черевної порожнини під час проведення ультразвукових досліджень оцінюють наявність, локалізацію та кількість вільної рідини в черевній порожнині, визначають наявність або відсутність ушкоджень близько розташованих органів та тканин. Відсутність вільної рідини у черевній порожнині мінімізує вірогідність розривів органів та їх судинно-секреторного апарату [4, 5].

Метою даної роботи було вивчення динаміки змін ультразвукових показників органів черевної порожнини (печінка, підшлункової залози, селезінка) при різноманітних видах механічних травм в залежності від давності заподіяння ушкоджень.

Матеріал та методи дослідження. Ультразвукову діагностику з метою виявлення патологічних змін органів і тканин проводили за допомогою ультразвуку

частотою від 0,5 до 1,5 млн коливань на апаратах Sonoace 8000 (Південна Корея), Sonosite Titan (США) з використанням низькочастотних датчиків, які дозволяли проводити дослідження на великій глибині. Застосовували прокольне, поперечне та косе сканування з усіх можливих доступів згідно протоколу ультразвукового сканування органів черевної порожнини та заочеревинного простору послідовно в В-режимі. досліджували стан печінки, підшлункової залози, селезінки. Дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору проводили при вступі в медичні заклади у 86 травмованих, а також в динаміці на 1, 2, 3, 5, 7 добу після травми.

Результати та їх обговорення. В результаті наших досліджень встановлено, що при ізольованій травмі печінки візуалізація її практично не страждає. В випадках, коли ушкодження печінки спостерігаються в сукупності з ушкодженнями порожнистих органів та підшлункової залози, візуалізація печінки значно погіршується через наявність газів та рідини у черевній порожнині. У 46 пацієнтів (31 чоловічої та 15 жіночої статі) віком від 20 до 60 років, яких ми досліджували, з травмою печінки розташування її було типово, випадків відриву органу від зв'язкового апарату не було. Визначалися дві долі з опуклою діафрагмальною та плоскою вісцеральною поверхнями. При наявності вільної рідини у 7 постраждалих навкруги печінки капсула її не візуалізувалася. При ушкодженнях паренхіми в периферійних відділах органу контури печінки були нерівні, розмиті. Ехогенність, однорідність структури та звукопровідність печінки залежали від початкового стану організму та характеру травми. При наявності ультразвукових ознак ушкодження печінки вільна рідина нами була виявлена в практично 37 % випадків (17 осіб). При огляді хворого в горизонтальному положенні найбільш часто вільну рідину виявляли в пологих місцях черевної порожнини, правому боковому каналі та порожнині малого тазу. Нами встановлено, що кількість рідини, яку ми визначали за ультразвуковими показниками, у всіх випадках, була меншою, ніж при виявленні інтраопераційно. В середньому, 1 мм ультразвукової смужки рідинного скупчення в проекції бокового каналу відповідав 50 мл рідини, яка виявлялася при операції. Кількість рідини в невеликих міжпечелькових скупченнях оцінювати було ще важче. В порожнині малого тазу 100 мл рідини, яка визначалася при УЗД відповідала 200-300 мл рідини інтраопераційно. У 8 постраждалих (18 %) при УЗД вільна рідина у черевній порожнині не була нами знайдена, хоча під час операційного втручання було виявлено від 20 до 200 мл рідини.

Головними ультразвуковими ознаками ушкодження печінки були розриви паренхіми з утворюванням внутрішньо-паренхіматозних або під капсульних гематом. Взагалі, практично для всіх постраждалих були

характерними збільшення розмірів печінки (частіше через збільшення ушкодженої долі), неоднорідність структури, розмитість контурів та їх переривчастість, наявність гіпо- та анехогенних ділянок (гематом) на фоні непошкодженої паренхіми. Внутрішньо-паренхіматозні гематоми нами виявлені у 32 постраждалих (70 %), підкапсульні - у 14 постраждалих (30 %). За кількістю ушкоджень печінки розрізняли поодинокі та множинні. Поодинокі гематоми виявлені в 78 % спостережень (35 постраждалих), множинні в 20 % (10 осіб). Максимальна кількість виявлених гематом – 2 % (у 1 хворого). Виявлені наступні особливості локалізації гематом: в правій долі печінки у 31 постраждалого (67 %), в лівій – у 5 постраждалих (11 %), одночасне ураження правої та лівої долі складало 10 травмованих осіб (22 %).

В перші 6 годин гематоми характеризувалися ділянками зниженої ехогенності з розмитими нерівними контурами (стадія травматичної інфільтрації). Через 12-24 години спостерігали ознаки формування рідинного компоненту на місці гіпо- та анехогенних включень у паренхімі. В цей період підкапсульна гематома печінки характеризувалася наступними ультразвуковими ознаками: розшатування в периферійних відділах печінки, безпосередньо під капсулою; одно або багатокамерним об'ємним утворенням; округлою або серпоподібною формою; внутрішній вміст анехогенного або гіпоехогенного характеру, однорідний або неоднорідний; контури нечіткі, нерівні (межа нечітка, нерівна). Внутрішньопаренхіматозні гематоми спостерігали у вигляді утворень округлої форми з однорідною анехогенною або гіпоехогенною структурою, з розшатуванням у центральних відділах печінки. У перші 6 годин контури гематом були нечіткими, розмитими, навколо них у 35 постраждалих (75 %) спостерігали гіперехогенний обідок. В режимі кольорового доплерівського картування судинний рисунок печінки в проекції гематоми був відсутній, по периферії – архітектоніка його змінювалася. Через 12-24 години з моменту травмування внутрішньопаренхіматозні гематоми приймали правильну, частіше округлу форму, межі їх ставали більш чіткими (рис. 1).



Рис. 1. Формування підкапсульної гематоми печінки жінки, 35 років, через 22 години після травми. В-режим

З 2-ї по 7 добу ультразвукова картина під- та внутрішньо-підкапсульних гематом стає відносно стабільною. На фоні гіпо- або анехогенних утворень з ефектом дистального псевдо посилення, нами були виявлені ділянки неоднорідної або зернистої внутрішньої структури. В цей період гематоми збільшувалися до своїх максимальних розмірів (рис. 2).

У 31 випадку (68 %) ми спостерігали стабільний перебіг гематом печінки. До кінця першої неділі анехогенна структура гематом приймала зернисту структуру за рахунок появи ділянкових структур середньої або високої ехогенності. Гіперехогенна зона навкруги гематом зникала.



Рис. 2. Утворення округлої форми з нечіткими контурами, неоднорідним внутрішнім вмістом з лінійними гіперехогенними вclusions чоловіка, 56 років, на 3 добу після травми. В-режим

Гемоліз еритроцитів в середині гематом характеризувався появою в даний час великої кількості анехогенних включень. У 12 випадках, коли кровотеча в порожнину гематоми продовжувалася, структура гематоми змінювалася: збільшувалися розміри не менш ніж в 1,5 рази, з'являлися анехогенні структури на фоні виниклої гіперехогенної крові. Навкруги гематоми знову спостерігається обідок, в більшості випадків за рахунок просочування геморагічної рідини в навколишні тканини печінки. Такі гематоми нами розцінювалися як нестабільні (рис. 3).

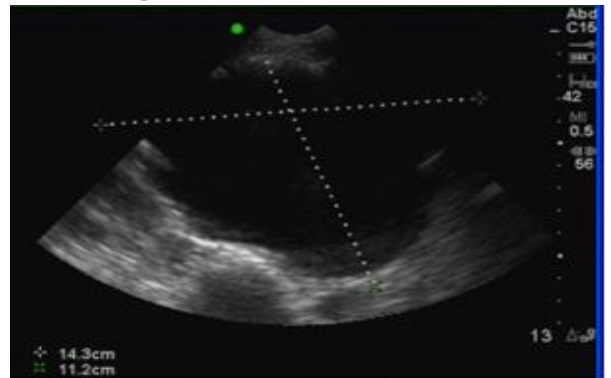


Рис. 3. Збільшення розмірів та зміна структури нестабільної гематоми печінки чоловіка, 38 років, на 5 добу після травми. В-режим

Через 7 та більше діб після травми гематоми не збільшувались у розмірах. Вони візуалізувались у вигляді поодиноких або множинних анехогенних утворень округлої форми з чіткими рівними контурами, однорідних або неоднорідних, але за стабільною внутрішньою структурою.

За нашими даними при встановленні характеру та давності виникнення травми підшлункової залози допомагає добре зібраний анамнез, знання механізму травми, лабораторні дослідження крові та сечі (визначення збільшення в крові вмісту трипсину, амілази, ліпази, тощо), проведення лапароскопії черевної порожнини та заочеревинного простору, УЗД внутрішніх органів черевної порожнини. Клінічна та ультразвукова діагностика травм підшлункової залози є достатньо складною у всіх випадках механічної травми. Ізольовані ушкодження підшлункової залози ми спостерігали у 5 пацієнтів (18 %), з яких 3 чоловічої та 2 жіночої статі, в інших 23 постраждалих (82 %), з яких 17 чоловічої та 5 жіночої статі, травма підшлункової залози була сукупною з ушкодженнями печінки, жовчного міхура та позапечічкових жовчних протоків, селезінки, кишечнику. Ультразвукове дослідження ускладнювалося наявністю гіперпневматозу

кишечнику при розвитку динамічної непрохідності кишок та розлитого перитоніту. У 28 постраждалих (18 чоловічої та 10 жіночої статі) в перші 6 годин ми спостерігали відсутність чітких контурів залози, їх переривчастість, збільшення розмірів залози у 1,5-2 рази, зміна характеру ехогенності за рахунок появи гіпоехогенних ділянок різного розміру. При повному розчавленні залози в її проекції визначали безструктурну масу з наявністю перипанкреатичної рідинної інфільтрації. Перипанкреатична рідина, яку ми спостерігали в 6 випадках в перші години після травми, мала вигляд гіпо- та анехогенних утворень в проекції сальникової сумки. У даних постраждалих підшлункова залоза не мала чітких меж та форми, в заочеревинній клітковині формувалася більш чи менш великий інфільтрат (рис. 4).



Рис. 4. Гостре рідинне скупчення в проекції головки підшлункової залози жінки, 26 років, в перші 6 годин після травми. В-режим

Через 18-24 години після травми, ультразвукові критерії ставали більш чіткими на фоні посттравматичного панкреатиту, який починав утворюватися в даний час. Скупчення рідини в сальниковій сумці нами розцінювалося, як один з достовірних критеріїв ушкодження підшлункової залози (рис. 5).

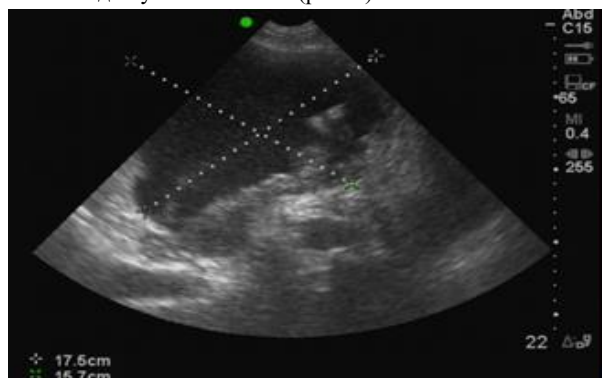


Рис. 5. Скупчення рідини в сальниковій сумці в проекції хвоста підшлункової залози чоловіка, 48 років, через 18 годин після травми. В-режим

З 2-ї по 7 добу у 11 хворих прогресували явища інфільтративного панкреатиту. У випадках розвитку неінфільтративного панкреонекрозу у пацієнтів ми спостерігали картину псевдокист підшлункової залози у вигляді поодиноких або множинних утворень округлої або овальної форми, які містили рідину з дистальним псевдо посиленням (рис. 6).

В режимі кольорового доплерівського картування такі рідинні скупчення були у вигляді поодиноких або множинних утворень округлої або овальної форми, інколи з потовщеними стінками (рис. 7).

У випадках, коли ми спостерігали розвиток панкреонекрозу, ультразвукова картина рідинних скупчень змінювалася за рахунок потовщення стінок.

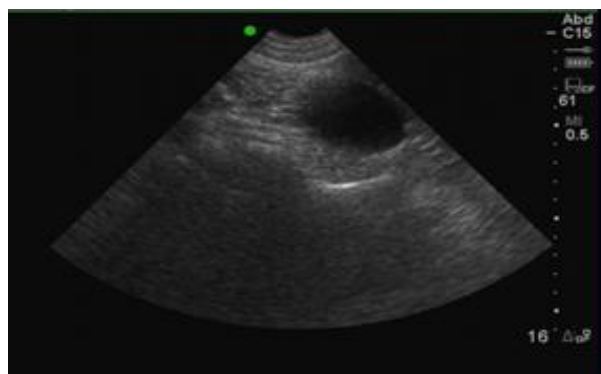


Рис. 6. Формування псевдокисти в проекції хвоста підшлункової залози чоловіка, 56 років, на 4 добу після травми. В-режим

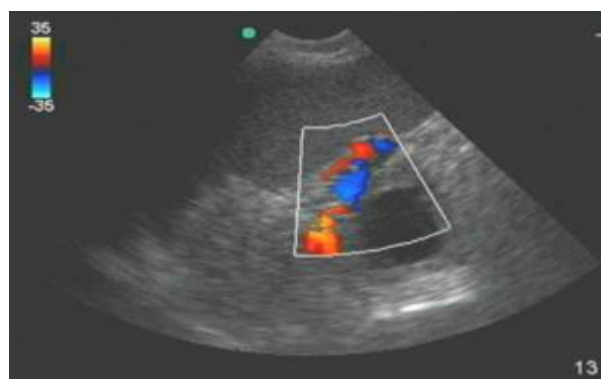


Рис. 7. Формування псевдокисти в проекції головки підшлункової залози жінки, 26 років, на 5 добу після травми. Режим кольорового доплерівського картування

При розвитку інфікованого панкреонекрозу ультразвукова картина рідинних скупчень змінювалася: стінки потовщувались, в середньому, до $0,8 \pm 0,24$ см, у просвіті кисти, на фоні гіпо- чи анехогенного вмісту, візуалізувались гіперехогенні маси, які займали до $\frac{1}{2}$ просвіту. Гіперехогенні включення на підставі клінічної картини нами були розцінені як секвестри підшлункової залози в результаті тяжкого панкреонекрозу. Після 7 доби можливий повний самочинний лізис псевдокист невеликих розмірів або розвиток нагноєння. Через 2-3 тижні після травми в 4 випадках ми спостерігали кровотечу з ерозивних судин у порожнині псевдокисти або парапанкреатичного інфільтрату.

Ізольовані ушкодження селезінки нами спостерігалися у 18 пацієнтів (35 %), в 33 випадках (65 %) травма селезінки була сукупною з ушкодженнями інших органів черевної порожнини. При ультразвуковому дослідженні ми вважали за головні ознаки ушкодження селезінки виявлення неоднорідності паренхіми та наявності анехогенної структури, а також наявності вільної рідини в черевній порожнині. В 35 випадках (69 %) спостерігали нечіткість та нерівність контурів селезінки, а також збільшення її розмірів. У постраждалих з ушкодженнями селезінки в перші 6 годин за наявності гематоми, ми спостерігали відсутність чітких контурів органу, зміну характеру її ехогенності за рахунок появи гіперехогенних ділянок різного розміру (рис. 8). Протягом наступних 12-24 годин у пацієнтів ми спостерігали неоднорідну гіпоехогенну внутрішню структуру гематом; наявність гіпоехогенних включень в паренхімі селезінки. З 2 по 7 добу ультразвукова картина гематом стає стабільною, контури гематом відносно чіткі, гематоми збільшувались у розмірах, їхня внутрішня ехогенна структура могла бути як однорідною, так і неоднорідною (рис. 9, 10).

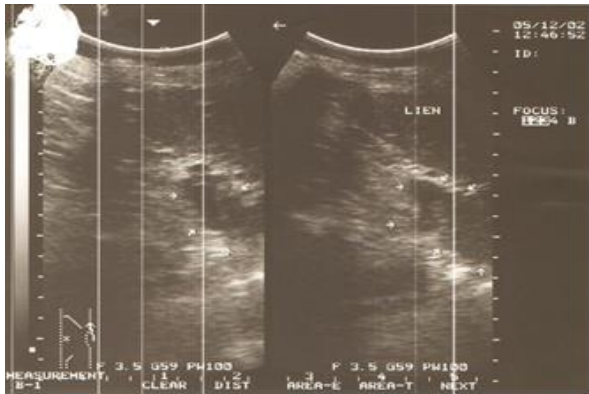


Рис. 8. Гостре рідинне скупчення в проекції селезінки чоловіка, 54 років, в перші 6 годин після травми. В-режим

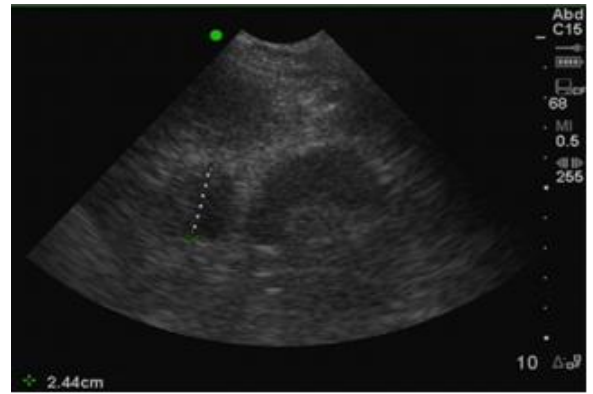


Рис. 9. Утворення округлої форми з нечіткими контурами, неоднорідним внутрішнім вмістом селезінки чоловіка, 39 років, на 3 добу після травми. В-режим



Рис. 10. Рідинне утворення з нечіткими контурами селезінки чоловіка, 39 років, на 4 добу після травми. Режим кольорового доплерівського картування

Після 7 доби з моменту травми гематоми у розмірах не збільшувались. Вони візуалізувались у вигляді поодиноких або множинних анехогенних утворень овальної форми з чіткими рівними контурами, однорідної або неоднорідної структури, але зі стабільною внутрішньою структурою. В 4 % спостережень з загальною кількістю постраждалих з ушкодженнями селезінки нами були виявлені розриви селезінки. При розчавленні селезінки (2 %) ми візуалізували відсутність нормальної структури селезінки, деформацію контурів і форми органу.

Висновки. Таким чином, в результаті проведених досліджень нами виявлена закономірна динаміка змін ультразвукових показників органів черевної порожнини (печінки, підшлункової залози, селезінки) у травмованих та загинув внаслідок заподіяних травм, що вказує на можливість розробки комплексу критеріїв для оцінки встановлення давності виникнення ушкоджень:

1. В ході проведення ультразвукового дослідження при наявності в анамнезі механічної травми звертати увагу на ехогенність паренхіматозних органів. Проводити контрольні ультразвукові дослідження в динаміці з метою виключення ускладнень ушкоджень (двоетапних розривів) у зв'язку з тим, що термін часу між першим етапом утворення підкапсульних гематом паренхіматозних органів та розривом гематоми, що накопичився, достатньо тривалий.

2. Головними ультразвуковими ознаками ушкодження печінки слід вважати розриви паренхіми з утворенням внутрішньо-паренхіматозних або підкапсульних гематом, для яких характерними ультразвуковими критеріями є збільшення розмірів печінки (частіше внаслідок збільшення ушкодженої частки), неоднорідність структури, розмитість контурів та їх переривчастість, наяв-

ність гіпо- та анехогенних ділянок (гематом) на фоні непошкодженої паренхіми. Внутрішньо-паренхіматозні гематоми нами виявлені у 70 % спостережень, підкапсульні у 30 %.

3. Встановлено, що клінічна та ультразвукова діагностика у всіх випадках механічної травми з ушкодженням підшлункової залози є достатньо складною. Ізольовані ушкодження підшлункової залози нами спостерігалися в 18 % травмованих осіб, в інших випадках травма підшлункової залози була поєднана з ушкодженнями печінки та позапечінкових жовчних протоків, селезінки, кишечника. Характерними ультразвуковими критеріями ушкоджень підшлункової залози в першу добу є відсутність чітких контурів залози, їх переривчастість, збільшення розмірів залози, наявність гіпоехогенних ділянок різного розміру. У випадках повного розчавлення залози в її проекції визначається безструктурна маса з перипанкреотичною рідинною інфільтрацією, яка має вигляд гіпо- та анехогенних утворень з нечіткими контурами в проекції сальникової сумки. В подальшому у хворих прогресували явища деструктивного панкреатиту. У випадках розвитку неінфільтративного панкреонекрозу у пацієнтів спостерігали картину псевдокист підшлункової залози.

4. Виявлено, що при ультразвуковому дослідженні селезінки головними ознаками її ушкоджень є неоднорідність паренхіми та наявність анехогенної структури і вільної рідини в черевній порожнині. В 69 % випадків виявили нечіткість та нерівність контурів селезінки, а також збільшення її розмірів. Виявлена наступна динаміка змін: в першу добу має місце неоднорідна гіпоехогенна внутрішня структура гематом; наявність гіпоехогенних включень в паренхімі селезінки; в подальшому ультразвукова картина гематом ставала відносно стабільною, контури гематом більш чіткі, гематоми збільшувались у розмірах, їх внутрішня ехогенна структура могла бути як однорідною, так і неоднорідною; після 7 доби, з моменту травми, гематоми у розмірах не збільшувались.

Перспективи подальших досліджень. Своєчасне виявлення ушкоджень внутрішніх органів четвертої порожнини, особливо протягом перших годин з моменту травмування, значно поліпшує вибір методів діагностики та лікування пацієнтів та зменшує рівень летальності, тому проведення подальших досліджень в даній галузі є досить перспективним.

References:

1. Babkina O.P. Establishing the limitation period for damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space in injured and killed persons due to a combined injury / O.P. Babkina, OI

Gerasimenko, N.K. Kazimirko N.K. [etc.]. - Lugansk: SPD Reznikov VS, 2013. - 152 p.

2. Bilyakov A.M. Forensic medical substantiation of the duration of the course of a lethal mechanical trauma due to metabolic changes in the body in the early term of the antimeutral period: dissertation. ... for obtaining a scientific degree of doc. honey. Sciences: 14.01.25 / AM Bilyakov - Kyiv, 2014.-40c.

3. Boyko VV Postoperative intra-abdominal bleeding in patients with abdominal trauma / VV Boyko, AV Lelytsia G.E. Milovidova, AM Sotsky // Kharkiv Surgical School. - 2014. - No. 1. - P. 67-70.

4. Babkina O.P. Establishing the limitation period for damage to the abdominal cavity and retroperitoneal space in injured and killed persons due to a combined injury of ultrasound indexes / O.P. Babkin, OI Gerasimenko, N.K. Kazimirko N.K. [etc.]. - Lugansk: SPD Reznikov VS, 2013. - 138 p.

5. Dubrov S.O. Basic principles of intensive therapy of patients with polytrauma at an early stage. Ways of optimization / S.O. Dubrov // Science Rise. - 2015 - T.5, # 4. - P. 117-123.

УДК 616. 33+616.34]-001-092"408"

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ ПРИЧИНЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ ПО ДИНАМИКЕ ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Бабкина Е.П.¹, Ушко Я.А.², Шаломицкий В.Г.³, Золотаревский Р.С.⁴

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

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0003-3017-7766

³ Луганское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Северодонецк, Украина

⁴ Беловодская центральная районная больница

Резюме. В результате проведенных исследований выявлена закономерная динамика ультразвуковых показателей органов брюшной полости (печень, поджелудочная железа, селезенка) у травмированных и погибших от травм, что свидетельствует о возможности установления давности повреждений внутренних органов. Установлено, что клиническая и ультразвуковая диагностика во всех случаях механических травм с повреждением органов брюшной полости является достаточно сложной. При проведении ультразвукового исследования при наличии в анамнезе механической травмы необходимо обращать внимание на эхогенность паренхиматозных органов. Проводить контрольные ультразвуковые исследования в динамике с целью исключения осложнений повреждения (двухэтапных разрывов) в связи с тем, что период между первым этапом образования подкапсульных гематом паренхиматозных органов и разрывами, которые образовались, достаточно длительный.

Ключевые слова: травма, давность, печень, поджелудочная железа, селезенка, ультразвуковые показатели.

УДК 616. 33+616.34]-001-092"408"

DETERMINATION OF TIME OF INFLICTION OF MECHANICAL TRAUMA AFTER THE DYNAMICS OF CHANGES OF ULTRASONIC INDEXES OF ORGANS OF ABDOMINAL REGION

O.P. Babkina ¹, I.A. Ushko ², V.H. Shalomytskiy ³, R.S. Zolotarevskiy ⁴

¹ Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine, ORCID ID:0000-0001-8120-6526

² Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3017-7766

³ Luhansk regional bureau of forensic medicine, Severodonetsk, Ukraine

⁴ Belovodsk Central District Hospital

Abstract. Expedient and reliable as for establishment of remoteness of origin of damages there is a method of ultrasonic diagnostics at a mechanical trauma. At suspicion on injuring of internal organs of abdominal region during realization of ultrasonic researches, estimate a presence, localization and amount of free liquid in an abdominal region. A presence or absence of damages of the close located organs and fabrics determines the absence of free liquid in the abdominal region that minimizes authenticity of breaks of organs and their vascular-secretory vehicle. The aim of this work was to study the dynamics of changes of ultrasonic indexes of organs of abdominal region (liver, pancreas, spleen) at the various types of mechanical traumas depending on the remoteness of infliction of damages.

Material and methods. Ultrasound diagnosis is to detect pathological changes in organs and tissues performed using ultrasound frequency from 0.5 to 1.5 million vehicles fluctuations on Sonoace 8000 (South Korea), and Sonosite Titan (USA). Examination of the abdomen and retroperitoneal area are conducted for admission for medical schools in 86 of injured, as well as the dynamics of 1, 2, 3, 5, 7 days after the injury.

Results and discussion. Because of undertaken studies, we induced the appropriate dynamics of changes of ultrasonic indexes of organs of abdominal region (liver, spleen, and pancreas). Because of caused traumas, that specifies on possibility of development of complex of criteria for the estimation of establishment of remoteness of origin of damages of internal organs. It is a set of clinical and ultrasonic diagnostics in all cases of mechanical traumas with the damage of organs of abdominal region is difficult. During realization of ultrasonic research at presence of anamnesis of mechanical trauma important to pay attention to echoicity of organs. To conduct control ultrasonic researches in dynamics with the aim of exception of complications of damages (two-stage breaks) is connection of a term of time. Between the first stage of formation of subcapsule hematomas of organs and break of hematoma that accumulated, protracted enough. It follows to consider the breaks of parenchyma in the main ultrasonic signs of damage of liver with formation of intraparenchymatous or subcapsule haematomas. For that characteristic ultrasonic criteria is a jumboizing of liver (more often as a result of increase of the damaged part), heterogeneity of structure, washed out of contours and them cut out, presence hypo- and unechogenic areas (haemato-

mas), on a background an uncrippled parenchyma. Intraparenchymatous haematomas are educed by us in 70 % supervisions, a subcapsule it is a set of 30 %, that clinical and ultrasonic diagnostics in all cases of mechanical trauma with the damage of pancreas is difficult enough. We observed the isolated damages of pancreas in 18 % trauma persons, in other cases the trauma of pancreas was connected with the damages of liver and extrahepatic bilious channels, spleen, to the bowels. The characteristic ultrasonic criteria of damages of pancreas in the first twenty-four hours is absence of clear contours of gland, them discontinuity, jumboizing of gland, presence of hypo-echogenic areas of different size. In these cases of the complete squashing of gland in her projection anhistous mass is determined from peripancreatic by liquid infiltration that looks like hypo- and unechogenic formations with unclear contours in the projection of stuffing-box bag. In future, the phenomena of destructive pancreatitis made progress for patients. In the cases of development of uninfiltration pancreatonecrosis for patients looked after the picture of pancreatic pseudocysts. It is educed that at ultrasonic research of spleen the main signs of her damages are heterogeneity of parenchyma and presence of unechogenic structure

and free liquid in an abdominal region. In 69% cases educed an unclearness and inequality of contours of spleen, and also increase of it sizes. Educated next dynamics of changes: in the first twenty-four hours takes place heterogeneous hypoechogenic underlying structure of hematomas; a presence of the hypoechogenic pluggings is in the parenchyma of spleen; in future the ultrasonic picture of haematomas became relatively stable, the contours of haematomas are more clear, haematomas increased in sizes, them an underlying echogenic structure could be both homogeneous and heterogeneous. After twenty-four hours, from the moment of trauma, hematomas did not increase in sizes.

Keywords: trauma, remoteness, liver, pancreas, spleen, ultrasonic indexes.

Стаття надійшла до редакції 08.08.2018 р

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЛОКАЛІЗАЦІЙ ПОЛІПОЗНИХ УРАЖЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Варивода О.Ю.¹, Гутор Т.Г.², Поспішіль Ю.О.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії та судової медицини

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації і управління охороною здоров'я ФПДО, м. Львів, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6390-7791, ORCID ID: 0000-0002-3754-578X, ORCID ID: 0000-0003-4771-963X, e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Резюме. У роботі проводився аналіз консультаційних заключень результатів патологоанатомічних досліджень поліпозних уражень товстої кишки кафедри патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ імені Данила Галицького за період 2005-2016 роки. Встановлено, що найбільш розповсюдженою локалізацією поліпозних уражень були пряма та сигмовидна кишка. Достовірно встановлено ($p < 0,01$) більшу частку поліпозних уражень у чоловіків, ніж серед жінок. У чоловіків перше місце за частотою уражень посідає пряма кишка, у жінок – сигмовидна ободова кишка. Переважна більшість (3/4) одночасних уражень двох ділянок товстої кишки спостерігалась у чоловіків. Найпоширенішими ураженнями були асоціації із сигмовидною кишкою: сигмовидна + висхідна ($32,14 \pm 8,83$ % від усіх поєднань), сигмовидна + пряма ($21,43 \pm 7,75$ %), сигмовидна + низхідна ($14,29 \pm 6,61$ %).

Ключові слова: поліпозні ураження, товста кишка, патологоанатомічні дослідження.

Вступ. Захворювання товстої кишки і надалі залишаються актуальною проблемою ХХІ століття. Клінічні прояви захворювань товстої кишки різноманітні і не завжди досить чітко виражені. Більшість із них має період прихованого (безсимптомного) перебігу, після якого з'являються слабкі ознаки захворювання, які не беруться до уваги хворим і найчастіше характеризуються «кишковим дискомфортом», в той час як в кишці вже є наявні патоморфологічні зміни, про що свідчить ряд публікацій [2, 4, 7]. Найбільш поширеними ураженнями товстої кишки є поліпозні ураження (поліпи товстої кишки – ПТК), до яких належать всі процеси, що супроводжуються випинанням слизової оболонки в просвіт кишки [1, 3, 6]. Частина з них належить до облігатних передракових новоутворень, які при несвочасній діагностиці та неадекватному лікуванні можуть перейти у колоректальний рак [1, 4]. Сучасні методи ранньої діагностики дозволяють запобігти розвитку колоректального раку у 95 %

випадків. За даними різних авторів, у практично здорових людей ПТК виявляють в 3,5 % випадків, у проктологічних пацієнтів – у 10,4 % випадків. За даними аутопсій ПТК діагностують у близько 30 % людей, померлих від різних причин [5, 6, 7].

Обґрунтування дослідження. Результати даного дослідження є перспективними в плані практичного застосування, вони можуть служити базисом для діагностики і прогнозування виникнення поліпозних уражень у майбутньому.

Мета. Провести аналіз консультаційних заключень кафедри патологічної анатомії та судової медицини, встановити статевий розподіл поліпозного ураження товстої кишки, визначити морфологічні домінуючі ураження та розподіл за нозологічними одиницями.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз консультаційних заключень результатів патологоанатомічних досліджень поліпозних уражень товстої кишки 760 пацієнтів, які проводились на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького у 2005 - 2016 роках.

Для морфологічного дослідження використовувались фрагменти поліпів товстої кишки. З кожного фрагменту виготовлялись парафінові блоки, проводилось гістологічне фарбування гематоксилін-еозином.

Результати дослідження та обговорення результатів. У середньому, на одного пацієнта припадало 1,086 уражених ділянок товстої кишки, що складало разом 825 уражень серед 760 пацієнтів. Встановлено достовірно ($p < 0,01$) більшу поширеність даної патології серед чоловіків: $56,45 \pm 1,80$ % ($n=429$), ніж у жінок – $43,55 \pm 1,80$ % ($n=331$).

Найбільш розповсюдженою локалізацією поліпозних уражень були пряма ($32,48 \pm 1,63$ %, $n=268$) та сигмоподібна ободова кишка ($31,64 \pm 1,62$ %, $n=261$), що в сумі становить більше половини всіх локалізацій – 64,12% випадків (табл.1).

Таблиця 1

Розподіл поліпозних уражень за локалізацією серед чоловіків та жінок за 2005-2016 роки

Локалізація	Всього		Чол.		Жін.	
	абс. дані	P±m, %	абс. дані	P±m, %	абс. дані	P±m, %
Сліпа	38	$4,61 \pm 0,73$	18	$2,18 \pm 0,51$	20	$2,42 \pm 0,54$
висхідна ободова	65	$7,88 \pm 0,94$	36	$4,36 \pm 0,71$	29	$3,52 \pm 0,64$
печінковий згин	11	$1,33 \pm 0,40$	5	$0,61 \pm 0,27$	6	$0,73 \pm 0,30$
поперечно-ободова	75	$9,09 \pm 1,00$	40	$4,85 \pm 0,75$	35	$4,24 \pm 0,70$
селезінковий згин	4	$0,48 \pm 0,24$	0	0,00	4	$0,48 \pm 0,24$
низхідна ободова	33	$4,00 \pm 0,68$	18	$2,18 \pm 0,51$	15	$1,82 \pm 0,47$
сигмоподібна ободова	261	$31,64 \pm 1,62$	146	$17,70 \pm 1,33$	115	$13,94 \pm 1,21^*$
ректо-сигмоїдне з'єднання	44	$5,33 \pm 0,78$	23	$2,79 \pm 0,57$	21	$2,55 \pm 0,55$
Пряма	268	$32,48 \pm 1,63$	156	$18,91 \pm 1,36$	112	$13,58 \pm 1,19^*$
Відхідник	26	$3,15 \pm 0,61$	14	$1,70 \pm 0,45$	12	$1,45 \pm 0,42$
Разом	825	100,00	456	$55,27 \pm 1,73$	369	$44,73 \pm 1,73^*$

Примітка: * $p < 0,05$ різниці поміж показниками у чоловіків та жінок відповідних груп

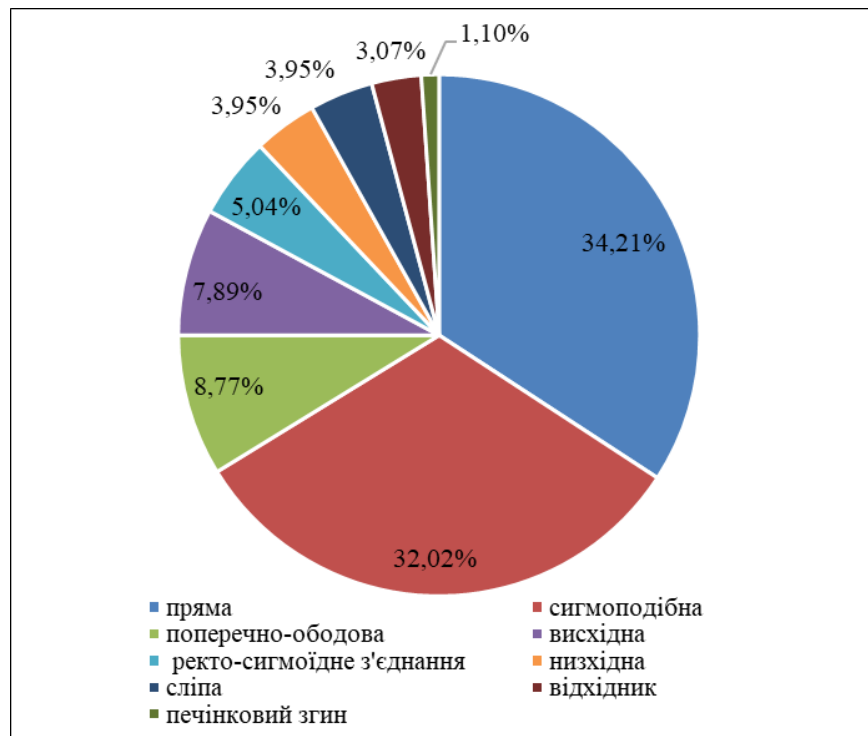


Рис. 1. Структура розподілу поліпозних уражень поміж різними відділами товстої кишки у чоловіків (%)

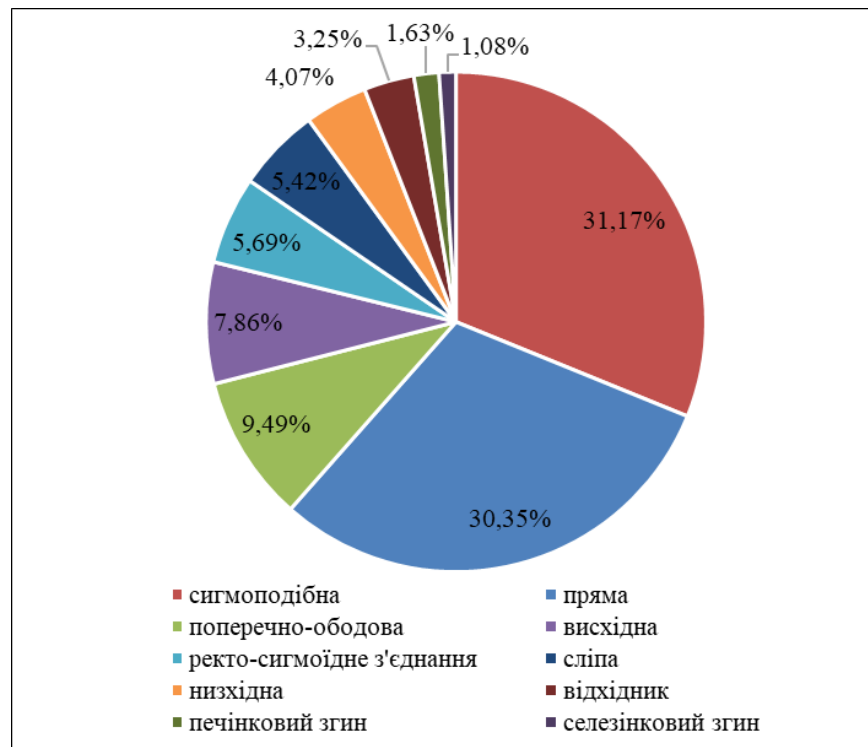


Рис. 2. Структура розподілу поліпозних уражень поміж різними відділами товстої кишки у жінок (%)

Частка кожної з решти локалізацій поліпозних уражень прямої кишки була у межах максимально від $9,09 \pm 1,00$ % ($n=75$, поперечно-ободова кишка) до мінімально $0,48 \pm 0,24$ % ($n=4$, ураження селезінкового згину), причому остання патологія зустрічалась лише у жінок.

Більшість уражень діагностувались частіше у чоловіків, ніж у жінок, окрім ураження сліпої кишки: $2,42 \pm 0,54$ % у жінок проти $2,18 \pm 0,51$ % у чоловіків, печінкового згину – $0,73 \pm 0,30$ % у жінок проти $0,61 \pm 0,27$ % у чоловіків та, як вказувалось вище, селезінкового згину, ураження якого у чоловіків були відсутні. Проводячи

розрахунок питомої ваги локалізацій уражень у чоловіків та жінок в цілому серед всіх 825 випадків поліпозних патологій встановлено достовірну різницю ($p < 0,05$) переважання показників ураження сигмоподібної ободової та прямої кишки у чоловіків порівняно із жінками.

Структура локалізацій поліпозних уражень у чоловіків та жінок була однаковою, окрім найпоширеніших локалізацій (рис. 1, 2). Так, у чоловіків перше місце за частотою уражень посідає пряма кишка – $34,21 \pm 2,22$ %, а у жінок – сигмоподібна ободова: $31,17 \pm 2,41$ %.

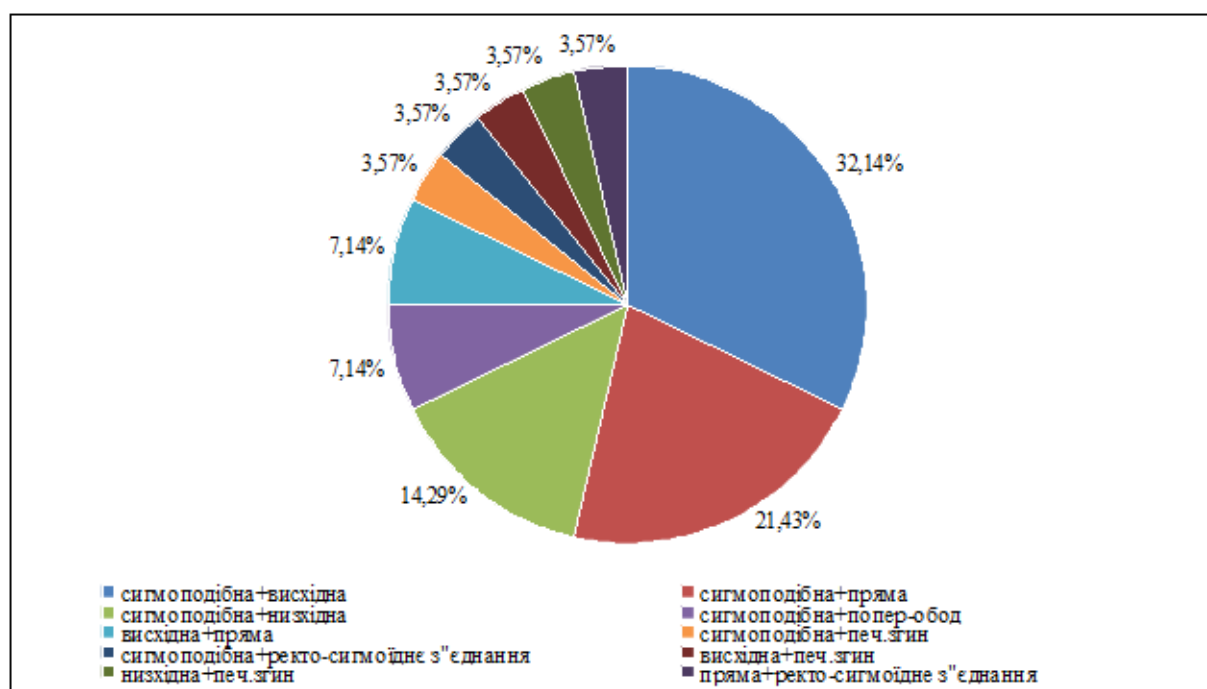


Рис. 3. Структура розподілу поліпозних уражень двох локалізацій товстої кишки за 2005-2016 роки (%)

Відповідно другі місця – навпаки: у чоловіків – сигмоподібна ободова, а у жінок – пряма. Решта позицій – без суттєвої різниці ($p>0,05$).

У більшості пацієнтів були поліпозні ураження одного відділу товстої кишки – $95,26\pm 1,29\%$ ($n=724$). У 28 пацієнтів ($3,68\pm 0,68\%$) зустрічались ураження двох відділів товстої кишки, у 5 пацієнтів ($0,66\pm 0,29\%$) – трьох відділів та у 3 пацієнтів (жінок) ($0,39\pm 0,23\%$) були уражені усі відділи товстої кишки.

Переважає більшість одночасних уражень двох ділянок товстої кишки спостерігалась у чоловіків – $75,00\pm 8,18\%$ проти $25,00\pm 8,18\%$ у жінок.

Найпоширенішими ураженнями двох ділянок поліпозних уражень були асоціації із сигмоподібною ободовою кишкою: сигмоподібна + висхідна ободові ($32,14\pm 8,83\%$ від усіх асоціацій), сигмоподібна ободова + пряма ($21,43\pm 7,75\%$), сигмоподібна + низхідна ободові ($14,29\pm 6,61\%$) (рис. 3). Частка кожного з решти асоціацій у структурі уражень товстої кишки була менше 10 %. І у чоловіків, і у жінок найбільш поширеною була асоціація ураження сигмоподібною та висхідною ободовою кишки – $28,57\pm 9,86\%$ та $42,86\pm 18,70\%$ відповідно.

Із 5 пацієнтів, які мали поліпозні ураження одночасно трьох ділянок товстої кишки, були 4 чоловіки та одна жінка. Всі асоціації зустрічались по одному разу: у чоловіків – ураження сигмоподібною + поперечно-ободовою + низхідною ободовою (22 роки), сигмоподібною + поперечно-ободовою + висхідною (67 років), низхідною + печінкового згину + висхідною (79 років), низхідною + печінкового згину + поперечно-ободовою (54 роки); у жінок – ураження висхідною + поперечно-ободовою + низхідною ободовою (57 років).

Висновки: 1. Встановлено достовірно ($p<0,01$) більшу поширеність поліпозних уражень серед чоловіків, ніж серед жінок.

2. Найбільш розповсюдженою локалізацією поліпозних уражень були пряма та сигмоподібна ободова кишка.

3. Найпоширенішими ураженнями двох ділянок поліпозних уражень були асоціації із сигмоподібною ободовою кишкою: сигмоподібна + висхідна ободові ($32,14\pm 8,83\%$ від усіх асоціацій), сигмоподібна ободова

+ пряма ($21,43\pm 7,75\%$), сигмоподібна+нижхідна ободові ($14,29\pm 6,61\%$).

References:

1. Militsa N.N., Maslov A.I., Trashkova N.S., Militsa K.N., Efektyvnist' diahnostichnoy i operativnoy kolonoskopiyi u vybori metodu likuvannya utvoren' товстої кишки. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2016; № 1, Ч. 2 (Т. 20): 292-295.
2. Nykyshaev V.Y., Patyy A.R., Tumak Y.N., Kolyada Y.A., Endoskopicheskaya dyahnostyka ranneho kolorektal'noho raka. Ukrayins'kyy zhurnal maloinvazivnoy ta endoskopichnoy khirurhiy. 2012; № 16.: 35-55.
3. Guidelines for Colonoscopy Surveillance after Cancer Resection: A Consensus Update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. CA Cancer J. Clin. 2006; Vol. 56: 160-167.
4. Lambert R., Tanaka S. Laterally spreading tumors in the colon and rectum. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012; № 24 (10):1123-1134.
5. Kudo S., Lambert R., Allen J. Non-polypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. Gastrointest Endosc. 2008; № 64 (4 Suppl): 3-47.
6. Practice Guidelines colorectal cancer screening. World Gastroenterology Organisation, 2008.

УДК 616.345-006.5-031.2-091

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛОКАЛИЗАЦИЙ ПОЛИПОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Варивода Е. Ю.¹, Гутор Т. Г.², Поспишил Ю.О.¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра патологической анатомии и судебной медицины

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра организа-

ции и управления здравоохранением ФПДО,
г. Львов, Украина, ORCID ID: 0000-0001-6390-7791,
ORCID ID: 0000-0002-3754-578X, ORCID ID: 0000-
0003-4771-963X, e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Резюме. В работе проводился анализ консультационных заключений результатов патологоанатомических исследований полипозных поражений толстой кишки кафедры патологической анатомии и судебной медицины ЛНМУ имени Даниила Галицкого за период 2005-2016 годы. Установлено, что наиболее распространенной локализацией полипозных поражений были прямая и сигмовидная кишка. Установлено достоверно ($p < 0,01$) большую долю полипозных поражений у мужчин, чем среди женщин. У мужчин первое место по частоте поражений занимает прямая кишка, у женщин – сигмовидная ободочная кишка. Подавляющее большинство (3/4) одновременных поражений двух участков толстой кишки наблюдалась у мужчин. Наиболее распространенными поражениями были ассоциации с сигмовидной кишкой: сигмовидная + восходящая ($32,14 \pm 8,83\%$ от всех сочетаний), сигмовидная + прямая ($21,43 \pm 7,75\%$), сигмовидная + нисходящая ($14,29 \pm 6,61\%$).

Ключевые слова: полипозные поражения, толстая кишка, патологоанатомические исследования.

UDC 616.345-006.5-031.2-091

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF COLON POLYPS LOCALIZATION BASED ON THE RESULTS OF PATHOLOGOANATOMIC INVESTIGATIONS

O.Yu. Varivoda ¹, T.G. Gutor ², Y.O. Popyshil ¹

¹ Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine

² Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Department of organization and management of health protection FPDO, Lviv, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0001-6390-7791, ORCID ID: 0000-
0002-3754-578X, ORCID ID: 0000-0003-4771-963X,
e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Abstract. The analysis of the conclusions of the results of pathoanatomical researches of polyposis lesions of the colon in the department of pathological anatomy and forensic medicine of the LNMU named after Danylo Halytsky during the period of 2005-2016 was conducted. It was established that the most common localization of polyposis lesions was rectum and sigmoid colon. There is a significant ($p < 0.01$) higher proportion of polyposis lesions in men than in women.

In men, the rectum occupies the first place in the frequency of lesions, and the sigmoid colon in women. The overwhelming majority (3/4) of simultaneous lesions of two sections of the large intestine were observed in men. The most common lesions were associations with the sigmoid colon: sigmoid + ascending ($32.14 \pm 8.83\%$ of all combinations), sigmoid + rectum ($21.43 \pm 7.75\%$), sigmoid + descending ($14.29 \pm 6.61\%$).

Aim. To study pathomorphological version of localizations of polyposis lesions of the large intestine to establish sexual distribution and morphological dominant lesions.

Materials and methods. A retrospective analysis of the consultation conclusions of the pathoanatomical researches with polyposis lesions of the colon of 760 patients, conducted at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University in 2005 - 2016 years.

For morphological study, fragments of polyps of the colon were used. Paraffin blocks were made from each fragment, histological staining with hematoxylin-eosin was performed.

Results. In the study of morphological changes, the most widespread localization of the polyposis lesions of the colon and the distribution by sexual sing are established.

Conclusions.

1. There is a significant ($p < 0.01$) higher prevalence of polyposis lesions among men than women.

2. the most widespread localization of polyposis lesions was direct and sigmoid colon.

3. The overwhelming majority (3/4) of simultaneous lesions of two sections of the large intestine were observed in men. The most common lesions were associations with the sigmoid colon: sigma + ascending ($32.14 \pm 8.83\%$ of all combinations), sigma + rectum ($21.43 \pm 7.75\%$), sigma + descending ($14.29 \pm 6.61\%$).

Keywords: polyposis lesions, colon, pathoanatomical research.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2018 р

СТАН ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА АНДРОГЕННИМ ДЕФІЦИТОМ

Візір В.А., Приходько І.Б., Насоненко О.В.

Запорізький державний медичний університет, кафедра внутрішніх хвороб 2, м. Запоріжжя, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-5486-2963, ORCID ID: 0000-0002-5793-3624, ORCID ID: 0000-0003-0439-6279
e-mail: avnasonenko@gmail.com

Резюме. Вивчення питань статевго диморфізму у становленні та прогресуванні серцево-судинних захворювань залишається актуальним. Ролі андрогенів як потенційних медіаторів кардіоваскулярного ризику приділяється особлива увага багатьох дослідників. Метою даного дослідження було вивчення особливостей діастолічної функції ЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою в залежності від рівня загального (ЗТ) та вільного тестостерону (ВТ). У дослідження були включені 38 пацієнтів із встановленим діагнозом гіпертонічної хвороби та 16 практично здорових чоловіків, що склали контрольну групу. Всім учасникам дослідження було проведено фізикальне обстеження, трансторакальна ехокардіографія, оцінка сироваткової концентрації загального та вільного тестостерону методом імуноферментного аналізу. За результатами обстеження 16 чоловіків із зниженим рівнем ЗТ увійшли до 1 групи, а 22 пацієнти із гіпертонічною хворобою з нормальним рівнем ЗТ без виражених клінічних ознак дефіциту андрогенів сформували групу 2. Стосовно показників систолічної функції ЛШ статистично значущих відмінностей між пацієнтами обох груп виявлено не було. За даними доплерографічного обстеження, чоловіки з нижчим рівнем ЗТ мали значно нижчу середню швидкість E' і вище середнє значення E/E' . Частка пацієнтів з коефіцієнтом E/E' більше 15 у 1 групі була більшою, ніж у 2 групі (19,7 % проти 4,5 %), суттєве підвищення E/E' частіше спостерігалось при рівні ВТ менше 7 пг/мл. Статистично значущі кореляції виявлені між рівнем ВТ та E' септ ($R=0,62$, $p < 0,001$), а також співвідношенням E/E' ($R=-0,54$, $p < 0,001$).

Висновки. Ступінь порушення діастолічної функції ЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою корелює із концентрацією ВТ та меншою мірою із рівнем ЗТ.

Ключові слова: тестостерон, гіпертензія, лівий шлуночок, діастолічна дисфункція.

Вступ. Гіпертонічна хвороба за наявності коморбідних станів залишається серйозною терапевтичною проблемою, сприяючи розвитку артеріальної жорсткості та погіршенню функції лівого шлуночка (ЛШ), що призводить до збільшення ризику розвитку серцевої недостатності зі збереженою або зниженою фракцією викиду, інфаркту міокарда, інсульту [1]. Статевий диморфізм, за даними численних досліджень, відзначається стосовно гемодинаміки, геометрії лівого шлуночка та його діастолічної функції [2]. Інтерес дослідників останнім часом зосереджено на ролі андрогенів в якості потенційних медіаторів серцево-судинного ризику у чоловіків.

Обґрунтування дослідження. У багатьох дослідженнях продемонстрований вагомий внесок порушення діастолічної функції ЛШ у підвищенні серцево-судинної смертності та захворюваності, навіть за збереженої систолічної функції [3]. Рання діагностика субклінічної дисфункції ЛШ полегшує можливість застосування превентивних заходів для відтермінування неминучого старту серцево-судинного континууму [4]. Хронічна серцева недостатність (ХСН) - складний синдром, у

розвитку якого беруть участь численні патофізіологічні механізми. Крім нейрогуморальної активації, ХСН також характеризується порушеннями обміну речовин, включаючи дефіцит тестостерону, резистентність до інсуліну та метаболічний зсув, що сприяє катаболізму. За даними Kloner та співавт., тестостерон, знижуючи периферичний судинний опір, може збільшити серцевий викид і знизити кінцевий діастолічний тиск ЛШ [5]. У літературі описаний зв'язок ендogenous тестостерону з розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ), але ехокардіографічні параметри ДД ЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту на сьогодні залишаються остаточно не визначеними.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей діастолічної функції ЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою в залежності від рівня загального та вільного тестостерону.

Матеріали і методи. Досліджувана популяція складалася з пацієнтів чоловічої статі, які були госпіталізовані до кардіологічного відділення з діагнозом гіпертонічної хвороби II стадії. В цілому 54 особи були включені у дослідження, в тому числі 16 практично здорових чоловіків, співставних за віком та індексом маси тіла (ІМТ), що склали контрольну групу. Особи з анамнезом ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності NYHA III-IV, кардіоміопатії, аномалії клапанів, первинного гіпогонадизму, цукрового діабету, ІМТ ≥ 30 кг/м² не підлягали включенню до дослідження. Письмова інформована згода була отримана від усіх учасників. Дослідження проведене з дотриманням основних положень Гельсінської декларації.

Усім учасникам дослідження було проведено фізикальне обстеження, трансторакальна ехокардіографія, оцінка сироваткової концентрації загального та вільного тестостерону методом імуноферментного аналізу. Зразки венозної крові збирали з 7:00 до 11:00 ранку натщесерце. Граничним значенням загального тестостерону для визначення андрогенного дефіциту вважається концентрація 9,2 нмоль/л (2,65 нг/мл) [6, 7].

Ехокардіографічне обстеження (MyLab50, ESAOTE, Італія) проведене всім учасникам дослідження. Об'єми ЛШ, виміряні з апікальної чотирих- і двокамерної позиції, були унормовані на площу поверхні тіла (BSA) [8]. Значення кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ 74 мл/м² та кінцево-систолічного об'єму (КСО) ЛШ 31 мл/м² використовували в якості верхньої межі відповідного нормального діапазону. Діастолічна функція ЛШ визначалась за швидкісними показниками його наповнення за допомогою доплерокардіографії. Вимірювалися показники трансмітрального діастолічного кровоплину - піки E і A , їх співвідношення (E/A) та час сповільнення раннього піку наповнення (DecT). Оцінювались також за даними імпульсного тканинного доплера (ТД) швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця в септальному та латеральному сегментах і її середнє значення. Для визначення тиску наповнення ЛШ

використовувалося співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення Е до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця Е' (індекс Е/Е'). За нормальний показник Е' вважалося середнє значення ± 2 стандартних відхилення для даної вікової групи [9, 10].

Статистична обробка результатів. Дані представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення, у випадку ненормального розподілу - медіани і межквартильного інтервалу. Результати відмінностей між групами були протестовані за допомогою непараметричного U-тесту Манна-Уїтні, а зв'язок між змінними оцінювався методами графічного аналізу. Статистична значимість була встановлена на рівні $p < 0,05$. Для аналізу кореляцій між показниками використовували парний коефіцієнт кореляції Пірсона. Результати оброблялись з використанням пакетів програм Statistica 6.0 (ліцензія № AXXR712D833214FAN5) та Microsoft Excel 2016.

Результати дослідження. За результатами обстеження 4 пацієнти з рівнем тестостерону, нижчим за нижню межу норми, та 12 чоловіків із симптомами андрогенного дефіциту, чий рівень загального тестостерону знаходився у межах 1 квартилю (менше 2,85 нг/мл) увійшли до 1 групи, а 22 пацієнти із гіпертонічною хворобою з нормальним рівнем ЗТ без виражених клінічних ознак дефіциту андрогенів сформували групу 2. Хворі істотно не відрізнялися за своїм віком, індексом маси тіла (ІМТ), частотою серцевих скорочень та статусом тютюнопаління.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених учасників дослідження

Показники	Група 1 (пацієнти з ГХ та АД) (n = 16)	Група 2 (пацієнти з ГХ без АД) (n = 22)	Контроль- на група (n = 16)
Вік (років)	56,8 $\pm$ 7,3	53,5 $\pm$ 8,2	52,9 $\pm$ 8,9
ІМТ (кг/м ²)	28,2 [25,9; 29,3]	27,3 [24,8; 28,7]	26,4 [23,4; 28,9]
Систолічний АТ (мм рт.ст.)	148 [142; 154]*	144 [140; 152]*	122 [118; 132]
Діастолічний АТ (мм рт.ст.)	97 [87; 103]*	94 [86; 101]*	82 [72; 85]
ЧСС, уд/хв	77 [64; 78]	74 [66; 76]	72 [62; 75]
Статус тютюнопаління (% курців)	6 (37,5 %)	8 (36,4 %)	3 (18,8 %)
Рівень загального тестостерону, нг/мл	3,0 [2,8; 3,4]**	4,0 [3,6; 7,6]*	6,6 [4,5; 9,3]
Рівень вільного тестостерону, пг/мл	7,2 [6,1; 7,6]**	8,1 [7,4; 8,6]	8,1 [7,6; 8,6]

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою, # - $p < 0,05$ у порівнянні з 2 групою

Результати ехокардіографічних вимірів у пацієнтів усіх трьох груп наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Ехокардіографічні параметри обстежених учасників дослідження

	Група 1 (пацієнти з ГХ та АД) (n = 16)	Група 2 (пацієнти з ГХ без АД) (n = 22)	Контроль- на група (n = 16)
Е, м/с	0,65 [0,49; 0,77]**	0,91 [0,82; 0,97]	0,89 [0,88; 0,94]
А, м/с	0,77 [0,60; 0,88]	0,64 [0,62; 0,74]	0,74 [0,71; 0,86]
Е/А	0,94 [0,64; 1,11]*	1,16 [1,12; 1,33]	1,30 [1,08; 1,32]
Е' септ, м/с	0,06 [0,05; 0,07]**	0,08 [0,07; 0,12]*	0,10 [0,09; 0,12]
Е' сер, м/с	0,07 [0,05; 0,08]**	0,10 [0,08; 0,13]	0,11 [0,09; 0,13]
Е/Е'	9,83 [6,12; 13,28]**	8,03 [6,41; 10,47]*	6,60 [5,07; 7,88]
DecT, мс	219 [194; 227]*	195 [192; 217]	173 [151; 195]
IVRT, мс	108 [98; 109]*	93 [89; 98]	89 [85; 92]
ФВ, %	63 [54; 66]	65 [56; 66]	66 [60; 68]
ІММЛШ, г/м ²	124 [108; 149]*	126 [106; 156]*	89 [72; 99]

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою, # - $p < 0,05$ у порівнянні з 2 групою

При порівнянні показників структурно-функціональної перебудови серця статистично значущих відмінностей стосовно показників систолічної функції ЛШ між пацієнтами обох груп виявлено не було. Значення ІММЛШ у 1 та 2 групі суттєво не відрізнялися між собою. За даними доплерографічного обстеження, чоловіки з нижчим рівнем загального тестостерону мали значно нижчу середню швидкість Е' (0,07 м/с проти 0,10 м/с у 2 групі ($p < 0,05$) та 0,11 м/с у контрольній групі ($p < 0,01$) і вище середнє значення Е/Е' (9,83 проти 8,03 у 2 групі ($p < 0,05$) та 6,60 у контрольній групі, $p < 0,05$), причому вірогідно нижчими виявились септальна і середня швидкість мітрального кільця, тоді як латеральна суттєво не відрізнялась. Частка пацієнтів з коефіцієнтом Е/Е' більше 15 у 1 групі була більшою, ніж у 2 групі (19,7 % проти 4,5 %), суттєве підвищення Е/Е' частіше спостерігалось при рівні вільного тестостерону менше 7 пг/мл (рис. 1). Суттєві відмінності щодо інших параметрів діастолічної функції ЛШ між групами відсутні.

При проведенні кореляційного аналізу між отриманими показниками статистично значущі кореляції виявлені між рівнем вільного тестостерону та Е'септ (коефіцієнт кореляції Пірсона $R = 0,62$, $p < 0,001$), а також співвідношенням Е/Е' ($R = -0,54$, $p < 0,001$). Також виявле-

ний позитивний прямий зв'язок меншої сили між Е'септ та концентрацією загального тестостерону ($R=0,45$, $p=0,005$).

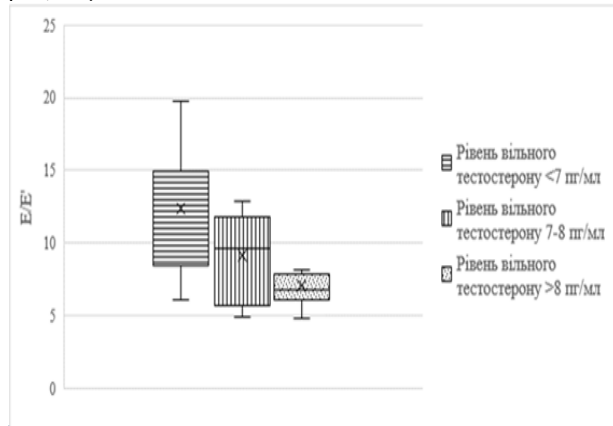


Рис. 1. Значення Е/Е' в залежності від рівня вільного тестостерону у обстежених пацієнтів

Обговорення результатів. Аналіз даних нашого дослідження демонструє погіршення параметрів діастолічної функції ЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності низького рівня загального та вільного тестостерону.

Тенденція до зниження рівня андрогенів спостерігалась у всіх пацієнтів із гіпертонічною хворобою, включених у дослідження, порівняно із їхніми однолітками з контрольної групи. За даними Wu та співавт., поширеність гіпоандрогенемії в сироватці літніх пацієнтів із ХСН є дуже високою, при цьому вміст загального та вільного тестостерону сироватки крові корелює з рівнем NT-pro-BNP, що вказує на взаємозв'язок між рівнем андрогенів та тяжкістю ХСН [11]. Кілька останніх досліджень пов'язують циркулюючий рівень тестостерону з ехокардіографічними параметрами ДД ЛШ. Так, у безсимптомних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу нижчий рівень вільного тестостерону (у межах нормального діапазону) пов'язують із ДД незалежно від інших факторів ризику серцево-судинних захворювань [12], при цьому низький рівень загального тестостерону асоціюється з підвищеним тиском наповнення лівого шлуночка і гіршими параметрами ДД [13]. Čulić і співавт. повідомили, що циркулюючі рівні загального тестостерону зворотно залежать від тяжкості ДД, але лише у пацієнтів без попереднього інфаркту міокарда [14]. У нашому дослідженні статистично значущі кореляційні зв'язки знайдені між параметрами ДД ЛШ та концентрацією вільного тестостерону, тоді як рівень загального тестостерону демонстрував зв'язок меншої сили. Хоча середнє значення співвідношення Е/А не відрізнялося між 1 та 2 групою, середнє співвідношення Е/Е', а також частота співвідношення Е/Е' більше 15 були значно вищими у пацієнтів 1 групи, порівняно з контрольною та 2 групою.

Незважаючи на те, що точний механізм, що пов'язує порушення діастолічної функції ЛШ з рівнем андрогенів у пацієнтів із гіпертонічною хворобою є остаточно не з'ясованим, можна стверджувати, що антифібротичний ефект тестостерону відіграє важливу роль у патогенезі ДД ЛШ. У нормальних серцях щурів тестостерон пригнічує міграцію та проліферацію серцевих фіброblastів, а також диференціювання міофіброblastів, індукованих трансформуючим фактором росту b1. Крім того, андрогени можуть мати протективне значення по відношенню до окислювального стресу [15].

Висновки. Ступінь порушення діастолічної функції ЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою корелює із концентрацією вільного тестостерону та меншою мірою із рівнем загального тестостерону. Подальші до-

слідження необхідні для визначення патогенетичних механізмів, що пояснюють продемонстровані взаємозв'язки.

References:

1. Franco, O., Peeters, A., Bonneux, L. and de Laet, C. (2005). Blood Pressure in Adulthood and Life Expectancy With Cardiovascular Disease in Men and Women: Life Course Analysis. *Hypertension*, 46(2), pp.280-286.
2. Scantlebury D, Borlaug B. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction?. *Current Opinion in Cardiology*. 2011;26(6):562-568.
3. Achong N, Wahi S, Marwick T. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart*. 2008;95(10):813-818.
4. von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia*. 2010;53(6):1033-1045.
5. Kloner R, Carson C, Dobs A, Kopecky S, Mohler E. Testosterone and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(5):545-557.
6. McBride J, Carson C, Coward R. Testosterone deficiency in the aging male. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;8(1):47-60.
7. Travison T, Vesper H, Orwoll E, Wu F, Kaufman J, Wang Y et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(4):1161-1173.
8. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016;17(4):412-412.
9. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314.
10. Kovalenko V, Sychov O, Dolzhenko M, Ivaniv Yu, Deiak S, Potashev S, Nosenko N. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Recommendations of Working Group of Functional Diagnostics of Association of Cardiologists of Ukraine and Ukrainian Association of Specialists in Echocardiography. Available from: <http://www.webcardio.org>
11. Wu H, Wang X, Wang J, Li J. Testosterone level and mortality in elderly men with systolic chronic heart failure. *Asian Journal of Andrology*. 2011;13(5):759-763.
12. Jin Q, Lou Y, Chen H, Li T, Bao X, Liu Q et al. Lower free testosterone level is correlated with left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic middle-aged men with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Clinical Practice*. 2014;68(12):1454-1461.
13. Tinetti M, Gysel M, Farias J, Ferrer M, Lombardero M, Baranchuk A. Left ventricular filling pressure in male patients with type 2 diabetes and normal versus low total testosterone levels. *Cardiology Journal*. 2015;22(2):206-211.
14. Čulić V, Bušić Ž. Testosterone may influence left ventricular diastolic function depending on previous myocardial infarction and smoking. *International Journal of Cardiology*. 2015;186:67-71.
15. Čulić V. Androgens in cardiac fibrosis and other cardiovascular mechanisms. *International Journal of Cardiology*. 2015;179:190-192.

УДК 616.124.2-009:616.12-008.331.1-06:616.69-008.64]-055.1

СОСТОЯНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АНДРОГЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ

Визир В.А., Приходько И.Б., Насоненко А.В.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней 2, г. Запорожье, Украина, ORCID ID: 0000-0002-5486-2963, ORCID ID: 0000-0002-5793-3624, ORCID ID: 0000-0003-0439-6279, e-mail: avnasonenko@gmail.com

Резюме. Изучение вопросов полового диморфизма в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний остается актуальным. Роли андрогенов как потенциальных медиаторов кардиоваскулярного риска уделяется особое внимание многих исследователей. Целью данного исследования было изучение особенностей диастолической функции ЛЖ у мужчин с гипертонической болезнью в зависимости от уровня общего (ОТ) и свободного тестостерона (СТ). В исследование были включены 38 пациентов с установленным диагнозом гипертонической болезни и 16 практически здоровых мужчин, которые вошли в контрольную группу. Всем участникам исследования было проведено физикальное обследование, трансторакальная эхокардиография, оценка сывороточной концентрации ОТ и СТ методом иммуноферментного анализа. По результатам обследования 16 мужчин со сниженным уровнем ОТ вошли в 1 группу, а 22 пациента с гипертонической болезнью с нормальным уровнем ОТ без выраженных клинических признаков дефицита андрогенов сформировали группу 2. Относительно показателей систолической функции ЛЖ статистически значимых различий между пациентами обеих групп выявлено не было. По данным доплерографического обследования, у мужчин с низким уровнем СТ средняя скорость E' была значительно ниже, а среднее значение E/E' - выше. Доля пациентов с коэффициентом E/E' более 15 в 1 группе была выше, чем во 2 группе (19,7% против 4,5%), существенное повышение E/E' чаще наблюдалось при уровне СТ менее 7 пг/мл. Статистически значимые корреляции обнаружены между уровнем СТ и E' септ ($R = 0,62$, $p < 0,001$), а также соотношением E/E' ($R = -0,54$, $p < 0,001$).

Выводы. Степень нарушения диастолической функции ЛЖ у мужчин с гипертонической болезнью коррелирует с концентрацией СТ и в меньшей степени с уровнем ОТ.

Ключевые слова: тестостерон, артериальная гипертензия, левый желудочек, диастолическая дисфункция.

UDC 616.124.2-009:616.12-008.331.1-06:616.69-008.64]-055.1

STATUS OF DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE IN HYPERTENSIVE MEN WITH ANDROGEN DEFICIENCY

V.A. Vizir, I.B. Prihodko, O.V. Nasonenko

Zaporizhzhia State Medical University, Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-5486-2963, ORCID ID: 0000-0002-5793-3624, ORCID ID: 0000-0003-0439-6279 e-mail: avnasonenko@gmail.com

Abstract. The investigation of sexual dimorphism in the development and progression of cardiovascular diseases remains relevant. Close attention of many researchers is paying to the role of androgens as potential mediators of cardiovascular risk. The literature describes the association of endogenous testosterone with the development of left ventricular diastolic dysfunction (LV DD), but the echocardiographic parameters of LV DD in men with hypertension in the presence of androgen deficiency remain unclear. The aim of this study was to investigate the diastolic function of the left ventricle in hypertensive men depending on the level of total and free testosterone. The study included 38 patients with established diagnosis of hypertension and 16 healthy men as the control group. History of coronary heart disease, heart failure NYHA III-IV, cardiomyopathy, valve anomaly, primary hypogonadism, diabetes mellitus, BMI ≥ 30 kg/m² were considered as exclusion criteria. For all participants physical examination, evaluation of serum concentrations of total and free testosterone using immunoassay method, transthoracic echocardiography were performed. Diastolic function of LV was analyzed using the speed parameters of its filling. Indicators of transmitral diastolic blood flow were measured - peaks E and A, their ratio (E/A) and deceleration time. In addition, according to TDI, the velocity of the early diastolic motion of the mitral ring in the septal and lateral segments and its mean value were also estimated. To determine the pressure of LV filling, index E/E' was used. Based on the laboratory data, 16 men with a lower total testosterone level were included into 1st group, and 22 hypertensive patients with normal total testosterone level without clinical signs of androgen deficiency formed the second group. Patients did not differ significantly in their age, body mass index (BMI), heart rate, and tobacco smoking status. No statistically significant differences between the patients of both groups were revealed with respect to their LV systolic function. Using the analysis of TDI-derived data, the average E' was significantly lower (0.07 m/s vs. 0.10 m/s in 2nd group ($p < 0.05$) and 0.11 m/s in control sample ($p < 0.01$)), and the average E/E' value was higher in men with low free testosterone level (9.83 vs. 8.03 in group 2 ($p < 0.05$) and 6.60 in the control group, $p < 0.05$), along with the fact that the septal and mean velocity of the mitral ring was significantly lower, while the lateral one did not differ significantly. The proportion of patients with an E/E' ratio of more than 15 in the first group was higher than in the group 2 (19.7% vs. 4.5%). A significant increase in E/E' was more frequently observed at a free testosterone concentration of less than 7 pg/ml. Statistically significant correlations were found between the level of free testosterone and E' sept ($R = 0.62$, $p < 0.001$), and also with E/E' ratio ($R = -0.54$, $p < 0.001$). A positive direct relationship was also found between E' sept and the total testosterone concentration ($R = 0.45$, $p = 0.005$), but it was less potent. Conclusions. The degree of LV diastolic dysfunction in men with hypertension correlates with free testosterone concentration and to a lesser extent with total testosterone level. Further studies are needed to determine the pathogenetic mechanisms explaining the relationship shown.

Keywords: testosterone, hypertension, left ventricle, diastole.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2018 р.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ С МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Волощук В.А.¹, Мирошниченко Я.Н.¹, Наумова О.В.², Левинский В.Л.³¹ КЗОЗ «Мерефянская центральная районная больница», г. Мерефа, Украина² Харьковский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, г. Харьков, Украина,³ КЗОЗ «Областная клиническая больница – ЦЭМП и МК», патологоанатомическое отделение, г. Харьков, Украина, ORCID ID: 0000-0003-1210-7764, ORCID ID: 0000-0002-3742-2851, ORCID ID: 0000-0003-3222-5426, ORCID ID: 0000-0002-7390-2449, e-mail: vallvolwork@gmail.com

Резюме. Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к очаговому поражению центральной нервной системы (ЦНС), аксонопатии, что в свою очередь приводит и к нарушению функций ЦНС. Сегодня в Украине более 20 тысяч больных РС, не менее 85% из которых уже стали инвалидами вследствие нарушения двигательной функции, зрения, координации, тазовых функций. В статье представлен летальный случай рассеянного склероза вторично-прогрессирующего течения с атрофией головного и спинного мозга, многочисленными бляшками в перивентрикулярной зоне полушарий головного мозга, четверохолмия, перекрёста зрительных нервов, передних и боковых рогов спинного мозга, в которых микроскопически обнаруживались зоны демиелинизации и разражения мозговой ткани, периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, гиперплазия и гипертрофия астроцитов, волокнисто-клеточный глиоз с утратой олигодендроглиоцитов и наличием многочисленных липомакрофагов, развитием дегенеративных изменений и выпадением нейронов. Клинически заболевание осложнилось тетрапарезом с резким ограничением двигательной активности, что наряду с аутоиммунным характером заболевания явилось предрасполагающим фактором развития тромбоза глубоких вен правой нижней конечности, который привел к массивной пролонгированной тромбоэмболии лёгочного ствола, обеих лёгочных артерий и их ветвей с формированием геморрагических инфарктов в средней доле лёгкого и его нижних долях.

Ключевые слова: патологическая анатомия, рассеянный склероз, тромбоэмболия лёгочной артерии.

Введение. Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к очаговому поражению центральной нервной системы (ЦНС), аксонопатии, что в свою очередь приводит и к нарушению функций ЦНС. На сегодняшний день в мире насчитывается, по разным оценкам, от 2,5 до 3 млн. больных РС, из них около 450 тысяч в Европе, а в Украине более 20 тысяч, не менее 85% из которых уже стали инвалидами [1,2]. Инвалидизация больных РС связана с нарушением двигательной функции, зрения, координации, тазовых функций. Преобладающее число больных – это женщины в возрасте 20–35 лет (около 80%) и мужчины 35–45 лет.

РС относится к аутоиммунным мультифакториальным заболеваниям, в развитии которых основная роль отводится взаимодействию инфекционного агента, главным образом вируса, генетической предрасположенности и внешних факторов, в том числе экологических [3]. Патоморфологическим проявлением РС является формирование множественных очагов демиелинизации («бля-

шек») главным образом в белом, реже сером веществе головного и спинного мозга и периферической нервной системе [4]. В очагах поражения наблюдаются альтеративные (демиелинизация, повреждение осевых цилиндров), пролиферативные воспалительные (лимфоплазматические инфильтраты) изменения, а также репаративные процессы (ремиелинизация, волокнисто-клеточный глиоз), соотношение которых определяет вариант течения РС. При первично-прогрессирующем течении преобладают альтеративные изменения, а воспалительные изменения представлены слабо. При вторично-прогрессирующем течении РС аксональные изменения выражены более значительно, а процессы ремиелинизации практически отсутствуют. На последующей стадии развития болезни присоединяется гибель нейронов и аксональная дегенерация [5].

Продолжительность болезни колеблется от 2 до 14, иногда до 35 лет. Смерть больных наступает от интеркуррентных заболеваний и осложнений: бронхопневмонии, сепсиса, который осложняет течение пролежней и восходящих пиелонефритов. В ряде случаев рассеянный склероз рассматривается как сопутствующее заболевание у больных, погибших от осложнений ишемической болезни сердца и других заболеваний. Редко при бульбарных формах болезни, при остро прогрессирующем течении, в случаях тяжелого поражения спинного мозга с гибелью мотонейронов летальный исход обусловлен непосредственно рассеянным склерозом [6].

Результаты исследования. Приводим клинкопатологоанатомическое наблюдение рассеянного склероза, осложненного массивной тромбоэмболией лёгочной артерии.

Больная С., 43 лет, находилась в неврологическом отделении Харьковской областной клинической больницы (ХОКБ) в течение 8 койко-дней, куда поступила с жалобами на выраженное головокружение, шаткость при ходьбе, онемение и слабость в конечностях, преимущественно нижних, двоение предметов, нарушение координации движений, задержку при мочеиспускании, невозможность двигаться. В 2009 году в Институте неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины установлен диагноз: рассеянный склероз, диссеминированная форма, по поводу которого проходила курсы обменного плазмафереза и гормонотерапии. В соматическом статусе: общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, телесного цвета. Пульс 78 ударов в 1 минуту, артериальное давление 100/75 мм рт.ст. При аускультации тоны сердца звучные, аритмичные, дыхание везикулярное. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отёков нет. Стул без особенностей. Задержка при мочеиспускании. В неврологическом статусе: сознание ясное, глазные щели D=S, зрачки D=S, реакция на свет живая, корнеальный рефлекс сохранён, движение глазных яблок ограничены в сторо-

ны, переходящий парез отводящего нерва, двоение предметов при взгляде в сторону, симптом Манна положительный, конвергенция сохранена, выражен горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, сухожильные рефлексы с конечностей D<S, живые, коленные снижены. Мышечная сила в верхних конечностях снижена до трёх баллов, в ногах один балл. Мышечный тонус снижен в нижних конечностях. Координаторные пробы выполняет с выраженной интенцией. В позе Ромберга не проверялась. Самостоятельно не передвигается, выражены когнитивные нарушения. Астенизирована. Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы. При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружены многочисленные поражения головного и спинного мозга демиелинизирующего характера, стадия обострения. Состояние больной прогрессивно ухудшалось и на 8-й день пребывания в стационаре без видимых причин состояние резко ухудшилось, произошла остановка сердечной деятельности, больная переведена в отделение интенсивной терапии, реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована биологическая смерть. Тело умершей направлено на патологоанатомическое исследование с заключительным клиническим диагнозом: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение с выраженным тетрапарезом с акцентом в нижних конечностях, глазодвигательными нарушениями, выраженным мозжечково-атактическим синдромом, ликворно-венозной гипертензией, сфинктерными нарушениями, выраженным нарушением акта ходьбы, психоорганическим синдромом, частичной атрофией дисков зрительных нервов EDSS 7 бал. Отек головного мозга. Дислокация ствола головного мозга. Тромбоз легочной артерии. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патологоанатомическое исследование проводилось на базе прозектуры ХОКБ (протокол аутопсии №135 от 12.04.2018, патологоанатом Левинский В.Л.). При патологоанатомическом исследовании наиболее выра-

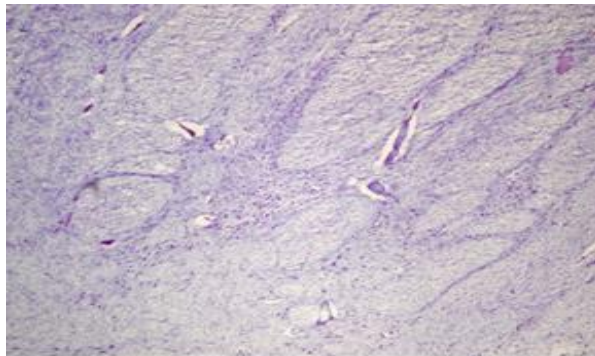


Рис. 1. Головной мозг. Участки демиелинизации и разряжения мозговой ткани в перивентрикулярной зоне. Окраска по Нисслю, х40

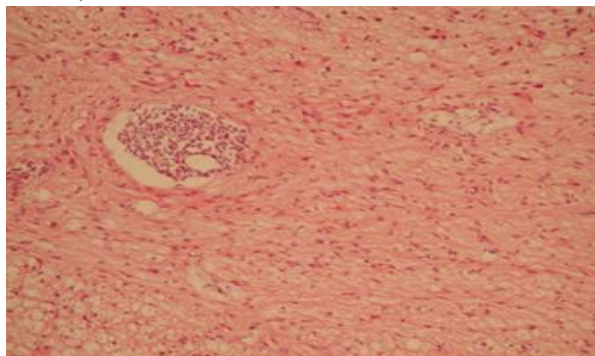


Рис. 3. Спинной мозг. Очаговый периваскулярный волокнисто-клеточный глиоз, гиперплазия и гипертрофия астроцитов, мелкоочаговые скопления липомакрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, 200

женные изменения были обнаружены в головном и спинном мозге, лёгочной артерии, глубоких венах правой нижней конечности, лёгких.

Головной и спинной мозг. Твердая мозговая оболочка головного и спинного мозга несколько утолщена. Мягкие мозговые оболочки отечные с полнокровными сосудами, очагово спаяны с подлежащим веществом головного мозга. Головной мозг несколько уменьшен в объеме, спинной мозг истончен. Полушария головного мозга симметричные, извилины сужены, борозды между ними широкие и глубокие. Вещество мозга на разрезе с четким рисунком, с синюшным оттенком, полнокровными сосудами, при разрезе липнет к ножу. Желудочковая система головного мозга умеренно расширена, эпендима – гладкая блестящая. Вокруг боковых желудочков в зоне белого вещества, в области зрительного перекреста, четверохолмия, в боковых и передних столбах спинного мозга определяются множественные плотные сероватозеленоватые очаги разной формы, плотной консистенции диаметром до 0,3см.

При патогистологическом исследовании в зоне белых в белом веществе перивентрикулярной зоны головного мозга и в спинном мозге обнаруживаются многочисленные зоны демиелинизации и разряжения мозговой ткани (рис.1). Периваскулярные пространства расширены, выглядят оптически пустыми вследствие накопления отечной жидкости. Венозные сосуды и капилляры окружены лимфоцитарными инфильтратами (рис.2). Периваскулярно в прилежащей мозговой ткани наблюдается пролиферация и гипертрофия астроцитов, волокнисто-клеточный глиоз, олигодендроглиозиты не визуализируются. Между астроцитами встречаются многочисленные макрофаги с пенистой цитоплазмой (липомакрофаги), местами формирующие мелкоочаговые скопления (рис. 3). В прилежащем к участкам демиелинизации сером веществе головного и спинного мозга отмечается развитие дегенеративных изменений нейронов и снижение плотности их расположения (рис.4).

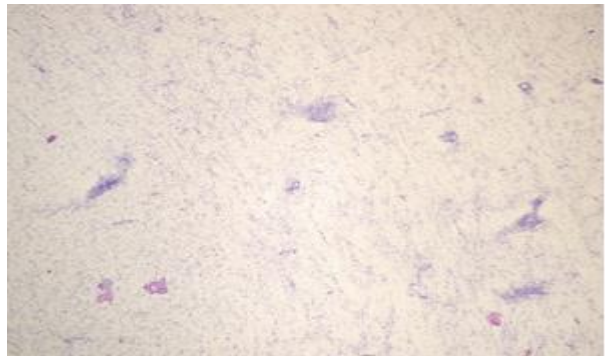


Рис. 2. Головной мозг. Многочисленные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты в перивентрикулярной зоне. Окраска по Нисслю, х40

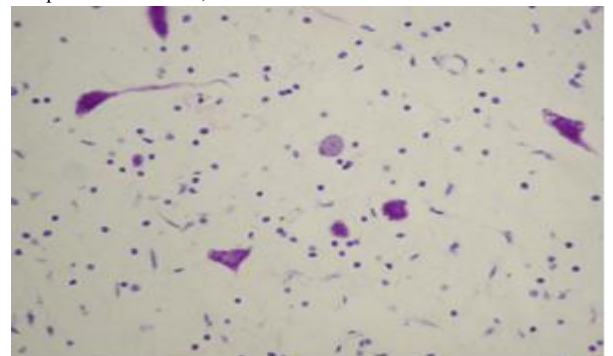


Рис. 4. Спинной мозг. Рассеянное расположение и дегенеративные изменения мотонейронов передних рогов. Окраска по Нисслю, х400

Лёгочная артерия, глубокие вены правой голени. В просвете лёгочного ствола в области бифуркации, правой и левой лёгочных артерий, их долевых и сегментарных ветвей обнаруживаются буроватые суховатые шнуровидные образования диаметром до 0,5 см с матовой поверхностью, не спаянные со стенкой артерии. В просвете глубоких вен правой голени определяются множественные темно-красные, суховатые массы с тусклой поверхностью, прикрепленные к стенке сосудов и обтурирующие их просвет.

При патогистологическом исследовании в массах, извлеченных из просвета лёгочной артерии, обнаруживалось строение тромбоза с начальными признаками организации (рис.5).

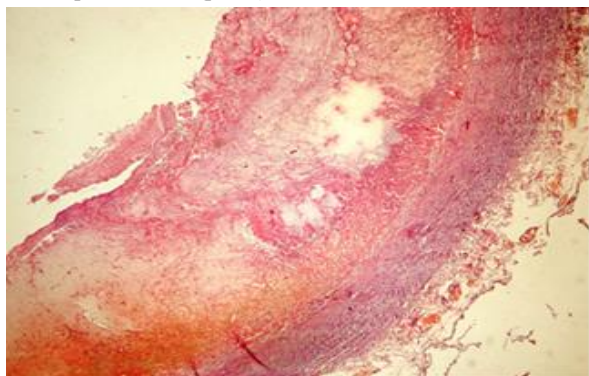


Рис. 5. Тромбозмассы в долевой ветви лёгочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином, x40

Лёгкие. Лёгкие спавшиеся, в передних отделах серовато-красноватого цвета, в задних темно-красно-синюшные, на разрезе полнокровные. В средней доле правого лёгкого и нижних долях лёгких субплеврально определяются по одному суховатому участку темно-бурого цвета конусовидной формы размерами 10х7см, 4х2см и 4х2см соответственно. Рассеченные бронхи не выступают над поверхностью среза, в их просвете определяется слизистое содержимое.

При патогистологическом исследовании в лёгких обнаруживается чередование участков эмфизематозного вздутия и дистелектазов, нерезко выраженный периваскулярный пневмосклероз. Сосуды всех калибров полнокровны, в лёгочных капиллярах с признаками агрегации эритроцитов. В просвете части разветвлений лёгочной артерии определяются тромбозы, обтурирующие их просвет. Прилежащие участки лёгкого с признаками геморрагического инфарктирования.

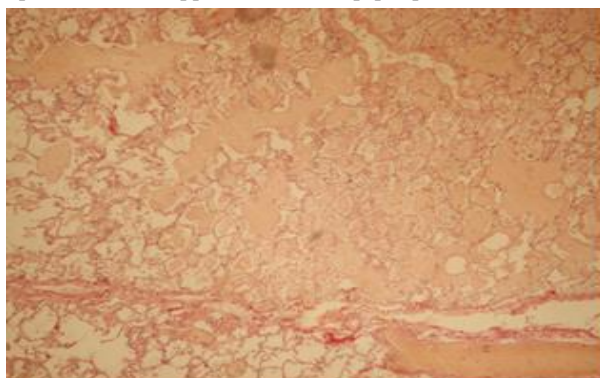


Рис. 6. Геморрагический инфаркт лёгкого. Окраска гематоксилином и эозином, x100

На основании клинических данных и патоморфологического исследования сформулирован следующий патологоанатомический диагноз.

Основной диагноз: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение с наличием хрониче-

ских активных бляшек в перивентрикулярной зоне полушарий головного мозга, в области четверохолмия, перекрёста зрительных нервов, спинного мозга. МКБ-10 G35.х.

Причина смерти: Тромбозмассы лёгочной артерии.

Осложнения: Тетрапарез (по клиническим данным). Тромбоз глубоких вен правой голени с пролонгированной тромбозмассой основного ствола и ветвей лёгочной артерии. Геморрагические инфаркты средней доли правого лёгкого и верхних долей лёгких размерами 4х2см, 4х2см и 10х7см. Отек-набухание головного мозга. Пролезни в области крестца и правой пятки.

Таким образом, нами описан случай рассеянного склероза с поражением перивентрикулярной зоны полушарий головного мозга, четверохолмия, перекрёста зрительных нервов, спинного мозга. Основное заболевание осложнилось тетрапарезом с резким ограничением двигательной активности, что наряду с аутоиммунным характером заболевания явилось predisposing фактором развития тромбоза глубоких вен правой нижней конечности с массивной тромбозмассой сосудов системы лёгочных артерий, послужившей причиной смерти больной.

References:

1. Rasprostranennost rasseyannogo skleroza v mire (obzornaya statya). Pazhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Burnus N.I. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya. 2014. № 1-1 S. 78-82.
2. Uniflikovaniy klinichnyy protokol pervinnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoi) ta tretinnoyi (visokospetsializovanoi) medichnoi dopomogi. Rozsiyaniy skleroz. 2016. dn_20160222_1_dod.rar.
3. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis Clinica Chimica Acta / Alessandro Didonna Jorge, R.Oksenberg 2015;449:20:16-22
4. Recent insights into the pathology of multiple sclerosis and neuromyelitis optica Clinical Neurology and Neurosurgery / Christiane Wegner 2013, 115: 1:S38-S41
5. Sovremennyye podhody k lecheniyu rasseyannogo skleroza. // Zhurnal «Nevrologicheskyy vestnik» im. V.M. Behтерева, t. XLII, vyip. 1. Kazan / Boyko A.N., Gusev E.I. 2010. S. 156–157.
6. Morfologicheskaya diagnostika rasseyannogo skleroza / M. K. Nedzved, T.M. Nedzved // Meditsinskiy zhurnal. – 2006. – # 4. – S. 11-13.

УДК [616.832-004.2-06:616.131-005:755]-091

РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ З МАСИВНОЮ ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Волощук В.О.¹, Мірошніченко Я.М.¹,
Наумова О.В.², Левинський В.Л.³

¹КУОЗ «Мерефянська центральна районна лікарня», м. Мерефа, Україна

²Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії, м. Харків, Україна

³КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – ЦЕМП і МК», патологоанатомічне відділення, м. Харків, Україна, ORCID ID: 0000-0003-1210-7764, ORCID ID: 0000-0002-3742-2851, ORCID ID: 0000-0003-3222-5426, ORCID ID: 0000-0002-7390-2449, e-mail: vallvolwork@gmail.com

Резюме. Розсіяний склероз (РС) – хронічне демієлінізуюче захворювання, в основі якого лежить комплекс автоімунних і нейродегенеративних процесів, що призводять до осередкового ураження центральної нервової системи (ЦНС), аксонопатії, що, в свою чергу, призводить і до порушення функцій ЦНС. Сьогодні в Україні понад 20 тисяч хворих на РС, не менше 85% з яких вже стали інвалідами внаслідок порушення рухової функції, зору, координації, тазових функцій. У статті представлений летальний випадок розсіяного склерозу вторинно прогресуючого перебігу з атрофією головного і спинного мозку, численними бляшками в перивентрикулярній зоні півкуль головного мозку, чотиригорбикового тіла, перехресту зорових нервів, передніх і бічних рогів спинного мозку, в яких мікроскопічно виявляли зони демієлінізації і розрідження мозкової тканини, периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати, гіперплазію і гіпертрофію астрокітів, волокнисто-клітинний гліоз з втратою олігодендрогліоцитів і наявністю численних ліпомакрофагів, розвитком дегенеративних змін і випаданням нейронів. Клінічно захворювання ускладнилося тетрапарезом з різким обмеженням рухової активності, що поряд з автоімунним характером захворювання стало фактором розвитку тромбозу глибоких вен правої нижньої кінцівки, який привів до масивної пролонгованої тромбоемболії легеневого стовбура, обох легених артерій і їх гілок із формуванням геморагічних інфарктів в середній частці легені і його нижніх частках.

Ключові слова: патологічна анатомія, розсіяний склероз, тромбоемболія легеневої артерії.

UDC [616.832-004.2-06:616.131-005:755]-091

MULTIPLE SCLEROSIS WITH MASSIVE PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

V.A. Voloschuck¹, Y.N. Miroshnychenko¹,
O.V. Naumova², V.L. Levinsky³

¹MHCE "Merefyian Central Regional Hospital",
Merefa, Ukraine

²Kharkov National Medical University, Department of
Pathological Anatomy, Kharkov, Ukraine

³MHCE "Regional Clinical Hospital-CEMC and DM",
pathoanatomical department, Kharkov, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-1210-7764, ORCID ID: 0000-
0002-3742-2851, ORCID ID: 0000-0003-3222-5426,
ORCID ID: 0000-0002-7390-2449,
e-mail: vallvolwork@gmail.com

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease, which is based on a complex of autoimmune and neurodegenerative processes leading to focal lesion of the central nervous system (CNS), axonopathy,

which in turn leads to a disruption in the functions of the central nervous system. Today in Ukraine, more than 20,000 MS patients, at least 85% of whom have already become disabled due to impaired motor function, vision, coordination, pelvic functions. The article presents a case of sectional observation of multiple sclerosis in a woman of 43 years with the most pronounced changes in the brain and spinal cord, pulmonary arteries, deep veins of the right lower limb, and lungs. Macroscopically, the brain has been reduced in volume and the spinal cord is thinned. Multiple dense grayish-pinkish plaques of various shapes, dense consistency, up to 0.3 cm in diameter were found around the lateral ventricles in the white matter zone, in the visual intersection, quadruple, in the lateral and anterior columns of the spinal cord in which microscopic examination revealed zones of demyelination and depletion cerebral tissue, perivascular lymphocytic infiltrates, hyperplasia and hypertrophy of astrocytes, fibrocellular gliosis with loss of oligodendrogliaocytes and the presence of numerous lipomas macrophages in the surrounding area is noted the development of degenerative changes in neurons and reduction in the density of their location. In the lumen of the pulmonary trunk in the area of bifurcation, the right and left pulmonary arteries, their share and segmental branches, brownish, darkish cordlike formations with a diameter of up to 0.5 cm with a matte surface, not welded to the artery wall, are found. In the lumen of the deep veins of the right tibia, multiple dark red, dry masses with a dull surface are identified attached to the wall of the vessels and their lumen surrounding them. Microscopically, in the masses extracted from the lumen of the pulmonary artery, a thromboembolism structure was found with the initial characteristics of the organization. The light sleepers, in the middle lobe of the right lung and lower lobes of the lungs, are subpleurally determined by one dry patch of dark-brown cone-shaped shape measuring 10x7 cm, 4x2 cm and 4x2 cm, respectively. When microscopic examination in the lungs in the lumen of the small branches of the pulmonary artery, thromboembolism have been found out, obstructing their lumen, adjacent areas of the lung with signs of hemorrhagic infarction. Thus, in the described case demonstrates a second-progressive course of multiple sclerosis with a lesion of the periventricular zone of the cerebral hemispheres, quadruple, intersection of the optic nerves, spinal cord. The main disease was complicated by tetraparesis with a sharp restriction of motor activity, which along with the autoimmune nature of the disease was a predisposing factor in the development of deep vein thrombosis of the right lower extremity with massive pulmonary artery thromboembolism, which caused the patient's death.

Keywords: pathological anatomy, multiple sclerosis, pulmonary artery thromboembolism.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2018 р

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ VEGF У ТКАНИНІ СЕРОЗНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ МАТКОВИХ ТРУБ

Гирявенко Н.І., Линдін М.С., Сікора В.В., Гирявенко Д.Р., Романюк А.М.

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, м. Суми, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-0223-9202, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Ціллю дослідження стало вивчення особливостей експресії VEGF у тканині серозної аденокарциноми маткових труб (САкМТ) та співставлення результатів з її клініко-морфологічними особливостями та рецепторним статусом неопластичної тканини.

Методи. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проведено на операційному матеріалі, отриманому від 66 пацієнток з САкМТ, прооперованих у спеціалізованих лікувальних закладах. Для встановлення аутогенної стимуляції ангиогенезу вивчали експресію рецепторів VEGF з використанням поліклональних кролячих антитіл та її взаємозв'язок з маркерами проліферації (Ki-67), апоптозу (p53, bcl-2) та гормонального статусу тканини (ER, PR).

Результати дослідження. Ангіогенний потенціал САкМТ корелює з рівнем дедиференціювання неоплазії, клінічною стадією захворювання, негативним статусом тканини до рецепторів стероїдних гормонів, її p53-позитивним статусом ($p < 0,05$). Усі випадки метастазування у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалися високою експресією рецепторів VEGF.

Висновки. Визначення експресії VEGF можна застосовувати з високим ступенем ймовірності як прогностичний маркер, що визначає швидкість росту, прогресування новоутворення та ризик метастазування.

Ключові слова: серозна аденокарцинома, маткова труба, ангиогенез, VEGF.

Вступ. Незважаючи на значний прогрес у вивченні злоякісних новоутворень, первинний рак маткових труб (ПРМТ) залишається маловивченим захворюванням [1]. Причини його виникнення, частота, можливості діагностики, профілактики та лікування до сьогодні є проблемними та актуальними. На сучасному етапі доведено, що цей вид неоплазії в практичній онкогінекології спостерігається значно частіше і є першоджерелом пухлин яєчників та очеревини [2–4]. Показники виживання у більшості досліджень характеризують ПРМТ як пухлину з несприятливим прогнозом – 5-річна виживаність коливається від 35 до 56% [5,6]. На сьогоднішній день, що карцинома фаллопієвої труби повинна розглядатися як клінічна частина спадкового синдрому раку молочної залози та яєчників і може бути пов'язана з мутаціями генів-супресорів *BRCA1* і *BRCA2* [7,8]. Підвищення онкологічної настороженості, вдосконалення методів діагностики та впровадження імуногістохімічних методів дослідження в практику слугували відносному зростанню рівня захворюваності цим видом неоплазії впродовж останніх років [9].

Більшість злоякісних пухлин маткових труб (МТ) мають епітеліальну природу [10,11]. Первинна САкМТ – найпоширеніший гістологічний тип ПРМТ (85–90%) [12]. Серозні аденокарциноми в МТ, як правило, низької диференціації та інвазивні в 50% випадків [13].

Вивчення прогностичних факторів ПРМТ завжди було важким питанням для клініцистів. До теперішнього часу існує недостатньо публікацій, які висвітлюють багатобакторний аналіз цієї проблеми. Основними

прогностичними критеріями є клінічна стадія захворювання та ступінь диференціювання неоплазії. ПРМТ зустрічається настільки рідко, що за поодинокими повідомленнями визначити значимі прогностичні фактори дуже важко. Одним із найбільш важливих завдань сучасної онкогінекології є пошук ознак і властивостей пухлин, на основі яких можна було б прогнозувати перебіг захворювання і призначати адекватну терапію.

Ангіогенез є однією з прогностичних ознак пухлинного мікрооточення. Найбільш вивченим ангиогенним фактором є фактор росту ендотелію судин (VEGF). Ряд досліджень вказують на можливість використання рівня експресії VEGF в якості маркера прогнозу при злоякісних новоутвореннях легень, молочної залози, передміхурової залози, кишківника [14–17]. Білки VEGF зв'язуються на поверхні ендотеліальних клітин з рецепторами, які виникають під дією речовин, що виробляє сама пухлина, ініціюючи цілий каскад біохімічних процесів. Відбувається інтенсивний поділ ендотеліоцитів, що відіграє важливу роль у зростанні і поширенні ракових клітин. Крім того, надекспресія VEGF визначає точку прикладання для нової групи таргетних лікарських засобів – блокаторів ангиогенезу [18,19].

Обґрунтування дослідження. Клініко-морфологічні фактори прогнозу при злоякісних новоутвореннях маткових труб далеко не досконалі, і одним з перспективних напрямків досліджень в онкології є пошук нових прогностичних факторів, які визначають специфічний фенотип неоплазії та надають важливу діагностичну та прогностичну інформацію про статус хвороби та її біологічні властивості.

Із гіперекспресією VEGF пов'язують агресивний перебіг і несприятливий прогноз багатьох злоякісних новоутворень. Оскільки до теперішнього часу не отримано повного уявлення про роль експресії VEGF в пухлинних клітинах хворих на ПРМТ, уточнення таких зв'язків матиме значення, як для оцінки прогнозу хвороби, так і для планування тактики індивідуального лікування.

Метою нашого дослідження стало вивчення особливостей експресії VEGF у тканині САкМТ та співставлення результатів з морфологічним варіантом пухлини, її рецепторним гормональним статусом, проліферативним потенціалом та здатністю до апоптозу.

Матеріали та методи. Основу морфологічного та імуногістохімічного досліджень роботи склав операційний матеріал, отриманий від 66 пацієнток з САкМТ, прооперованих у спеціалізованих лікувальних закладах м. Суми та м. Харкова. Визначення первинності ураження МТ проводилося на підставі критеріїв:

- 1) основний осередок пухлини локалізується у МТ і поширюється з ендосальпінксу;
- 2) візуалізується межа інтактного й ураженого пухлиною епітелію труби;
- 3) яєчник та матка є інтактними, а при залученні їх в пухлинний процес МТ вміщує більше неопластичної тканини;
- 4) відсутні злоякісні новоутворення інших локалізацій.

Із парафінових блоків на ротаційному мікротомі готували зрізи завтовшки 3–5 мкм, які розміщували на предметне скло і фарбували розчинами гематоксиліну та еозину за стандартною методикою. Під світловим мікроскопом зрізи досліджували для виявлення загальної морфологічної картини та ступеню гістологічної злоякісності, поширення пухлини (ступінь інвазії в стінку МТ з акцентом на наявність пухлинних клітин у кровоносних і/або лімфатичних судинах, поширення на тазові органи), наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Для проведення імуногістохімічного дослідження на адгезивні скельця розміщували зрізи товщиною 4 мкм, виготовлені з парафінових блоків, які підлягали стандартній депарафінізації та зневодненню у ксиолі та спиртах зростаючих концентрацій. Демаскування антигенів проводили у водяній бані при температурі 97–98 °C. Реакцію антиген-антитіло візуалізували з використанням системи детекції «Ultra Vision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» (Thermo scientific, США). Кінцеву візуалізацію проводили діамінобензидином з дофарбовуванням ядер гематоксиліном Масера.

Для встановлення аутогенної стимуляції ангіогенезу вивчали експресію рецепторів VEGF з використанням поліклональних кролячих антитіл (розведення 1:200). Для визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів використовували кролячі моноклональні антитіла до естрогену (клон SP1, розведення 1:400) та прогестерону (клон YR85, розведення 1:400). Для оцінювання проліферативної активності пухлинних клітин використовували кролячі моноклональні антитіла до білка Ki-67 (клон SP6, розведення 1:500). Для вивчення особливостей апоптозу і порушення в системі репарації ДНК ракових клітин використано мишачі моноклональні антитіла до рецепторів bcl-2 (клон 100/D5, розведення 1:100) та p53 (клон SP5, розведення 1:300). Отримані препарати досліджували за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star» (Німеччина) з одночасним цифровим виходом системи зображення «ZEN 2 (blue edition)» (Німеччина) та фотографували цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERc 5s» (Німеччина).

Обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із додатком Attestat 12.0.5. Оцінювання ймовірності розбіжностей порівнюваних показників проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Виявлення й оцінювання характеру зв'язку між показниками проводили за допомогою непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Результати

вважали статистично достовірними зі ступенем ймовірності більше, ніж 95% ($p < 0,05$).

Робота виконана у рамках науково-дослідної теми «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену», №0117U003937.

Результати дослідження. Рівень експресії VEGF оцінювали напівкількісним шляхом (від 0 до 3 балів): 0 балів свідчить про відсутність цитоплазматичної експресії VEGF, 1 бал – слабе цитоплазматичне забарвлення менше, ніж у 10% клітин, 2 бали – слабка чи помірна експресія в 10–50% клітин, 3 бали – виражена та помірна експресія більш, ніж у 50% клітин.

Цитоплазматична експресія VEGF виявлялася безпосередньо, як в пухлинних клітинах, так і в ендотелії судин (рис. 1).

У 58 досліджених випадках (87,9%) була виявлена помірна або сильна цитоплазматична реакція в ендотеліальних клітинах та більш, ніж у 70% пухлинних клітин, які розташовувалися дифузно у всіх полях зору.

Пухлини зі слабкою та помірною вогнищевою експресією 10–50% неопластичних клітин, яким були притаманні також негативно пофарбовані зони, складали 6 (9,1%) випадків. Фокальна слабка цитоплазматична реакція, яка була наявною менше, ніж у 10% пухлинних клітин та в ендотелії поодиноких судин, спостерігалася у 2 випадках (3%).

Рівень експресії VEGF не залежав від віку та менопаузального статусу жінок ($p > 0,05$). Присутній кореляційний зв'язок між показниками ангіогенезу та ступенем диференціювання неоплазії ($r = 0,24$, $p < 0,05$). Так, при порівнянні рівня експресії VEGF у пухлинах різного ступеня диференціювання встановлено, що із його зниженням рівень експресії VEGF збільшувався та складав $2,4 \pm 0,7$ балів у G1-пухлинах та $2,8 \pm 0,1$ бали у G2-пухлинах. Серед САкМТ найвищий рівень експресії VEGF спостерігався в низькодиференційованих пухлинах та становив у всіх випадках 3 бали, що свідчить про те, що всі G3-пухлини мають вищу вираженість ангіогенезу.

Нами також встановлено взаємозв'язок між експресією VEGF та клінічною стадією захворювання ($r = 0,21$, $p < 0,05$). Крім того, всі випадки метастазування у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалися високою експресією рецепторів VEGF (табл. 1).

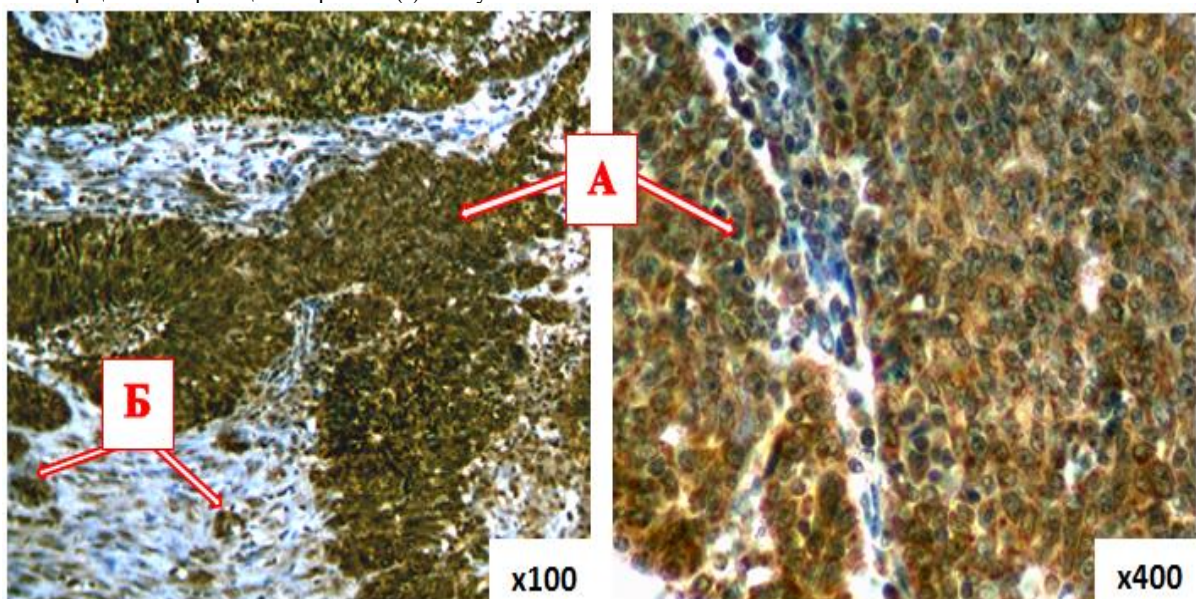


Рис. 1. САкМТ низької диференціації. Виражена цитоплазматична експресія VEGF. А – у пухлинних клітинах; Б – в ендотелії судин. ІГХ дослідження експресії VEGF. 36. $\times 100$, $\times 400$

Таблиця 1

Експресія VEGF у САкМТ залежно від розповсюдженості процесу, наявності метастазів та ступеня диференціювання неоплазії

Критерії оцінки		Кількість випадків VEGF-позитивних пухлин			
		0	1 бал	2 бали	3 бали
Стадія хвороби за класифікацією FIGO	I (n=23)	–	1	6	16
	II (n=16)	–	1	–	15
	III (n=27)	–	–	–	27
Наявність ураження регіональних лімфатичних вузлів	N ₀ (n=47)	–	2	6	39
	N ₁ (n=19)	–	–	–	19
Ступінь диференціювання пухлини	G ₁ (n=10)	–	1	4	5
	G ₂ (n=23)	–	1	2	20
	G ₃ (n=33)	–	–	–	33

При порівнянні результатів імуногістохімічного дослідження стосовно виявлення рецепторів ангіогенезу з іншими маркерами встановлено наявність негативного зв'язку з рівнем експресії ER ($r=-0,25$, $p<0,05$), PR ($r=-0,22$, $p<0,05$). Виявлено слабкий кореляційний зв'язок між експресією VEGF та p53 ($r=0,25$, $p<0,05$). Статистично достовірного взаємозв'язку між експресією рецепторів VEGF та наявністю рецепторів до Ki-67 та bcl-2 не виявлено ($p>0,05$).

Обговорення. У численних наукових публікаціях, які присвячені питанню ПРМТ, описуються переважно поодинокі спостереження цього захворювання [20,21]. Новий погляд на МТ, як першоджерело ряду серозних неоплазій тазових органів, відноситься до початку XXI століття, коли серед пацієнтів з BRCA-мутаціями, які зазнали профілактичної аднексектомії, були виявлені дисплазія та інтраепітеліальна карцинома не в яєчнику, а в фібріальному відділі МТ [22]. Показники за системою TNM, а також «класичні» клініко-морфологічні параметри, мають обмежене прогностичне значення при ПРМТ, у зв'язку з чим на сьогоднішній день актуальним є пошук нових прогностичних маркерів. Одним із таких індикаторів є VEGF, визначення якого може посприяти прогнозу та надати додаткову інформацію про біологічну поведінку пухлини: швидкість її росту, здатність до інвазії і метастазування, стійкість до хіміопрепаратів [16–18].

У нашій роботі встановлено, що в більшості хворих (87,9%) була виявлена помірна або сильна цитоплазматична реакція в ендотеліальних клітинах та більше, ніж у 70% пухлинних клітинах, розміщених дифузно в усіх полях зору. Таким чином, можна зауважити, що ангіогенез у тканині САкМТ проходить постійно і дуже інтенсивно, що зумовлює їх швидкий ріст та має несприятливе прогностичне значення.

Ангіогенний потенціал злоякісних пухлин МТ залежав від рівня диференціювання неоплазії ($r=0,24$, $p<0,05$) та клінічної стадії захворювання ($r=0,21$, $p<0,05$). Тобто, у процесі пухлинної прогресії та розповсюдженості неоплазії відбувається підвищення ступеня автономності пухлини та значно зростають показники процесів

ангіогенезу в цих пухлинах. Взаємозв'язок між вираженою експресією VEGF та метастазуванням вказує, про що свідчить залежність розповсюдження ПРМТ від васкуляризації пухлинної тканини.

У цілому стероїд-негативні пухлини МТ характеризувалися більш високим вмістом VEGF. Враховуючи той факт, що висока експресія ER і PR у серозних пухлинах МТ корелює з високим ступенем диференціювання новоутворень та початковими клінічними стадіями захворювання, стає зрозумілим, що при зниженні диференціювання та розповсюдженні неопластичного процесу загальний контроль, в тому числі гормональний, над проліферуючим епітелієм слабшає чи зникає, одночасно супроводжуючись зростанням ендогенного впливу (синтез VEGF) над функціонуванням клітин. Установлено слабкий кореляційний зв'язок між експресією VEGF та p53 ($r=0,25$, $p<0,05$). Таким чином, можна припустити, що мутації p53 роблять пухлинні клітини нечутливими до сигналів, що блокують поділ та апоптоз клітин, але сприяють посиленню ангіогенезу, активуючи синтез VEGF. Статистично достовірного взаємозв'язку між експресією рецепторів VEGF та наявністю рецепторів Ki-67 та bcl-2 у нашому дослідженні не виявлено ($p>0,05$).

Висновки. Ангіогенний потенціал серозної аденокарциноми маткових труб корелює з рівнем дедиференціювання неоплазії, клінічною стадією захворювання, негативним гормональним та p53-позитивним статусом ($p<0,05$). Усі випадки метастазування у регіонарних лімфатичних вузлах супроводжувалися високою експресією рецепторів VEGF.

Визначення експресії VEGF можна застосовувати з високим ступенем ймовірності як прогностичний маркер, що визначає швидкість росту новоутворення та ризик метастазування. Крім того, високий ангіогенний потенціал неоплазій актуалізує використання анти-VEGF-терапії, що підвищить ефективність лікування та покращить результати загальної та безрецидивної виживаності пацієнток.

References:

- Sumtsov G. A. Pervichnyiy rak matochnyih trub: / G. A. Sumtsov, D. G. Sumtsov. – Sumyi, Sumyi: Sumskiy gos. un-t – 2015. – 229 S.
- Kessler M. The molecular fingerprint of high grade serous ovarian cancer reflects its fallopian tube origin. / M. Kessler, C. Fotopoulou, T. Meyer. // Int J Mol Sci. – 2013 Mar 25. – Vol. 14, №2. – P. 6571–96.
- The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift / [C. J. 3. Reade, R. M. McVey, A. A. Tone et al.]. // J Obstet Gynaecol Can.. – 2014 Feb. – Vol. 36, №2. – P. 133–40.
- Karst A. M. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube / A. M. Karst, K. Levanon, R. Drapkin. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011 May 3. – Vol. 108, №18. – P. 7547–52.
- Carcinoma of the fallopian tube. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer / [A. P. Heintz, F. Odicino, P. Maisonneuve et al.]. // 2006. – №95 Suppl 1. – P. 145–60.
- Tumor progression, histologic grading and DNA-ploidy as predictive factors of lymphogenous metastasis in primary carcinoma of the Fallopian tube. / [M. Klein, A. H. Graf, A. Rosen et al.]. // Cancer Lett. – 2002 Mar 28. Vol. 177, № 2. – P. 209–14.
- The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. / [F. Medeiros, M.G. Muto, Y. Lee et al.]. // Am J Surg Pathol. – 2006 Feb. Vol. 30, №2. – P. 230–6.

8. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? / [I. Cass, C. Holschneider, N. Datta et al.]. // *Obstet Gynecol.* – 2005 Dec. Vol.106, №6. P. 1327–34.
9. Riska A. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953–97 / A. Riska, A. Leminen, E. Pukkala. // *Int J Cancer.* – 2003 May 1. – Vol.104, №4. – P. 643–5.
10. Alvarado-Cabrero I. Tumours of the Fallopian tube. In *World Health Organization classification of tumors: tumours of the breast and female genital organs.* / I. Alvarado-Cabrero, R. Cheung, A. Caduff. – Lyon: IARC Press, 2003/
11. WHO classification of tumours of the breast. IARC/World health organization classification of tumours. / [S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. J. Schnitt et al.]. – Lyon: WHO Press, 2012.
12. Papunidi M. D. Rak matochnoy trubiyi. Osobennosti diagnostiki i lecheniya (obzor literaturyi) / M. D. Papunidi, E. A. Ulrih. // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal.* – 2010. – T.4, №40. – S. 67–70.
13. Carcinoma of the fallopian tube: a clinico-pathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors / I. Alvarado-Cabrero, R. H. Young, E. C. Vamvakas, R. E. Scully. // *Gynecol Oncol.* – 1999. – Vol.72. – P. 367–79.
14. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival, and postoperative relapse in non-small-cell lung cancer / [A. Yuan, C. J. Yu, W. J. Chen et al.]. // *J Clin Oncol.* – 2001 Jan 15. – Vol.19. – P. 432–41.
15. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? / [X. Li, C. Lee, Z. Tang et al.]. // *Cell Adh Migr.* – 2009 Oct-Dec. – Vol.3, №4. – P. 322–7.
16. Wang K. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis / K. Wang, H. L. Peng, L. K. Li. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2012. – Vol.13, №11 – P. 5665–9.
17. Can vascular endothelial growth factor and microvessel density be used as prognostic biomarkers for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. [Электронный ресурс] / [Y. Wang, X. Yao, J. Ge et al.] // *Scientific World Journal.* – 2014. Rezhym dostupu do resursu: doi: 10.1155/2014/102736.
18. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy / [K. Hata, Y. Watanabe, H. Nakai et al.]. // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol.31, №2. – P. 31–7.
19. What is the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with recurrent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal malignancies? / [X. Cheng, J. W. Moroney, C. F. Levenback et al.]. // *J Chemother.* – 2009 Nov. – Vol.21, №5. – P. 566–72.
20. Improved survival for fallopian tube cancer: a comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer [Электронный ресурс] / [S. L. Wethington, T. J. Herzog, V. E. Seshan et al.] // *Cancer* Dec 15. – 2008. – Режим доступа до ресурсу: doi: 10.1002/cncr.23957.
21. Small fallopian tube carcinoma with extensive upper abdominal dissemination: a case report / C. Oliveira, H. Duarte, C. Bartosch, D. Fernandes. // *J Med Case Rep.* – 2013. – Vol.7. – P. 252.
22. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations / [R. P. Zweemer, P. J. vanDiest, R. H. Verheijen et al.]. // *Gynecol Oncol.* – 2000. – Vol.76, №1. – P. 45–50.

УДК 618.12-005-006.6-091.8-074:577.112:575.113.2

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ VEGF В ТКАНИ СЕРОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ МАТОЧНЫХ ТРУБ

Гирявенко Н.И., Лындин Н.С., Сикора В.В., Гирявенко Д.Р., Романюк А.Н.

Сумской государственный университет, медицинский институт, кафедра патологической анатомии, г. Сумы, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903
ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-0223-9202, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Целью исследования стало изучение особенностей экспрессии VEGF в ткани серозной аденокарциномы маточных труб (САКМТ) и сопоставление результатов с ее клинико-морфологическими особенностями и рецепторным статусом неопластической ткани.

Методы. Морфологические и иммуногистохимические исследования проведены на операционном материале, полученном от 66 пациенток с САКМТ, прооперированных в специализированных лечебных учреждениях. Для установления аутогенной стимуляции ангиогенеза изучали экспрессию рецепторов VEGF с использованием поликлональных кроличьих антител и ее взаимосвязь с маркерами пролиферации (Ki-67), апоптоза (p53, bcl-2) и гормонального статуса ткани (ER, PR).

Результаты исследования. Ангиогенный потенциал САКМТ коррелирует с уровнем дедифференцировки неоплазии, клинической стадией заболевания, негативным статусом ткани к рецепторам стероидных гормонов, ее p53-позитивным статусом ($p < 0,05$). Все случаи метастазирования в регионарные лимфатические узлы сопровождались высокой экспрессией рецепторов VEGF.

Выводы. Определение экспрессии VEGF можно применять с высокой степенью вероятности как прогностический маркер, что определяет скорость роста, прогрессирования новообразования и риск метастазирования.

Ключевые слова: серозная аденокарцинома, маточная труба, ангиогенез, VEGF.

UDC 618.12-005-006.6-091.8-074:577.112:575.113.2

PROGNOSTIC VALUE OF VEGF EXPRESSION IN TISSUES OF SEROUS ADENOCARCINOMA OF FALLOPIAN TUBES

N.I. Hyriavenko, M.S. Lyndin, V.V. Sikora, D.R. Hyriavenko, A.M. Romaniuk

Sumy State University, Medical Institute, Department for Pathology, Sumy, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903
ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-0223-9202, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Abstract. In spite of significant progress in the study of malignant neoplasms, primary cancer of the fallopian tubes remains an understudied disease. There is increasing evidence of serous fallopian tube, ovary, peritoneum and mammary gland cancer with gene mutations. In practical oncogynecology, an analysis of immunohistochemical markers is of great importance, which provides important information about tumor tissue and allows determining the prognosis of the disease.

The aim of the research was to study the features of VEGF expression in the tissue of the serous adenocarcinoma of the fallopian tubes (SAFT) and compare the results to the receptor hormonal status, proliferative potential, and markers of apoptosis in the tumor. Till now no complete picture of the role of VEGF expression in tumor cells in patients with serous adenocarcinoma of fallopian tubes has been received, the clarification of such relationships will be important both for assessing the prognosis of the disease and for planning the tactics of individual treatment.

Methods. Morphological and immunohistochemical reserches were performed on the surgical material received from 66 patients with SAFT operated in specialized medical institutions. For the determination of autogenic stimulation of angiogenesis, the expression of VEGF receptors using polyclonal rabbit antibodies and its relationship with the markers of proliferation (Ki-67, clone SP6), apoptosis (p53, clone SP5 and bcl-2, clone 100/D5) and hormonal

status tumor (ER, clone SP1 and PR, clone YR85) was studied.

Research results. Most patients with SAFT (87.9%) had moderate or severe cytoplasmic reactions in endothelial cells and more than 70% of tumor cells located diffusively in the field of vision. Tumors with weak and moderate focal expression of 10-50% of neoplastic cells, which also had negative stained zones, accounted for 6 (9.1%) cases. Focal weak cytoplasmic reaction that was present in less than 10% of tumor cells and in the endothelium of single vessels was observed in 2 cases (3%). We determined that the angiogenic potential of malignant tumors of FT depended on the degree of differentiation of neoplasia ($r=0.24$, $p<0.05$) and the clinical stage of the disease ($r=0.21$, $p<0.05$). All cases of metastasis in regional lymph nodes were accompanied by high expression of VEGF receptors. There was a negative correlation with the level of expression of ER ($r=-0.25$, $p<0.05$) and PR ($r=-0.22$, $p<0.05$). There is a weak correlation between the expression of VEGF and p53 ($r=0.25$, $p<0.05$). There was no statistically significant relationship between expression of VEGF receptors and the presence of receptors for Ki-67 and bcl-2 ($p>0.05$).

Conclusions. The VEGF expression can be used with high probability as prognostic markers that determine the rate of growth of the tumor and the risk of metastasis. In addition, the high angiogenic potential of neoplasia will allow the use of anti-VEGF therapy, which will increase the effectiveness of treatment and improve the overall recovering of patients.

Keywords: serous adenocarcinoma, fallopian tube, angiogenesis, VEGF.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2018 р.

УДК 616.453-005-018:616.151.1-092.9

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ПЕРЕБУДОВИ СУДИН КЛУБОЧКОВОЇ ТА ПУЧКОВОЇ ЗОНИ КОРИ НАДНИРНИКІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПОЗАКЛІТИННОЇ ДЕГІДРАТАЦІЇ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ

Гринцова Н.Б., Романюк О.К., Волкова М.В., Романюк А.М., Бумейстер В.І.

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра морфології, кафедра педіатрії, кафедра патологічної анатомії, м. Суми, Україна, ORCID ID: 0000-0002-6713-7533, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, ORCID ID: 0000-0002-3955-4030, ORCID ID: 0000-0002-0673-1125, ORCID ID: 0000-0001-8604-4458
e-mail: natalia.gryntsova@gmail.com

Резюме. Із метою вивчення морфологічних перебудов судин клубочкової та пучкової зони кори наднирників статевозрілих щурів за умов експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня проведено експеримент на 12 білих статевозрілих щурах-самцях масою 250-300г, віком 7-8 місяців. Застосовувалися морфометричні, статистичні та загальноприйняті методики мікроанатомічного (гістологічного) дослідження. Морфологічні перебудови судинного русла (дифузне венозно-капілярне повнокров'я, стаз, початкові етапи сладжування, збільшення проникності стінок судин) пов'язані з розвитком поліцитемічної гіповолемії та гіпоксії циркуляторного типу. Виразність морфологічних перебудов судинної стінки найбільша у субкапсулярній зоні та на межі пучкової та сітчастої зон кори, що пояснюється анатомічними особливостями кровозабезпечення цих регіонів залози. Дистрофічні перебудови судинного русла клубочкової та пучкової зони наднирників негативно впливають на морфофункціональну та секреторну активність кіркових ендокриноцитів, у тому числі, безперечно, і на процеси евакуації гормонів у судинне русло.

Ключові слова: наднирники, позаклітинна дегідратація, гіповолемія, гіпоксія.

Вступ. Водно-електролітний гомеостаз є однією з найбільш стабільних гомеостатичних констант, порушення якої є причиною багатьох патологічних станів організму [1,2]. При кровотечах, опіках, перитонітах відбувається порушення водно-електролітного балансу [2]. При цьому виникають розлади вмісту води в різних середовищах організму і пов'язані з цим зміни вмісту електролітів. Підтримання водно-сольової рівноваги в організмі регулюється за рахунок нервових та гуморальних механізмів[3]. Сьогодні відсутні роботи щодо дослідження морфологічних та морфометричних показників судин клубочкової та пучкової зони кори наднирників щурів за умов експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня.

Обґрунтування дослідження. На сьогоднішній час наднирники, як орган периферійної ланки ендокринної системи, вивчено досить глибоко [4,5,6,7], але особливостям реакції гемомікроциркуляторного русла наднирників на різні екзо- та ендогенні чинники присвячені поодинокі роботи [4,5,6,7,8,9]. Адже в нормі будова та кровопостачання надниркових залоз є специфічними. Виявлено зміни діаметру судин наднирників під впливом асептичного перитоніту [4,5]. Цікавим, на наш погляд, є дослідження системи мікрогемодикуляції в органах внутрішньої секреції, в тому числі й наднирниках, під впливом свинцевої інтоксикації та її корекції [6].

Проведене авторами дослідження спрямоване на виявлення патогенетичних механізмів розладів зі сторони судинного русла наднирників, що може прямо та

опосередковано впливати на секреторну активність спонгіоцитів та процеси евакуації гормонів у судинне русло.

Мета дослідження. Вивчення морфологічних та морфометричних перебудов судинного русла і реологічних властивостей крові клубочкової та пучкової зони кори наднирників статевозрілих щурів-самців в умовах експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня.

Матеріали і методи. Експеримент проведений на 12 білих статевозрілих щурах-самцях масою 250-300г, віком 7-8 місяців, що були розподілені на 2 групи (контрольну та експериментальну). Щурі контрольної групи утримувалися в звичайних умовах виварію, отримували питну воду та їжу. Тваринам експериментальної групи протягом 60 діб моделювався середній ступінь позаклітинного зневоднення шляхом вживання знесоленої води з розчином у ній діуретином (фурасемідом), а харчовий раціон при цьому складався із знесоленої (вивареної) маломінералізованої їжі [1]. Групи піддослідних тварин виводилися з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом на 60-ту добу від початку експерименту, відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001р.) та ін. Для вивчення морфологічних та морфометричних перебудов у корі правого наднирника (у зв'язку з особливостями анатомічного кровозабезпечення органа) застосовували загальноприйняті методики мікроанатомічного (гістологічного) методу дослідження. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Загальний морфологічний та морфометричний аналіз проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Zeiss Primo Star», з об'єктивами x10, x20, x40 та біокулярами 7, 10. Для морфометричного дослідження мікропрепаратів використовували програму «SCPR - 2017 - Zen 2 lite» з фотодокументуванням отриманих результатів цифровою відеокамерою «axioCam ERC 5S Zeiss». Статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням програми «Statistica 8.0».

Результати дослідження. Встановлено, що на 60-ту добу експерименту у наднирниках визначаються значні зміни реологічних властивостей крові та морфофункціональна перебудова судин капсули, клубочкової і пучкової зони кори наднирників. При цьому, орган зберігав свою макроскопічну будову. Визначалося розпушення сполучнотканинної капсули та гостре порушення гемодикуляції у вигляді дифузного венозно-капілярного повнокров'я судин помірного ступеня кровонаповнення. Ендотеліоцити венозного русла перебували у стані набряку, набували округлої та гіпертрофованої форми з гіперхромними ядрами, місцями випиналися у просвіт судин. Еритроцити повністю виповнювали просвіт вен, мали яскраво-червоний колір, дуже тісно приля-

гали один до одного, контури їх були нечітко окреслені, формували стаз крові з початковими етапами складжування. У венах відзначалася зміна реологічних і коагуляційних властивостей крові у вигляді сепарації клітинних елементів крові і плазми, а також її згущення. Порушувалася проникність судинної стінки з частковим виходом клітин крові у позаклітинний простір (Рис.1).

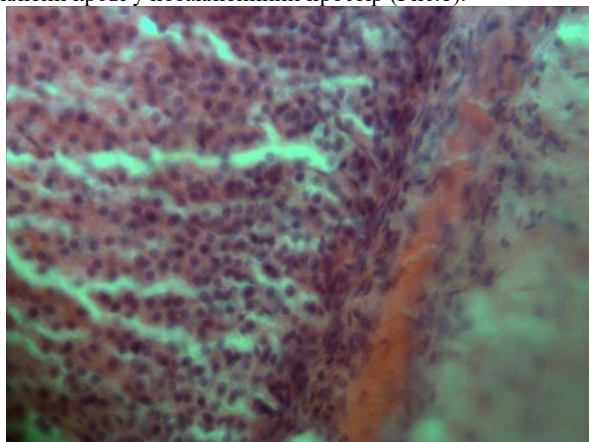


Рис. 1. Венозне русло субкапсулярної зони та кори наднирника в умовах експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня. Значне венозне повнокров'я з порушенням проникності судинної стінки та реологічних властивостей крові. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400x$

Інколи у субкапсулярних просторах візуалізувалися множинні дрібновогнищеві діapedезні мікрогеморагії невеликих розмірів. Стінка артерій була значно потовщена, клітинні елементи крові у просвіті артерій не виявлялися (Рис.2).

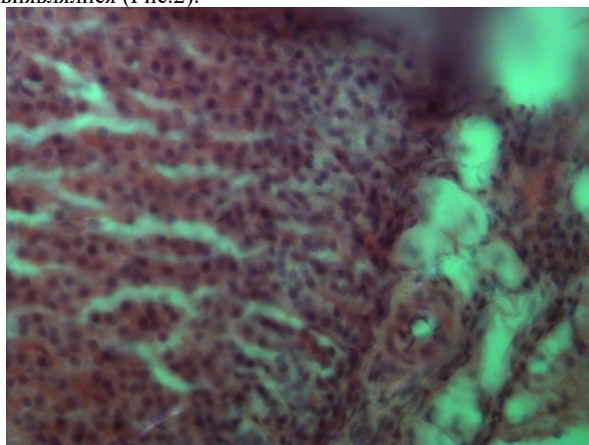


Рис. 2. Артеріальне русло субкапсулярної зони наднирника в умовах експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня. Потовщення стінки артерії, просякнення клітинами крові судинної стінки. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 400x$

Спостерігалася інфільтрація, просякнення клітинами крові судинної стінки артерій. У клубочковій, а особливо у пучковій зоні, збільшувалася площа капілярної сітки. Кількість функціонуючих капілярів, а також ступінь їх кровонаповнення помітно зростала, особливо у пучковій зоні. (Рис.1). Капіляри були повнокровними, зі збільшенням проникності капілярної стінки та виходом еритроцитів у позакapілярний простір. Міжтрабекулярні простори були значно розширені.

Спостерігалася посилення повнокров'я капілярів пучкової зони у напрямку сітчастої зони, що, ймовірно, пов'язано з анатомічними особливостями кровозабезпечення наднирників.

Морфологічні перебудови в судинному руслі яскраво підтверджуються морфометричними показниками. Спостерігалася достовірне зростання у порівнянні з показниками інтактних тварин всіх морфометричних показників, що характеризують судини. Так, площа поперечного перерізу судин пучкової зони (мкм^2) зростала у 4,5 разів у порівнянні з контролем ($p \leq 0,001$, $t=12,08664$). При цьому, максимальний показник площі поперечного перерізу судин дорівнював $110,31 \text{ мкм}^2$, а мінімальний, відповідно, $39,27 \text{ мкм}^2$. Великий і малий діаметри судин пучкової зони наднирників перевищували свої показники, відповідно, в 4,1 ($p \leq 0,001$, $t=5,05427$) та 1,6 разів ($p \leq 0,01$, $t=3,3289$) у порівнянні з контролем. При цьому, максимальний показник великого діаметра судин становив $48,318 \text{ мкм}$, а мінімальний, відповідно, $18,811 \text{ мкм}$. Максимальний показник малого діаметра судин становив $6,374 \text{ мкм}$, а мінімальний, відповідно, $3,580 \text{ мкм}$. (Таблиця №1).

Таблиця 1

Морфометричні показники судин пучкової зони наднирників статевозрілих щурів самців в умовах експериментальної позаклітинної дегідратації середнього ступеня ($M \pm m$), $n=6$

Показник	Групи тварин	
	Контрольні тварини	Експериментальні тварини
Зона кори	Пучкова зона	Пучкова зона
Великий діаметр судин (мкм)	$6,97 \pm 0,65$	$28,97 \pm 4,30^{***}$
Малий діаметр судин (мкм)	$3,0 \pm 0,8$	$4,90 \pm 0,44^{**}$
Площа поперечного перерізу судин (мкм^2)	$16,37 \pm 1,80$	$72,70 \pm 5,87^{***}$

Примітка: різниця між показниками контролю і експерименту: $* \leq 0,05$; $** p \leq 0,01$; $*** p \leq 0,001$

Обговорення результатів дослідження. Таким чином, зважаючи на отримані результати дослідження, в організмі піддослідних тварин розвивається ізотонічна (нормоосмолярна) позаклітинна дегідратація середнього ступеня, що призводить до порушень системи гомеостазу. Зазначений стан характеризується зменшенням загального вмісту Na в крові, зменшенням об'єму позаклітинної рідини, у тому числі і її внутрішньосудинного компонента [1]. На наш погляд, імовірно, має місце розвиток поліцитемічної гіповолемії, що характеризується зменшенням об'єму плазми крові, збільшенням її в'язкості та розвитком гіпоксії циркуляторного типу. У субкапсулярній зоні залози та кори наднирника на тлі загальних гіповолемічних порушень розвиваються розлади мікроциркуляції, що носять неспецифічний та поліморфний характер. Ці розлади супроводжуються порушенням кровонаповнення судин (дифузне венозно-капілярне повнокров'я), змінами реологічних властивостей крові, початковими етапами збільшення проникності стінок судин із формуванням поодиноких дрібновогнищевих діapedезних мікрогеморагій, особливо у субкапсулярній зоні. Згущення та зменшення маси циркулюючої крові і підвищення її в'язкості збільшує ризик розвитку тромбів та ДВС-синдрому. На нашу думку, патогенетично дистрофічні перебудови судинного русла клубочкової та пучкової зони наднирників негативно впливають на морфофункціональну та секреторну активність кіркових ендокриноцитів, у тому числі, безперечно, і на порушення процесів евакуації гормонів у судинне русло. Це, в свою чергу, негативно впливає на розвиток в організмі компенсаторно-приспосувальних процесів та перебіг загального адаптаційного синдрому у відповідь на дію пошкоджуючого агента.

Висновки. 1. Порушення водно-сольового балансу організму (змодельованого позаклітинного зневоднення середнього ступеня) викликає негативні зміни у судинному руслі клубочкової та пучкової зони кори наднирників піддослідних тварин. Виразність морфологічних перебудов судинної стінки найбільша у субкапсулярній зоні та на межі пучкової та сітчастої зон кори, що, ймовірно, пояснюється анатомічними особливостями кровозабезпечення цих регіонів залози [4].

2. Морфологічні перебудови судинного русла пов'язані з розвитком поліцитемічної гіповолемії та, як наслідок, гіпоксії циркуляторного типу. Морфологічно виявляються порушення кровонаповнення судин (дифузне венозно-капілярне повнокров'я), зміни реологічних властивостей крові (стаз, з початковими етапами сладжування) та перші ознаки збільшення проникності стінок судин з формуванням поодиноких дрібновогнищевих діapedезних мікрогеморагій.

3. Імовірно, ключову та провідну роль у патогенезі розвитку порушень морфології судинної стінки відіграє зменшення концентрації Na в організмі, що негативно впливає на роботу Na/K насоса, осмотичний тиск, призводить до змін осмотичності середовища та pH плазми та, опосередковано, впливає на бікарбонатний буфер.

4. Дистрофічні перебудови судинного русла клубочкової та пучкової зони наднирників негативно впливають на морфофункціональну та секреторну активність кіркових ендокриноцитів, у тому числі, безперечно, і на процеси евакуації гормонів у судинне русло.

References:

1. Pogoryelov M.V. Suchasni uyavlennya pro vodno-solovij obmin (oglyad literaturi ta metodi vlasnih doslidzhen)// M.V. Pogoryelov, V.I. Bumejster, G.F.Tkach, I.V.Bolotna, S.D.Bonchev/ Visnik problem biologiyi i medicini—2009-- №2- s.s.8-14.
2. Rukovodstvo po anesteziologii i reanimatologii, pod. red. prof. Polushina Yu.S., S.Peterburg, 2004 – s.s. 13-16.
3. Bagrov Ya. Yu. Oteki: patogeneza i klinicheskaya fiziologiya//Ya.Yu. Bagrov/ Nefrologiya. - 2001. - № 3. - S. 72-73.
4. Shepitko V.I. Reakciya gemomikrocirkulyatornogo rusla kirkovoyi ta mozgovoyi rehovini nadnimikiv pri gostromu asepticnomu peritoniti //V.I.Shepitko, T.A.Skotarenko / Visnik problem biologiyi i medicini—2015-- №4(54)- s.s.139-141.
5. Skotarenko T.A. Reakciya kirkovoyi rehovini nadnimikiv pri gostromu asepticnomu peritoniti ta jogo korekciyi vvedennyam kriokonservovanoj placenti //T.A.Skotarenko, V.I.Shepitko / Visnik problem biologiyi i medicini—2016-- №1(55)- s.s.158-161.
6. Rogozina O.V. Morfologiya adenogipofizu ta nadnirok pid vplivom svincevoj intoksikaciyi ta yiyi korekciyi //O.V.Rogozina, N.Yu.Ozerova, N.K.Kashtrina / Visnik problem biologiyi i medicini—2009 -- №3- s.s.136-140.
7. Lies E.B. Impact of Duration of Critical illness on the Adrenal Glands of Human Intensive Care Patients// E.B. Lies, L.T. Janssens, P.M.Hilke, V. E. De Samblanx, Z.Pironet/ The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 99, Issue 11, 1 November 2014, P. 4214-4222.
8. Bornstein S.R. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency// S.R. Bornstein/The New England Journal of Medicine—2009 -- №360- P.2328-2339.
9. Regulation of endogenous ouabain-like factor production in the Adrenal gland and in volume expanded physiological and pathophysiological states// Program leader: László Rosivall MD PHD DSc/ PhD thesis—2003 --Budapest - P.144.

УДК 616.453-005-018:616.151.1-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ СОСУДОВ КЛУБОЧКОВОЙ И ПУЧКОВОЙ ЗОНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ

Гринцова Н.Б., Романюк О.К., Волкова М.В., Романюк А.М., Бумейстер В.И.

Сумской государственный университет, медицинский институт, кафедра морфологии, кафедра педиатрии, кафедра патологической анатомии, г. Сумы, Украина, ORCID ID: 0000-0002-6713-7533, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: natalia.gryntsova@gmail.com

Резюме. С целью изучения морфологических перестроек сосудов клубочковой и пучковой зоны коры надпочечников половозрелых крыс в условиях экспериментальной внеклеточной дегидратации средней степени проведен эксперимент на 12 белых половозрелых крысах-самцах массой 250-300г в возрасте 7-8 месяцев. Применялись морфометрические, статистические и общепринятые методики микроанатомического (гистологического) исследования. Морфологические перестройки сосудистого русла (диффузное венозно-капиллярное полнокровие, стаз, начальные этапы сладжирования, увеличение проницаемости стенок сосудов), связаны с развитием полицитемической гиповолемии и гипоксии циркуляторного типа. Наиболее выразительные морфологические перестройки сосудистой стенки в субкапсулярной зоне и на границе пучковой и сетчатой зон коры, что объясняется анатомическими особенностями кровоснабжения этих регионов железы. Дистрофические перестройки сосудистого русла клубочковой и пучковой зоны надпочечников негативно влияют на морфофункциональную и секреторную активность корковых эндокриноцитов, в том числе, и на процессы эвакуации гормонов в сосудистое русло.

Ключевые слова: надпочечники, внеклеточная дегидратация, гиповолемия, гипоксия.

UDC 616.453-005-018:616.151.1-092.9

MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC TRANSFORMATIONS OF THE GLOMERULOSA AND FASCICULATE ZONES BLOOD VESSELS OF THE ADRENAL CORTEX OF RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL EXTRACELLULAR DEHYDRATION OF MIDDLE DEGREE

N.B. Hryntsova, O.K. Romanyuk, M.V. Volkova, A.M. Romaniyk, V.I. Bumeister

Sumy State University, Medical Institute, Department of Morphology, Department of Pediatrics, Department of Pathological Anatomy, Sumy, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-6713-7533, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382,
e-mail: natalia.gryntsova@gmail.com

Abstract. Objectives. One of the most common pathologies in the severely ill is the violation of the water-electrolyte exchange. Maintenance of water-salt homeostasis in the body is regulated by the nervous and humoral mechanisms. For extracellular dehydration, salt loss is inherent in the body, which is proportional to the loss of water. It is noted in bleeding, burns, peritonitis. Adrenal glands are the most important link in the chain of endocrine regulation of water-salt balance in the body. This brought back the attention of the authors to the study of this problem.

Methods. With the purpose of studying the dynamics of vascular morphological alterations and rheological properties of glomerulosa and fasciculate zones blood vessels of the adrenal cortex of the sexually mature male rats, an experimental extracellular dehydration of moderate degree was modelled. The experiment was conducted on 12 white, sexually mature male rats weighing 250-300 g, aged 7-8 months. Morphometric, statistical and conventional methods of the micro anatomical (histological) research method were applied. Statistical processing of the results was carried out on a personal computer using the program "Statistica 8.0".

Results of the study. At the 60th day of the experiment in the adrenal glands, significant changes in blood rheological properties and morph functional vessel rearrangement of the capsule, glomerular and bundle cortex of the adrenal glands are determined. The dissolution of connective tissue capsule and acute violation of their circulation in the form of diffuse venous-capillary elevated blood vessels of moderate degree of blood filling were determined. In veins, there was a change in the rheological and coagulative properties of blood in the form of separation of cellular elements of blood and plasma, as well as its condensation. The permeability of the vascular wall with partial release of blood cells in extracellular space has been disturbed. The arterial wall was significantly thickened; the cellular elements of blood in the lumen of the arteries were not detected. The cross-sectional area of the vessels of the beam region (μm^2) increased by 4.5 times compared with the control ($p \leq 0.001$, $t = 12, 08664$). The large and small diameters of the vessels of the penetration zone of the adrenal

glands exceeded their indices, respectively, in 4.1 ($p \leq 0.001$, $t = 5, 05427$) and 1.6 times ($p \leq 0.01$, $t = 3.3289$) compared to control.

Conclusions. Violation of the water-salt balance of the organism causes negative changes in the vascular bed of the glomerular and bundle zone of the adrenal cortex of the experimental animals, with the most pronounced in the sub capsular zone and at the border of the bundle and mesh cortex. Morphological alterations of the vascular bed are associated with the development of polycythemia hypovolemia and, as a consequence, circulatory hypoxia. Morphologically, there are violations of blood vessel filling (diffuse venous-capillary plethora), changes in rheological properties of blood (stasis, with initial stages of coagulation), and the first signs of increased vascular wall permeability with the formation of individual small-centered diapedetic micro hemorrhages. A key and leading role in the pathogenesis of vascular wall morphology development is played by a decrease in the Na concentration in the body, which negatively affects the Na / K pump operation, osmotic pressure, changes in osmotic medium and pH of the plasma and indirectly affects the bicarbonate buffer. Dystrophic changes in the vascular bed of the glomerular and bundle adrenal glands have a negative effect on the morph functional and secretory activity of the cortical endocrinocytes, including, undoubtedly, on the processes of evacuation of hormones in the vascular bed.

Keywords: adrenal gland, extracellular dehydration, hypovolemia, hypoxia.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2018 р.

СУЧАСНІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

Дядик О.О.¹, Бекетова Ю.І.¹, Мінцер О.П.², Суханова О.О.²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра патологічної та топографічної анатомії, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0001-8635-1802
e-mail: alena0566@gmail.com

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра медичної інформатики, м. Київ, Україна, e-mail: o.mintser@gmail.com

Резюме. На основі аналізу 12 трепанобіоптатів печінки з ознаками НАСГ встановлено, що більш низька активність процесу та вираженість фіброзу (індекс гістологічної активності Knodell становив від 4 до 7 балів) відмічались у 7 випадках НАСГ. Жирова дистрофія у цих трепанобіоптатах визначалась не більше 1/3 об'єму біоптату. Запальні зміни були мінімальними, що супроводжувалось експресією α -SMA в поодиноких міофібробластах. У 5 спостереженнях (індекс гістологічної активності Knodell становив від 8 до 12 балів) жирова дегенерація визначалась у 2/3 об'єму або ж у всьому біоптаті. Запальна інфільтрація мала більш виражений характер, а експресія α -SMA спостерігалась у значній кількості міофібробластів навколо портальних трактив, внутрічасточково, в зонах клітинних інфільтратів, на окремих ділянках між гепатоцитів, що може бути предиктором ЕМТ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, морфологічна діагностика, імуногістохімічне дослідження, інтегральна характеристика.

Вступ. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – це форма метаболічного ураження печінки, при якому морфологічно жирові зміни (стеатоз) асоціюються з лобулярним запаленням (інтрачасточковим і/або перипортальним), пошкодженням гепатоцитів та/чи фіброзом. Це поняття охоплює патогенетичні ланки від неалкогольного стеатогепатозу до «криптогенного цирозу» [1, 2, 3, 4, 5].

«Золотим» стандартом встановлення діагнозу НАСГ є патоморфологічне дослідження трепанобіоптатів печінки [6]. Діагностика цієї патології неможлива лише за однією гістологічною ознакою і передбачає загальну оцінку декількох незалежних патоморфологічних змін, в тому числі й залучення гістохімічних та імуногістохімічних методів дослідження (ІГХД).

Загальноприйнятими мінімальними критеріями для діагностики НАСГ є наявність стеатозу щонайменше у 5% печінкових клітин, наявність балонної дегенерації гепатоцитів та лобулярного запалення [7,8,9,10]. Важливим критерієм при НАСГ є гепатоцелюлярне пошкодження з формуванням балонних змін, які характеризуються набряком і збільшенням гепатоцитів, що призводить до втрати їх нормальної гексагональної форми, а також цитоплазматичними змінами з можливим накопиченням тілець Маллорі-Денка, які можуть бути виявлені, як при загальному гістологічному забарвленні гематоксиліном та еозином, так і за допомогою маркерів p62 або ubiquitin [11]. Окрім цього, при НАСГ в клітинах з вираженими дегенеративними змінами в гепатоцитах відмічається втрата експресії цитокератину 18 [12].

Запальні клітинні інфільтрати, які локалізуються поміж гепатоцитів, складаються переважно з лімфо-

цитів та клітин Купфера. Останні нерідко пігментовані, збільшені у розмірах та розташовуються поодинокі або вогнищевими скупченнями навколо апоптично змінених гепатоцитів (bcl2-позитивних клітин), які можуть формувати мікрогранульоми або краплини жиру (ліпогранульоми) [13]. У більшості випадків НАСГ запальні зміни в портальних трактах мінімальні або ж незначні. Як зазначає Brunt, його більша інтенсивність може вказувати на прогресування хвороби [14,15]. При НАСГ фіброз розвивається з плином часу, спочатку в централобулярній зоні (центрочасточковій) як периклітинний/перивенулярний фіброз, який формує візерунок, що називається фіброзом у вигляді «курячого дроту», і в подальшому призводить до розвитку портально-центрочасточкового мостовидного фіброзу та в частині випадків й цирозу [16].

До додаткових мікроскопічних ознак НАСГ відносять наявність ацидофільних тілець, глікогенізації ядер гепатоцитів, пігментних макрофагів та формування обмежених скупчень гепатоцитів з ознаками жирової дегенерації – за типом так званих ліпогранульом [13].

Обґрунтування дослідження. На сьогодні морфологічна діагностика захворювань печінки є загальноприйнятим стандартом встановлення діагнозу. Незважаючи на довготривале (кілька десятиліть) вивчення НАСГ, як однієї з домінуючої патології печінки, для встановлення активності процесу та стадії фіброзу, тактики лікування та прогнозу, патологи і надалі застосовують напівкількісні методи оцінки, запропоновані Brunt, Knodell, Ischak, та шкалу Metavir. Однак, окрім існуючих напівкількісних шкал діагностики та оцінки змін у печінці, на сучасному етапі застосування ІГХД є обов'язковим для коректної інтерпретації змін, правильного прогнозування процесу та призначення адекватного лікування. Слід зазначити, що математичні підходи розпочали впроваджуватися лише в останні роки.

Мета дослідження: відокремити сучасні патоморфологічні критерії оцінки трепанобіоптатів у хворих на НАСГ, обґрунтувати технологію використання інтегральних характеристик патоморфологічних змін для прогнозування процесу та призначення адекватного лікування у хворих на НАСГ.

Матеріали та методи. У нашому дослідженні 12 пацієнтам із НАСГ було проведено трепанобіопсію печінки. Отриманий матеріал фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) протягом 24-36 годин. Потім за стандартною методикою проводили процесінг, препарати заливали в парафін, з парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном і еозином, ставились реакції за Ван-Гізеном, PAS-реакція [17,18].

У всіх випадках для визначення фенотипу клітинного інфільтрату, особливостей сполучної тканини та проявів/тенденції початкового фіброзу проводили ІГХД. Для проведення ІГХД зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовувались цитратний буфер з pH6, EDTA буфер з pH8. Для проведення дослідження використовували антитіла та систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США). Були використані наступні моноклональні антитіла (МАТ): мишачі антитіла до CD20 – В-лімфоцити (клон L26), до CD68/маркер макрофагів (клон KP1), CD138 Ab-2 – плазматичні клітини (клон M1 15), до α -SMA – гладком'язові клітини (клон 1A4), до CK-18 – цитокератин (клон DC10), до bcl-2 α Ab-1 (клон 100/D5) – оцінка апоптозу/антиапоптотичний фактор, МАТ кролячі до CD3 – Т-лімфоцити (клон SP7). У всіх спостереженнях нами було оцінено ступінь активності процесу (гепатиту) за індексом Knodel [5, 21].

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color, «Carl Zeiss» AX10 (Німеччина) та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву 10, 20, 40, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10. Для кількісного підходу до аналізу досліджуваних змін в трепанбіоптатах печінки нами було використано «гістоцитометрію на основі слайдів» [19] з використанням слайд-визуалізації Whole slide imaging (WSI) [20].

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA 10 for Windows», (Copyright® StatSoft Inc., США, ліцензія № STA999K347156-W).

Результати досліджень та їх обговорення.

Нами встановлено, що у 7 випадках НАСГ ураження у вигляді вакуолей жиру в гепатоцитах визначалось до третини загального об'єму біоптату (30% гепатоцитів), у 3 випадках жирова дистрофія охоплювала від 30% до 60% печінкових клітин, та лише у 2 спостереженнях зміни спостерігались у всіх гепатоцитах (до 100%). У всіх досліджених випадках гепатоцити з жировими вакуолями переважно локалізувались у певних окремих зонах печінкової часточки – центрочасточково (навколо центральної вени часточки), перипортально (оточували портальні тракти) та інтермедіарно (розташовувались між двома вище описаними зонами). Ураження жировою дистрофією гепатоцитів усіх трьох зон печінкової часточки одночасно відмічалось лише у 2 випадках. У більшості біоптатах переважало макровакуольне внутрішньоклітинне накопичення ліпідів у гепатоцитах (великокраплинна жирова дистрофія) (8 випадків); мікровакуольна (дрібнокраплинна жирова дистрофія) (2 випадки) та змішана (поєднання макро- та мікровакуолей) жирова дегенерація гепатоцитів спостерігалась у 2 випадках (рис. 1).

Окрім вище зазначених патоморфологічних змін, нами було у 7 випадках відмічено наявність так званих мікрокіст – оптично пустих порожнин, які утворюються за рахунок значного нагромадження жирових включень у цитоплазмі групи поруч з розташованими гепатоцитами, з наступною руйнацією печінкових клітин та злиттям вакуолей між собою.

Лише у 2 спостереженнях відмічено присутність сегментоядерних лейкоцитів навколо гепатоцитів централобулярних зон, у цитоплазмі яких поблизу ядра, виявлялись еозинофільні включення у вигляді сітчастих мас або глибок неправильної форми з нечіткими контурами – тільця Малорі.

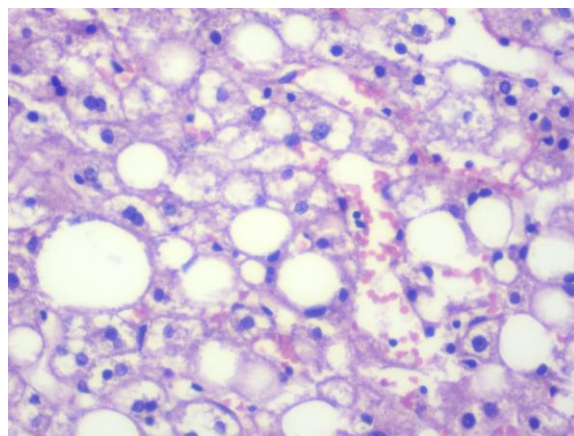


Рис. 1. Мікровакуольна та макровакуольна жирова дегенерація гепатоцитів, дрібні крововиливи, лімфоцити між клітинами, поодинокі клітини з ознаками апоптозу. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x 400

Для виявлення вмісту та наявності глікогену в клітинах печінки нами було застосовано гістохімічну PAS-реакцію. Це дало змогу встановити, що вміст глікогену у всіх випадках або знижувався та/або був відсутній.

Нами проаналізовано фенотипічні властивості гепатоцитів за допомогою епітеліального маркера – цитокератину 18 (СК18). Слід зазначити, що у всіх випадках відмічалась відсутність та/або зниження інтенсивності забарвлення (експресії) даним МАТ. У 4 спостереженнях зниження експресії СК18 носило вогнищевий характер та зникнення її відмічалось в окремих нечисельних клітинах в трепанбіоптатах. У всіх інших випадках НАСГ виявлено значне зниження та в багатьох клітинах відсутність експресії СК18, у 3 спостереженнях до 90% об'єму біоптату (рис. 2).

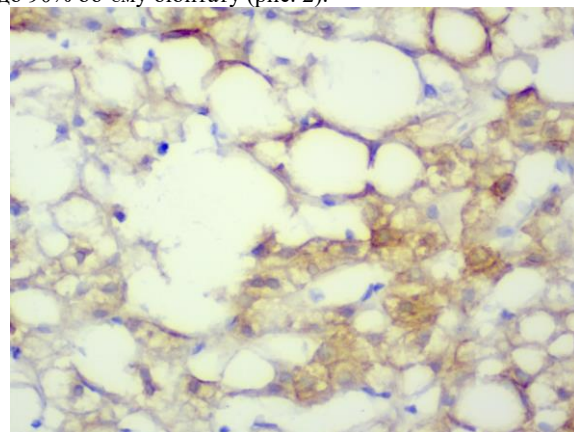


Рис. 2. В біоптаті великі мікрокісти, відсутність експресії СК18 в багатьох клітинах, в окремих гепатоцитах збереження експресії СК18, вогнищево зниження інтенсивності її. ІГХД з МАТ до СК18, збільшення x 400

Нами було оцінено вираженість та розповсюдженість клітинного інфільтрату у стромі всіх біоптатів. Незначна вираженість запальних змін в портальних трактах (1 ступінь) відмічалась у 7 випадках – внутрішньочасточкові запальні інфільтрати локалізувались в/уздовж портальних трактів, вогнищево поодинокі клітини інтрачасточково, без тенденції до формування великовогнищевих скупчень, на окремих ділянках клітини інфільтрату були поміж окремими гепатоцитами. У вищеписаних спостереженнях нами було проаналізовано вплив клітинного інфільтрату на початок фіброзування та встановлено, що склеротичні зміни були мінімальними. Для підтвердження застосовувалось ІГХД з маркером до

гладком'язового актину α -SMA. Знайдено, що на окремих ділянках навколо портальних трактів, в зонах клітинних інфільтратів з'являлась експресія невеликої кількості міофібробластів переважно помірного ступеня вираженості, в окремих жовчних протоках вогнищева виражена експресія α -SMA (рис. 3).

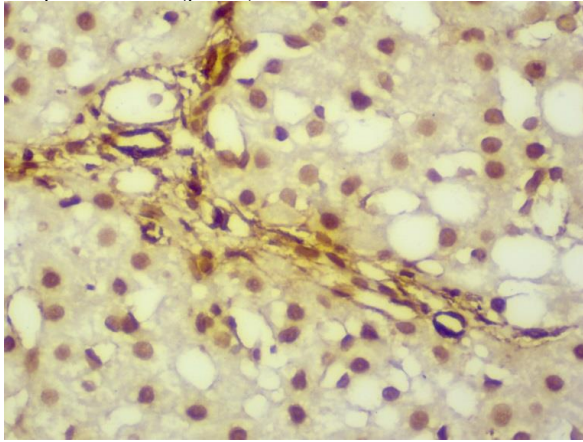


Рис. 3. Вогнищева експресія міофібробластів уздовж портальних трактів, в стінці жовчних протоків. ІХД з МАТ до α -SMA, збільшення $\times 400$

У 5 пацієнтів клітинний інфільтрат був значно вираженим (2 ступінь) та локалізувався, як в портальних трактах, так і інтралобулярно з вираженою кількістю та щільністю вогнищ запалення, при цьому встановлена наявність клітин інфільтрату поміж гепатоцитів, що в свою чергу підтримує процеси дегенерації гепатоцитів, втрату ними епітеліальних властивостей, що було доведено ІХД – відсутністю експресії CK18.

Всі вищевказані зміни в подальшому «провокують» та стимулюють появу сполучної тканини на місці ушкодження, що може призводити до прогресування захворювання та розвитку фіброзу та цирозу печінки. Предиктором несприятливого розвитку та можливого фіброзування є збільшення експресії та нетипова локалізація гладком'язового актину (α -SMA), яку було виявлено навколо портальних трактів, внутрічасточково, в зонах клітинних інфільтратів, на окремих ділянках між гепатоцитів (рис. 4).

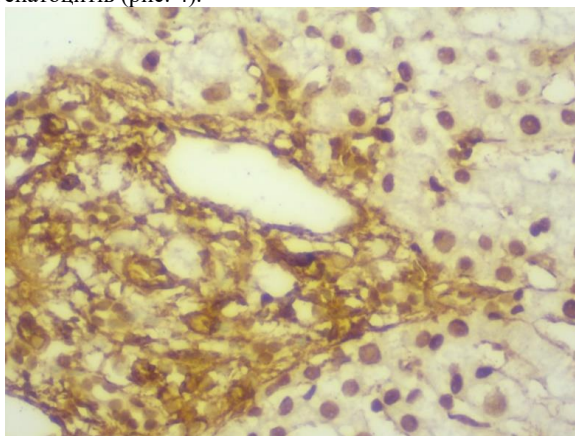


Рис. 4. Велика кількість міофібробластів в щільному клітинному інфільтраті з вираженою експресією, вогнищево поміж гепатоцитів. ІХД з МАТ до α -SMA, збільшення $\times 400$

Отримані дані свідчать про зміну фенотипу клітин, появу проявів епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT). У свою чергу, EMT обумовлює втрату епітеліальних клітин, що сприяє деструкції паренхіми та ініціює вираженість фіброзу при НАСГ [22, 23].

За допомогою ІХД нами проаналізовано фенотип/склад клітинного інфільтрату у всіх спостереженнях. У 7 хворих з НАСГ в складі клітинного інфільтрату різної локалізації нами знайдено: помірна кількість макрофагів (CD68) в клітинних інфільтратах різної локалізації, всередині часточки, окремі позитивні гіпертрофовані Купферовські клітини; помірна кількість Т-лімфоцитів (CD3) в клітинних інфільтратах, від невеликої до помірної кількості поміж гепатоцитів та поодинокі В-лімфоцити (CD20); поодинокі позитивні плазматичні клітини (CD138) в ділянках навколо триад.

У 5 пацієнтів з НАСГ в складі клітинного інфільтрату різної локалізації нами знайдено: переважно помірна кількість макрофагів (CD68) в клітинних інфільтратах різної локалізації, всередині часточки позитивні гіпертрофовані Купферовські клітини; переважно велика кількість Т-лімфоцитів (CD3) в клітинних інфільтратах різної локалізації, в тому числі й внутрішньочасточково, від поодиноких до скупчень Т-лімфоцитів помірної кількості поміж гепатоцитів; вогнищево від невеликої кількості до значної (в 2 випадках) В-лімфоцитів (CD20); нерівномірна кількість позитивних плазматичних клітин (CD138) навколо портальних трактів, жовчних проток, в ділянках фіброзу. Враховуючи отримані дані стосовно фенотипу клітинного інфільтрату у хворих на НАСГ, встановлено схожість клітинного складу, як у портальних трактах, так й інтрачасточково. У склад клітинного інфільтрату входили переважно макрофаги, Т-, В-лімфоцити та плазматичні клітини.

У зв'язку зі швидкою елімінацією апоптотичних клітин нами було проведено дослідження антиапоптотичного фактору bcl-2 в паренхіматозних та непаренхіматозних клітинах біоптату для встановлення стану апоптозу в клітинах печінки у хворих НАСГ. Рівень апоптозу у досліджуваних випадках варіювався від 2-3% до 5-6% позитивних паренхіматозних клітин печінки (рис.5).

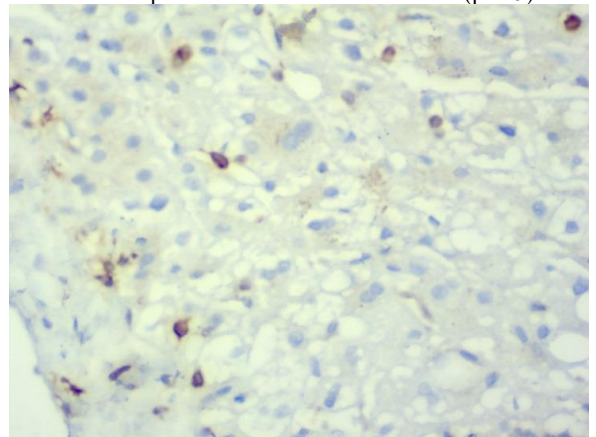


Рис. 5. Експресія антиапоптотичного маркера bcl-2 в частині гепатоцитів. ІХД з МАТ до bcl-2, збільшення $\times 400$

У стромі та в клітинних інфільтратах, в холангіоцитах позитивні bcl-2 клітини відмічались від 6-8% до 10-12% (рис.6).

Для уніфікації оцінки порушень часточко-балкової будови печінки та оцінки фіброзування (стану та наявності склеротичних змін) у всіх проаналізованих випадках оцінено індекс гістологічної активності гепатиту за шкалою Knodell [21]. У 7 хворих індекс гістологічної активності Knodell був від 4 до 7 балів, у 5 випадках НАСГ індекс гістологічної активності Knodell був від 8 до 12 балів.

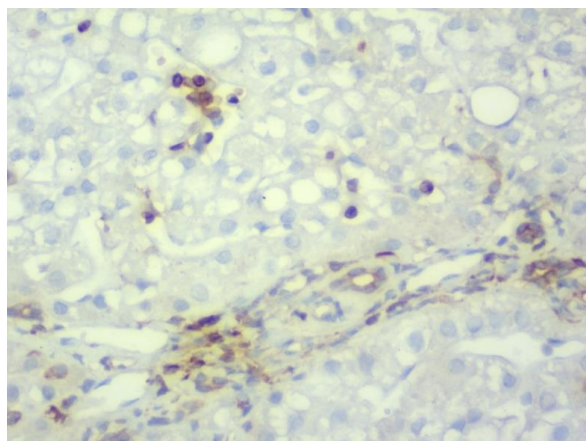


Рис. 6. Експресія антиапоптотичного маркера bcl-2 в клітинному інфільтраті та біліарному епітелії. ІГХД з МАТ до bcl-2, збільшення x 400

Нами розроблена спеціальна карта, яка не тільки відображає у формальному вигляді стан пацієнта, але й дозволяє скласти інтеграційну оцінку патоморфологічних змін, із залученням гістохімічних та імуногістохімічних методів дослідження для кількісної діагностики та оцінки змін у печінці хворих на НАСГ (табл.1).

Обговорення результатів. Проаналізувавши результати патоморфологічної картини трепанбіоптатів, ми виявили, що ступінь проявів (незначна/виражена) дегенеративних, запальних та склеротичних змін у пацієнтів розподіляється майже порівну. Так, у 7 випадках активність процесу та вираженість фіброзу були більш низькими. У цих спостереженнях індекс гістологічної активності Knodell становив від 4 до 7 балів. У вказаних трепанбіоптатах уражалося жировою дегенерацією не більше 1/3 гепатоцитів, а запальний інфільтрат, який склався з незначної кількості макрофагів, поодиноких Купферовських клітин, помірної кількості Т-лімфоцитів та незначної кількості В-лімфоцитів, носив вогнищевий характер з поодинокими клітинами запального інфільтрату поміж гепатоцитів.

Таблиця 1.

Характеристика та інтегральна оцінка основних патоморфологічних змін при НАСГ

Метод дослідження	Показник	Розмірність та діапазон показників	Коефіцієнт валідності
Забарвлення гема- токсилін-еозином	Об'єм ураження жировою дистрофією у трепанобіоптаті	0-30% 30-60% 60-100%	0,4
	Локалізація гепатоцитів із жировими вакуолями	1 зона: центрочасточкова/ перипортальна/ інтермедіарна 2 зони: центрочасточкова і перипортальна/ центрочасточкова і інтермедіарна/ інтермедіарна і перипортальна 3 зони одночасно: центрочасточкова і інтермедіарна і перипортальна	0,6
	Вид жирової дистрофії	Мікровакуольне (1) Макровакуольне (2) Змішане (макро- та мікровакуольне) (3)	0,3
	Наявність мікрокіст	Присутні (1) Відсутні (0)	0,7
	Наявність тілець Малорі	Присутні (1) Відсутні (0)	0,5
	Вираженість клітинного запального інфільтрату	Відсутня (0) 1 ступінь* 2 ступінь*	0,4
	Розповсюдженість клітинного запального інфільтрату	Перипортально та/або інтралобулярно (інтрачасточково)	0,7
	PAS-реакція	Вміст глікогену у гепатоцитах	Збережений (0) Знижений (1) Відсутній (2)
Імуногістохімічна реакція	Фенотипічні властивості гепатоцитів (цитокератину 18 (CK18))	Збережений (0) Знижений (1) Відсутній (2)	0,5
	Експресії гладком'язового актину (α-SMA)	Збережена в типовому місці (0) Збільшена в типовому місці (1) Поява α-SMA в нетиповому місці (2)	0,8
	Фенотип/склад клітинного інфільтрату Макрофаги (CD68) Т-лімфоцитів (CD3) В-лімфоцитів (CD20) Плазматичних клітин (CD138)	Відсутнє (0)** Незначне (1) Помірне (2) Виражене (3)	0,9
	Антиапоптотичний фактор bcl-2	Відсутнє (0)** Незначне (1) Помірне (2) Виражене (3)	0,8
	Індекс гістологічної активності гепатиту за шкалою Knodell	Від 1 до 4 балів – слаба активність Від 4 до 8 – помірна Від 8 до 12 – значна	0,8

*1 ступінь – внутрішньочасточкові запальні інфільтрати локалізувалися в/уздовж портальних трактів, вогнищево поодинокі клітини інтрачасточково, без тенденції до формування великовогнищевих скупчень, на окремих ділянках клітини інфільтрату були поміж окремими гепатоцитами; 2 ступінь – запальні інфільтрати локалізувалися, як в портальних трактах, так і інтралобулярно з вираженою кількістю та щільністю вогнищ запалення. ** 0 – відсутні, 1 – 1 до 30%, 2 – 30 до 60%, 3 – більше 60%

Експресія α -SMA відмічалась в поодиноких міофібробластах. У 5 випадках індекс гістологічної активності Knodell становив від 8 до 12 балів. Жирова дегенерація визначалась у 2/3 об'єму або ж у всьому біопаті. Клітинна інфільтрація була більш виражена з тенденцією до формування великовогнищевих скупчень та складалась зі значної кількості макрофагів та вираженої кількості гіпертрофованих клітин Купфера, помірної або значної кількості Т- та В-лімфоцитів. Встановлено, що експресія α -SMA спостерігалась у значній кількості міофібробластів навколо порталних трактів, внутрішасточково, в зонах клітинних інфільтратів, на окремих ділянках між гепатоцитів, що може бути предиктором ЕМТ.

Висновки. 1. Рекомендовано під час морфологічного дослідження проводити ІГХД, що дозволяє встановити наявність та фенотипувати клітинний запальний інфільтрат, а також виявити предиктори фіброзу. У свою чергу, виявлені дані при проведенні ІГХД, дозволять лікарю призначити коректну та доцільну патогенетичну терапію, у тому числі із застосуванням імунобіологічних препаратів.

2. Використання слайд-візуалізації Whole slide imaging (WSI) дозволяє створити алгоритм аналізу отриманої інформації, що обіцяє поліпшити точність, надійність, чутливість і специфічність методики..

References:

1. J. Ludwig, T.R. Viggino, D.B. McGill, B.J. Oh (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55:434-438.
2. Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O. (2000). Nealkogolnyj steatogepatit. *Bolezni organov pishhevareniya.* 2000; 2(2): 41-45.
3. Fadeenko G.D. (2003). "Zhировая печен": etipatogenez, diagnostika, lechenie. *Suchasna gastroenterologiya.* 2003; 3: 9-17.
4. Shet S.G., Gordon F.D., Chopra S. (1998). Nealkogolnyj steatogepatit. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki* 1998; 1: 30-39.
5. Chajka Yu.I. (2006). Nealkogolnyj steatogepatyt: patogenez i kliniko-morfologichni oznaky. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i bioximiya.* 2006; 3: 90-95.
6. G.E. Rojterberg, L.B. Lazebnik, L.A. Zvenigorodskaya, O.O. Sharhun [i dr.] (2013). Neinvazivnye metody v diagnostike steatoza i fibroza pri nealkogolnoj zhировой bolezni pečeni. *Eksperymentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2013; 7:3-9.
7. P. Bedossa, C. Poitou, N. Veyrie [et al.] (2012). Histopathological Algorithm and Scoring System for Evaluation of Liver Lesions in Morbidly Obese Patients. *Hepatology.* 2012; 56:1751-1759.
8. Yeh M.M., Brunt E.M. (2007). Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128: 837-847.
9. D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta [et al.] (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 41: 1313-1321.
10. Pospishil Yu.O., Gavrylyuk O.M., Chajka Yu.I. (2007). Nealkogolnyj steatogepatoz: morfologichni oznaky, faktory ryzyku. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medycyny.* 2007; 2: 134-137.
11. C.A. Matteoni, Z.M. Younossi, T. Gramlich (1999). Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1413-1419.
12. C. Lackner, M. Gogg-Kamerer, K. Zatloukal [et al.] (2008). Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol.* 2008; 48: 821-828.
13. Brunt E.M. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pros and Cons of Histologic Systems of Evaluation. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 97.
14. E.M. Brunt, D.E. Kleiner, L.A. Wilson [et al.] (2009). Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology.* 2009; 49:809-820.
15. V. Giorgio, F. Prono, F. Graziano, V. Nobili (2013). Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 40.
16. Brunt E.M. (2017). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Ongoing Role of Liver Biopsy Evaluation. *Hepatology Communications.* 2017; 1 (5): 370-378.
17. J. Rosai. Elsevier Inc (2011), Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition. Mosby Elsevier; 2011. 2636.
18. Markovskiy V.D., Tumanskyj V.O. za redakcieyu (2015) *Patomorfologiya: nacz. Pidruchnyk.* VSV «Medycyna». Kyiv; 2015: 935.
19. Feldman M.D. (2008). Beyond morphology: whole slide imaging, computer-aided detection, and other techniques. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 758-763.
20. Liron Pantanowitz (2010). Digital images and the future of digital pathology. *J Pathol Inform.* 2010;1:15.
21. R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black [et al.] (1981). Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981; 1: 431-435.
22. Dyadyk A.I., Vasilenko I.V., Dyadyk E.A. [i dr.] (2005). Mesto morfologicheskikh pokazatelej, harakterizuyushih aktivnye i hronicheskie porazheniya pochechnykh struktur, v vyrobote lechebnykh rezhimov pri volchanochnom glomerulonefrite i v prognozirovanii ego techeniya. *Zaporozh. med. Zhurn.* 2005; 1: 8-12.
23. Dyadyk O.O., Ivanova M.D., Xmara O.V., Shatoxina T.V. (2009). Epitelialno-mezhenximalna transdyferencijovka u rozvytku interstycialnogo fibrozu pri riznyx formax glomerulonefritiv. *Zdobutky klinichnoyi ta eksperymentalnoyi medycyny: zbirn. mater. nauk.-prakt. konf. Ternopil.* 2009:16.

УДК 616.36-003.826-07-091.8

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Дядык Е.А.¹, Бекетова Ю.И.¹, Минцер О.П.², Суханова О.А.²

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра патологической и топографической анатомии, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0001-8635-1802 e-mail: alena0566@gmail.com*

² *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра медицинской информатики, г. Киев, Украина, e-mail: o.mintser@gmail.com*

Резюме. На основе анализа 12 трепанобиоптатов печени с признаками НАСГ, установлено, что более

низкая активность процесса и выраженность фиброза (индекс гистологической активности Knodell составлял от 4 до 7 баллов) отмечались в 7 случаях. Жировая дистрофия в этих трепанобиоптатах определялась не более 1/3 объема биоптата. Воспалительные изменения были минимальными, что сопровождалось экспрессией α -SMA в единичных миофибробластах. В 5 наблюдениях (индекс гистологической активности Knodell составлял от 8 до 12 баллов) жировая дегенерация определялась в 2/3 объема или во всем биоптате. Воспалительная инфильтрация имела более выраженный характер экспрессии α -SMA, которая наблюдалась в большом количестве миофибробластов вокруг портальных трактов, внутричасточково, в зонах клеточных инфильтратов, на отдельных участках между гепатоцитами, что может быть предиктором ЕМТ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, морфологическая диагностика, иммуногистохимическое исследование, интегральная характеристика.

UDC 616.36-003.826-07-091.8

MODERN PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES AND PROSPECTIVE DIRECTIONS OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS DIAGNOSTICS

O.O. Dyadyk¹, Yu.I. Beketova¹, O.P. Mintser²,
O.O. Sukhanova²

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Pathologic and Topographic Anatomy department, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0001-8635-1802
e-mail: alena0566@gmail.com

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Medical Informatics, Kyiv, Ukraine, e-mail: o.mintser@gmail.com

Abstract. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a form of metabolic liver damage where morphological fatty

changes (steatosis) are associated with lobular inflammation (interlobular and/or periportal), hepatocyte damage and/or fibrosis. The term covers pathogenetic links, ranging from non-alcoholic steatohepatitis to 'cryptogenic' cirrhosis.

A pathomorphological study of 12 core biopsy samples revealed that the (high/low) intensity of degenerative, inflammatory and sclerotic changes was almost the same for all patients. Both the activity of the process and the fibrosis appeared to be less intensive in seven cases. The Knodell Histology Activity Index was observed to range from four to seven. In these samples, no more than 1/3 of hepatocytes were affected by fatty degeneration, and the inflammatory infiltrate (consisting of a small number of macrophages, solitary Kupffer cells, and a moderate amount of T-lymphocytes) was focal, with some inflammatory infiltrate cells found among the hepatocytes. α -SMA expression was observed in some myofibroblasts. The Knodell Histology Activity Index ranged from 8 to 12 in five cases. Fatty degeneration was found in 2/3 of the hepatocytes in the biopsy or in all of them. The cellular infiltration was more evident, with a tendency to form dense focal accumulations, and consisted of a large number of macrophages, a prominent amount of hypertrophic Kupffer cells, and moderate or large quantities of T- and B-lymphocytes. α -SMA expression was found in a high number of myofibroblasts close to portal tracts, in interlobular sections, zones of cellular infiltration, and certain areas between hepatocytes, which can be a predicting sign of EMT.

In addition, we developed a special map that not only represents patient's condition in a formal way, but also allows one to come up with an integration assessment of pathomorphological changes, based on histochemical and immunohistochemical staining used for the quantification and assessment of changes in the liver of NASH patients.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, morphological diagnostics, immunohistochemical staining, integral characteristics.

Стаття надійшла до редакції 26.06.2018 р.

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЗАЛЕЖНОСТЕЙ МІЖ ОКРЕМИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ВИПАДКАХ ТЕНОСИНОВІАЛЬНОЇ ГІГАНТОКЛІТИННОЇ ПУХЛИНИ ЛОКАЛІЗОВАНОГО ТИПУ

Дядик О.О., Григоровська А.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра патологічної і топографічної анатомії, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, e-mail: patholog-ntapo@ukr.net

Резюме. Мета. Аналіз залежностей частоти трапляння найбільш характерних морфологічних ознак в теносиновіальній гігантоклітинній пухлині локалізованого типу (ТСГКПЛ) та вдосконалення диференційної діагностики цього ураження.

Матеріали і методи. Дослідження виконувалося на 95 випадках ТСГКПЛ локалізованої форми. Градації вираженості морфологічних показників оцінювали згідно з візуально-аналоговою шкалою від низького до високого ступеня при збільшенні 100х. Обчислювали групові вимірні параметри (середні величини та тетракоричний показник зв'язку Пірсона (коефіцієнт асоціації) в групах порівняння різних морфологічних показників.

Результати і висновки. Як показало визначення кореляційного зв'язку між найбільш частими морфологічними ознаками, характерними для ТСГКПЛ, ступінь зв'язку дуже слабкий, невірорідний. Виявлене явище можна пояснити поліморфністю гістологічних змін та різним ступенем поширеності цієї пухлини в структурах суглоба або сухожильних оболонок, що у багатьох випадках утруднює діагностику ТСГКПЛ через неспецифічність морфологічних ознак цієї патології.

Ключові слова: теносиновіальна гігантоклітинна пухлина локалізованого типу, гістологічні властивості, клітинний склад, диференційна гістологічна діагностика.

Вступ. За визначенням ВООЗ-класифікації пухлин м'яких тканин, теносиновіальна гігантоклітинна пухлина локалізованого типу (ТСГКПЛ) – це «доброякісна неоплазма, що побудована з синовіоподібних моноклеарних клітин та супроводжується різною кількістю багатоядерних остеокластоподібних клітин, ксантомних клітин, сидерофагів та клітин запалення» [1]. Типова гістологічна будова цього ураження представлена інкапсульованою пухлиною овальної форми, яка утворює дрібні вузли, розділені фіброзними септами, доволі часто – гіалінізовані. Подекуди у вузлах-проліфератах відмічаються ознаки вторинного кістоутворення. У центральних відділах вузлів-проліфератів тканина пухлини гіперцелюлярна, побудована з помірно крупних одноядерних форм, які найбільше відповідають синовіальним макрофагам, зі значним домішкाम реактивних форм: моноклеарів, макрофагів, сидероцитів, зустрічаються геморагії. Простір між описаними вузлуватими утвореннями часто буває зайнятий ксантомноклітинними інфільтрами. Порівняно часто зустрічаються багатоядерні гігантські клітини остеокластичного типу, а також спостерігається гіаліноз строми. По краю пухлинної тканини міститься фіброзна тканина у вигляді суцільної капсули. В усіх описаних клітинних формах ознак атипізму не виявлено.

Незважаючи на притаманність цьому новоутворенню низки патогномонічних гістологічних ознак, ТСГКПЛ в значній частці випадків демонструє складну, поліморфну будову, співвідношення окремих клітинних та стромальних компонентів в ній може широко варіювати, що в поєднанні з вторинними дегенеративними змінами (наявність геморагічних мікрокіст, осередки некрозу тканини пухлини, вираженість запального компоненту

в прилеглих ділянках суглобової капсули тощо) спричиняє значні труднощі в диференційній діагностиці цієї пухлини та інших м'якотканинних уражень синовіальної оболонки.

Обґрунтування дослідження. У роботах дослідників останніх 10 років тривала дискусія з питань етіології та гістогенезу цього новоутворення – деякі автори виділяли ознаки ексудативно-проліферативного запалення як найбільш значимі зміни в капсулі суглоба, що визначало ТСГКПЛ як різновид синовіту; в більш пізніх дослідженнях цитогенетичного та молекулярного профілю цього новоутворення було доведено, що ТСГКПЛ – це істинна пухлина, оскільки це новоутворення має здатність рости автономно, в тому числі – з інвазією в кісткову тканину, що межують з пухлиною, зрідка малігінізується та містить цитогенетичні порушення (перегрупкування регіону каріотипу 1p11 – p13 та аномалії стрічки 16q24). Неопластичний характер процесу також підтверджується виявленням хромосомних аберацій у більшості випадків даної пухлини по типу трисомії 7 та трисомії 5 [2].

Ретроспективні дослідження великих за кількістю випадків масивів цієї нозології в більшості своїй містять дані про епідеміологію ураження, вираженість клінічної симптоматики залежно від вікового, статевого розподілу хворих, переважну локалізацію пухлини та вибір методів хірургічного втручання на суглобі. При цьому патоморфологічне дослідження виступає лише в якості метода верифікації діагнозу, в той час як поглибленого аналізу гістологічних особливостей будови ТСГКПЛ в цій роботі не проводилось [3].

Практично всі дослідники в публікаціях з проблем діагностики ТСГКПЛ відзначають, що рентгенографія відіграє важливу роль у встановленні підходу до лікування пухлини. Зокрема, Di Grazia et al., у своїй роботі визначили, що найчастіше місце розташування пухлини спостерігається в плеснофалангових суглобах основних фаланг пальців кисті. Ультразвукове дослідження може бути інформативним як метод ранньої діагностики пухлини та уточнення ступеня її васкуляризації, розміру та зв'язку з прилеглими періартикулярними тканинами [4]. Один із найбільш живих неінвазивних методів діагностики ТСГКПЛ – комп'ютерна томографія – у комбінації з біопсією осередку гіперпластичних розростань в капсулі суглоба описані як обов'язкові діагностичні заходи, результати яких є критичним для встановлення точного діагнозу та подальшого вибору належного методу лікування [5].

Ще одна значна частка публікацій присвячена опису рідкісних та незвичайних клінічних випадків ТСГКПЛ (синовіми в літературі – гігантоклітинна пухлина сухожильових оболонок, фіброзна ксантома синовіальної оболонки, доброякісна синовіома, нодулярний синовіт), що виділяються нетиповою локалізацією ураження (скронево-нижньощелепний суглоб, область лопатки, крижового відділу хребта тощо). Опис гістологічної будови при цьому обмежується характеристикою ураження як доброякісної проліферації округлих синовіальних клітин, що супроводжується варіабельною кількістю багатоядерних гігантських клітин, моноклеарів, сиде-

рофагів та ксантомних клітин [5, 6]. Відмічено, що точний діагноз ТСКПІ в більшості випадків можна встановити за сукупністю макро- та мікроскопічних ознак, таких як ділянки вторинних дегенеративних змін суглобового хряща, розростання в капсулі суглоба вузлів жовто-коричневого кольору, побудованих з проліферуючих синовіоцитів, з домішками лімфоцитарно-гістіоцитарних форм, гігантськими клітинами, відкладеннями гемосидерину. Проліферація синовіоцитів в суглобовій капсулі може носити дифузний характер або розвиватися у формі вузлів, що пояснює широко вживаність відносно цієї патології терміну віло-нодулярний синовіт [7].

Визначення клініко-патологічних кореляцій в ретроспективному дослідженні колективу авторів із відділу патології державного медичного науково-дослідного інституту (Індія), було проведено з врахуванням віку, статі, локалізації пухлини, макроскопічних ознак, розміру, клінічних симптомів та способом лікування [8]. У підсумку роботи зазначено, що точний діагноз на доопераційному етапі включає поєднання візуалізованих даних та результатів тонкогілкової біопсії і забезпечує належне планування оперативного втручання. Окремо відзначено, що всі зрізи біоптату мають бути ретельно досліджені на наявність клітинного атипізму, виявлення дифузних проліфератів синовіоцитів, мітотичної активності, з метою попередження рецидивування новоутворення. Проте деталізованого вивчення найбільш характерних гістологічних ознак будови ТСКПІ, визначення основних опорних пунктів морфологічної діагностики, з'ясування їх частот трапляння та залежностей вираженості однієї ознаки за умови наявності або відсутності іншої – не проводилося.

Мета. На основі гістологічних досліджень випадків синовіальної гігантоклітинної пухлини локалізованого типу і аналізу залежностей частоти трапляння найбільш характерних морфологічних ознак в цьому ураженні, покращити гістологічну диференційну діагностику ТСКПІ.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконувалось на 95 випадках ТСКПІ локалізованої форми ураження. Для гістологічного дослідження відбирали шматочки розростань патологічної тканини в суглобовій капсулі, які проходили звичайну гістологічну обробку (зразки тканини фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) протягом 24 годин, після фіксування у формаліні зразки промивали в проточній воді, вирізали відповідні ділянки, препарати зневоднювалися шляхом проводки через спирти зростаючої міцності та заливали в парафін; з парафінових блоків на ротаційному мікротомі виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном і еозином). Препарати досліджували на світлооптичному мікроскопі OLYMPUS CX-41. Градації вираженості морфологічних показників оцінювали згідно з візуально-аналоговою шкалою від низького до високого ступеня при збільшенні 100х. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПК в програмі "Statistica 6.0". Обчислювали групові вимірні параметри (середні величини та тетрахоричний показник зв'язку Пірсона (коефіцієнт асоціації) в групах порівняння різних морфологічних показників ТСКПІ локалізованої форми. Порівняння середніх величин проводили за критерієм Стюдента, різниця між параметрами, що вивчались, вважалась статистично значимою при $p < 0,1$.

Результати дослідження. Морфологічне дослідження біоптатів новоутворень суглобової капсули у хворих на ТСКПІ включало встановлення ряду важливих діагностичних ознак цієї пухлини, таких як клітинний склад вузлів проліфератів, ступінь вираженості запальної реакції та якісний склад запального інфільтрату, накопичення гемосидерину, наявність багатоядерних клітин та інші. У нашому дослідженні було виділено 4 гістологічні показники, які найбільш інформативно відображають її гістологічну будову: інтенсивність запальної інфільтрації, наявність гігантських багатоядерних клітин, характер міжклітинної строми в пухлині, ступінь вираженості гемосидерозу (табл. 1).

Таблиця 1

Частота трапляння випадків з різною вираженістю морфологічних показників гістологічної будови тканини осередку у хворих на теносиновіальну гігантоклітинну пухлину локалізованого типу

Морфологічні показники	Градації вираженості	Кількість випадків	Частота трапляння в матеріалі дослідження, у %
Інтенсивність (вираженість) мононуклеарно-макрофагальної запальної інфільтрації	Низький ступінь: Слабо виражена, окремими осередками, нещільна	57	60
	Середній ступінь: Помірно виражена, ксантомноклітинна інфільтрація виражена слабо або відсутня	18	18,9
	Високий ступінь: Добре виражена, середньої або високої щільності зі значними ксантомноклітинними інфільтратами	20	21,1
	Всього враховано випадків	95	100,00
Наявність багатоядерних гігантських клітин остеокластичного типу	Низький ступінь: Відсутні	11	11,6
	Середній ступінь: Незначна кількість: зустрічаються лише в деяких п/з. малого збільш.	46	48,4
	Високий ступінь: Зустрічаються регулярно, в багатьох локусах, тобто в кожному п/з. малого збільш.	38	40
	Всього враховано випадків	95	100,00
Характер строми патологічної тканини	Гіалінізована фіброзна строма переважає	59	62
	Співвідношення варіантів гіперцелюлярної тонковолокнистої та гіалінізованої строми порівняне	30	31,6
	Гіперцелюлярні фібробластичні проліферати, фіброзна тканина тонковолокниста, гіаліноз виражений слабо, або взагалі відсутній	6	6,4
	Всього враховано випадків	95	100,00
Виразеність гемосидерозу тканин	Низький ступінь: Скупчення гемосидерину відсутні або слабо виражені, зустрічаються рідко, дрібні	79	83,1
	Високий ступінь: Зустрічаються в багатьох п/з, утворюючи скупчення гранул і сидероцитів	16	16,9
	Всього враховано випадків	95	100,00

Таблиця 2

Кореляційні залежності між окремими морфологічними показниками гістологічної будови тканини осередку у хворих на теносиновіальну гігантоклітинну пухлину локалізованого типу

Перший морфологічний показник	Другий морфологічний показник	Тетракоричний показник зв'язку Пірсона (коефіцієнт асоціації) та вірогідність його параметра			
		п, число врахованих випадків із значеннями обох показників	r_a	vt_ϕ	Оцінка вірогідності r_a при $k=n-1$ за критерієм Стюдента
Кількість багатоядерних гігантських клітин	Виразеність гемосидерозу тканин	95	+0,102	0,999	НВ
Характер строми патологічної тканини	Виразеність гемосидерозу тканин	95	+0,0644	0,629	НВ
Інтенсивність запальної інфільтрації	Виразеність гемосидерозу тканин	95	-0,0254	0,248	НВ
Кількість багатоядерних гігантських клітин	Характер строми патологічної тканини	95	+0,0709	0,692	НВ
Інтенсивність запальної інфільтрації	Кількість багатоядерних гігантських клітин	95	-0,105	1,033	НВ
Інтенсивність запальної інфільтрації	Характер строми патологічної тканини	95	+0,0664	0,649	НВ

Кореляційний аналіз показників, що склали пари випадків «морфологія – морфологія» (табл. 2) виявив, що зв'язок між окремими морфологічними показниками в ТСКПЛ дуже слабкий, невірогідний.

Обговорення результатів. У літературі наявні публікації, присвячені узагальненню даних по частоті виникнення ТСКПЛ в різних вікових та гендерних групах, аналізу розподілу пухлини за локалізацією, клінічний симптоматиці, особливостям УЗ-, КТ- та МРТ-діагностики, підходам до хірургічного та консервативного лікування цього новоутворення, його результатам та віддаленим наслідкам. Патоморфологія ТСКПЛ в більшості робіт представлена описовими розділами, з зазначенням найбільш характерних морфологічних ознак, які дозволяють ідентифікувати цю нозологію та провести її гістологічну диференційну діагностику, але практично відсутні публікації із визначенням статистичних параметрів частоти трапляння цих ознак, та даними про залежності між непараметричними морфологічними показниками, з визначенням абсолютного значення, знака та ступеня вірогідності параметрів коефіцієнта асоціації.

Патоморфологічне дослідження тканин осередків пухлини у хворих на ТСКПЛ показало наявність патологічних змін, які характеризують типову гістологічну картину цієї пухлини – наявність ліпофагів, що об'єднуються у масивні ксантомні поля, гігантських остеокластоподібних клітин, гранул гемосидерину серед одноклітинних гістіоцитоподібних клітин, гіалінізація строми пухлини. Ступінь вираженості цих ознак може широко варіювати.

Строма ТСКПЛ – неоднорідної будови, характеризується гіперцелюлярністю і значною кількістю дрібних судин артеріального, капілярного і венозного типу, містить запальні інфільтрати, гетерогенні за клітинним складом і щільністю, які складаються з лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазматичних клітин та багатоядерних гігантських клітин остеокластичного типу. Клітинний склад тканини ТСКПЛ також неоднорідний: поряд з стромальними фіброblastами і міофіброblastами, найбільш численну популяцію складають сировищоподібні клітини. Цитоплазма в цих клітинах об'ємна, світла, з дрібними відростками, часто містить коричневатий пігмент гемосидерин. Із більшою чи меншою частотою в патологічній тканині осередку зустрічаються багатоядерні гігантські клітини або клітини Тутона.

У проведеному нами в рамках цієї роботи морфологічному дослідженні розраховано частотні параметри трапляння певних патоморфологічних змін у тканині осередків ТСКПЛ, параметри кореляції їх окремих мор-

фологічних показників між собою. Як показало визначення кореляційного зв'язку між найбільш частими морфологічними ознаками, характерними для ТСКПЛ, ступінь зв'язку дуже слабкий, невірогідний. Результати досліджень показали, що цій пухлині властива поліморфність гістологічних змін та різний ступінь поширеності в структурах суглоба або сухожильних оболонок, що у багатьох випадках утруднює діагностику ТСКПЛ через неспецифічність морфологічних ознак цієї патології.

Висновки: 1. Важливими опорними пунктами диференційної гістологічної діагностики різноманітних типів ТСКП є ретельний аналіз гістоархитектурної і клітинного складу тканини патологічного осередку: встановлення інфільтративного росту, вираженість фіброзної капсули, присутність коагуляційних некрозів, визначення властивостей клітин, зокрема наявності чи відсутності атипізму, оцінки ступеня проліферативної активності.

2. У проведеному нами клініко-морфологічному дослідженні на основі якісного та напівкількісного вивчення патоморфологічних змін в осередках ТСКПЛ встановлено частотні параметри трапляння випадків із певними градаціями патоморфологічних змін та кореляції деяких морфологічних показників між собою.

References:

1. De St. Aubain Somerhausen N, van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumour, diffuse type. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC, 2013: 102–103.
2. Layfield L.J., Meloni-Ehrig A, Shepard R, Harrelson J M. Malignant Giant Cell Tumor of Synovium (Malignant Pigmented Villonodular Synovitis). Arch Pathol Lab Med 2000; 124 (11): 1636–1641.
3. Xiaomei M., Guodong S., Chunyan X., Huimin L., Jin H., Wentao J. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective study of seventy five cases (eighty one joints) \ Int. orthop. (SICOT). – 2013. – № 37. – P. 1165–1170.
4. Di Grazia S., Succi G., Fragetta F., Perrotta R.E. Giant cell tumor of tendon sheath: study of 64 cases and review of literature. G Chir. 2013 May-Jun. 34(5-6):149-52.
5. Carlson M.L., Osetinsky L.M., Alon E.E., Inwards C.Y., Lane J.I., Moore E.J. Tenosynovial giant cell tumors of the temporomandibular joint and lateral skull base: Review of 11 cases \ Laryngoscope. – 2016. – N.4.
6. Fukuda A., Ueno T., Takayama R., Ansai S., Futagami A., Kawana S. \ Tenosynovial Giant Cell Tumor Arising on the Scapular Region \ Case Rep Dermatol. – 2013. – N. 5. – P. 267–271.

7. Botez P. Adult multifocal pigmented villonodular synovitis – clinical review / P. Botez, P. Sirbu, C. Grierosu et al. // Int. Orthop. – 2013. – V. 37, N. 4. – P. 729-733.
8. Hatwal D., Bhatt P., Chaudhari S., Batra N., Bhatt S. Giant Cell Tumor of Tendon Sheath: Clinicopathological Correlation // International Journal of Scientific Study. – 2015. – Vol. 3, № 9. – P. 107 – 110.

УДК 576.31:616-006.35.03-091.825

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТЕЙ МЕЖДУ ОТДЕЛЬНЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В СЛУЧАЯХ ТЕНОСИНОВИАЛЬНОЙ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ТИПА

Дядык Е.А., Григоровская А.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра патологической и топографической анатомии, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, e-mail: patholog-nmapo@ukr.net

Резюме. Цель работы. Анализ зависимостей частоты встречаемости наиболее характерных морфологических признаков в теносиновИАЛЬНОЙ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ТИПА (ТСГКОЛ) и усовершенствование дифференциальной диагностики данного поражения.

Материалы и методы. Исследование выполнялось на 95 случаях ТСГКОЛ локализованной формы. Градации выраженности морфологических показателей оценивали по визуально-аналоговой шкале от низкой до высокой степени при увеличении 100х. Вычисляли групповые параметрические показатели (средние величины и тетракорический показатель связи Пирсона (коэффициент ассоциации) в группах сравнения разных морфологических показателей.

Результаты и выводы. Как показало определение корреляционной связи между наиболее частыми морфологическими признаками, характерными для ТСГКОЛ, степень связи очень слабая, недостоверная. Определенное в результате исследования явление можно объяснить полиморфностью гистологических изменений и разной степенью распространенности этой опухоли в структурах сустава или сухожильных оболочек, что в многих случаях затрудняет диагностику ТСГКОЛ в связи

с неспецифичностью морфологических признаков этой патологии.

Ключевые слова: теносиновИАЛЬНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ТИПА, гистологические свойства, клеточный состав, дифференциальная гистологическая диагностика.

UDC 576.31:616-006.35.03-091.825

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND CORRELATION ANALYSIS OF DEPENDENCES BETWEEN SEPARATE MORPHOLOGICAL INDICATORS IN CASES OF TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR (LOCALIZED TYPE)

O.O. Dyadyk, A.V. Hryhorovska

Shupyk national medical academy of postgraduated education, Department of pathological and topographical anatomy, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, e-mail: patholog-nmapo@ukr.net

Abstract. The aim is to analyse the dependence between frequency of occurrence of the most typical morphological signs in tenosynovial giant cell tumors of the localised type and improvement of differential diagnostics of this defeat.

Materials and methods. The research was based on 95 TSGCT of the localised form cases. Gradation of expressiveness of morphological indicators was estimated on a visually-analogue scale from low to high degree at increase 100x. Group parametrical indicators (average sizes and tetrachoric indicator of communication of Pirsona (association factor) in groups of comparison of different morphological indicators have been calculated.

Results and conclusions. The correlation between the most frequent morphological signs, characteristic for TSGCT, was very weak. It is possible to explain the phenomenon defined as a result of research polymorphic histologic changes and different degree of prevalence of this tumour in joint structures or tendon covers that in many cases complicates TSGCT diagnostics concerning nonspecific morphological signs of this pathology.

Keywords: tenosynovial giant cell tumor of the localised type, histologic properties, cellular structure, differential histologic diagnostics.

Стаття надійшла до редакції 27.06.2018 р

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕНДОВЕНОЗНОГО ЕЛЕКТРОЗВАРЮВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИСХІДНОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ ВЕЛИКОЇ ПІДШКІРНОЇ ВЕНИ

Дядик О.О.², Саволук С.І.¹, Геращенко Р.А.¹, Ходос В.А.¹, Козлова К.С.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра хірургії та судинної хірургії, м. Київ, Україна,

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра патологічної та топографічної анатомії, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, ORCID ID: 0000-0001-6582-9934, ORCID ID: 0000-0003-0150-3868, ORCID ID: 0000-0003-3855-5805, e-mail: roman_anatolievich@ukr.net

Резюме. Мета дослідження – вивчити морфологічні зміни в тромбованій вені після дії високочастотного ендовенозного електрозварювання та визначити оптимальні робочі режими для лікування гострого висхідного тромбофлебіту великої підшкірної вени.

Матеріал і методи. У період з 2015 по 2017 роки в хірургічних відділеннях міської клінічної лікарні №8 міста Києва було проведено хірургічне лікування 42 хворих чоловіків і жінок на висхідний тромбофлебіт великої підшкірної вени (ВТВПВ). Вік коливався від 25 до 69 років (середній вік - 44,7±2.05 років).

Для виявлення морфологічних структурних змін в стінці вени до та після дії ЕВЕЗ під час хірургічної операції були висічені сегменти стовбуру тромбованої великої підшкірної вени (ВПВ). Висічені сегменти після дії ЕВЕЗ були розподілені на 4 групи залежно від експозиції ЕВЕЗ: I група – експозиція 5 секунд; II – 10 секунд, III – 15 секунд, IV – 20.

Мікроскопічне дослідження профарбованих зрізів та їх фото архівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2».

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили у системі «STATISTICA 10 for Windows» (Copyright® StatSoft Inc. 1984-2011, США, ліцензія № STA999K347156-W).

Результати дослідження. Проведені морфологічні дослідження показали, що глибина деструктивних змін при дії ЕВЕЗ на стінку вени при ВТВПВ залежить від режиму застосування ЕВЕЗ. У режимі експозиції 5 секунд деструктивні зміни зафіксовані переважно в ендотеліальному і частково в субендотеліальному шарах венозної стінки. При збільшенні експозиції до 10 секунд деструктивна дія високочастотного електричного струму була більш вираженою і характеризувалася розповсюдженням на середню третину м'язового шару. При експозиції 15 секунд деструктивні зміни охоплювали зовнішню третину м'язового шару з залученням адвентиції і, таким чином, всі шари стінки вени зливалися у єдиний гомогенний комплекс. При експозиції 20 секунд спостерігали повне руйнування адвентиції та залучення в деструктивні процеси оточуючі вену тканини.

Обговорення результатів дослідження. На основі отриманих даних морфологічних досліджень можна стверджувати, що застосування ЕВЕЗ в режимі 5-10 секунд приводить до неповної деструкції всієї стінки тромбованої вени, що в клінічній практиці може привести до виникнення ускладнень або рецидиву захворювання, пов'язаних з реканалізацією вени.

Застосування ЕВЕЗ в режимі 15 секунд викликає повну деструкцію всієї стінки вени без залучення в

процес паравазальних тканин, в той час як застосування режиму 20 секунд супроводжується термічним пошкодженням тканин оточуючих вену.

Висновки. Високочастотне ендовенозне електрозварювання тромбованої вени в режимі впливу 15 секунд не супроводжується термічним пошкодженням паравазальних тканин і є оптимальним робочим режимом для лікування гострого висхідного тромбофлебіту великої підшкірної вени.

Ключові слова: висхідний тромбофлебіт, морфологія вен, високочастотне електрозварювання живих тканин.

Вступ. Технологічний прогрес останніх десятиліть привів до створення процесу високочастотного електрозварювання живих м'яких тканин (ЕЗЖТ). Механізм ЕЗЖТ полягає в тому, що при проходженні високочастотного електричного струму через м'які тканини виникає часткове руйнування клітин, денатурація та коагуляції білкових молекул, що приводить до з'єднання (зварювання) зіставлених після розрізу тканин [2; 4; 5]. Метод знайшов широке клінічне застосування в хірургії гриж черевної стінки, проктології, невідкладній хірургії, хірургії жовчних протоків, торакальній хірургії [1; 3; 6]. В останні роки опубліковані роботи по застосуванню високочастотного електрозварювання для усунення вертикального рефлюкса при варикозній хворобі нижніх кінцівок – ендовенозне електрозварювання (ЕВЕЗ) [7]. На основі морфологічних досліджень автори показали, що після впливу на варикозно змінену вену ЕВЕЗ в стінці вени виникають структурні зміни у вигляді дезорганізації колагену, дистрофічних змін клітин з різним ступенем руйнування мембран, некрозу ендотелію, що привело до оклюзії вени з її подальшою фіброзною трансформацією. Ми пропонуємо застосувати технологію ЕВЕЗ для підвищення ефективності лікування висхідного тромбофлебіту великої підшкірної вени (ВТВПВ).

Обґрунтування дослідження. Наукових праць, присвячених вивченню морфологічних змін в тромбованій вені після впливу високочастотного електрозварювання, нами не виявлено. Тому пропонувані морфологічні дослідження будуть важливими для втілення метода ЕВЕЗ в клінічну практику хірургічного лікування ВТВПВ.

Мета дослідження – вивчити морфологічні зміни в тромбованій вені після дії високочастотного ендовенозного електрозварювання та визначити оптимальні робочі режими для лікування висхідного тромбофлебіту великої підшкірної вени.

Матеріали і методи дослідження: у період з 2015 по 2017 роки в хірургічних відділеннях міської клінічної лікарні №8 міста Києва було проведено хірургічне лікування 42 хворих на ВТВПВ. Вік коливався від

25 до 69 років (середній вік – $44,7 \pm 2,05$ років). Чоловіків – 15 (35,7 %), жінок – 27 (64,3 %). У всіх хворих ВТВПВ розвився на фоні варикозної хвороби нижніх кінцівок. Всі хворі надходили в хірургічні відділення за екстреними показаннями. Згідно з міжнародною класифікацією СЕАР (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) С2 відзначали у 5 (11,9 %) хворих, С3 – у 7 (16,6 %), С4 – у 9 (21,4 %), С5 – у 15 (35,7 %), С6 – у 6 (14,2 %).

Для виявлення морфологічних структурних змін в стінці вени до та після дії ЕВЕЗ під час хірургічної операції були висічені сегменти стовбуру тромбованої великої підшкірної вени (ВПВ). Висічені сегменти після дії ЕВЕЗ були розподілені на 4 групи залежно від експозиції ЕВЕЗ: I група – експозиція 5 секунд; II – 10 секунд, III – 15 секунд, IV – 20.

Фрагменти операційного матеріалу фіксували в 10 % – розчині нейтрального забуференого формаліну, відповідно до загальноприйнятої методики виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном (для визначення колагенових волокон, верифікації процесів надмірного фібрилогенезу) та розчином за методом Вейгерта (для верифікації еластичних волокон) [8].

Мікроскопічне дослідження профарбованих зрізів та їх фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERe 5s. та «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних Primo Star з планохроматичними об'єктивами ZEISS "Plan-Achromat" 4x, 10x, 40x з камерою AxioCam 105color.

Після впливу різних робочих режимів вивчали пошарові структурні зміни в стінці тромбованої вени.

Для кількісної оцінки структурних змін в стінці тромбованої вени застосовували такі показники, як глибина деструктивних змін стінки вени та площа оптично порожніх бульозних структур.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили у системі «STATISTICA 10 for Windows» (Copyright® StatSoft Inc. 1984-2011, США, ліцензія № STA999K347156-W).

Закон розподілу аналізованих факторів перевірявся на нормальність (за критерієм Шапіро-Уїлка). Після проведення перевірки було виявлено відмінність закону розподілу від нормального ($p < 0,05$), тому при розрахунках використовувались непараметричні методи аналізу.

Для порівняння показників у 4 незалежних групах використовували ранговий критерій Крускала-Уолліса. У всіх випадках за критичний рівень значущості прийнято $\alpha_{\text{крит}} = 0,05$.

Результати дослідження. При морфологічному дослідженні препаратів вен групи контролю в просторі вен виявлені тромботичні маси, в деяких місцях маси інтимно з'єднані з ендотелієм. Тромби змішані: складаються з еритроцитів, лейкоцитів та фібрину. Ендотелій венозної стінки рівномірно вкриває останню на всьому протязі. Наявні ділянки дрібних крововиливів в середньому шарі стінки вени, поодинокі запальні клітинні інфільтрати, які складаються з лейкоцитів, еозинофілів, гістіоцитів. Еластичні волокна розташовуються рівномірно: субендотеліально та в середньому шарі стінки вени, в адвентиційній оболонці знайдені еластичні волокна в незначній кількості. Прилеглі до вен м'які тканини з незначною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією.

Морфологічні дослідження препаратів вен I групи при стандартному забарвленні гематоксиліном та еозином виявили зміни, які охопили переважно внутрішню оболонку вени та частково поширились на внутрішню розташовані гладкі м'язові волокна середньої оболонки

нки вени. Виявлені ділянки гомогенізації тромботичних мас, які були в просвіті вени на момент дії високочастотного електрозварювання, та інтимне їх зварювання з ендотелієм досліджуваних вен з утворенням єдиної структури. Клітини ендотелію в свою чергу на різних ділянках стінки вен відрізняються за формою: деякі сплюснені та щільно зв'язані із базальною мембраною, деякі зв'язані з останньою лише частиною своєї базальної поверхні або мають видовжену форму. Місцями інтима утворює вигини в просвіт судини, також наявні ділянки інтими, які не вкриті ендотелієм, за рахунок деструкції та десквамації останнього. Зазначені зміни можуть свідчити про частковий спазм венозної стінки.

Також виявлені субендотеліально розташовані оптично пусті бульозні структури, які були присутні в усіх досліджуваних препаратах та утворились на місці виходу і накопичення цитоплазматичної рідини з клітин при проходженні високочастотного електричного струму, з подальшим випарюванням зазначеної рідини. Деякі з бульозних структур містять гомогенні базофільні маси, субстратом яких є залишки цитоплазматичної рідини, яка вийшла з міжклітинний простір і не встигла випаруватись (рис.1).

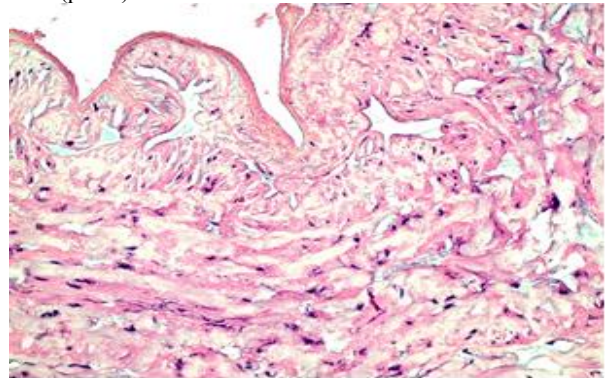


Рис. 1. I група дослідження: коагуляція тромботичних мас, зварювання її з ендотелієм, субендотеліальні дрібні оптично пусті бульозні структури та «були», які містять базофільну рідину. Частковий спазм стінки вени. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 200$

При морфологічному дослідженні препаратів вен II групи при рутинному забарвленні виявлений спазм венозної стінки, коагуляція тромботичних мас, зварювання їх з ендотелієм. Субендотеліально, в середньому та зовнішньому шарах між гладкими м'язовими клітинами та еластичними волокнами наявні «були» переважно малого розміру, тканини стінки вени навколо бульозних структур коагульовані. Ендотелій та 2/3 гладких м'язових клітин, еластичних волокон середньої оболонки стінки вени гомогенізовані (рис. 2).

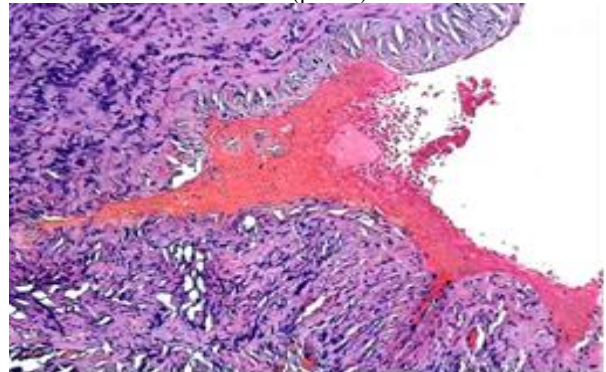


Рис. 2. II група дослідження: коагуляція тромботичних мас, зварювання їх з ендотелієм, субендотеліальні дрібні оптично пусті бульозні структури. Виразений спазм стінки вени, гомогенізація внутрішнього та частково середнього шару оболонки вени. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 50$

Визначаються деструкція еластичних волокон внутрішньої та частково середньої оболонки вени, фрагментація їх у зовнішній частині м'язового шару. Наявні скупчення відносно збережених клітин та волокон в середньому та зовнішньому шарах (рис. 3).

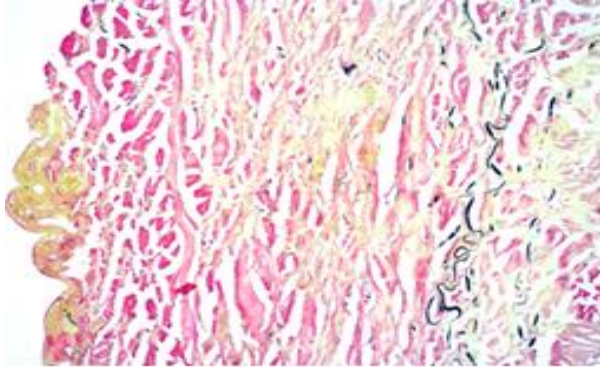


Рис. 3. II група дослідження: коагуляція ендотелію. Дрібні бульозні структури між гладкими м'язовими клітинами. Фрагментовані еластичні волокна середньої оболонки стінки вени. На еластичні волокна, «Elastic Stain Kib». Збільшення x200

Трофічні структури жирового привіску, прилеглих тканин збережені (рис. 4).

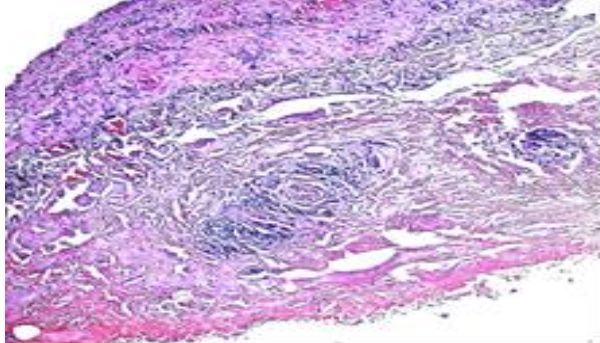


Рис. 4. II група дослідження: гомогенізація внутрішнього та частково середнього шару оболонки вени, трофічні структури адвентиції та прилеглих м'яких тканин збережені. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x50

При морфологічному дослідженні препаратів вен III групи при стандартному забарвленні виявлена гомогенізація тромботичних мас в просвіті вени, інтимне зварювання останніх із ендотелієм; всі шари стінки вени – внутрішній, середній, зовнішній – зливаються у єдиний гомогенний комплекс. У препаратах судин, крім дрібних бульозних структур, які розташовуються в усіх шарах стінки судин, наявні «були» більшого розміру, зливні; наявні ділянки розшарування стінки судини з утворенням анеризми (рис. 5).

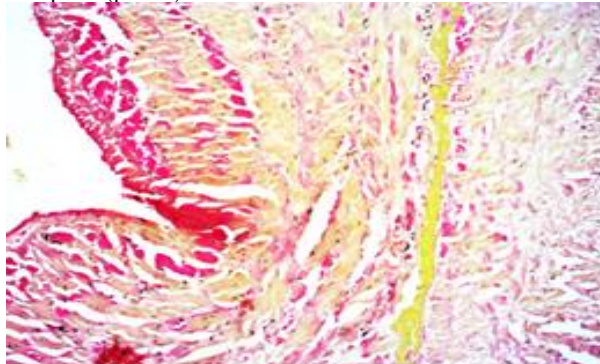


Рис. 5. III група дослідження: шари стінки вени – внутрішній, середній, зовнішній – зливаються у єдиний гомогенний комплекс; дрібні бульозні структури розташовуються в усіх шарах стінки вени; розшарування стінки вени з утворенням анеризми. Деструкція еластичних волокон внутрішньої та середньої оболонки вени. Забарвлення на еластичні волокна, «Elastic Stain Kib». Збільшення x200

Навколо бульозних структур тканини гомогенізовані. При забарвленні на еластичні волокна виявлена тотальна їх деструкція у внутрішній та середній оболонках, також стоншення та фрагментація еластичних волокон адвентиції (рис. 5). Прилеглі до судини м'які тканини з трофічними структурами переважно збережені.

При морфологічному дослідженні препаратів вен IV групи при стандартному забарвленні виявлена гомогенізація тромботичних мас в просвіті вени та гомогенізація всіх шарів стінки вени без можливості диференціювати їх. В деяких випадках розрив зливних «бул» призвів до розшарування стінки вен (рис. 6)

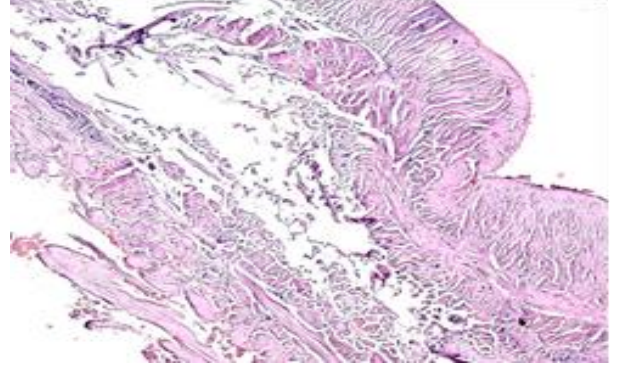


Рис. 6. IV група дослідження: гомогенізація всіх шарів стінки вени; розрив стінки вени в ділянці злиття декількох великих «бул». Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення x50

Оточуючі вену м'які тканини та трофічні структури коагульовані.

Глибина деструктивних змін в стінці тромбованої великої підшкірної вен після дії різних режимів ендовенозного електрозварювання представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Глибина деструктивних змін в стінці тромбованої великої підшкірної вени після дії різних режимів ендовенозного електрозварювання

Режими ендовенозного електрозварювання, секунди	5	10	15	20
Глибина деструктивних змін*	2/5	3/5	4/5 ++++	5/5 +++++

*Традиційно в стінці вени виділяють три шари: внутрішній (ендотеліальний), середній (м'язовий), зовнішній (адвентиційний). Для зручності та наочності умовно поділили стінку вени на п'ять шарів: перший шар, внутрішній – ендотеліальний шар. Другий – четвертий шар (м'язовий шар) умовно поділений на три частини, відповідно: другий шар (2) – внутрішня третина м'язового шару; третій (3) – середня третина м'язового шару; четвертий (4) – зовнішня третина м'язового шару; п'ятий (5) – адвентиційний шар.

Площа оптично порожньої бульозних структур в стінці тромбованої великої підшкірної вени після дії ендовенозного електрозварювання в різних режимах представлена в таблиці 2.

Обговорення результатів дослідження: Проведені морфологічні дослідження показали, що в результаті дії ЕВЕЗ в тромбованій ВПВ виникає складний комплекс змін, який полягає в руйнуванні тієї чи іншої ділянки стінки вени, а також самого тромбу, який міститься в просвіті вени. Глибина деструктивних змін після впливу ЕВЕЗ на стінку вени при ВТВПВ залежить від режиму застосування ЕВЕЗ. За даними морфометрії в режимі експозиції 5 секунд деструктивні зміни зафіксовані переважно в ендотеліальному і частково в субендотеліальному шарах венозної стінки (табл. 1).

Таблиця 2

Площа оптично порожніх бульозних структур в стінці тромбованої великої підшкірної вени після дії ендovenозного електрозварювання в різних режимах

*Вимірювання надані в мікрометрах

Режими ендovenозного електрозварювання, сек	5	10	15	20
Площа оптично порожніх бульозних структур в стінці вени, μm^2 *	від 977 до 2427	від 10478 до 17484	від 29769 до 38245	від 46748 до 544489

При збільшенні експозиції впливу до 10 секунд деструктивна дія високочастотного електричного струму більш виражена і характеризується розповсюдженням на середню третину м'язового шару. При дії 15 секунд деструктивні зміни охоплюють зовнішню третину м'язового шару з залученням адвентиції. Всі шари стінки вени в даному режимі зливаються у єдиний гомогенний комплекс. При експозиції 20 секунд спостерігали повне руйнування адвентиції та залучення в деструктивні процеси оточуючі вену тканини.

При обчислюванні площі оптично порожніх бульозних структур в стінці тромбованої великої підшкірної вени також встановлено чітке збільшення їх площі залежно від режиму застосування ЕВЕЗ (табл. 2).

Проведені морфологічні дослідження та статистичні розрахунки порівнянь площі оптично порожніх бульозних структур в стінці вени (μm^2) для різних робочих режимів впливу ЕВЕЗ на стінку вени відповідають рівню значущості 0,05. На основі отриманих даних можна стверджувати, що застосування ЕВЕЗ в режимі 5-10 секунд приводить до неповної деструкції всієї стінки тромбованої вени, що в клінічній практиці може привести до виникнення ускладнень або рецидиву захворювання, пов'язаних з реканалізацією вени.

Застосування ЕВЕЗ у режимі 15 секунд викликає повну деструкцію всієї стінки вени без залучення в процес паравазальних тканин, в той час як застосування режиму 20 секунд супроводжується термічним пошкодженням тканин, оточуючих вену.

Висновки. Рівень деструктивних змін в стінці тромбованої великої підшкірної вени залежить від режиму ендovenозного високочастотного електрозварювання і досягає повного руйнування в режимі 15-20 секунд ($\alpha_{\text{крит}}=0,05$).

Ендovenозне високочастотне електрозварювання тромбованої вени в режимі впливу 15 секунд не супроводжується термічним пошкодженням паравазальних тканин і є оптимальним робочим режимом для лікування висхідного тромбофлебиту великої підшкірної вени.

References:

1. Babiy. The experience of usage of domestic electric-welding technology of high-frequency during the surgical treatment of patients, who have abdominal pathology / Babiy, Shevchenko, Ratchik, Kunkin. // Gastroenterology. – 2014. – No. 2 (52). – P. 61 – 68.
2. Hrintsov. The usage of high-frequency electric-welding of high-frequency during the cholecystectomy / Hrintsov, Novikov, Sovpel, Salo, Rozumnaya. // The welding of soft living tissues. The actual status and prospects for further development. The collection of report abstracts December 2-3, 2011, Kiev P. 50.
3. Marinskiy. The Poster researches of electric-welding of high-frequency of biological tissues / Marinskiy, Chernets, Tkachenko, Hrabovsky, Podpryatov, Lopatkina, Podpryatov,

Tkachenko, Gichka // Automatic welding, No. 12 (759), 2016, P. 41-45.

4. Paton. The welding, cutting and heat treatment of living tissues / Paton, Krivtsun, Marinskiy, Khudetsky, Lankin, Chernets. // Automatic welding. - 2013. – No. 10-11. - P. 135-146.

5. Патона Б. Е. The electric-welding of high-frequency surgery preserving the tissues: satin / edited by Paton, Ivanova. — Book: Nauchna dumka (Science opinion), 2009. — P. 200.

6. Savoluk. The combination of laparoscopic and electric welding technologies in the treatment of patients with acute appendicitis as a way to prevent the intraabdominal complications / Savoluk, Balatskiy // Hospital surgery. The magazine named after Kovalchuk. 2016. No. 3. P. 89-93.

7. Savoluk. The theoretical, experimental and clinical aspects of usage of endovenous electric-welding in the treatment of varicose vein disease. Savolyuk, Horbovets, Hvozdyak, Kunkin, Krestyanov, Gerashchenko. // Endovascular Neuro x-ray surgery 2017 No. 1 (19) P. 49 – 65.

8. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition/edited by J.Rosai.- Elsevier Inc,2011.- Vol 1, Ch. 2,3-p.25-95.

УДК 616.147.33-007.63/.64-005.6-091.8-[089.27:615.846:611-018]-089.168

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭНДОВЕНОЗНОГО ЭЛЕКТРОСВАРИВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВОСХОДЯЩЕГО ТРОМБОФЛЕБИТА БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ

Дядик Е.А.², Саволук С.И.¹, Геращенко Р.А.¹, Ходос В.А.¹, Козлова Е.С.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра хирургии и сосудистой хирургии, г. Киев, Украина,

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра патологической и топографической анатомии, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, ORCID ID: 0000-0001-6582-9934, ORCID ID: 0000-0003-0150-3868, ORCID ID: 0000-0003-3855-5805, e-mail: roman_anatolievich@ukr.net

Резюме. Цель исследования: изучить морфологические изменения в тромбированной вене после воздействия высокочастотной электросварки и определить оптимальные рабочие режимы для лечения восходящего тромбофлебита большой подкожной вены (ВТБПВ).

Материал и методы: в период с 2015 по 2017 годы в хирургических отделениях городской клинической больницы №8 Киева было проведено хирургическое лечение 42 больных мужчин и женщин на ВТБПВ. Возраст колебался от 25 до 69 лет (средний возраст - $44,7 \pm 2,05$ лет).

Для выявления морфологических структурных изменений в стенке вены до и после воздействия эндovenозной электросварки (ЭВС) во время хирургической операции были высечены сегменты ствола тромбированной большой подкожной вены. Высеченные сегменты

после воздействия ЭВЭС были распределены на 4 группы в зависимости от экспозиции ЭВЭС: I группа – экспозиция 5 секунд II – 10 секунд, III – 15 секунд, IV – 20.

Микроскопическое исследование прокрашенных срезов и их фотоархивирование проводили с использованием светооптических микроскопов «ZEISS» (Германия) с системой обработки данных «Axio Imager. A2».

Статистическую обработку полученных результатов проводили в системе «STATISTICA 10 for Windows» (Copyright® StatSoft Inc. 1984-2011, США, лицензия № STA999K347156-W).

Результаты исследования: проведенные морфологические исследования показали, что глубина деструктивных изменений при воздействии ЭВЭС на стенку вены при ВТБПВ зависит от режима применения ЭВЭС. В режиме экспозиции 5 секунд деструктивные изменения зафиксированы преимущественно в эндотелиальном и частично в субэндотелиальном слоях венозной стенки. При увеличении экспозиции воздействия до 10 секунд деструктивное воздействие ЭВЭС было более выражено и характеризовалось распространением на среднюю треть мышечного слоя. При воздействии 15 секунд деструктивные изменения охватывали наружную треть мышечного слоя с вовлечением адвентиции, все слои стенки вены сливались в единый гомогенный комплекс. При экспозиции 20 секунд наблюдали полное разрушение адвентиции и вовлечение в деструктивные процессы окружающих вену тканей.

Обсуждение результатов: на основе полученных данных морфологических исследований можно утверждать, что применение ЭВЭС в режиме 5-10 секунд приводит к неполной деструкции всей стенки тромбированной вены, что в клинической практике может привести к возникновению осложнений или рецидива заболевания, связанных с реканализацией вены. Применение ЭВЭС в режиме 15 секунд вызывает полную деструкцию всей стенки вены без вовлечения в процесс паравазальных тканей, в то время как применение режима 20 секунд сопровождается термическим повреждением тканей, окружающих вену.

Выводы. Эндовенозное электросваривание тромбированной вены в режиме воздействия 15 секунд не сопровождается термическим повреждением паравазальных тканей и является оптимальным рабочим режимом для лечения восходящего тромбофлебита большой подкожной вены.

Ключевые слова: восходящий тромбофлебит, морфология вен, высокочастотная электросварка живых тканей.

UDC 616.147.33-007.63/.64-005.6-091.8-[089.27:615.846:611-018]-089.168

MORPHOLOGICAL SUBSTANCE OF THE SELECTION OF OPTIMAL PARAMETERS OF ENDOVENOUS ELECTRIC WELDING FOR TREATMENT OF ASCENDING THROMBOPHLEBITIS OF GREAT SAPHENOUS VEIN

O.O. Dyadyk², S.I. Savolyuk¹, R.A. Gerashchenko¹, B.A. Khodos¹, K.S. Kozlova²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Surgery and Vascular Surgery, Kyiv, Ukraine,

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Pathological and Topographic Anatomy, Kyiv, Ukraine,

ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0001-5406-8228, ORCID ID: 0000-0001-6582-9934, ORCID ID: 0000-0003-0150-3868, ORCID ID: 0000-0003-3855-5805, e-mail: roman_anatolievich@ukr.net

Abstract. The aim of research is studying the morphological changes in thrombus vein after the usage of electric welding of high frequency and determination of the best operating modes for treatment of ascending thrombophlebitis of great saphenous vein.

Material and methods: We have analyzed the results of treatment of 42 patients, who had ascending thrombophlebitis of great saphenous vein at the age from 25 to 69 years (average age is $44,7 \pm 2.05$ years). These patients were treated in surgical departments of city clinical hospital №8 of Kyiv during the period from 2015 to 2017.

The parts of the scopes of thrombus great saphenous vein were cut during the surgical operation in order to determine the morphological structural changes in the vein wall before and after usage of endovenous electric welding. After the usage of endovenous electric welding the cut parts were divided into 4 groups depending on the exposure of endovenous electric welding: I group - an exposure of 5 seconds; II - an exposure of 10 seconds, III- an exposure of 15 seconds, IV – an exposure of 20 seconds.

The microscopic study of colored cuts-off and their photo archiving were carried out using the light optical microscopes «ZEISS» (Germany) with data processing system of «Axio Imager. A2».

The statistical analysis of obtained results were carried out using the system of «STATISTICA 10 for Windows», (Copyright® StatSoft Inc. 1984-2011, USA, license № STA999K347156-W).

The results of research: According to the performed morphological researches the depth of the structural changes while the impact of endovenous electric welding on the venous wall during the ascending thrombophlebitis of great saphenous vein depends on the mode of usage of endovenous electric welding. During the exposure for 5 seconds, the experts recorded the destructive changes mainly in endothelial and partly in the subendothelial layer of venous wall. With an increased exposure of 10 seconds, the destructive effect of electric current of high-frequency is more obvious and is characterized by the extension to the middle third of the muscular layer. During the exposure of 15 seconds, the destructive changes cover the outer third of the muscular layer involving adventitia. Due to this fact, all the layers of the venous wall merge into a single homogeneous complex. During the exposure of 20 seconds, the experts observed a complete destruction of adventitia and the involvement of surrounding venous tissues into destructive processes.

The discussion of results: On the basis of obtained data of morphological researches it can be said without prejudice that, the usage of endovenous electric welding in the mode of 5-10 seconds causes the incomplete destruction of the entire thrombus venous wall. Due to this fact, in clinical practice it can lead to complications or disease recurrence associated with the vein e-canalization. The usage of endovenous electric welding during 15 seconds causes the complete destruction of entire venous wall without involvement of paravascular tissues in the process, while the usage for 20 seconds causes the thermal damage to tissues surrounding the veins.

Conclusions. The endovenous electric welding of high frequency of thrombus vein during the 15 seconds causes no thermal damages to the paravascular tissues. Also, it is optimal operating mode for treatment of ascending thrombophlebitis of great saphenous vein.

Keywords: ascending thrombophlebitis, morphology of veins, endovenous electric welding of living tissues of high frequency.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2018 р

ЛІКУВАЛЬНИЙ ПАТОМОРФОЗ АВТОІМУННОГО ГЕПАТИТУ У ДІТЕЙ

Задорожна Т.Д., Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Келихевич С.М.

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, м. Київ, Україна,
 ORCID ID: 0000-0001-8819-8901, ORCID ID: 0000-0002-6558-6975, ORCID ID: 0000-0002-3777-5251,
 e-mail: c.hepatology@ukr.net

Резюме. Метою роботи було вивчення морфологічних особливостей автоімунного гепатиту у дітей до лікування та на фоні імуносупресивної терапії.

Методи дослідження. В Центрі дитячої гепатології інституту педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України за період 2015–2017 рр. обстежено 42 дітей, хворих на автоімунний гепатит. Усім дітям проведено комплексне обстеження відповідно до протоколу, еластографію печінки методом зсувної хвилі паренхіми печінки та пункційну біопсію печінки із морфологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату. Активність захворювання визначали за допомогою гістологічного індексу активності (ІГА) за Knodell, стадію захворювання оцінювали по гістологічному індексу фіброзу METAVIR напівкількісно.

Результати дослідження. В 71,0 % ($n = 30$) дітей діагностовано виразний фіброз $> F2$ METAVIR, з них в I групі дітей у 77,0 %, у дітей II групи у 62,5 % випадків. Висока активність (ІГА > 12 балів) виявлена у 45,0 % обстежених хворих з АГ. У групі дітей, які не отримували імуносупресивного лікування на момент проведення морфологічного дослідження, достовірно частіше мала місце висока активність гепатиту в порівнянні з групою дітей, які отримували лікування на момент обстеження ($p=0,05$).

Висновки. Автоімунний гепатит у дитячому віці характеризується високоактивним запальним процесом у печінці із швидким прогресуванням, без лікування, до цирозу печінки, із розвитком ускладнень (кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, печінково-клітинна недостатність). У 26,0 % обстежених дітей були ознаки мультинодулярного цирозу печінки за результатами морфологічного дослідження. Активність запального процесу в печінці та темпи фіброзування залежать від тривалості захворювання. Пункційну біопсію слід проводити до початку імуносупресивного лікування, що дозволить покращити діагностику та обрати правильну тактику лікування.

Ключові слова: автоімунний гепатит, діти, фіброз, гістологічна активність.

Вступ. Вагоме місце в дитячій гепатології посідає проблема своєчасної діагностики та лікування автоімунного гепатиту. Автоімунний гепатит – прогресуюче, рідкісне захворювання печінки, яке не має патогномонічної симптоматики, з швидким прогресуванням до фіброзу та цирозу печінки з розвитком його ускладнень, та стає причиною зниження якості життя, інвалідизації та смерті вже в дитячому віці [9]. Більш ніж у 50 % дітей АГ діагностується на стадії цирозу та має агресивніший перебіг в порівнянні з дорослими [1, 13].

Цироз печінки при АГ формується на тлі неухаючої активності запального процесу в печінці. При відсутності своєчасної діагностики та лікування прогресування захворювання відбувається значно швидше, а ефективність імуносупресивної терапії призводить до гальмування фіброзу в печінці та покращує прогноз

захворювання [2, 3, 4]. “Золотим стандартом” діагностики АГ на сучасному етапі є проведення пункційної біопсії печінки із гістологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату [12].

Американська асоціація з вивчення печінки (AASLD), Британське товариство гастроентерологів та Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) у своїх найновіших рекомендаціях радять проведення біопсії печінки для встановлення діагнозу АГ [6, 7, 8].

У 2008 році міжнародною групою із вивчення АГ (AASLD) валідизовані критерії АГ в дитячому віці [7]. Гістологічне дослідження печінки є одним із чотирьох основних складових для встановлення діагнозу, поряд із підвищенням рівня IgG, наявністю автоантитіл та відсутністю маркерів вірусного гепатиту.

До гістологічних характеристик АГ, включених в критерії 2008 року, належать:

а) інтерфейс гепатит – є типовою гістологічною ознакою АГ. Спостерігається у 84-98 % випадків та має більш виразний характер в період розгорнутої клінічної картини АГ [5, 12].

б) до «типових» гістологічних характеристик АГ належить «емперіоплез»

(активне проникнення однієї клітини в іншу без ушкодження останньої), є ознакою міжклітинної взаємодії, яка виникає внаслідок клітинної імунної агресії по відношенню до гепатоцитів (Т-клітинна та макрофагальна цитотоксичність), при яких некроз набуває поступового характеру і розвивається серед дрібних груп гепатоцитів перипортально відмежованої пластинки. Емперіоплез, що характеризує АГ за наявності лімфоцитів або рідше плазматичних клітин в межах цитоплазми гепатоцитів, виявляється в 65-78 % випадків А [11].

в) гепатоцелюлярні розетки, що свідчать про регенерацію клітин печінки, є діагностичною гістологічною ознакою АГ як у 1999, так і в 2008 році. У дітей під час гістологічного дослідження наявність розеток є найважливішим гістологічним критерієм АГ [10, 11].

Лікувальний патоморфоз автоімунного гепатиту має цінне клінічне значення для своєчасної діагностики та вибору тактики лікування.

Обґрунтування дослідження. Своєчасної діагностики та лікування автоімунного гепатиту особливо у дитячому віці має важливе клінічне значення. Захворювання перебігає агресивно із прогресуванням до цирозу печінки та розвитком ускладнень. Проведення морфологічного дослідження біоптату печінки є предиктором своєчасної діагностики та лікування.

Мета дослідження. Вивчити особливості лікувального патоморфозу автоімунного гепатиту у дітей.

Матеріали і методи дослідження. У центрі дитячої гепатології за період 2015-2018 рр. діагноз автоімунного гепатиту на основі комплексного обстеження відповідно до протоколу, а також морфологічного дослідження біоптату печінки встановлено 42 дітям віком від 1 до 18 років. Середній вік хворих на момент дослідження становив 11 [9 - 16] років.

Діагноз АГ встановлено відповідно до міжнародних рекомендацій з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015). Всім дітям, окрім загальноклінічних досліджень (загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, імунологічне дослідження), проведене визначення в сироватці крові автоантитіл (ANA, Anti-LKM-1, Anti-SMA, anti-LC1), вірусологічне дослідження для виключення вірусної природи захворювання (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc IgG, ПЛР DNAHBV, анти-HCV IgG та ПЛР RNA HCV), у всіх дітей були виключені метаболічні захворювання (недостатність альфа-1 антитрипсину, хворобу Вільсона). Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, щитовидної залози проведені на ультразвуковому апараті MyLab (Esaote S.p.A, Іспанія). З метою діагностики варикозно розширених вен стравоходу всім хворим проведено фіброзофагогастродуоденоскопію на апараті OLYMPUS (SV-150). Для верифікації діагнозу усім пацієнтам виконано пункційну біопсію печінки із морфологічним та імуногістохімічним дослідженням біоптату печінки (з визначенням в тканині печінки експресії CD138 (кластер диференціації 138: мембранний білок, який використовують в якості маркера плазматичних клітин)). Пункційна біопсія печінки взята згідно з загальною декларацією з біоетики та прав людини, що ухвалена Генеральною конференцією ЮНЕСКО 19 жовтня 2005 року, після отримання інформованої згоди батьків та пацієнта на оперативне втручання. Маніпуляція проводилася під загальним знеболенням під ехографічним контролем. Застосовувалися голки гільйотинного типу (16-18 G напівавтомат) для м'яких тканин. Діаметр голки залежав від віку хворого. Отриманий біопсійний матеріал обробляли за загально прийнятими методиками та наступним фарбуванням гістологічних препаратів гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізон. Гістохімічні та імуногістохімічні дослідження біоптатів здійснені на мікроскопі ("OLYMPUS BX-51") із комп'ютерною приставкою з фотодокументуванням. Активність захворю-

вання визначали за допомогою гістологічного індексу активності (ІГА) за Knodell. Стадію захворювання оцінювали по гістологічному індексу фіброзу за METAVIR напівкількісно. Стан гепатоцитів (некрози, характер дистрофії) та кількість ацидофільних тілець Каунсільмена, стан зірчастих ретикулоендотеліоцитів, їх активацію, капіляризацію синусоїдів оцінювали в балах:

- 1) 0 – змін не виявлено;
- 2) 1 – наявність 30 % змінених гепатоцитів у полі зору;
- 3) 2 – до 50 % змінених гепатоцитів у полі зору;
- 4) 3 – більше 50 % змінених гепатоцитів у полі зору.

Усіх хворих ми розподілили на групи: до I групи увійшли діти, які до моменту проведення пункційної біопсії печінки не отримували глюкокортикостероїди (ГКК) (n=26), II група – діти, які отримували ГКК на час проведення пункційної біопсії печінки (n=16).

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1. Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) і інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2) та критерію Фішера (односторонній). Відмінності вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження: серед обстежених дітей з автоімунним гепатитом найбільша кількість хворих була у віці 10-18 років 64,2 % (n = 27)

($\chi^2=6,82$; $p=0,007$), з яких 38,0 % – хлопчики та 62,0 % – дівчатка.

Узагальнені дані морфологічного дослідження біоптату печінки наведені в таблиці 1.

Обговорення результатів. У всіх хворих встановлено дистрофію гепатоцитів (балонну, або білкову). Гістологічно гепатоцити відрізнялися за формою та об'ємом. Гідропічна дистрофія виявлена у переважній більшості дітей обох груп (таблиця 1) та виявлялась як в поодиноких клітинах, так у цілих групах клітин. За результатами морфологічного дослідження у дітей з АГ не виявлено жирової дистрофії гепатоцитів.

Таблиця 1

Морфологічні та імуногістохімічні особливості біоптату печінки у дітей з автоімунним гепатитом, (n = 42), абс.ч.,%

Ознаки	Виразність змін I групи (n=26)	Виразність змін II групи (n=16)
Стеатоз	0	0
Гідропічна дистрофія, 1 – 3 бали	19 (73,0 %)	13(81,0 %)
Ацидофільні тілця Каунсільмена, 1 – 3 бали	13 (50,0 %)*	3 (19,0 %)
Активация синусоїдальних клітин, 1-3 бали	19 (35,0%)	6 (37,5%)
“Капіляризація” синусоїдів 1-3 бали	15 (58,0 %)	12 (75,0 %)
Лімфо-плазмочитарна інфільтрація з позитивною імуногістохімічною реакцією CD 138	26 (100,0%)*	6(38,0%)
Скупчення лімфоцитів «лімфоїдні фолікули»	13(50,0%)	-
Гепатоцелюлярні розетки	20 (80,0%)	-
Стадія фіброзу METAVIR: F 1, F 2, F 3, F 4.	- 6 (23,0) 11 (42,0) 9 (35,0)	2 (12,5) 4 (25,0) 8 (50,0) 2 (12,5)
Індекс гістологічної активності (ІГА) Knodell: 1-3 бали (мінімальна) 4-8 бали (низька) 9-12 бали (помірна) 13-18 бали (висока)	0 2 (7,6) 9 (34,6) 15 (57,6)*	8(50,0) 2 (12,5) 2 (12,5) 4 (25,0)

Примітка: * $p < 0,05$ між I та II групою

В усіх біоптатах виявлено розширення портальних трактів та лімфо-макрофагальну та плазмоцитарну інфільтрацію портальних трактів та перипортальних зон. Виразність цієї інфільтрації визначала гістологічну активність запального процесу в печінці. У I групі дітей достовірно частіше ми спостерігали виразну розповсюджену лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію портального тракту і перипортальної зони, а також виразну позитивну експресію маркера плазматичних клітин CD 138 (рис. 2, 3). У II групі дітей також діагностовано лімфо-плазмоцитарну інфільтрацію портального тракту і перипортальної зони, з поодинокими маркерами CD 138 лише у 38 % обстежених ($\chi^2=21,3$; $p < 0,05$) (рис. 5, 6).

Скупчення лімфоцитів по типу „лімфоїдних фолікулів” мало місце в 50,0% дітей I групи та не виявлено в жодної дитини другої групи (рис. 1).

Ацидофільні тільця Каунсильмена, які характеризують заключний етап апоптозу та являють собою гепатоцити у стані коагуляційного некрозу («муміфіко-

вані гепатоцити»), як маркери апонекрозу, виявлені у 69,0 % хворих, із них – у 50,0 % дітей I групи та 19,0 % II групи ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$).

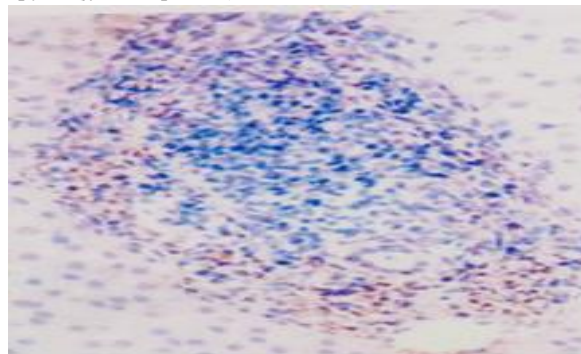


Рис. 1. Біоптат печінки. Лімфоїдний фолікул в портальному тракті у дитини 11 років з АГ. Забарвлення гематоксилін-еозин. Мікрофотографія. Збільшення: 10×40

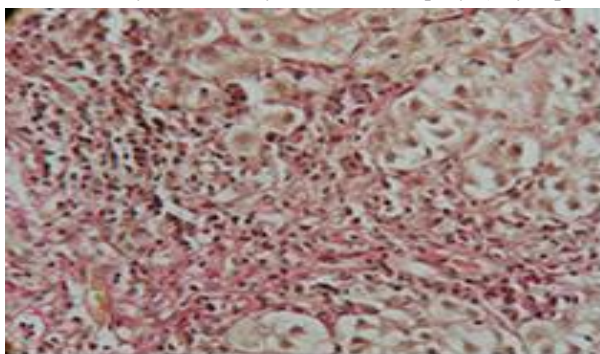


Рис. 2. Біоптат печінки. Дитина 10 років, на момент проведення пункційної біопсії печінки до лікування. Виразна розповсюджена лімфо-плазмоцитарна інфільтрація порто-портальних трактів та септ. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Мікрофотографія. Збільшення: 10×40

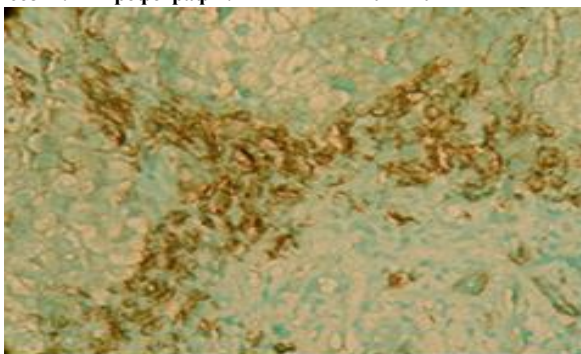


Рис. 3. Біоптат печінки. Дитина 10 років, на момент проведення пункційної біопсії печінки до лікування. Позитивна імуногістохімічна реакція CD 138 у плазмоцитах. Мікрофотографія. Імуногістохімічне дослідження. Збільшення: 10×40

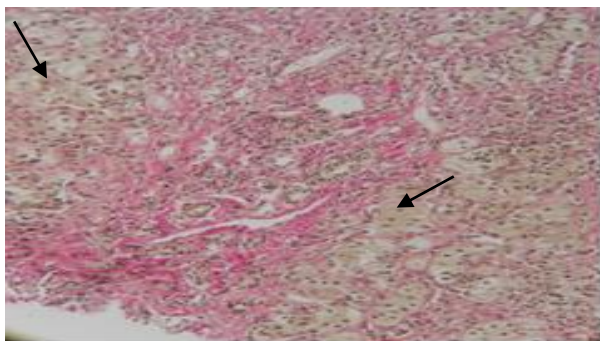


Рис. 4. Біоптат печінки. Дитина 10 років, на момент проведення пункційної біопсії печінки до лікування. Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація портального тракту та перипортальної зони. Розеткоутворення. Мікрофотографія. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Збільшення: 10×40

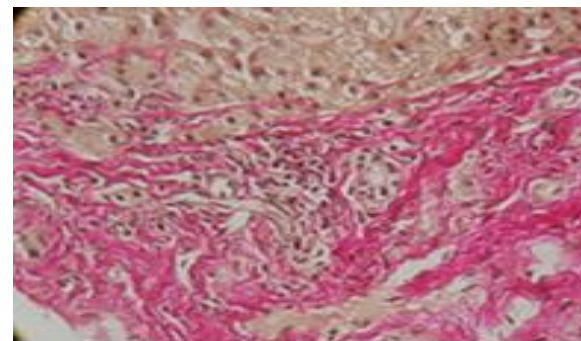


Рис. 5. Дитина 3 роки, отримувала ГСК протягом 6 місяців. Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація портального тракту і перипортальної зони. ІГА мінімальна (3 бали). Індекс фіброзу F 4 METAVIR. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Мікрофотографія. Збільшення: 10×40

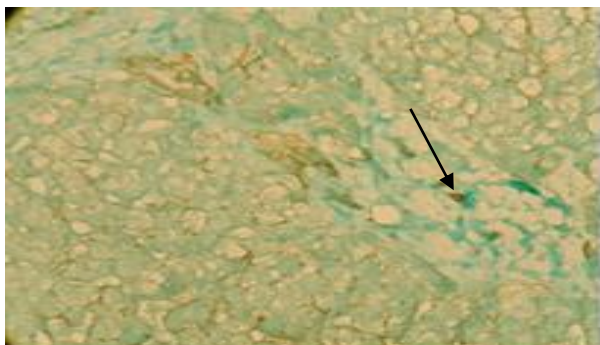


Рис. 6. Дитина 3 роки, отримувала ГСК протягом 6 місяців. Позитивна імуногістохімічна експресія CD 138 в поодиноких плазмоцитах. Мікрофотографія. Імуногістохімічне дослідження. Збільшення: 10×40

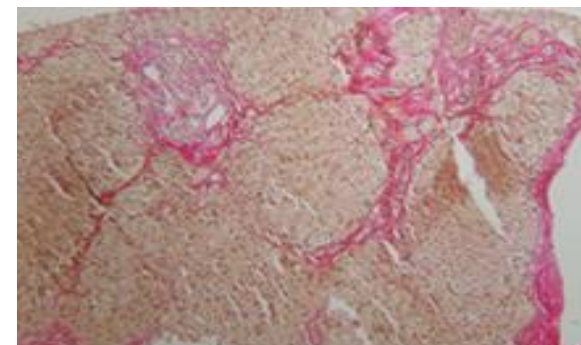


Рис. 7. Дитина 3 роки, отримувала ГСК протягом 6 місяців. Мультилобулярний цироз печінки із формуванням псевдолобок. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. Мікрофотографія. Збільшення: 10×40

«Капіляризація» синусоїдів є проявом накопичення колагену і фібрoneктину в просторі Діссе і перисинусоїдах виявлена у 64,0 % пацієнтів.

Активізація синусоїдальних клітин, яка є першою ланкою синтезу профібрoneчних та прозапальних цитокінів у хворих з гепатитом, зустрічалась у 59,0 % дітей, хворих на АГ.

Гепатоцелюлярні розетки, що являють собою невеликі групи гепатоцитів, розташованих навколо невеликого, іноді невидимого, центрального просвіту, мали місце в 80,0 % хворих дітей І групи, і не виявлялись в ІІ групі обстежених дітей

Висока активність (ІГА > 12 балів) діагностована у 45,0 % хворих з АГ. З них – у 57,6 % дітей І групи та 25,0 % дітей ІІ групи ($\chi^2=4,27$; $p=0,03$).

Виразний фіброз > F2 METAVIR мали 71,0 % ($n=30$) обстежених дітей: у 77,0 % дітей І групи та у 62,5 % ІІ групи. Цироз печінки, індукований аутоімунним гепатитом, у всіх дітей був мультилобулярний і формувався на тлі активності запального процесу в печінці у 26,0 % обстежених дітей, з них в І групі – в 35,0 %, а в ІІ групі – у 12,5 % випадків (рис. 7).

Висновки: 1. Аутоімунний гепатит у переважної більшості дітей (71,0 %) характеризується виразним фіброзом > F2 METAVIR.

2. За результатами морфологічного дослідження у 26,0 % вперше обстежених дітей виявлено ознаки мультилобулярного цирозу печінки.

3. На фоні лікування відбувається патоморфоз АГ – зниження гістологічної активності із мінімальним виявленням позитивної експресії маркера плазмодидів CD138, зменшення кількості ацидофільних тілець Каунсильмена, зниження здатності лімфоцитів до скупчення та утворення лімфоїдних фолікулів, відсутність розеткоутворення, які є основними гістологічними характеристиками аутоімунного гепатиту.

4. Враховуючи патоморфоз АГ на фоні лікування, пункційну біопсію печінки слід проводити до початку імуносупресивного лікування, що дозволить покращити ефективність діагностики та лікування АГ у дітей.

References:

1. EASL Clinical Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver Journal of Hepatology- 2015.- vol. 63.-P.971–1004,
2. Autoimmune hepatitis in childhood: The role of genetic and immune factors / Priscila Menezes Ferri Liu, Débora Marques de Miranda [et al.] // World J Gastroenterol. -July 2013.- Vol. 19(28).-P.-4455-4463
3. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions / Albert J. Czaja / Gutand Liver,- March 2016-Vol. 10, No. 2,- P.177-203
4. Treatment of Autoimmune Hepatitis / Michael P. Manns, and Richard Taubert, // Clinical Liver Disease- January - 2014-Vol 3- No 1- P.15-17
5. Autoimmune Hepatitis: Histopathology/ Stephen A. Geller M.D./ Clinical Liver Disease, Vol 3, No 2, February 2014- P. 19-23
6. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis/ Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al: - J Hepatol. 1999- Nov- 31(5) P.929-38.
7. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / Hennes E.M, Zeniya M, Czaja A.J, Parés A, Dalekos G.N, Krawitt E.L, Bittencourt P.L, Porta G, Boberg K.M, Hofer H, Bianchi F.B, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle P.R, McFarlane I, Dienes H.P, Lohse A.W; International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology.- 2008 Jul;48(1) P.169-76.

8. American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis / Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM- . Hepatology 2010: 5 1;P. 2 193–2213.

9. Autoimmune hepatitis. / Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. - Semin Immunopathol – 2009 -31- P.421–435.

10. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis./ Boer Y.S, van Nieuwkerk C.M, Witte B.I, Mulder C.J, Bouma G, Bloemena E- Histopathology 2015- 66-P: 351–362.

11. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis./ Miao Q, Bian Z, Tang R, Zhang H, Wang Q, Huang S, Xiao X, Shen L, Qiu D, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X.-Clin Rev Allergy Immunol. 2015 Jun;48(2-3) -P:226-35.

12. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis/ Dina G. Tiniakos John G. Brain Yvonne A. Bury/ Dig Dis 2015;33(suppl.2)- P.:53–64

13. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease WJG 20th Anniversary Special Issues (11): Cirrhosis/ Albert J Czaja //World J Gastroenterol - 2014.- Vol. 20(10)-P. 2515-2532

УДК 616.36-002-006.327-091.8-053.2-08

ЛЕЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЗА АУТОИМУННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ

Задорожная Т.Д., Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Келихевич С.Н.

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0001-8819-8901, ORCID ID: 0000-0002-6558-6975, ORCID ID: 0000-0002-3777-5251, e-mail: c.hepatology@ukr.net

Резюме. Целью работы было изучение морфологических особенностей аутоиммунного гепатита у детей до лечения и на фоне иммуносупрессивной терапии.

Методы: в Центре детской гепатологии имени академика А.Н. Лукьяновой НАМН Украины за период 2015-2017 г. обследовано 42 детей с аутоиммунным гепатитом. Всем детям проведено комплексное обследование согласно протоколу, эластография печени методом оползневой волны паренхимы печени и пункционная биопсия печени с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата. Активность заболевания определяли с помощью гистологического индекса активности (ИГА) по Knodell, стадию заболевания оценивали по гистологическому индексу фиброза METAVIR полуколичественно.

Результаты. В 71,0 % ($n = 30$) детей диагностировано выраженный фиброз > F2 METAVIR, из них в І группе детей – в 77,0%, у детей ІІ группы – в 62,5 % случаев. Высокая активность (ИГА > 12 баллов) выявлена у 45,0 % обследованных больных с АГ. В группе детей, не получавших иммуносупрессивного лечения на момент проведения морфологического исследования, достоверно чаще имела место высокая активность гепатита по сравнению с группой детей, получавших лечение на момент обследования ($p = 0,05$).

Выводы. Аутоиммунный гепатит в детском возрасте характеризуется высокоактивным воспалительным

процессом в печени с быстрым прогрессированием, без лечения, до цирроза печени и развитием осложнений (кровотечения из варикозно розширенных вен пищевода, печеночно-клеточной недостаточности). У 45,0 % обследованных детей были выявлены признаки цирроза печени по результатам морфологического исследования. Активность воспалительного процесса в печени и темпы фиброобразования зависят от длительности заболевания. Пункционную биопсию следует проводить до начала иммуносупрессивного лечения, что позволит повысить эффективность диагностики и выбрать правильную тактику лечения.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, дети, фиброз, гистологическая активность.

UDC 616.36-002-006.327-091.8-053.2-08

THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN CHILDREN

T.D. Zadorozhnaja, V.S. Berezenko, H.Z. Mykhayluk, S.M. Kylyhevyh

Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-8819-8901, ORCID ID: 0000-0002-6558-6975, ORCID ID: 0000-0002-3777-5251, e-mail: c.hepatology@ukr.net

Abstract. The purpose of the work was to study morphological features of autoimmune hepatitis in children before treatment and during immunosuppressive therapy.

Methods: At the Center of Pediatric Hepatology of Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine

during the period 2015-2017 42 children with autoimmune hepatitis were examined. Examination of all children was in accordance with the protocol, liver elastography by the shear wave method of liver parenchyma and a puncture liver biopsy with a morphological and immunohistochemical study of the biopsy. The disease activity was estimated with the histological index of activity (IHA) of Knodell, the stage of the disease was rated semi-quantitatively on the histological index of multiple sclerosis (GIS) of METAVIR.

Results: 71,0% (n = 30) children have an expressive fibrosis >F2 METAVIR, among them 77,0% were in group I, 62,5% were in group II. High activity (IGA > 12 points) was detected in 45,0% of the examined patients with AIH. In the group of children who did not receive immunosuppressive therapy at the time of the morphological examination the high activity of hepatitis was significantly higher in comparison with the group of children who received treatment at the time of the examination (p = 0,05).

Conclusions: Autoimmune hepatitis in childhood is characterized by high-level inflammatory process in the liver with rapid progression to cirrhosis of the liver, with the development of complications. There were signs of liver cirrhosis following morphological examination in 45,0% of the examined children. The activity of the inflammatory process in the liver and the rate of fibrosis depends on the duration of the disease. Puncture biopsy should be performed before the start of immunosuppressive treatment, which will improve the effectiveness of the diagnosis and choose the right treatment tactics.

Keywords: autoimmune hepatitis, children, fibrosis, histological activity.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2018 р

ТРИЧІ-НЕГАТИВНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА АНАЛІЗ ВЛАСНИХ ДАНИХ)

Захарцева Л.М., Яновицька М.О., Голобородько О.К., Шатрова К.М.

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця,
Київський міський клінічний онкологічний центр,*

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шурика, Київ, Україна,

ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, ORCID ID: 0000-0002-5919-081X, ORCID ID: 0000-0001-6106-8162,

ORCID ID: 0000-0002-4829-7267, e-mail: lmzakhartseva@gmail.com, m.yanovytsskaya@gmail.com

Резюме. Група тричі-негативних карцином молочної залози, що не мають рецепторів до естрогену, прогестерону та ампліфікації HER2/neu, становить приблизно 10-15% від усіх карцином молочної залози і має найгірші показники виживаності. Ця група є гетерогенною за своїми морфологічними та молекулярними характеристиками, тому виділення підгруп тричі-негативних карцином за додатковими молекулярно-біологічними характеристиками є необхідним. Це дозволить індивідуалізувати лікування та знайти додаткові прогностичні фактори.

Було проведено багато спроб класифікації тричі-негативних карцином різними групами дослідників. Єдиної класифікації на сьогодні не створено. Проте завдяки генетичним дослідженням було виділено базальноподібний підтип, люмінальний андроген-позитивний варіант, які можуть давати додаткову інформацію щодо прогнозу або лікування. Можливим і доцільним також є визначення цих підгруп за допомогою сурогатних імуністохімічних панелей.

Тричі-негативні карциноми молочної залози часто асоційовані з порушенням експресії білка BRCA-1, діагностика якого також дає нові опції для лікування. Серед інших прогностичних факторів, що вивчаються, можна зазначити PD-L1 (дані щодо нього залишаються суперечливими), топоізомеразу $\Pi\alpha$ (TOP2A), роль якої доведена у встановленні чутливості до неoad'ювантної терапії, та ген-супресор пухлин p53, мутація якого корелює з нижчими показниками загальної та безрецидивної виживаності. Подальші дослідження для класифікації підгрупи тричі-негативних карцином з метою індивідуалізації лікування необхідні.

Ключові слова: тричі-негативний рак молочної залози, базальноподібний рак молочної залози, BRCA-1 мутація, прогностичні фактори раку молочної залози.

Вступ. Показники захворюваності на рак молочної залози (PM3) найвищі серед усіх онкологічних захворювань жінок. Щороку у світі понад 1,6 мільйона жінок захворюють на PM3 і більше ніж 500 тис. з них помирають від цієї пухлини [1]. Прогрес у лікуванні PM3 пов'язують із верифікацією пухлини не тільки на гістологічному, а й на молекулярно-біологічному рівні.

Із тих пір, як була опублікована робота Пероу та ін. про класифікацію раку молочної залози (PM3) за допомогою профілювання експресії генів [2], відбувся значний прорив у його лікуванні. Було виділено 5 підгруп PM3: люмінальний А, люмінальний В, з ампліфікацією HER2/neu, базальноподібний та підтип, подібний до норми (normal breast like) [3]. Гормонотерапія люмінальних підтипів PM3 (що мають рецептори до естрогену та прогестерону) та цільова анти-HER2 терапія для PM3 з ампліфікацією HER2/neu дала змогу значно покращити показники виживаності для цих груп пацієнтів. Але для карцином, які не мають рецепторів до естрогену та прогестерону та ампліфікації HER2/neu (так звані тричі-

негативні) майже єдиною опцією на сьогодні залишається застосування хіміотерапії, протоколи якої не завжди чітко прописані [4].

Ця група становить приблизно 10-15% від усіх карцином молочної залози і має найгірші показники виживаності, що залишаються практично на сталому рівні протягом останніх десятиріч. За даними Київського міського клінічного онкологічного центру (КМКОЦ), питома частка тричі-негативних карцином протягом 2008-2017 рр. склала 11,7%. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів із цією патологією, що проходили лікування на базі КМКОЦ протягом 2008-2013 рр., склала 69,6%, що на 10% нижче, ніж у хворих на рак люмінального А та В підгруп.

Пошук нових стратегій у цьому напрямку зумовлює необхідність глибокого розуміння тричі-негативних карцином. Ця група є гетерогенною за своїми морфологічними та молекулярними характеристиками [5,6,7,8]. Виділення підгруп тричі-негативних карцином за додатковими молекулярно-біологічними характеристиками дозволить індивідуалізувати лікування цих пацієнтів та знайти додаткові прогностичні фактори.

Claudin-low та молекулярний апокриновий підтип PM3. Подальші генетичні дослідження тричі-негативного PM3 виділили claudin-low варіант та молекулярний апокриновий варіант. Claudin-low підтип характеризується низькою експресією генів, що кодують синтез білків сімейства клаудину, які є молекулами міжклітинної адгезії і беруть участь (разом з E-кадгеріном) в тісних міжклітинних взаємодіях. Морфологічно ці пухлини найчастіше мають метапластичне та медулярне диференціювання. Проте статистично достовірних відмінностей щодо прогнозу цих пухлин у порівнянні з іншими тричі-негативними виявлено не було [9]. Молекулярний апокриновий підтип характеризується наявністю андрогенових рецепторів та апокриновим диференціюванням пухлин, цей варіант асоційований з ранніми рецидивами. Проте цей підтип може бути як тричі-негативним, так і з ампліфікацією HER2/neu [7]. Необхідно зазначити, що цей варіант можна діагностувати і за допомогою імуністохімічного методу. В останньому виданні класифікації пухлин молочної залози BOO3 також виділено карциному молочної залози з апокриновим диференціюванням (яка є тричі-негативною), що асоційована з експресією андрогену [10].

Тричі-негативні та базальноподібні карциноми молочної залози. Підгрупа базальноподібного PM3 часто ототожнюється з тричі-негативними пухлинами. Основна різниця між цими поняттями, перш за все, полягає у методі діагностики, оскільки базальноподібний PM3 визначається за допомогою профілювання експресії генів, а тричі-негативний рак – за допомогою імуністохімічного методу [11]. Проте ототожнювати ці поняття не слід. Дослідження показали, що приблизно 70-80% тричі-негативних пухлин є базальноподібними (за гене-

тичним профілюванням вони відносяться до так званих normal-breast like, claudin-low, апокринових пухлин), в той час, як за різними даними 15-45% базальноподібних карцином не є тричі-негативними [12,13].

Тричі-негативні пухлини, які вважаються базальноподібними, мають тенденцію до більш низького диференціювання, частіше виникають у пацієнок молодшого віку (до 40 років), мають нижчі показники 10-річної загальної виживаності та асоційовані з ранніми рецидивами [14]. Проте деякі автори свідчать на користь того, що питома частка базальноподібних пухлин мають більш сприятливий прогноз, ніж прийнято вважати (зокрема, такі морфологічні підтипи як секреторна, аденоїдно-кістозна карциноми молочної залози) [15]. У цьому випадку особливий морфологічний підтип буде мати більшу прогностичну цінність, ніж визначення базально-подібного підтипу.

Оскільки для проведення профілювання експресії генів необхідно мати свіжий або заморожений зразок тканини, що не пройшов через гістологічну проводку (а в багатьох випадках це важко забезпечити), і цей аналіз є коштовним, на сьогодні існує декілька сурогатних імуногістохімічних панелей для визначення підтипів тричі-негативного раку, в тому числі базальноподібного підваріанту РМЗ [16].

Один із варіантів визначення базальноподібного підтипу передбачає позитивну реакцію з CK5/6 або EGFR за наявності тричі-негативного статусу, при цьому будь-яка реакція з цими маркерами вважається позитивним результатом. Інший передбачає позитивну реакцію з CK14 та 34bE12 (включає CK1,4,10,14) та EGFR. Деякі автори також рекомендують визначати 1 базальний цитокератин, EGFR або c-Kit (CD117). Проте єдиної загальноприйнятої панелі до сих пір не розроблено [17].

Спроби класифікації тричі-негативного РМЗ за допомогою профілювання експресії генів. З метою розробки більш поглибленої класифікації тричі-негативних карцином було проведено декілька досліджень. Найбільшою була вибірка у дослідженні, проведеному у 2011 р. Lehmann та ін. [18] на матеріалі 587 пухлин, де було визначено за допомогою геномного аналізу наступні підвиди тричі-негативного РМЗ: базальноподібний 1 типу, базальноподібний 2 типу, мезенхімальний варіант, мезенхімальний стовбуровоподібний варіант, варіант з імунною відповіддю та люмінальний андроген-позитивний підтип. Окрім самої класифікації, було проведено преклінічні дослідження *in vitro*, де було експериментально підтверджено, що окремі таргетні препарати можуть бути ефективні для різних підгруп тричі-негативного РМЗ.

У 2015 році була зроблена ще одна спроба субкласифікувати тричі-негативний РМЗ. Burstein та інші на 198 зразках виділили такі 4 підваріанти пухлин, як люмінальний андроген-позитивний, мезенхімальний, базальноподібний з імуносупресією та базальноподібний з активацією імунної системи. У цій роботі, на відміну від попередньої, було проведено аналіз прогностичного значення цих підгруп та виявлено, що базальноподібний з імуносупресією має найгірші показники виживаності, а базальноподібний з активацією імунної системи, відповідно, найкращі [5].

Науковці з Франції провели власне дослідження із використанням профілювання експресії генів для визначення підгруп тричі-негативного РМЗ на матеріалі 194 зразків пухлин [19]. Вони виділили 3 підгрупи, зокрема люмінальний андроген-позитивний підваріант (єдиний, що повністю збігається з попередніми дослідженнями), базальноподібний з низькою імунною відповіддю та великою кількістю М2-подібних макрофагів та базальноподібний з високою імунною відповіддю та низькою кількістю М2-макрофагів. Пацієнтки з останньої підгру-

пи статистично достовірно мали кращі показники виживаності.

Не дивлячись на певні розбіжності між генетичними дослідженнями для виділення підгруп тричі-негативного РМЗ, можна побачити, що частково дані збігаються. По-перше, абсолютно очевидним є необхідність виділення люмінального андроген-позитивного варіанту, який надає можливість застосування гормонотерапії. По-друге, у всіх класифікаціях виділяють базальноподібний варіант пухлин, вже зазначений вище. По-третє, варіанти з активацією імунної системи (високою імунною відповіддю) відрізняються кращим прогнозом. Проте для цих варіантів із активацією імунної системи характерні певні генетичні особливості пухлинних клітин, і це не пов'язано з кількістю лімфоїдної інфільтрації у мікрооточенні пухлини [18]. Тому встановити приналежність до цього підтипу на основі морфологічних характеристик неможливо. Проте, доведено, що лімфоїдна інфільтрація в мікрооточенні пухлини сама по собі є також прогностичним фактором для тричі-негативного РМЗ [20].

BRCA-1 мутація. Тричі-негативні карциноми молочної залози часто асоційовані з порушенням експресії білка BRCA-1, який відіграє значну роль в процесі життєдіяльності клітин, таких як контроль клітинного циклу, транскрипція, відновлення зруйнованого ДНК, убіквітинація білків [21]. Експресія білка BRCA-1 може бути порушена не тільки в спадкових, а і в спорадичних РМЗ. Встановлено, що карциноми молочної залози з мутацією BRCA-1 краще відповідають на неoad'ювантну хімотерапію, але мають гірші показники виживаності [23,24], а також асоційовані з підвищеним ризиком розвитку метастазів у головний мозок [22]. Дослідження встановили, що група BRCA-1-асоційованих пухлин може отримати більше переваг від хімотерапії з платиновими агентами [25] та інгібіторами ПАПІ [14,26]. Проте особливо актуальною діагностика мутації BRCA-1 стала у світі того, що нещодавно для карцином молочної залози з BRCA-1 мутацією було затверджено один з так званих ПАПІ-інгібіторів (олапаріб), що дає нові опції для лікування [27].

Блок PD-L1. Дані щодо прогностичного значення експресії протеїну PD-L1 у хворих на рак молочної залози залишаються суперечливими. За результатами досліджень декількох мета-аналізів [28,29], експресія PD-L1 асоціюється з метастазами у регіональні лімфатичні вузли, низьким ступенем диференціювання пухлини, відсутністю рецепторів до естрогену та тричі-негативним статусом пухлини. Тому PD-L1 може бути вагомим прогностичним маркером для тричі-негативного раку молочної залози, а також може бути корисним для клініцистів із метою вибору відповідної імунної терапії.

Інші прогностичні фактори. Ще одним прогностичним фактором, асоційованим з тричі-негативним статусом, є фермент топоізомераза II α (TOP2A). Доведена його роль у встановленні чутливості до неoad'ювантної терапії, тому доцільним є дослідження цього білка лише на початку лікування. Кореляції показників виживаності та експресії TOP II α не виявлено [30]. Серед інших прогностичних факторів необхідно зазначити ген-супресор пухлин p53, мутація якого корелює з нижчими показниками загальної та безрецидивної виживаності, а також нижчим ступенем диференціювання тричі-негативних пухлин [31].

Висновки. 1. Тричі-негативний рак молочної залози – гетерогенна група пухлин на молекулярному рівні, що потребує індивідуалізації лікування та пошуку нових прогностичних факторів.

2. Єдиної класифікації тричі-негативного РМЗ на основі профілювання експресії генів не розроблено.

3. Для індивідуалізації лікування та прогнозування захворювання можна рекомендувати визначення

базальноподібного підтипу тричі-негативного РМЗ, наявності BRCA-1 мутації, рецепторів андрогену, білка PD-L1, ферменту TOP2A та мутації p53. Використання імуногістохімічного методу діагностики є доцільним.

4. Подальші дослідження в цій області необхідні.

References:

- Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. // Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(S3):43-6. Article 9, Volume 17, S3, June 2016, P. 43-46.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., [et al.] / Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2001. – Vol.98. – P.10869–74. doi: 10.1073/pnas.191367098.
- Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B [et al.] / Molecular portraits of human breast tumours. // Nature. – 2000. – Vol. 406(6797): P.747-752.
- Katz H., Alsharedi M. / Immunotherapy in triple-negative breast cancer. // Med Oncol. – 2017.-Vol.35(1):13. doi: 10.1007/s12032-017-1071-6.
- Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., [et.al.] / Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol.21(7). – P.1688-98.
- Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. // Oncologist. 2016 Sep; 21(9): 1050–1062.
- Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. / Sung G.A., Seung J.K., Cheungyeul K., Joon J. // J Breast Cancer. – 2016 Sep; 19(3). – P.223–230.
- Predictive Biomarker Profiling of > 6000 Breast Cancer Patients Shows Heterogeneity in TNBC, With Treatment Implications. Gatalica Z., Winkler J., SemirVranic S. [et al.] // Clinical Breast Cancer 2015. – Vol. 15, Issue 6. – P. 473-481.
- Prat A., Parker J.S., Karginova O., Fan C., Livasy C., Herschkowitz J.I., [et al.] / Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. // Breast Cancer Res. – 2010.-12(5): R68. doi: 10.1186/bcr2635.
- WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition, Volume 4 / Edited by Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. // 2012. – P. 125.
- Jézéquel P., Loussouarn D., Guérin-Charbonnel C., Campion L., [et al.] / Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. // Breast Cancer Res. – 2015. – 17:43. doi: 10.1186/s13058-015-0550-y.
- Prat A., Perou C.M. / Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. // Mol Oncol. – 2011. – Vol.5. – P.5–23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003.
- Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. / Triple-negative breast cancer. // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P.1938–1948.
- Papadimitriou M., Mountzios G., Papadimitriou C.A. / The role of PARP inhibition in triple-negative breast cancer: Unraveling the wide spectrum of synthetic lethality. // Cancer Treat.Rev.-2018.-Vol.67.-P.34-44. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.010.
- Badve S., Dabbs D.J., Schnitt S.J., [et al.] / Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. // Mod Pathol.-2011.-Vol.24(2). – P.157-167. doi: 10.1038/modpathol.2010.200. Epub 2010 Nov 12.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., [et al.] / Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. // Ann Oncol. – 2013.-Vol.24(9). – P.2206-2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4.
- Diagnostic Pathology: Breast, 2nd Edition. / Lester S., Hicks D. // Elsevier. – 2016. – P. 324-326.
- Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., [et al.] / Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. // J. Clin. Investig. – 2011. –Vol.121(7). – P.2750–2767. doi:10.1172/JCI45014
- Jézéquel P., Loussouarn D., Guérin-Charbonnel C., Campion L., [et al.] / Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. // Breast Cancer Res. – 2015. – 17:43. doi: 10.1186/s13058-015-0550-y.
- Denkert C., Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., [et al.] / Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. // Lancet Oncol. – 2018. – Vol.19. – P. 40–50.
- Кропельницький В.А., Захарцева Л.М., Чешук В.Е. / Структура и функция белка BRCA1. Роль в процессах репарации ДНК. // Онкология, 2014. – №4. – С.244-246.
- Zavitsanos P.J., Wazer D.E., Hepel J.T., Wang Y., Singh K., Leonard K.L. / BRCA1 Mutations Associated with Increased Risk of Brain Metastases in Breast Cancer: A 1: 2 Matched-pair Analysis. // Am. J. Clin. Oncol.-2018 May 18. doi: 10.1097/COC.0000000000000466.
- Zhu Y., Wu J., Zhang C.,[et al.] / BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis.// Oncotarget. 2016 Oct 25; 7(43): 70113–70127. Published online 2016 Sep 21. doi: 10.18632/oncotarget.12158
- Schmidt M.K., van den Broek A.J., Tollenaar R.A., Smit V.T., Breast Cancer Survival of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers in a Hospital-Based Cohort of Young Women. // J Natl Cancer Inst.n 2017 Aug 1;109(8). doi: 10.1093/jnci/djw329.
- Gerratana L., Fanotto V., Pelizzari G., Agostinetto E., Puglisi F. / Do platinum salts fit all triple negative breast cancers? // Cancer Treat Rev. – 2016. –48:34-41. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.06.004. Epub 2016 Jun 11.
- Stover D., Bell C.F., Tolaney S.M. / Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy Considerations for Triple-Negative Breast Cancer. // Amer. J. Hematol. Oncol. – 2016. – VOL. 12, NO. 3.
- Zimmer A.S., Gillard M., Lipkowitz S., Lee J.M. / Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. // Curr. Treat. Options Oncol. – 2018. – Apr 11;19(5):21. doi: 10.1007/s11864-018-0540-2.
- Zhang M., Sun H., Zhao S. [et al.] / Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. // Oncotarget. – 2017. – Vol.8(19). – P.31347-31354. doi: 10.18632/oncotarget.15532.
- Kim H.M., Lee J., Koo J.S. / Clinicopathological and prognostic significance of programmed death ligand-1 expression in breast cancer: a meta-analysis. // BMC Cancer. – 2017. – 17(1):690. doi: 10.1186/s12885-017-3670-1.
- Triple-negative breast cancer exhibits a favorable response to neoadjuvant chemotherapy independent of the expression of topoisomerase II α . Hiroko N., Ken U., Makiko K., [et al.] // Mol and Clin Oncol. – 2016. – Vol. 4. – P.383-389.
- Yunbao P., Yufen Y., Guoshi L., Yongchang W. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. // PLoS One. 2017; 12(2): e0172324. doi: 10.1371/journal.pone.0172324

УДК 616-006.6

ТРИЖДЫ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ)

Захарцева Л.М., Яновицкая М.А.,
Голобородко О.К., Шатрова К.М.

*Национальный медицинский университет им. А.А.Богomoльца,
Киевский городской клинический онкологический центр,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шурика, Киев, Украина,
ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, ORCID ID: 0000-0002-5919-081X, ORCID ID: 0000-0001-6106-8162, ORCID ID: 0000-0002-4829-7267,
e-mail: lmzakhartseva@gmail.com, m.yanovytskaya@gmail.com*

Резюме. Группа трижды-отрицательных карцином молочной железы, не имеющих рецепторов к эстрогену, прогестерону и амплификации HER2 \ neu, составляет примерно 10-15% от всех карцином молочной железы и имеет худшие показатели выживаемости. Эта группа является гетерогенной по своим морфологическим и молекулярным характеристикам, поэтому выделение подгрупп трижды-отрицательных карцином по дополнительным молекулярно-биологическими характеристиками необходимо. Это позволит индивидуализировать лечение и найти дополнительные прогностические факторы.

Было проведено много попыток классификации трижды-отрицательных карцином различными группами исследователей. Единой классификации на сегодняшний день не создано. Однако благодаря генетическим исследованиям было выделено базальноподобный подтип карцином, люминальный андроген-позитивный вариант, которые могут давать дополнительную информацию относительно прогноза или лечения. Возможно и целесообразно также определение этих подгрупп с помощью суррогатных иммуногистохимических панелей.

Трижды-отрицательные карциномы молочной железы часто ассоциированы с нарушением экспрессии белка BRCA-1, диагностика которой также дает новые опции для лечения. Среди других прогностических факторов, которые изучаются, можно отметить PD-L1 (данные относительно него остаются противоречивыми), топоизомеразу II α (TOP2A), роль которой доказана в установлении чувствительности к неoadъювантной терапии, и ген-супрессор опухолей p53, мутация которого коррелирует с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Дальнейшие исследования для классификации трижды-отрицательных карцином с целью индивидуализации лечения необходимы.

UDC 616-006.6

TRIPLE-NEGATIVE BREAST CARCINOMA: MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC FACTORS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA ANALYSIS)

L.M. Zakhartseva, M.O. Yanovytska,
O.K. Goloborodko, K.M. Shatrova

*National Medical Bogomolets University,
Kiev City Clinical Oncology Center,
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, ORCID ID: 0000-0002-5919-081X, ORCID ID: 0000-0001-6106-8162, ORCID ID: 0000-0002-4829-7267, e-mail: lmzakhartseva@gmail.com, m.yanovytskaya@gmail.com*

Abstract. Since the work of Perou about the classification of breast cancer by gene expression profiling has been published, a significant breakthrough in its treatment became evident. Five subgroups of breast cancer were identified: luminal A, luminal B, with amplification of HER2, basal like and normal breast like. Hormonal therapy of luminal subunits of breast cancer (which have oestrogen and progesterone receptors) and target anti-HER2 therapy for breast cancer with HER2 amplification significantly improved survival rates for these groups of patients. However, almost the only option for triple-negative carcinomas, which do not have receptors for oestrogen and progesterone and amplification of HER2, is the use of chemotherapy protocols, which are not always clearly defined.

This group includes 10-15% of all breast carcinomas and has the worst survival rates remaining on constant level over the past decades. According to the data of Kyiv City Clinical Oncology Centre, the percentage of triple-negative carcinomas during 2008-2017 was 11.7%. Overall 5-year survival of these patients (who was treated during 2008-2013 years) is 69.6%.

The group of triple-negative carcinomas is heterogeneous in terms of its morphological and molecular characteristics. That is why additional classification of triple-negative carcinoma by additional molecular-biological characteristics is necessary. This will allow individualizing the treatment and finding additional prognostic factors.

Many attempts were made to classify triple-negative carcinomas. Unified classification has not been created today. However, due to genetic studies, the basal like and luminal androgen-positive variant, which may provide additional information on prognosis or treatment, has been identified. It is also possible and expedient to define these subgroups with the help of surrogate immunohistochemical panels. One of the variants to establish basal like subtype is positive reaction with CK5 / 6 or EGFR in the presence of triple-negative status. In addition, Claudine-low variant was genetically determined, though no influence on prognosis is found for that group of tumors.

Triple-negative breast carcinomas are often associated with a breakage of BRCA-1 protein expression, diagnostics of which also provides new treatment options. It has been found that breast carcinomas with "BRCA-ness" are more responsive to neoadjuvant chemotherapy but have worse survival rates and are associated with an increased risk of developing metastases in the brain.

Among other prognostic factors, which are explored, PD-L1, topoisomerase II α (TOP2A) and the tumor suppressor gene p53 should be mentioned. Data about influence of PD-L1 on treatment and prognosis is controversial. TOP2A can help in identifying sensitivity to neoadjuvant therapy, whereas p53 mutation is correlated with lower overall and non-recurrent survival rates. Further studies of triple-negative breast carcinomas are necessary for the purpose of the treatment individualization.

Keywords: triple-negative breast cancer, basal like breast cancer, BRCA-1 mutation, breast cancer prognostic factors.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2018 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ ТОЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ TLR1-I602S У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Кутасевич Я.Ф., Білосоров О.П., Мангушева В.Ю.

Інститут дерматології та венерології НАМН України, м. Харків, Україна, ORCID ID: 0000-0001-5737-6971, e-mail: skinlikar@gmail.com

Резюме. У статті наведено дослідження поліморфізму гену тол-подібного рецептору TLR -1-I602S у хворих на алергодерматози.

Дослідження поліморфізму гену TLR 1-I602S виконано у 39 хворих, у тому числі у 9 хворих на atopічний дерматит (АД), у 11 хворих на істинну екзему (ІЕ) та у 19 хворих на мікробну екзему (МЕ) методом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за Johnson C.M. et al.

Аналіз поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози виявив превалювання неактивних та малоактивних генотипів. Активний генотип зустрічався тільки у хворих на мікробну екзему, причому переважно при важкому перебігу захворювання.

У хворих на АД та істинну екзему зустрічалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обсіменіння біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою.

У хворих на мікробну екзему головною особливістю є переважання активного генотипу при тяжкому перебігу захворювання, що може пояснити збільшеною активністю прозапальних факторів, що утворюються під час активації *TLR1* на фоні аутоімунних порушень у цих хворих.

Виявлені особливості розподілу поліморфних алелів гену *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози, можуть бути розцінені як важливий патогенетичний фактор розвитку захворювань. Результати дослідження поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози можуть в майбутньому використовуватися для розробки методики раннього скринінгу і тактики проведення профілактичних заходів у даних пацієнтів.

Ключові слова: алергодерматози, atopічний дерматит, істинна екзема, мікробна екзема, поліморфізм гену тол-подібного рецептору TLR -1-I602S.

Вступ. Алергодерматози значно погіршують якість життя хворих, є причиною тривалої непрацездатності та причиною значних економічних збитків держави [1,2], що свідчить не тільки про медичний, але й про загальнодержавний аспект проблеми.

Згідно сучасних уявлень провідною ланкою алергодерматозів є алергічні реакції негайного або сповільненого типу, які призводять не тільки до специфічних уражень шкіри, але й до різноманітних системних порушень, зумовлених імунопатологічними реакціями [3]. На цей час доказана роль багатьох факторів зовнішнього середовища та індивідуальних особливостей людини у виникненні та загостренні алергодерматозів, а також окремі місцеві та системні механізми їх патологічного впливу [4-6]. Але дослідження в цьому напрямку не припиняються.

Обґрунтування дослідження. Тол-подібні рецептори (TLRs) мають важливе значення для нашої імунної захисту проти мікробних інфекцій, активують клітинний імунітет. TLRs - це трансмембранні глікопротеї-

ди, які складаються з екстрацелюлярного, трансмембранного та цитоплазматичного доменів. Це сімейство імунних пептидів, які ініціюють передачу сигналів клітин системи уродженого імунітету та забезпечують зв'язок уродженої та адаптивної систем імунітету [7].

TLRs є першими рецепторами для виявлення потенційних патогенів та ініціюють імунну відповідь, формують зв'язок між вродженою і адаптивною імунною відповіддю, а також грають важливу роль в патофізіології інфекційних і запальних захворювань [8]. Порушення структури генів TLR зумовлюють схильність пацієнтів з алергічними захворюваннями до мікробних інфекцій [9].

Мета: дослідити поліморфізм гену тол-подібних рецепторів TLR 1-I602S у хворих на алергодерматози.

Матеріали і методи. Дослідження поліморфізму гена *TLR 1-I602S* виконано у 39 хворих, у тому числі у 9 хворих на atopічний дерматит (АД), у 11 хворих на істинну екзему (ІЕ) та у 19 хворих на мікробну екзему (МЕ).

При оцінці результатів поліморфізму у хворих на АД, ІЕ, МЕ виявлено наступне (рис. 1).

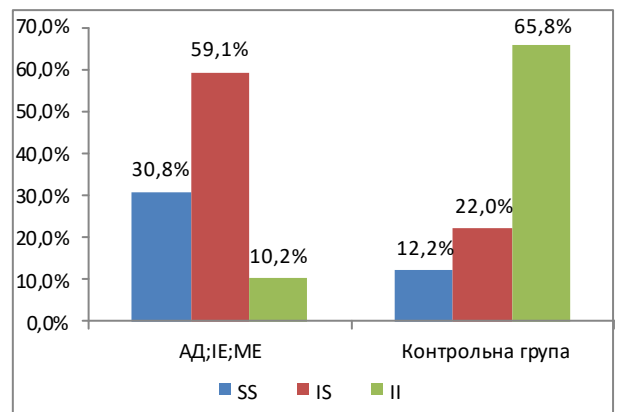


Рис. 1. Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози у порівнянні з контрольною групою

У хворих на алергодерматози (АД, ІЕ, МЕ) генотип SS виявлено у 12 (30,8%) випадках, генотип IS – у 23 (59,0%) випадках, а генотип II – 4 (10,2%) випадках, тобто превалювали менш активні варіанти генотипу *TLR1-I602S* на відміни від розподілу генотипів в контрольній групі, в якій переважали активний генотип II – 27 (65,8%) випадків; найменш активний генотип SS виявлено у 5 (12,2%), а генотип IS – у 9 (22,0%) випадках (різниця поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих АД, ІЕ, МЕ статистично достовірна у порівнянні з контрольною групою – $\chi^2=26,038$, $p<0,001$).

Результати аналізу поліморфізму гена *TLR1-I602S* залежно від діагнозу наведено у табл. 1

В результаті аналізу встановлено, що у хворих на АД активного генотипу гена *TLR1-I602S* II не було,

генотип IS виявлено у 7 (77,8%) випадках, а генотип SS – у 2 (22,2%) випадках.

Таблиця 1

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози

Діагноз	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
АД (n=9)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	-
Істинна екзема (n=11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	-
Мікробна екзема (n=19)	4 (21,1%)	11 (57,9%)	4 (21,1%)

При істинній екземі активного генотипу також не було, при цьому значно збільшилась частота малоактивного генотипу SS – 6 (54,5%) хворих, генотип IS виявлений у 5 (45,5%) випадках. При мікробній екземі генотип II та SS виявлялися з однаковою частотою – по 4 (21,1%) хворих, а генотип IS – у 11 (57,9%) хворих (різниця між групами залежно від діагнозу статично не значима – $p>0,05$ за критерієм χ^2 у всіх порівняннях). При цьому зберігається статистично значима різниця розподілу генотипів гена *TLR1-I602S* незалежно від діагнозу у порівнянні з контролем АД – $\chi^2=13,645$, $p=0,002$; ІЕ – $\chi^2=16,377$, $p<0,001$; МЕ – $\chi^2=10,755$, $p=0,005$).

При додатковому аналізі поліморфізму гена *TLR1-I602S* залежно від тяжкості захворювання також виявлено окремі особливості (табл. 2–4).

Таблиця 2

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на АД залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість АД за SCORAD	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
до 20 балів	1 (100%)	–	–
Більш 40 балів	1 (12,5%)	7 (87,5%)	–

У хворих на АД у зв'язку з малою кількістю спостережень суттєвих закономірностей не виявлено (табл. 2).

У хворих на істинну екзему статистично значимих відмінностей поліморфізму залежно від тяжкості перебігу захворювання не виявлено ($p>0,05$ за критерієм χ^2) (табл. 3).

Таблиця 3

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на істинну екзему залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість ІЕ за IASI	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
до 20 балів	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–
20–40 балів	2 (40,0%)	3 (60,0%)	–
Більш 40 балів	2 (66,7%)	1 (33,3%)	–

У хворих на мікробну екзему звертає на увагу, що активний генотип гена *TLR1-I602S* переважно виявлявся у хворих з тяжким перебігом захворювання (з оцінкою за IASI більш 40 балів) – в 3 випадках (75%) із загальної кількості з таким генотипом, але в цілому розподіл поліморфізму залежно від тяжкості також

статистично значимо не розрізнявся ($p>0,05$ за критерієм χ^2).

Таблиця 4

Результати визначення поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на мікробну екзему залежно від тяжкості захворювання

Тяжкість МЕ за EASI	Генотипи <i>TLR1-I602S</i>		
	SS	IS	II
до 20 балів	–	2 (100,0%)	–
20–40 балів	–	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Більш 40 балів	4 (26,7%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)

Аналіз поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози виявив превалювання неактивних та малоактивних генотипів. Активний генотип зустрічався тільки у хворих на мікробну екзему, причому переважно при важкому перебігу захворювання.

У хворих на АД та істинну екзему зустрічалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обсіменіння біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою.

У хворих на мікробну екзему головною особливістю є те, що активний генотип найчастіше зустрічався при тяжкому перебігу захворювання, що можна пояснити наявністю дисбалансу прозапальних факторів, що утворюються під час активації *TLR1*, та протизапальних факторів на фоні аутоімунних порушень у цих хворих.

Слід зазначити наступну особливість хворих на АД, ІЕ та МЕ під час загострення захворювання, спостерігалось значне збільшення концентрації IL-17 в сироватці крові. Це збільшення мало сильну значиму пряму кореляцію з тяжкістю перебігу захворювання, що свідчить про важливість імунного механізму в патогенезі захворювання та ролі прозапальних цитокінів та подальшого детального дослідження цих взаємовідносин.

Висновки. Порушення синтезу гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози, може бути розцінено як важливий патогенетичний фактор, погіршувачий клінічну симптоматику алергодерматозів. Дослідження поліморфізму поліморфізму гена *TLR1-I602S* у хворих на алергодерматози дозволить в майбутньому розробити методики раннього скринінгу, тактику проведення профілактичних заходів даних пацієнтів.

References:

1. Weldon D. Quality of Life in Patients with Urticaria and Angioedema: Assessing the burden of disease. Allergy Asthma Proc. 2014; 35. N1: 4-9. PMID: 24433591(in English)
2. Ayzyatulov Yu.F. Modern features of pathogenesis and complex allergodermatosis therapy. Journal of Dermatovenerology and Cosmetology. M.O. Torsuyev .2013. 1-2 (30). P.11-14. (in Russian)
3. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis Asia Pac. Allergy.2013; 3: 79-87. (in English)
4. Madhok V., Futamura M., Thomas K., Barbarot S. What's new in atopic ecema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention. Clin Exp Dermatol. 2015; 40 (4): 349-54(in English)
5. Johnson C., Lyle E., Omueti K., Stepensky V., Yegin O., Alpsoy E., Hamann L., Schumann R., Tapping R. Cutting edge: A common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. J Immunol. 2007; 178: 7520-7524.(in English)

УДК 616.521-053.2.085+615.454.1

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНА ТОЛЛ-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА 1
TLR1-I602S У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕР-
МАТОЗАМИ**

Кутасевич Я.Ф., Белозоров О.П., Мангушева В.Ю.

*Институт дерматологии и венерологии НАМН
Украины, г. Харьков, Украина, ORCID ID: 0000-
0001-5737-6971, e-mail: skinlikar@gmail.com*

В статье приведены исследования полиморфизма гена толл-подобного рецептора TLR -1-I602S у больных аллергодерматозами.

Исследование полиморфизма гена TLR 1-I602S выполнено у 39 больных, в том числе 9 больных атопическим дерматитом (АД), у 11 больных истинной экземой (ИЭ) и у 19 больных микробной экземой (МЭ) методом полиморфизма длинны рестрикционных фрагментов по Johnson CM et al.

Анализ полиморфизма гена TLR1-I602S у больных аллергодерматозами (АД, ИЭ, МЭ) выявил преобладание неактивных и малоактивных генотипов. Активный генотип встречался только у больных микробной экземой, причем преимущественно при тяжелом течении заболевания.

У больных атопическим дерматитом и истинной экземой встречались только неактивные и малоактивные генотипы, что свидетельствует о несовершенстве системы врожденной противомикробной защиты и является возможной причиной значительной степени обсемененности биотопов патогенной и условно-патогенной флоры.

У больных микробной экземой главной особенностью является преобладание активного генотипа при тяжелом течении заболевания. Это можно объяснить усилившейся активностью провоспалительных факторов, образующихся при активации TLR1 на фоне аутоиммунных нарушений у этих больных.

Выявленные особенности распределения полиморфных аллелей гена TLR1-I602S у больных аллергодерматозами (АД, ИЭ, МЭ), могут быть расценены как важный патогенетический фактор развития заболеваний. Результаты исследования полиморфизма гена TLR1-I602S у больных аллергодерматозами могут в будущем использоваться для разработки методики раннего скрининга и тактики проведения профилактических мероприятий у данных пациентов.

Ключевые слова: аллергодерматозы, атопический дерматит, истинная экзема, микробная экзема, полиморфизм гена толл-подобного рецептора TLR -1-I602S.

UDC 616.521-053.2.085+615.454.1

**RESEARCH OF THE POLYMORPHISM OF
TOLL-TYPE RECEPTOR GENES 1 TLR1-
I602S IN PATIENTS WITH ALERGO-
DERMATOSIS**

Y.F. Kutasevych, O.P. Belozarov, V.Yu. Mangusheva

*Institute of Dermatology and Venereology of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv,**Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-5737-6971, e-mail:
skinlikar@gmail.com*

Abstract. To investigate the polymorphism of the TLR1-I602S tumor receptor gene in patients with allergic dermatitis.

Materials and methods. The study of polymorphism of the TLR 1-I602S gene was performed in 39 patients, including 9 patients with atopic dermatitis (AD), 11 patients with true eczema (TE) and 19 patients with microbial eczema (ME) by polymorphism Johnson CM Restriction Lengths et al.

The results of the experiment. In patients with allergic dermatoses (AD, TE, ME), genotype SS was detected in 12 (30.8%) cases, genotype IS - in 23 (59.0%) cases, and genotype II - 4 (10.2%) cases, that is, the less active variants of the TLR1-I602S genotype prevail over the abandonment of the distribution of genotypes in the control group, in which the active genotype II-27 (65.8%) cases prevailed; The least active genotype SS was detected in 5 (12.2%) and the genotype IS was 9 (22.0%) cases (the difference in TLR1-I602S gene polymorphism in patients with AD, TE, ME was statistically significant compared with the control group $\chi^2 = 26,038$, $p < 0.001$).

In patients with BP, the active genotype of the TLR1-I602S II gene was not found, genotype IS was detected in 7 (77.8%) cases, and genotype SS - in 2 (22.2%) cases. In the true eczema, the active genotype was also not detected, while the frequency of the low-level genotype SS-6 (54.5%) in patients was significantly increased, and the genotype IS was found in 5 (45.5%) cases. In the microbial eczema genotype II and SS showed the same frequency - in 4 (21,1%) patients, and the genotype of IS - in 11 (57,9%) patients (the difference between the groups depending on the diagnosis is not statistically significant - $p > 0, 05$ by criterion χ^2 in all comparisons). At the same time, there is a statistically significant difference in the distribution of genotypes of the TLR1-I602S gene in the groups of patients with individual allergic dermatosis compared with the control of AD - $\chi^2 = 13,645$, $p = 0.002$; TE - $\chi^2 16,377$, $p < 0,001$; ME - $\chi^2 = 10.755$, $p = 0.005$).

Analysis of the distribution of polymorphism of the TLR1-I602S gene, depending on the severity of the disease for each group of patients.

In patients with BP and TE no significant peculiarities of distribution were detected ($p > 0.05$ with criterion χ^2).

In patients with microbial eczema, it should be noted that the active genotype of the TLR1-I602S gene was predominantly found in patients with severe illness (with an IASI score of more than 40 points) - in 3 cases (75%) of the total number with this genotype, but in in general, the distribution of polymorphism, depending on the severity, also did not differ statistically significantly ($p > 0.05$ with criterion χ^2).

Conclusions. The revealed features of the distribution of polymorphic alleles in the TLR1-I602S gene in patients with allergic dermatitis can be regarded as an important pathogenetic factor, the development of diseases. The results of the study of the polymorphism of the TLR1-I602S gene in patients with allergic dermatitis may in the future be used to develop early-onset screening techniques and tactics for preventative measures in these patients.

Keywords: allergic dermatitis, atopic dermatitis, eczema, microbial eczema, polymorphism TLR-1-I602S toll-like receptor gene.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ТІЛА МАТКИ

Линдін М.С., Кравцова О.І., Карпенко Л.І., Панченко В.Д., Романюк А.М.

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра патологічної анатомії, м. Суми, Україна, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Ціллю дослідження стало вивчення епідеміологічних та морфологічних особливостей злоякісних пухлин тіла матки, встановлення закономірностей її васкуляризації.

Методи. Епідеміологічні особливості вивчено при аналізі звітів канцерреєстру за період з 2011 по 2017 роки. Гістологічний тип неопластичної тканини визначали на зрізах пухлини, забарвлених гематоксиліном та еозином. Закономірності васкуляризації ендометріальної тканини проведено шляхом імуногістохімічного дослідження препаратів до рецепторів CD31 та подопланіну.

Результати дослідження. Захворюваність на злоякісні пухлини в Україні знаходиться на стабільно високому рівні (332,6±21,8 випадків на 100 тис. населення). Серед них неоплазії тіла матки посідають 3 місце, складаючи 29,4±1,5. Пік захворюваності припадає на 55-69 (59%) років. Найбільш поширеним гістологічним варіантом є ендометріодна аденокарцинома (81,5%). У неопластичній тканині ендометрію виявлено більшу щільність мікроваскуляризації, у тому числі і ступеню лімфангіогенезу, у порівнянні з нормою, яка напряму залежить від ступеня катаплазії пухлини.

Висновки. За останні 7 років в Україні та Сумській області залишаються на високому рівні показники захворюваності та смертності від злоякісних пухлин тіла матки з піком захворюваності у постменопаузальному періоді. При пухлинній трансформації у тканині ендометрію спостерігається посилення ангіогенезу, разом з лімфангіогенезом, зі зростанням мікроваскулярної щільності у міру прогресування карциноми.

Ключові слова: ендометріодна аденокарцинома, васкуляризація, ангіогенез, подопланін, CD31.

Вступ. Дисгормональні та пухлинні процеси у матці є актуальною проблемою сучасної медицини. На фоні покращення діагностично-лікувальних заходів в онкологічній службі і досі залишається невирішене питання щодо особливостей прогнозування перебігу раку тіла матки, який займає третє місце серед злоякісних пухлин геніталій у жінок [1]. Найбільш поширеною епітеліальною неоплазією такої локалізації (75-80%) є ендометріодна аденокарцинома (ЕА), яка має значний метастатичний потенціал [2]. Серозна, світлоклітинна та мущинозна аденокарциноми разом з плоскоклітинною та перехідно-клітинною карциномами є доволі рідкими гістологічними варіантами [3].

Незважаючи на наявний у більшості випадків позитивний терапевтичний ефект після гістеректомії, у всьому світі відзначається велика летальність з приводу аденокарциноми ендометрію (4%) – п'ятирічна виживаність при низькодиференційованих неоплазіях (FIGO 3) складає близько 80% [4]. У більшості випадків це пов'язано з лімфогенним та гематогенним поширенням пухлини [5]. У зв'язку з цим останнім часом значної актуальності набуло питання особливостей васкуляризації (ангіогенезу) неопластичної тканини та її участі у прогресуванні злоякісного процесу.

При гістологічному дослідженні біопсійного та післяопераційного матеріалу доволі важко оцінити ступінь васкуляризації тканини у зв'язку з відсутністю можливості верифікації капілярів та диференціації судин на кровоносні та лімфатичні. Саме тому використання імуногістохімічних досліджень з визначенням специфічних патернів у тканинах набули значної актуальності у наукових дослідженнях.

Експресія рецепторів до CD31 є переконливим свідченням наявності ендотелію, а, відповідно, і судин у досліджуваних зразках [6]. Цей білок приймає участь у формуванні мікендотеліальних з'єднань, міграції імуніцитів, ангіогенезу, виживаності клітин і т.д. [7]. Рівень мікроваскулярної щільності (шляхом визначення рецепторів до CD31) коливається залежно від виду тканини та гістологічного типу пухлини [8].

Наявність рецепторів до подопланіну виявлено у значній кількості тканин, але основною його функцією, яку використовують у морфологічних дослідженнях, є участь у функціонуванні ендотеліоцитів лімфатичних судин. Саме тому визначення його експресії використовується у дослідженнях, які присвячені вивченню особливостей ангіогенезу (у т.ч. і лімфангіогенезу) різного виду тканин [9].

Обґрунтування дослідження. У сучасних умовах існує тенденція до зміни захворюваності та гістологічних особливостей різних пухлинних процесів, що є індикатором своєчасності виявлення неоплазій та ефективності їх лікування. Тому епідеміологічні особливості злоякісних пухлин в Україні та Сумській області потребують детального аналізу з порівнянням цих показників із загальносвітовими.

Враховуючи значний вплив васкуляризації та ангіогенезу у пухлинній тканині на прогресування захворювання, актуальним питанням є вивчення розповсюдження та густини васкуляризації, у тому числі і мікроваскуляризації, у різних видах тканин ендометрію, що може бути підґрунтям для прогнозування перебігу патологій матки. Крім того, диференціювання судин на кровоносні та лімфатичні може бути предиктором розповсюдження неоплазії (лімфогенне та гематогенне метастазування).

Метою нашого дослідження стало вивчення епідеміологічних та морфологічних особливостей злоякісних пухлин тіла матки, а також встановлення закономірностей васкуляризації (мікроваскуляризації) інтактної, гіперпластичної та неопластичної тканини ендометрію.

Матеріали та методи. Епідеміологічні особливості поширення злоякісних пухлин матки серед жінок України та Сумської області вивчено на підставі аналізу звітів канцерреєстру за період з 2011 по 2017 роки при Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері (СОКОД). Морфологічні особливості ендометріальних анаплазій визначено на підставі аналізу звітної документації патолого-анатомічного відділення СОКОД.

Гістологічний тип та ступінь злоякісності неопластичної тканини визначали на зрізах пухлин, забарв-

лених гематоксилином та еозином за стандартною методикою. Отримані результати знайшли своє відображення у розподілі аденокарцином за FIGO на 1, 2 та 3 ступені (Grade 1,2,3).

Закономірності васкуляризації ендометріальної тканини проведено шляхом імуногістохімічного дослідження препаратів до рецепторів CD31 (ендотеліальний маркер, розведення 1:50) та подопланіну (лімфендотеліальний маркер, розведення 1:300). У якості інгібіторів ендогенної пероксидази, блокувальників неспецифічної імунної реакції, вторинних антитіл, посилювачів індикації взаємодії антиген-антитіло та візуалізації рецепторів використано систему детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США). Як негативний (використання замість первинних антитіл фосфатного буфера), так і позитивний (забарвлення раніше досліджуваних рецепторно-позитивних тканин) контроль використано для перевірки якості імуногістохімічних реакцій.

Мікроваскулярну щільність у досліджуваних зразках визначали шляхом підрахунку кількості CD31-позитивних патернів (поодинокі або кластерні клітинні утворення) у попередньо отриманих зображеннях тканини. Наявність подопланін-позитивних структур слугувала індикатором присутності лімфатичних судин в аналізованому матеріалі.

Мікроскопічне дослідження проводилося за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star», оснащеного цифровою камерою «Zeiss AxioCam ER5 5s» та програмним забезпеченням «ZEN 2 (blue edition)», з отриманням зображень при окулярі x10, об'єктиві x10 площею 1,24 мм² та окулярі x10, об'єктиві x40 – 0,06 мм². Оцінку вірогідності розбіжностей порівнюваних показників проводили з використанням t-критерію Стюдента, взаємозв'язок між параметрами оцінювали згідно з критерієм кореляції Пірсона (r). Результати вважали статистично достовірними при ступеню вірогідності більше 95% (p<0,05).

Робота виконана у рамках науково-дослідної теми «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену», №0117U003937.

Результати дослідження. Аналізуючи статистичні дані канцерреєстру у період з 2011 по 2017 роки (рис. 1), встановлено, що захворюваність на злоякісні пухлини, як в Україні, так і у Сумській області знаходиться на стабільно високому рівні (332,6±21,8 та 415±9,6 випадків на 100 тис. населення (в.н.100т.н.) відповідно). Контингент же хворих за звітний період становить 2302,1±72,5 по Україні та 2771,3±205,9 в.н.100т.н. по Сумській області.

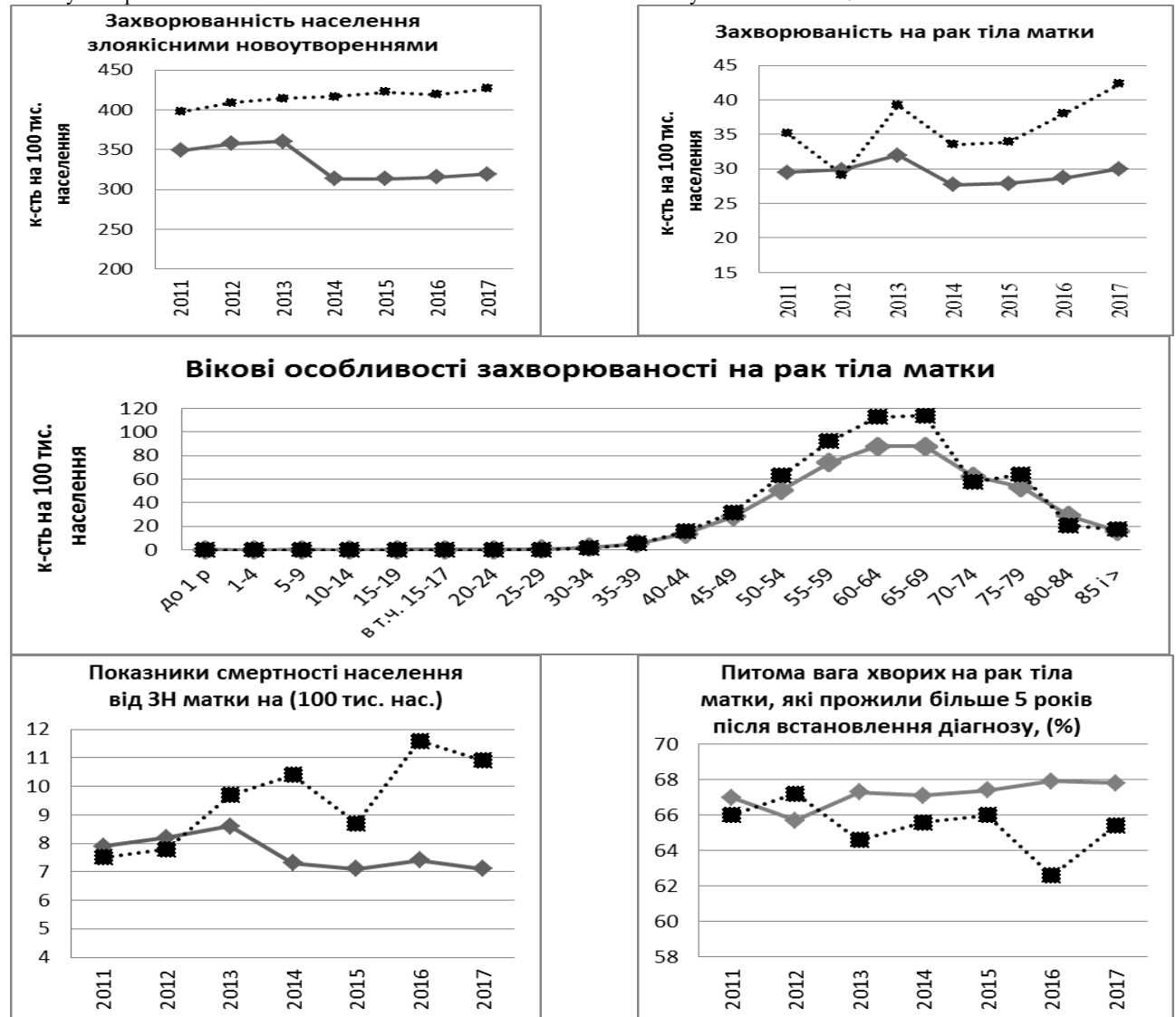


Рис. 1. Захворюваність населення України (—◆—) та Сумської області (---■---) на злоякісні пухлини

Серед них неоплазії тіла матки посідають 3 місце (після злоякісних пухлин молочної залози та шкіри), складаючи $29,4 \pm 1,5$ та $35,9 \pm 4,3$ в.н.100т.н. відповідно. У віковому аспекті виявлено, що пік захворюваності припадає на 55-69 (59%) років та має загальну тенденцію на всій території держави. Дорічна летальність у жінок в Україні та Сумській області, яким встановлено діагноз злоякісна пухлина тіла матки, становить $9,2 \pm 1,9\%$ та $8,9 \pm 1,1\%$. Питома вага онкохворих, які прожили 5 та більше років після встановлення діагнозу, становить $67,1 \pm 0,7\%$ та $65,3 \pm 1,4\%$ відповідно. Виявлено, що смертність від карцином тіла матки за звітний період у середньому по Україні становить $7,7 \pm 0,59$ в.н.100т.н., у Сумській області цей показник складає $9,51 \pm 1,57$.

Аналізуючи дані гістологічного дослідження при СОКОД, виявлено, що найбільш поширеним гістологічним варіантом злоякісних неоплазій у Сумській області є ЕА (рис. 2) різного ступеня злоякісності (81,5%). Серед них високодиференційовані неоплазії виявлено у 20%, помірnodиференційовані – у 72% та низькодиференційовані – у 8%.

Серед інших варіантів пухлин у 2,5% спостерігаються світлоклітинна і серозна та у 5% муцинозна аденокарциноми (Рис. 2). У 6,4% діагностовано змішану злоякісну пухлину мезенхімально-епітеліального походження (гомологічну карциносаркому). Плоскоклітинний рак, ендометріальну саркому та лейоміосаркому виявлено у поодиноких випадках.

Із метою виключення впливу гістологічного варіанту пухлини на результати подальших досліджень ступінь васкуляризації вивчено на зразках ЕА.

У результаті дослідження препаратів встановлено, що нормальна тканина ендометрію залежно від фази менструального циклу жінок має певні закономірності васкуляризації та представлена різним ступенем

компактності спіральними артеріями та тонкостінними венами.

Гіперплазована тканина ендометрію у значній мірі зберігає ці особливості, хоча у деяких полях зору виявлено, як зростання кількості судин, так і аваскуляризовані ділянки. У неопластичній тканині наявний варіабельний розподіл судин, як серед паренхіматозного компоненту пухлини, так і в оточуючій стромі, які представлені артеріями, венами та поодинокими дрібними судинами (артеріоли та венули).

Більш детально ступінь васкуляризації вивчено при імуногістохімічному дослідженні рецепторів до CD31 (рис. 3). Встановлено, що всі ендотеліальні клітини мають цитоплазматичну експресію цього білка.

CD31-позитивні клітини виявлено, як у судинах, які було візуалізовано при гістологічному дослідженні, так і у дрібних, інколи щільноподібних утвореннях (капілярах), непомітних при забарвленні гематоксиліном та еозином. Серед паренхіматозної складової карцином спостерігаються відокремлені клітини з інтенсивною цитоплазматичною експресією рецепторів до CD31. Вони також розцінені нами як мікроваскулярні утворення, які знаходяться на стадії утворення повноцінної судинної мережі.

У неопластичній тканині ендометрію виявлено більшу щільність капіляризації (мікроваскуляризації), у порівнянні з нормою (рис. 3-1). Окрім цього, ступінь судинної щільності напряму залежав від ступеню катаплазії пухлини (рис. 3-3,4) – збільшення кількості мікросудинних утворень при зростанні злоякісності неопластичної тканини ($p < 0,05$). Нами виявлено також посилення васкуляризації гіперплазованої ендометріальної тканини (рис. 3-2), у порівнянні з нормою, але вона представлена в основному не капілярами, як це виявлено у пухлинах, а у більшості випадків артеріями та венами.

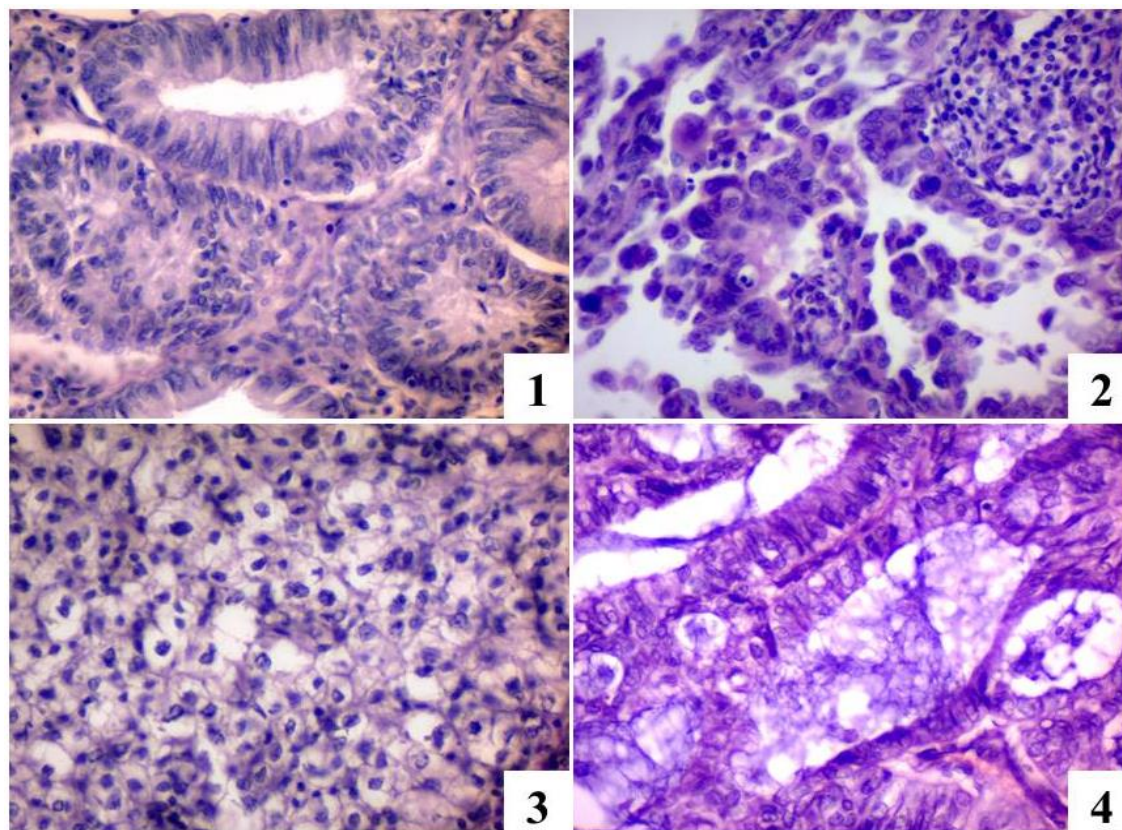


Рис. 2. Гістологічні варіанти аденокарциноми тіла матки. 1 – ендометріюїдна, 2 – серозна, 3 – світлоклітинна та 4 – муцинозна аденокарциноми. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 100$

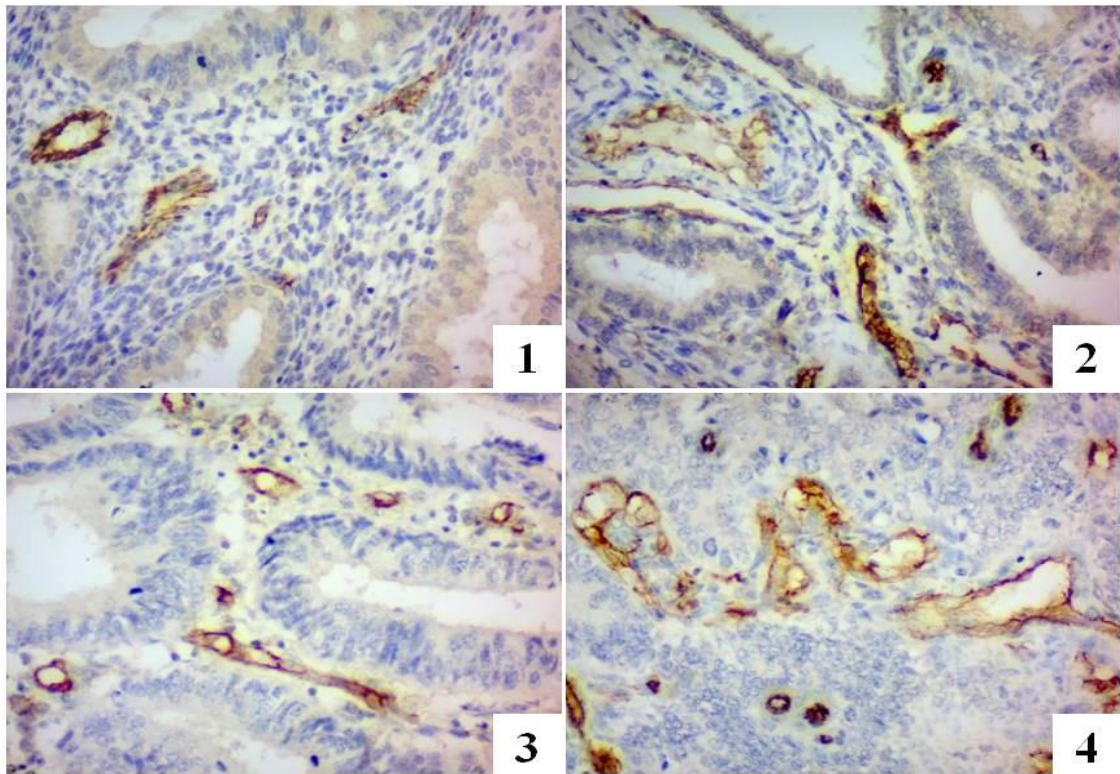


Рис. 3. Тканина ендометрію. Норма (1), залозиста гіперплазія (2), високодиференційована (3) та низькодиференційована (4) аденокарцинома. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD31, збільшення x400

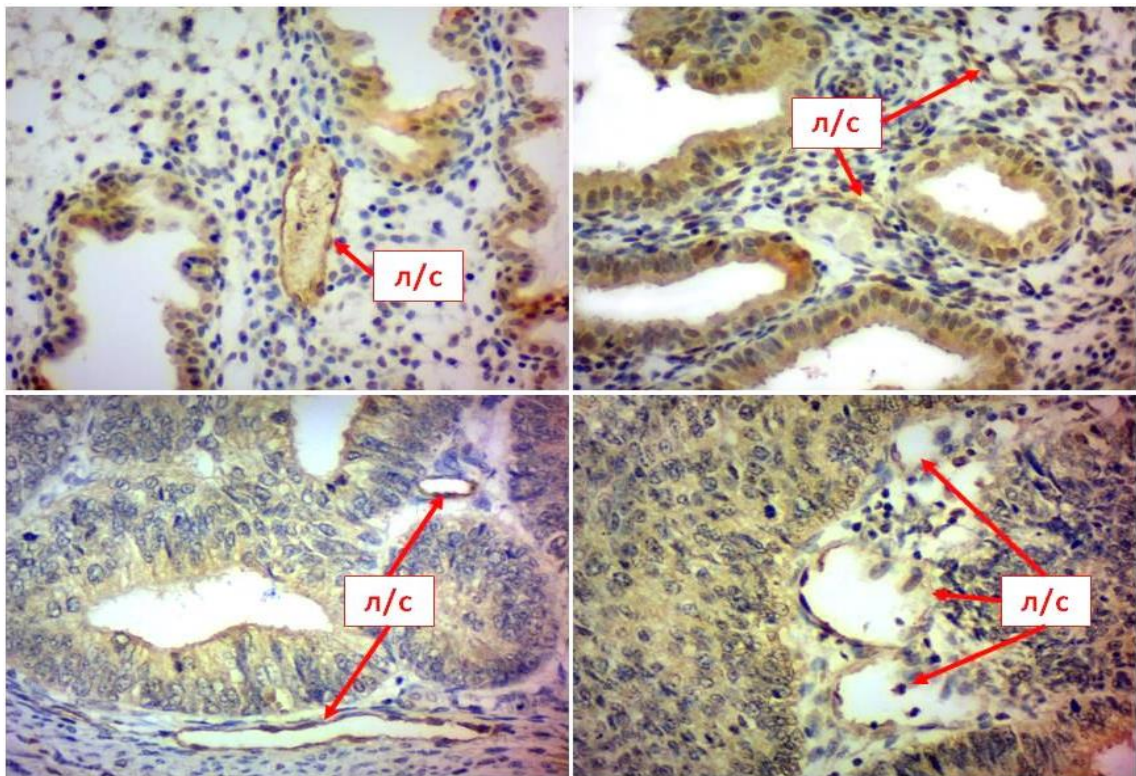


Рис. 4. Тканина ендометрію. Норма (1), залозиста гіперплазія (2), високодиференційована (3) та низькодиференційована (4) аденокарцинома. л/с – лімфатична судина. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до подопланіну, збільшення x400

Імуногістохімічне дослідження рецепторів до подопланіну дозволило візуалізувати поодинокі розкидані лімфатичні судини у нормальній та гіперплазованій тканині ендометрію за рахунок експресії білка у цитоплазмі лімфендотеліальних клітин (рис. 4-1,2).

Встановлено зростання кількості подопланін-позитивних утворень у неопластичній тканині (рис. 4-3,4) з одночасним зростанням кількості лімфатичних судин при прогресуванні пухлини ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що у препаратах, окрім судинних утворень, виявлено CD31-позитивні патерни у по-

диноко розкиданих імуніцитах (лімфоцити, макрофаги) та поодинокі подопланін-позитивні клітини (стромальні та залозисті клітини ендометрію).

Обговорення результатів дослідження. Злоякісні пухлини тіла матки є поширеною патологією серед жіночого населення України, як і у світі в цілому [1]. У Сумській області виявлено дещо вищі показники захворюваності на злоякісні пухлини взагалі, також і неоплазії тіла матки, що може бути пов'язано з територіальними та діагностичними особливостями у регіоні. Основний контингент хворих складають жінки постменопаузального віку, що пов'язано з впливом дисгормонемії на ініціювання та прогресування неоплазій [10]. Незважаючи на сучасні діагностичні досягнення в онкологічній практиці, на доволі високому рівні залишається дорічна та загальна летальність від злоякісних пухлин матки у жінок, що майже вдвічі перевищує загальносвітові показники [4]. Відповідно, на цьому фоні знижується п'ятирічна виживаність у жінок. Ці показники у Сумській області переважають середньо-українські рівні, що пов'язано з вищими показниками захворюваності у цьому регіоні.

Як і у світі [2,3], найбільш поширеним гістологічним варіантом пухлини матки є ЕА зі значно меншою кількістю інших морфологічних варіантів (серозна, муцинозна, світлоклітинна та інші карциноми). На жаль, більшість з них (80%) має низькі ступені диференціювання (G2-3). При гістологічному дослідженні виявлено, що інтактна, гіперпластична та неопластична тканини мають різний ступінь васкуляризації, який представлений різним типом судин.

На підставі проведення імуногістохімічного дослідження з визначенням рецепторів до CD31 та подопланіну, виявлено варіабельну судинну щільність у різних типах тканин матки. Так, спостерігається посилення васкуляризації гіперпластичної тканини, у порівнянні з нормою, яка у більшості випадків представлена спіральними артеріями та тонкостінними венами. Серед них в обох типах тканин виявлено поодинокі лімфатичні судини (наявність експресії до подопланіну). Неопластична тканина характеризується значним зростанням кількості капілярів серед пухлинних клітин. Рівень ангиогенезу напряму залежить від ступеня злоякісності ЕА. При прогресуванні пухлини відбувається зростання і кількості лімфатичних судин, які представлені тонкостінними утвореннями з цитоплазматичною експресією рецепторів до подопланіну в ендотеліальних клітинах.

Аналізуючи вищезазначене, можна стверджувати, що у міру пухлинної трансформації та прогресування неоплазій відбувається посилення ангиогенезу тканини злоякісної пухлини, яка представлена дрібними судинними утвореннями з постійною пролонгацією цього процесу. Без сумніву, це знаходить своє відображення на загальному перебізі захворювання, призводячи до виникнення лімфогенного та гематогенного метастазування пухлини, які є найбільш частою причиною летальності у жінок з ЕА [5]. Цей процес реалізується за рахунок бар'єрної нестабільності стінки новоутворених судин під впливом ангиогенних факторів росту, які секретуються неопластичними клітинами та пухлинним мікрооточенням [11]. З іншого боку, виявлене зростання мікрокапілярної щільності у міру прогресування неопластичного процесу може стати підґрунтям для включення васкуло-супресорних препаратів (авастін та інші) у схеми проти-пухлинної терапії високоагресивних карцином ендометрію.

Висновки. За останні 7 років в Україні та Сумській області залишаються на високому рівні показники захворюваності, смертності, одно- та п'ятирічної летальності від злоякісних пухлин тіла матки з піком захворюваності у постменопаузальному періоді. Найбільш час-

тим гістологічним варіантом пухлини є ендометріоїдна аденокарцинома, яка у більшості маніфестує низько диференційованими гістологічними варіантами.

При пухлинній трансформації у тканині ендометрію спостерігається посилення ангиогенезу зі зростанням мікроваскулярної щільності. Поряд з цим відбувається активація лімфангиогенезу. Щільність розташування кровоносних та лімфатичних судин напряму залежить від диференціювання пухлин і зростає при їх катаплазії.

References:

1. Siegel R. Cancer statistics, 2015. / R. Siegel, K. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – P. 65:5-29.
2. Brain metastases from endometrial carcinoma: A retrospective study. / L. T. Gien, J. S. Kwon, D. P. D'Souza, et al. // *Gynecol Oncol.* – 2004. – Vol.93. – P. 524-8.
3. Carmen M. G. Uterine papillary serous cancer: a review of the literature. / M. G. Carmen, M. Birrer, J.O. // *Schorge Gynecol Oncol.* – 2012. – T.127, №3. – С. 651-61.
4. Winter W. E. Uterine Cancer. / W. E. Winter, J. A. Gosewehr // *E Medicine.* – 2006.
5. Srikanthia N. Endometrioid endometrial adenocarcinoma in a premenopausal woman with multiple organ metastases. / N. Srikanthia, S.N. Kalyan // *Indian J Med Paediatr Oncol.* – 2009. – Vol.30, №2. – P. 80-3.
6. Endothelial functions of PECAM-1 (CD31). / P. Lertkietmongkol, D. Liao, H. Mei, et al. // *Curr Opin Hematol.* – 2016. – Vol.23, №3. – P. 253-259.
7. Localized tensional forces on PECAM-1 elicit a global mechanotransduction response via the integrin-RhoA pathway. / C. Collins, C. Guilluy, C. Welch, et al // *Curr Biol.* – 2012. – Vol.22. – P. 2087-2094.
8. Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role. / I. Espinosa, J. M. Carnicer, L. Catasus, et al // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – Vol.34, №11. – P. 1708-14.
9. Astarita J. L. Podoplanin: emerging functions in development, the immune system, and cancer. / J. L. Astarita, S. E. Acton, S. J.Turley // *Front Immunol.* – 2012. – Vol.12, №3. – P 283.
10. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. / J. A. Doherty, K. L. Cushing-Haugen, B. S. Saltzman, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol.197, №2. – P. 139.e1-7.
11. Molecular mechanisms of tumor vascularization. / P. Auguste, S. Lemiere, F. Larrieu-Lahargue, A. Bikfalvi // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2005. – Vol.54, №1. – P. 53-61.

УДК 616.14-006.6-018-036.22

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ТЕЛА МАТКИ

Лындин Н.С., Кравцова О.И., Карпенко Л.И., Панченко В.Д., Романюк А.Н.

Сумской государственной университет, медицинский институт, кафедра патологической анатомии, г. Сумы, Украина, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Целью исследования стало изучение эпидемиологических и морфологических особенностей

злокачественных опухолей тела матки, установление закономерностей ее васкуляризации.

Методы. Эпидемиологические особенности изучено при анализе отчетов канцерреестра за период с 2011 по 2017 года. Гистологический тип неопластической ткани определяли на срезах опухоли, окрашенных гематоксилином и эозином. Закономерности васкуляризации эндометрия проведено путем иммуногистохимического исследования препаратов к рецепторам CD31 и подопланина.

Результаты исследования. Заболеваемость злокачественными опухолями в Украине находится на стабильно высоком уровне ($332,6 \pm 21,8$ случаев на 100 тыс. населения). Среди них неоплазии тела матки занимают 3 место, составляя $29,4 \pm 1,5$. Пик заболеваемости приходится на 55-69 (59%) лет. Наиболее распространенным гистологическим вариантом является эндометриоидная аденокарцинома (81,5%). В неопластической ткани эндометрия обнаружено большую плотность микровакуляризации, в том числе и степени лимфангиогенеза, по сравнению с нормой, которая напрямую зависит от степени катаплазии опухоли.

Выводы. За последние 7 лет в Украине и Сумской области остаются на высоком уровне показатели заболеваемости и летальности от злокачественных опухолей тела матки с пиком заболеваемости в постменопаузе. При опухолевой трансформации в ткани эндометрия наблюдается усиление ангиогенеза, вместе с лимфангиогенезом, с ростом микровакулярной плотности по мере прогрессирования карциномы.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома, васкуляризация, ангиогенез, подопланин, CD31.

UDC 616.14-006.6-018-036.22

EPIDEMIOLOGY AND MORPHOLOGY INVESTIGATION OF CORPUS UTERI MALIGNANT TUMORS

M.S. Lyndin, O.I. Kravtsova, L.I. Karpenko,
V.D. Panchenko, A.M. Romaniuk

Sumy State University, Medical Institute, Pathology Department, Sumy, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: pathomorph@med.sumdu.edu.ua

Abstract. The objective of the investigation is to study epidemiological and morphological features of the malignant tumors in the uterine body, and to determine the patterns of vascularization (microvascularization) of the intact, hyperplastic and neoplastic endometrium tissues.

Methods. Epidemiological characteristics of the distribution of the malignant uterine tumors have been

studied based on the reports in the cancer registry during the period of 2011 – 2017. A histological type and a tumor degree of the neoplastic tissue were determined on the sections of tumors, stained with hematoxylin and eosin. The vascularization patterns of the endometrial tissue were identified by the immune-histochemical analysis of the samples (CD31 and podoplanin receptors). The microvascular density in the studied samples was calculated by the amount of the CD31-positive patterns (single or cluster cell formations) in the previously obtained images of the tissue. The podoplanin-positive structures indicated the presence of the lymphatic vessels in the studied material.

Results. The incidence rate of malignant tumors remains persistently high in Ukraine and in Sumy region ($332,6 \pm 21,8$ and $415 \pm 9,6$ per 100,000 inhabitants). Among these incidents, the uterine neoplasia takes the third place with the rates $29,4 \pm 1,5$ and $35,9 \pm 4,3$ correspondingly. The disease peaks in people aged 55-69 (59%) and shows a general tendency throughout the country. The most common histological type of the malignant neoplasia in Sumy region is endometrioid adenocarcinoma with different degrees of differentiation (81.5%). The histological investigation revealed a variable distribution of vessels in the neoplastic tissue, both in the parenchymatous component and in the surrounding stroma of a tumor. These vessels are arteries, veins and single small vessels (arterioles and venules).

The immune-histochemical investigation detected the increased capillary density (microvascularization) in the tumors of the endometrium. Herewith, a degree of the vessel density directly depended on a degree of the tumor cataplasia. Vascularization of the hyperplastic endometrial tissue exceeded the norm, and mainly arteries and veins represented it. It was found that the amount of the podoplanin-positive formations in the neoplastic tissue increased simultaneously with the growing amount of the lymphatic vessels in response to tumor progression ($p < 0.05$).

Conclusions. For the last 7 years, Ukraine and Sumy region have been facing high incidence rates of uterine cancer diseases, mortality, one- and five-years lethality with the peaks at the postmenopausal period. The most common histological type is endometrioid adenocarcinoma with the majority of poorly differentiated histological variants. The tumor transformation in the endometrium induces enhanced angiogenesis with the growing microvascular density. Lymphangiogenesis is activated relatedly. The density of the blood and lymphatic vessels directly depends on the differentiation of tumors and increases in response to cataplasia.

Keywords: endometrioid adenocarcinoma, vascularization, angiogenesis, podoplanin, CD31.

Стаття надійшла до редакції 04.06.2018 р.

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ІНДЕКСУ K167 ТА РІВНЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПУХЛИН ОРОФАРИНГІАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ

Лисак А.В.

Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», патологоанатомічна лабораторія, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-0917-2688, e-mail: Lisak-a@i.ua

Резюме. Метою даного дослідження була порівняльна оцінка даних позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ) та гістологічним, імуногістохімічним дослідженням (ІГХД) при плоскоклітинному раку різного ступеню диференціювання (G1-G3), з подальшим визначенням нових критеріїв для встановлення рівня диференціювання пухлин. Аналізуючи результати дослідження, використали методи біостатистики. Для порівняння показників у трьох групах використали критерій Крускала-Волліса, при здійсненні апостеріорних порівнянь – критерій множинних порівнянь Данна. У всіх випадках за критичний рівень значущості прийнято $\alpha_{\text{крит.}}=0,05$. Для аналізу прогностичних характеристик тесту за маркером K167 використали метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих). Адекватність тесту оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC), наведено і її 95 % ВІ. Оптиміальний поріг прийняття рішення для тесту розраховували за показником YoudenIndex=Max (чутливість тесту+специфічність тесту – 100 %), оцінювання прогностичних характеристик тесту при вибраному порозі здійснили за показником чутливості (95 % ВІ) та специфічності (95 % ВІ) тесту. Під час аналізу використали статистичний пакет MedCalc v.16.8 (MedCalc Software vba, 1993–2016). **Результати дослідження.** Плоскоклітинні карциноми орофарингальної ділянки – епітеліальні пухлини епітеліального походження, з дифузним чи вогнищевим ростом, еозинофільними клітинами, ядерним поліморфізмом, вогнищами концентрично злушеного епітелію. Тканина пухлини може мати різноманітний рівень мітозів та дискератозу. В дослідженні взяли участь 121 пацієнт; поділ здійснювався за групами. Ступінь диференціації плоскоклітинного раку орофарингальної ділянки є одним з факторів, що визначають проліферативний потенціал раку і п'ятирічне виживання пацієнтів. Головним висновком нашого дослідження є підтвердження ефективності застосування ІГХД з антитілом до K167 і ПЕТ-КТ для діагностики плоскоклітинного раку орофарингальної ділянки і визначення ступеню його диференціювання з високим рівнем чутливості і специфічності обох методів. Застосування комбінації методів рекомендовано для підвищення достовірності результатів і поглиблення передопераційних даних.

Ключові слова: плоскоклітинні карциноми орофарингальної ділянки, K167, позитронно-емісійна томографія, кореляційний зв'язок.

Вступ. Незважаючи на суттєві регіональні відмінності, пухлини голови та шиї займають 6-ге місце за частотою виникнення. Щорічно в світі діагностують приблизно 650 000 нових випадків пухлин з даною локалізацією [1]. Щорічна смертність складає від 6 чоловік на 100 000 населення [2, 3]. Найчастішою пухлиною даної локалізації є плоскоклітинна карцинома, на другому місці аденокарциноми. В економічно розвинутих країнах, наприклад, у Німеччині, річна захворюваність складає серед чоловіків 10 500, серед жінок – 3.500. Пік захворю-

ваності припадає у жінок на 60-70 років, у чоловіків – 61-66 [3, 4, 9].

Одною з суттєвих проблем сучасної діагностики є своєчасне виявлення пухлин та визначення рівня їх агресивності з подальшим вибором тактики лікування.

Плоскоклітинні карциноми є найбільш розповсюдженими первинними пухлинами орофарингальної ділянки та складають понад 90 % від усіх пухлин даної локалізації. Кількість випадків виявлення даних пухлин неухильно рік за роком збільшується. Причини виникнення плоскоклітинних карцином орофарингальної ділянки мультикомпонентні [5, 7, 8, 10, 11, 13, 14].

Початок захворювання частіше всього безсимптомний, що в більшості випадків призводить до виявлення пухлин на більш пізніх стадіях. Частіше всього пацієнти самостійно виявляють утворення ротової порожнини чи звертаються за медичною допомогою уже з порушеннями ковтання, артикуляції, болю. Приєднання вторинної інфекції в таких випадках може призводити до ускладнення діагностики плоскоклітинної карциноми [6, 12, 15, 16, 17].

Роль різноманітних факторів ризику виникнення плоскоклітинного раку орофарингальної ділянки було досліджено в багатьох працях, було встановлено низку закономірностей онкогенезу. Однак незважаючи на це діагностика плоскоклітинних карцином даної локалізації залишається складним завданням.

Обґрунтування дослідження. Сьогодні верифікація та градування пухлин орофарингальної ділянки, визначення їх потенціалу злоякісності залишається актуальною проблемою як в діагностиці, так і в прогнозуванні перебігу.

Пухлини даної локалізації, а також їх лікування в більшості випадків призводять до порушення життєво-важливих функцій, ковтання, дихання, важкими косметичними дефектами, що призводить до важкої інвалідизації.

Серед причин смерті пухлини даної локалізації складають 13 % усіх випадків смерті від новоутворень, та складають приблизно 315 000 випадків серед 7,6 мільйонів на рік. Розподіл за статтю складає 230 000 – чоловіки та 75 000 – жінки. Серед первинно виявлених новоутворень щороку виявляють 600 000 випадків. Серед них 389 000 – ротова порожнина, 160 000 – гортань, 65 000 – трахея [14; 18; 19; 20; 21; 22]. За інформацією тієї ж міжнародної асоціації до 2030 року смертність збільшиться на 50 % та становитиме 595 000 [6; 13; 14; 23].

Залежність рівня проліферації, кількості мітозів до метаболічної активності пухлини є малодослідженою проблемою. У даний момент існують тільки поодинокі роботи по вивченню даної закономірності, що стосуються окремих видів пухлин.

Мета дослідження. Метою нашої роботи є проведення порівняльної оцінки даних позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ) та гістологічним, імуногістохімічним дослідженням (ІГХД) при плоскоклітинному раку різного ступеню диференці-

ювання (G1-G3) з подальшим визначенням нових критеріїв для встановлення рівня диференціювання пухлин.

Це в перспективі дасть змогу: а) верифікувати пухлини безпосередньо підчас проведення PET/CT діагностики (встановлювати рівень агресивності на доопераційному етапі); б) гістологічно встановлювати злоякісність за допомогою одного маркера в незалежності від наявності в пухлині вторинних змін у вигляді запалення, некрозів, апоптозу.

Матеріали та методи дослідження. У нашій роботі, що виконана на базі патологоанатомічного та діагностичного відділень військового госпіталю Бундесверу (м. Ульм), залучені матеріали 121 пацієнта, які пролікувались у госпіталі з 1 травня 2012 р. до 1 січня 2015 р.

Середній вік пацієнтів (медіанне значення) – 65 років (35–95 років), серед них – 101 чоловік (83,5 %) та 20 жінок (16,5 %).

Критерії відбору пацієнтів були наступні:

- усі пацієнти були прооперовані з приводу раку орофарингіальної ділянки;
- гістологічний діагноз плоскоклітинна карцинома з визначенням рівня диференціювання;
- достатня кількість післяопераційного матеріалу для подальших досліджень;
- передопераційне проведення ПЕТ/КТ з визначенням базального та максимального значення SUV.

За результатами відбору з понад 350 пацієнтів нашим вимогам відповідала 121 особа.

Матеріали дослідження. Світлову мікроскопію виконали на мікроскопі Leica DM 6000 B, Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar з об'єктивами x5, x10, x20, x40, x100. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм виконували на ротаційному мікротомі HM 355S, Section-Transfer-System, Walldorf. Фарбування виконували в автоматі Ventana BenchMark (Ventana Medical Systems, Ventana, USA). Крім того, всім пацієнтам здійснили імуногістохімічне дослідження (ІГХД) із моноклональними антитілами до Ki67 (моноклональний, мишачий анти-Ki67 антиген, готовий до використання Clone MIB-1, ZYTOMED Systems GmbH-Berlin).

Методи дослідження. Реакція з маркером Ki67 визначалась у відсотковому співвідношенні.

Аналізуючи результати дослідження, використали методи біостатистики [24]. Під час перевірки закону розподілу аналізованих показників на нормальність (за критерієм Шапіро-Уїлка) виявили відмінність закону розподілу від нормального ($p < 0,05$), тому для представлення кількісних ознак розраховано медіанне значення показників (Me), значення першого та третього кuartилів (Q_1 ÷ Q_3), розраховано також 95 % вірогідний інтервал (95 % BI) аналізованих показників [24]. Для порівняння

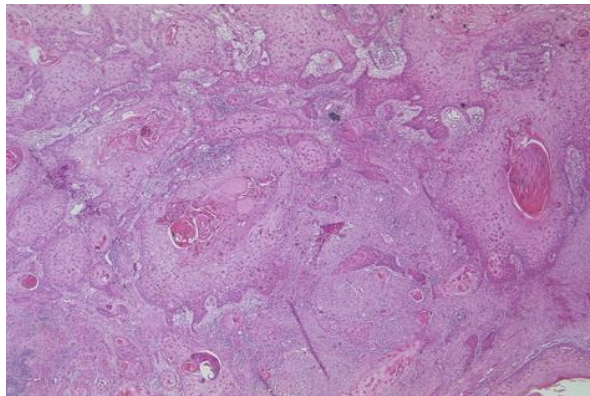


Рис. 1. А. Плоскоклітинна карцинома ротової порожнини G1, фарбування гематоксиліном та еозином x200

показників у трьох групах використали критерій Крускала-Волліса, при здійсненні апостеріорних порівнянь – критерій множинних порівнянь Данна [24]. У всіх випадках за критичний рівень значущості прийнято $\alpha_{\text{крит.}} = 0,05$.

Для аналізу прогностичних характеристик тесту за Ki67 використали метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих) [24]. Адекватність тесту оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC), наведено і її 95 % BI [24]. Оптимальний поріг прийняття рішення для тесту розраховували за показником YoudenIndex=Max (чутливість тесту+специфічність тесту – 100 %), оцінювання прогностичних характеристик тесту при вибраному порозі здійснили за показником чутливості (95 % BI) та специфічності (95 % BI) тесту. Під час аналізу використали статистичний пакет MedCalc v.16.8 (MedCalc Software byba, 1993–2016).

Результати дослідження. Плоскоклітинні карциноми орофарингіальної ділянки гістологічно представляють собою епітеліальні пухлини епітеліального походження, з дифузним чи вогнищевим ростом, еозинофільними клітинами, ядерним поліморфізмом, вогнищами концентрично злушеного епітелію. Тканина пухлини може мати різноманітний рівень мітозів та дискератозу.

У нашому дослідженні взяв участь 121 пацієнт, із них був такий розподіл по групах згідно методики Anneroth et al., 1987 і Bryne et al., 1992.

Група 1. Плоскоклітинні карциноми з рівнем ороговіння не менше ніж 20 %, слабким чи помірно-вираженим поліморфізмом, не менше ніж 50 % зрілих клітин, із чітким ростом солідними полями. У тканині пухлини спостерігається незначна кількість мітозів – від 0 до 3 у полі зору, можливе виражене чи помірне запалення.

Група 2. Плоскоклітинні карциноми з рівнем ороговіння не менше ніж 5 %, зрілих клітин не менше ніж 25 %, помірно вираженим поліморфізмом ядер, інфільтративний ріст можливий дрібними групами клітин, але не менше ніж 15 клітин у групі. Спостерігається також помірна кількість мітозів і незначна або відсутня запальна реакція.

Група 3. До цієї групи належать пухлини з незначним рівнем ороговіння, вираженим поліморфізмом ядер (зрілих клітин менше ніж 25 %), кількістю мітозів 5 і більше. Інвазія дрібними групами клітин менше ніж 15 клітин або поодинокими клітинами, запалення відсутнє.

В усіх випадках матеріал був досліджений за допомогою маркера Ki67. Маркер Ki67 входить до стандартної схеми діагностики та визначення рівня диференціювання пухли, в тому числі і плоскоклітинних орофарингіальних. Ki67 вимірюється у відсотковому співвідношенні позитивних та негативних пухлинних клітин.



Рис. 1. Б. Плоскоклітинна карцинома ротової порожнини G1, ІГХД із Ki67 x5

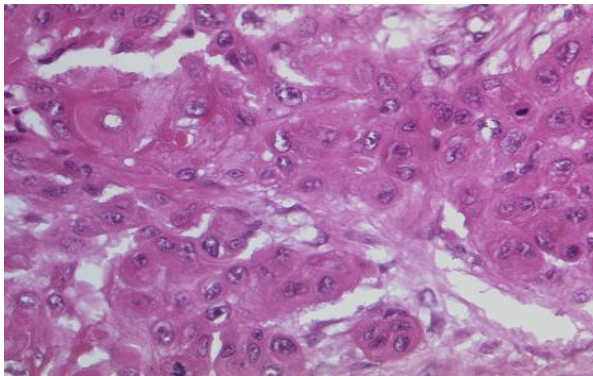


Рис. 1. В. Плоскоклітинна карцинома ротової порожнини G2 фарбування гематоксилином та еозином x400

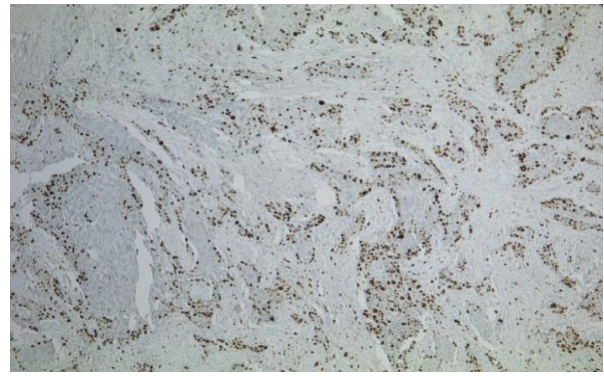


Рис. 1. Г. Плоскоклітинна карцинома ротової порожнини G2, ІГХД із Ki67 x400

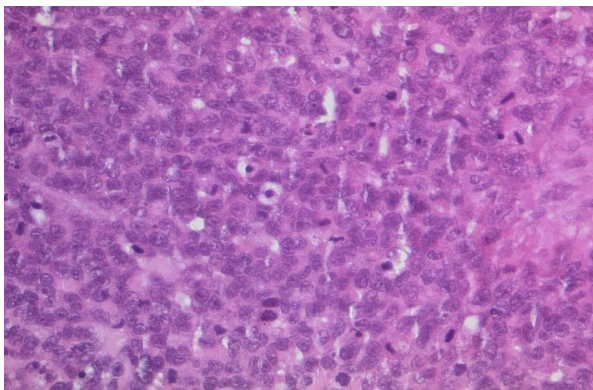


Рис. 1. Д. Плоскоклітинна карцинома ротової порожнини G3, фарбування гематоксилином та еозином x400

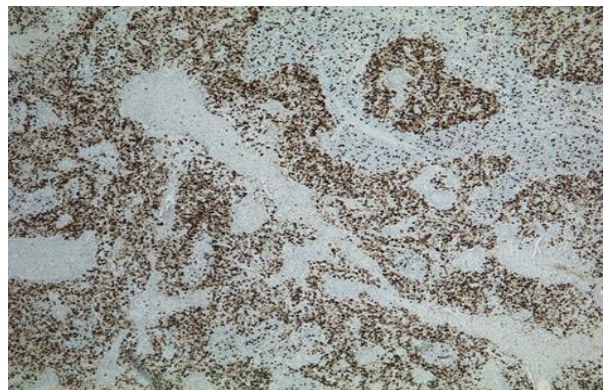


Рис. 1. Ж. Плоскоклітинна карцинома ротової порожнини G3, ІГХД із Ki67 x400

Таким чином, було здійснено поділ на три групи пухлин плоскоклітинної карцинома орофарингіальної ділянки в залежності від кількості набраних балів:

4-8 пункти	G1- високодиференційована пухлина
9-12 пункти	G2- помірнодиференційована пухлина
13-16 пункти	G3- низькодиференційована пухлина

Так, в групі пухлин G1 мінімальна кількість позитивних пухлинних клітин складала 10 %, максимальна кількість – 80 %, середнє значення в групі складало 27,5 %, що наведено в графіку.



Рис. 2. Група пухлин G1

В групі помірно диференційованих карцином G2 кількість позитивних пухлинних клітин складають від 10 % до 95 %. В середньому в групі це значення на рівні 55 %.

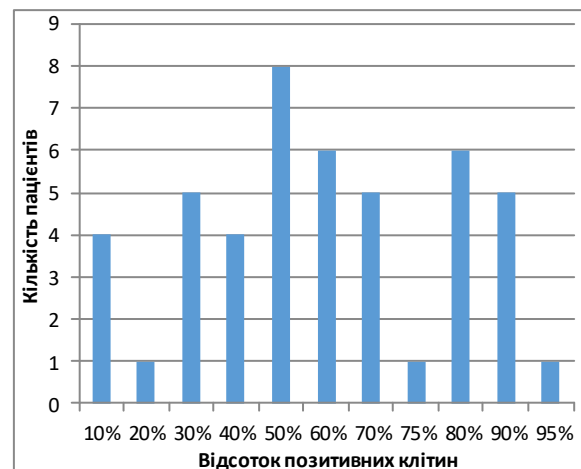


Рис. 3. Група пухлин G2

Остання, третя група, низько диференційованих G3 карцином представлена 54 пацієнтами. Мінімальне значення позитивних клітин складало 10 %, максимальне – 95 %. Середнє значення в групі – 67 % (Рис. 4).

Нами було перевірено однорідність досліджуваних груп.

На рис. 5 представлено поле розсіювання для хворих із різними ступенями диференціювання тканини (G1, G2, G3) в координатах, Ki-67 / SUV max.

Для визначення наявності зв'язку показників Ki-67, SUV max із ступенем диференціювання тканини було проведено кластерний аналіз (з використанням методу побудови нейромереж Кохонена). Усі дані в двовимірному просторі (Ki-67, SUV max) розподілялися у три кластери. В таблиці 1 представлені результати кластерного аналізу.

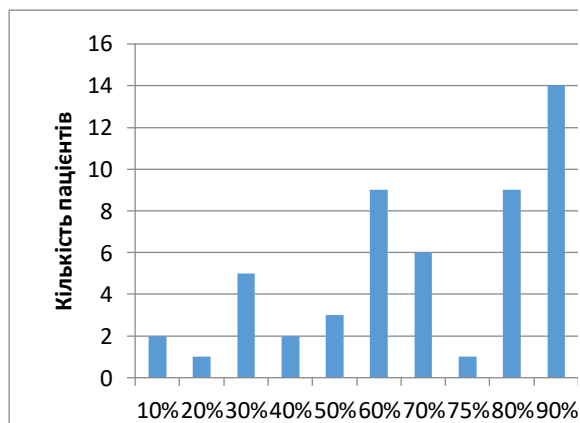


Рис. 4. Група пухлин G3

Таблиця 1

Кластер	Ступінь диференціювання тканини			Рівень значущості відмінності, p
	1	2	3	
Кластер 1 (n=49)	1 (2,0)	16 (32,7)	32 (65,3)	<0,001
Кластер 2 (n=18)	1 (5,6)	8 (44,4)	9 (50,0)	
Кластер 3 (n=54)	20 (37,0)	21 (38,9)	13 (24,1)	

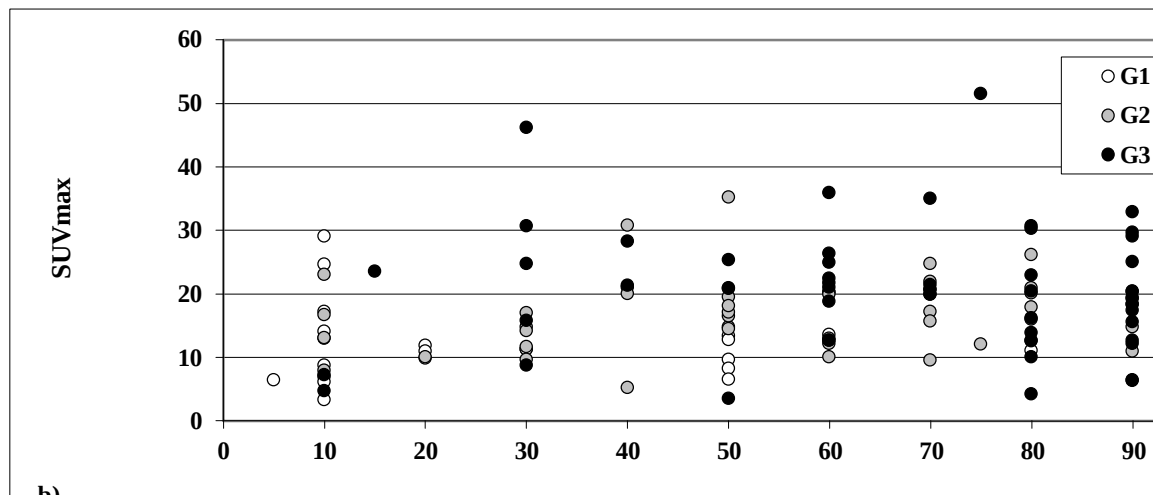


Рис. 5. Значення показників Ki-67, SUVmax для хворих із різними ступенями диференціювання тканини (G1, G2, G3)

Проведений аналіз свідчить про наявність зв'язку ступеню диференціювання тканини з показниками Ki-67, SUV max, виявлено статистично значущу відмінність розподілу пацієнтів, що віднесені до різних кластерів за ступенем диференціювання тканини ($p < 0,001$). При цьому, до кластеру 1 та 2 віднесені (в основному) пацієнти із ступенем диференціювання тканини G2 та G3, а в кластері 3 представлені пацієнти (майже із рівною частотою) з усіма ступенями диференціювання тканини. Тому для подальшого аналізу було використано метод побудови логістичних моделей регресії прогнозування ризику високого ступеню диференціювання тканини (G3, G2 vs G1) для кожного із показників: Ki-67, SUV max.

Таблиця 2

Показник	Me (Q1 ÷ Q3)			Рівень значущості відмінності між групами
	G1 (n=22)	G2 (n=45)	G3 (n=54)	
Ki-67, %	20,0* [#] (10,0 ÷ 50,0)	60,0* ^{\$} (40,0 ÷ 76,3)	70,0* [#] (60,0 ÷ 90,0)	<0,001

Примітки: 1) При проведенні аналізу використано критерій Крускал-Уолліса, для парного апостеріорного порівняння використано критерій множинних порівнянь Данна. 2) * – відмінність від показника для G1 статистично значуща, $p < 0,05$; [#] – відмінність від показника для G2 статистично значуща, $p < 0,05$; ^{\$} – відмінність від показника для G3 статистично значуща, $p < 0,05$.

При порівнянні показників Ki-67 було виявлено зростання його значення із зниженням ступеню диференціювання тканини ($p < 0,001$ за критерієм Крускала-Уолліса). При цьому найменше ($p < 0,05$) значення Ki-67 відповідало пацієнтам групи G1, а найбільше ($p < 0,05$) – пацієнтам групи G3. Показники ж для пацієнтів групи G2 мали проміжне значення Ki-67, що було статистично значуще ($p < 0,05$) вище, ніж для групи G1, але нижче ($p < 0,05$), ніж для групи G3 (рис. 6).

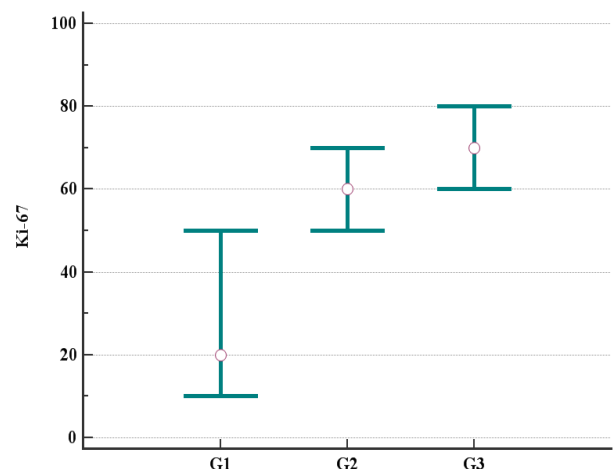


Рис. 6. Значення показника Ki-67 для пацієнтів у трьох групах, представлено медіанне значення і 95 % ВІ

Прогнозування високого ступеню диференціювання тканини (G3, G2 vs G1). Для аналізу прогностичних характеристик тестів було використано метод побудови ROC-кривих. При проведенні аналізу випадком вважалася низька або середня ступінь диференціювання для пацієнтів з G2 та G3, для пацієнтів із G1 прогноз вважався сприятливим (не випадок).

При проведенні аналізу тесту за показником Ki-67 встановлено адекватність моделі прогнозування ($AUC=0,85$ 95% BI 0,77–0,91, статистично значуще, $p<0,001$ перевищує 0,5, що свідчить про хороші прогностичні якості показника).

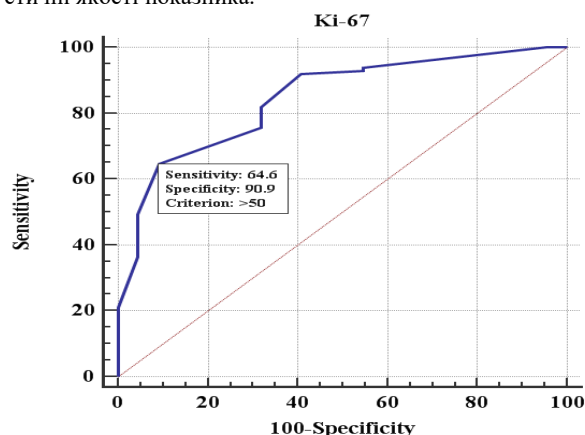


Рис. 7. ROC-крива тесту прогнозування високого ступеню диференціювання тканини (G3, G2 vs G1) за показником Ki-67. Указано оптимальний (за YoudenIndex) поріг прийняття рішення, чутливість та специфічність тесту

При виборі оптимального порогу (за YoudenIndex) встановлено критичне значення показника $Ki-67_{crit} = 50\%$ (при перевищенні цього значення прогнозується G2, G3). При обраному порозі чутливість тесту складає 64,6% (95% BI 54,4%–74,0%), специфічність тесту – 90,9% (95% BI 70,8%–98,9%).

Прогнозування низького ступеню диференціювання тканини (G3 vs G2, G1).

На другому етапі аналізу випадком вважався тільки низький ступінь диференціювання для пацієнтів з G3, для пацієнтів із G1 чи G2 прогноз вважався сприятливим (не випадок).

При проведенні аналізу тесту за показником Ki-67 встановлено адекватність моделі прогнозування ($AUC=0,73$ 95% BI 0,64–0,80, статистично значуще, $p<0,001$ перевищує 0,5 (рис. 8), що свідчить про задовільні прогностичні якості показника).

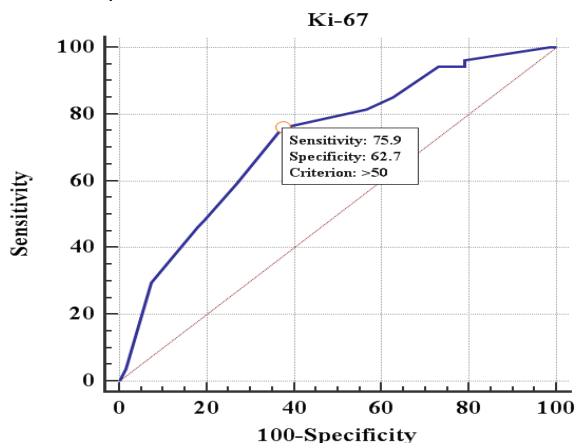


Рис. 8. ROC-крива тесту прогнозування низького ступеню диференціювання тканини (G3 vs G1, G2) за показником Ki-67. Указано оптимальний (за Youden Index) поріг прийняття рішення, чутливість та специфічність тесту

При виборі оптимального порогу (за Youden Index) встановлено критичне значення показника $Ki-67_{crit} = 50\%$ (при перевищенні цього значення прогнозується G3). При обраному порозі чутливість тесту складає 75,9% (95% BI 62,4%–86,5%), специфічність тесту – 62,7% (95% BI 50,0%–74,2%).

Порівнюючи дані гістологічного дослідження та ПЕТ/КТ діагностики, визначено максимальне та мінімальне значення SUV як в усій когорті пацієнтів, так і в групах. Загальне мінімальне значення $SUV_{min} - 3,3$; загальне максимальне значення $SUV_{max} - 51,5$. Розподіл у групах наступний:

- у групі пухлин G1 мінімальне значення $SUV_{min} - 3,3$, максимальне значення $SUV_{max} - 29$, середнє значення 11,1.

- у групі пухлин G2 мінімальне значення $SUV_{min} - 5$, максимальне значення $SUV_{max} - 30,7$, середнє значення 16,2.

- у групі пухлин G3 мінімальне значення $SUV_{min} - 3,5$, максимальне значення $SUV_{max} - 51,5$, середнє значення 21,1.

Графічно дані наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Показник	Me ($Q_I \div Q_{III}$)			Рівень значущості відмінності між групами
	G1 (n=22)	G2 (n=45)	G3 (n=54)	
SUV_{max}	11,1 [#] (8,2÷13,3)	16,5 ^{*#} (12,5÷20,1)	20,4 ^{*#} (13,8÷25,0)	<0,001

Примітки: 1) При проведенні аналізу використано критерій Крускал–Уолліса, для парного апостеріорного порівняння використано критерій множинних порівнянь Данна. 2) * – відмінність від показника для G1 статистично значуща, $p<0,05$; # – відмінність від показника для G2 статистично значуща, $p<0,05$; \$ – відмінність від показника для G3 статистично значуща, $p<0,05$

При порівнянні показників SUV_{max} було виявлено зростання його значення із зниженням ступеню диференціювання тканини ($p<0,001$ за критерієм Крускала–Уолліса). При цьому найменше ($p<0,05$) значення SUV_{max} відповідало пацієнтам групи G1, а найбільше ($p<0,05$) – пацієнтам групи G3. Показники ж для пацієнтів групи G2 мали проміжне значення SUV_{max} , що були статистично значущі ($p<0,05$) вищі, ніж для групи G1, але нижчі ($p<0,05$), ніж для групи G3 (рис. 9).

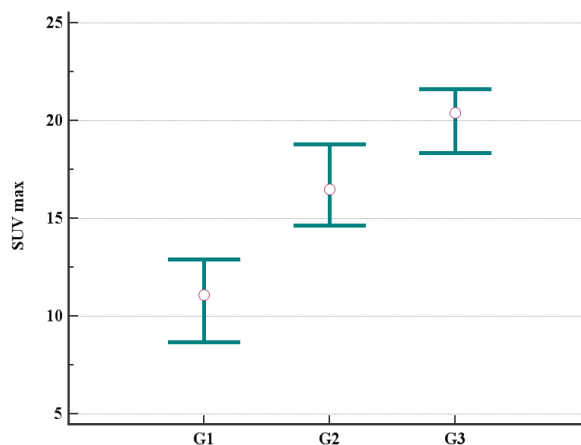


Рис. 9. Значення показника SUV_{max} для пацієнтів у трьох групах, представлено медіанне значення і 95% BI

Прогнозування високого ступеню диференціювання тканини (G3, G2 vs G1).

При проведенні аналізу на першому етапі випадком вважалася низька або середня ступінь диференціювання для пацієнтів з G2 та G3, для пацієнтів із G1 прогноз вважався сприятливим (не випадок).

При проведенні аналізу тесту за показником SUV_{max} також встановлено адекватність моделі прогнозування (однак $AUC=0,78$ 95 % BI 0,70–0,85, статистично значуще, $p<0,001$ перевищує 0,5; на рисунку 10 наведено ROC-криву тесту), що свідчить про задовільні прогностичні якості показника.

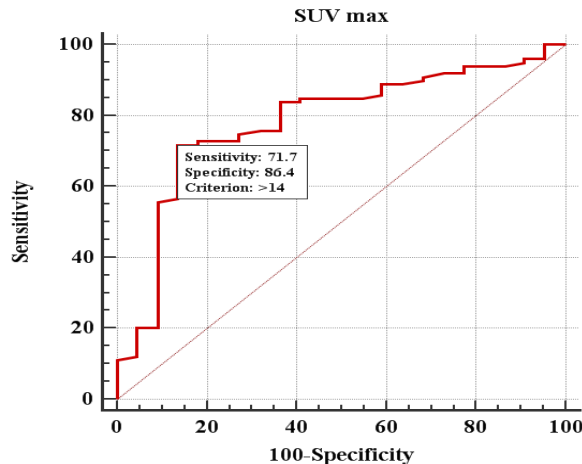


Рис. 10. ROC-крива тесту прогнозування високого ступеню диференціювання тканини (G3, G2 vs G1) за показником SUV_{max} . Указано оптимальний (за Youden Index) поріг прийняття рішення, чутливість та специфічність тесту

При виборі оптимального порогу (за Youden Index) встановлено критичне значення показника $SUV_{crit}=14$ (при перевищенні цього значення прогнозується G2, G3). При обраному порозі чутливість тесту складає 71,7 % (95 % BI 61,8 % – 80,3 %), специфічність тесту – 86,4 % (95 % BI 65,1 % – 97,1 %).

Прогнозування низького ступеню диференціювання тканини (G3 vs G2, G1).

На другому етапі аналізу випадком вважалася тільки низька ступінь диференціювання для пацієнтів з G3, для пацієнтів із G1 чи G2 прогноз вважався сприятливим (не випадок).

При проведенні аналізу тесту за показником SUV_{max} також встановлено адекватність моделі прогнозування (однак $AUC=0,70$ 95 % BI 0,61–0,78, статистично значуще, $p<0,001$ перевищує 0,5; на рисунку 11 наведено ROC-криву тесту), що свідчить про задовільні прогностичні якості показника.

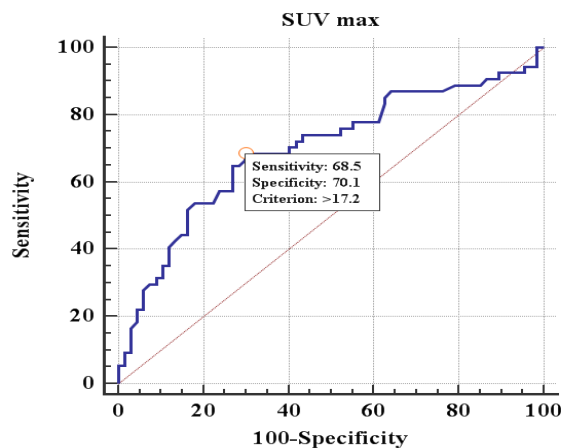


Рис. 11. ROC-крива тесту прогнозування високого ступеню диференціювання тканини (G3 vs G2, G1) за показником SUV_{max}

Указано оптимальний (за Youden Index) поріг прийняття рішення, чутливість та специфічність тесту.

При виборі оптимального порогу (за Youden Index) встановлено критичне значення показника $SUV_{crit}=17,2$ (при перевищенні цього значення прогнозується G3). При обраному порозі чутливість тесту складає 68,5 % (95 % BI 54,4 % – 80,5 %), специфічність тесту – 70,2 % (95 % BI 57,7 % – 80,7 %).

Обговорення результатів. У дослідженні Stenzinger A. et al. було оглянуто, що низько диференційований рак орорфарингеальної ділянки є більш злоякісним і часто інфільтративно проростає в навколишні тканини, що ускладнює як симптоматику хворого, так і терапію [25]. Більш того, у дослідженнях Brinkman J. et al. і YuY. H. et al. було показано, що ступінь диференціації раку і рівень експресії антигену Ki67 мають негативну кореляцію зі загальним п'ятирічним виживанням пацієнта [26, 27]. Зважаючи на те, що на сьогодні методика діагностики плоскоклітинного раку не є остаточною і потребує подальшого вдосконалення, наше дослідження є важливим внеском у наукові знання стосовно поглибленої діагностики плоскоклітинного раку орорфарингеальної ділянки.

Згідно з результатами нашого дослідження статистично доведено, що метод ПГХД із використанням моноклональних антитіл до Ki67 може використовуватися для прогнозування ступеню диференціювання плоскоклітинного раку орорфарингеальної ділянки. Рекомендується встановлювати критичне значення показника Ki67 на рівні 50 % з метою прогнозування високого або низького ступеню диференціювання пухлини. У випадку, якщо показник Ki67 вище 50 %, специфічність і чутливість тесту для прогнозування низького ступеню диференціювання пухлини становлять 90,9 % і 64,6 % відповідно. Якщо за результатами ПГХД показник Ki67 становить менше 50 %, специфічність і чутливість тесту для прогнозування високого ступеню диференціювання пухлини становить 62,7 % і 75,9 % відповідно. Наші дослідження у поєднанні з дослідженнями YuY. H. et al, Al Nazmi N. et al. підтверджують необхідність визначення ступеню диференціювання плоскоклітинного раку згідно з маркером Ki67 для визначення проліферативного потенціалу раку і п'ятирічного виживання пацієнта [27, 28].

Стосовно прогностичної цінності ПЕТ-КТ для передопераційної діагностики ступеню диференціювання пухлини була встановлена чутливість і специфічність методики на рівні 86,4 % і 71,7 % відповідно для діагностики низького ступеню диференціювання, 68,5 % і 70,1 % відповідно для діагностики високого ступеню. Запропоноване критичне значення показника стандартизованого рівня накопичення радіофармпрепарату було встановлено для діагностики низького і високого ступеню диференціювання пухлини на рівнях 14 і 17,2 одиниць. Сучасний метааналіз підтверджує ефективність ПЕТ-КТ для діагностики плоскоклітинного раку орорфарингеальної зони, а наше дослідження розширює її можливості [29]. Більш того, ПЕТ-КТ є ефективним методом динамічного спостереження і контролю нехірургічної терапії плоскоклітинного раку, зважаючи на високу точність диференціювання радіаційного запалення від прогресування раку [30].

Згідно з рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network доцільність використання методики ПЕТ-КТ у комплексі з ендоскопічною біопсією для передопераційної діагностики плоскоклітинного раку у 3 і 4 стадіях обумовлена перш за все неінвазивністю, безпечністю для пацієнта і інформативністю [31, 32]. Натомість, для діагностики плоскоклітинного раку у 1 і 2 стадіях рекомендується застосовувати ендоскопію з біопсією без ПЕТ-КТ, зважаючи на матеріальні витрати [31, 32]. Необхідність поглибленої діагностики стадії диференціювання обумовлена перш за все прогнозуванням швидкості подальшого росту раку і розвитком нових імунотера-

пептичних технологій з максимальною селективністю [33].

Висновки. Ступінь диференціації плоскоклітинного раку орофарингеальної ділянки є одним з факторів, що визначають проліферативний потенціал раку і п'ятирічне виживання пацієнтів. Головним висновком нашого дослідження є підтвердження ефективності застосування ПГХД з антитілом до Ki67 і ПЕТ-КТ для діагностики плоскоклітинного раку орофарингеальної ділянки і визначення ступеню його диференціювання з високим рівнем чутливості і специфічності обох методів. Застосування комбінації методів рекомендовано для підвищення достовірності результатів і поглиблення передопераційних даних.

References:

- Rudas MS, Nasnikova IY, Matyakin GG. Pozitronno-emissionnaya tomografiya v klinicheskoy praktike. Moskva: Tsentralnaya klinicheskaya bolnitsa UDP RF; 2007. 53 s.
- World Health Statistics 2006. Geneva: World Health Organization Press; 2006. 80 p.
- Stenzinger A, Krigsmann M, Kraywinkel K, Weichert W. Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren. Onkologie. 2014 Feb;20(2):116-29.
- Wittekind C, Weber A, Weidenbach H. Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. Onkologie. 2001;7:498-504.
- Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. Intern Dent J. 2010 Feb;60(1):7-30.
- Garbuglia AR. Human Papillomavirus in Head and Neck Cancer. Cancers (Basel). 2014 Sep;6(3):1705-26.
- Klussmann JP, Mooren JJ, Lehnen M, Claessen SM, Stenner M, Huebbers CU, et al. Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. Clin Cancer Res. 2009 Mar 1;15(5):1779-86.
- Rasse M. Indikationen zur chirurgischen Therapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhlen. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2008 Feb;158(9-10):243-248.
- Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 1995 Feb 16;332(7):429-35.
- Shin DM, Lee JS, Lippman SM, Lee JJ, Tu ZN, Choi G, et al. p53 expressions: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. J Nat Cancer Inst. 1996 Apr 17;88(8):519-29.
- Nemunaitis J, Ganly I, Khuri F, Arseneau J, Kuhn J, et al. Selective replication and oncolysis in p53 mutant tumors with ONYX-015, an E1B-55kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer: a phase II trial. Cancer Res. 2000 Nov 15;60(22):6359-66.
- Blons H, Laurent-Puig P. TP53 and head and neck neoplasms. Hum Mutat. 2003 Mar;21(3):252-7.
- Keßler P, Grabenbauer G, Leher A, Schultze-Mosgau S, Rupprecht S, Neukam FW, et al. Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Überlebenswahrscheinlichkeit und Lebensqualität – erste Ergebnisse von zwei Behandlungsstrategien. Mund Kiefer Gesichts Chir. 2004;8:302-10.
- Maschmeyer G, Koch K, Jungehülsing M. Kopf-Hals-Tumoren interdisziplinäre Therapiekonzepte. Best Pract Oncol. 2011;6:4-20.
- Weber A, Tannapfel A. Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. HNO. 2002;50:35-42.
- Bychkov VA, Urazova LN, Nikitina EG, Cheremisina OV, Chizhevskaya SY. Papillomavirusnaya infektsiya i Progreessiya opukholy golovy i shchi. Infektsiya i immunitet. 2014;4(2):162-6.
- F. Bamberg M. Wichtigstes Therapieziel: Funktionserhalt und -aufbau. Onkologie №7 471-472. 2001.
- Rebecca Siegel, Jiemin Ma, Zhaohui Zou, Cancer Statistics 2014. CA: Cancer J Clin. 2014; 64:9-29
- Albers AE, Hoffmann TK, Klussmann JP, Kaufmann AM. Prophylaktische und therapeutische Vakzinen gegen humane Papillomviren. HNO. 2010 Aug;58(8):778-90.
- Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. Int J Cancer. 2007 Apr 15;120(8):1731-8.
- Paches AI, Pustynskiy IN, Demidov LV. Opukholigolovnoy shchi. Moskva: Prakticheskaya meditsina; 2013. 160 s.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- Brogli MA, Stöckli SJ. Die Rolle des humanen Papillomavirus beim Oropharynxkarzinom. Schweiz Med Forum. 2012;12(01):15-7.
- Ramroth H, Dietz A, Becher H. Interaction effects and population-attributable risk for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control study from Germany. Methods Inf Med. 2004;43(5):499-504.
- Stenzinger A, Krigsmann M, Kraywinkel K, Weichert W. Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren. Onkologie. 2014 Feb;20(2):116-29.
- Brinkman JN, Hajder E, Van der Holt B, et al. The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study. Annals of Plastic Surgery. 2015;75(3):323-6.
- Yau-Hua Yu DDS, DMSc, Jose Morales DDS, Lei Feng MSdJ, Jack Lee DDS, MS, PhD, Adel K. El-Naggard MD, PhD, Nadarajah Vigneswaran BDS, DMD, Dr Med Denta, et al. CD147 and Ki-67 overexpression confers poor prognosis in squamous cell carcinoma of oral tongue: A tissue microarray study. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2015;119(5):553-65.
- Al-Hazmi N, Alhazzazi T, Williams G, et al. DNA replication licensing factor MCM2, geminin, and Ki67 define proliferative state and are linked with survival in oral squamous cell carcinoma. European Journal of Oral Sciences. 2018;126(3):doi: 10.1111/eos.12420.
- Rohde M, Dyrvig AK, Johansen J, et al. 18F-fluorodeoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer. 2014;50(13):2271-9.
- Carryn MA, Tangel C, Michael MG, et al. Change of Maximum Standardized Uptake Value Slope in Dynamic Triphasic [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Distinguishes Malignancy From Postradiation Inflammation in Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Trial. International Journal of Radiation. 2015;91(3):472-9.
- Frerich B. Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. Der MKG-Chirurg. 2018;11(1):5-14.
- National Comprehensive Cancer Network (2017) NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers. Version 2.2017 – May 8, 2017 (NCCN.org abgerufen am 21.1.2018)
- Hartmann S, Sayehli CM, Maurus K, et al. Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. Der MKG-Chirurg. 2018;11(1):30-7.

УДК 616.31/.321-006-008-076-091.8:311.4

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ИНДЕКСА КИ67 И УРОВНЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНЫЙ УЧАСТКА

Лысак А.В.

Национальный военно-медицинский клинический центр «ГВКГ», патологоанатомическая лаборатория, г. Киев, Украина,
ORCID ID: 0000-0003-0917-2688
e-mail: Lisak-a@i.ua

Резюме. Целью данного исследования была сравнительная оценка данных позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и гистологическим, иммуногистохимическим исследованием (ИГХД) при плоскоклеточном раке различной степени дифференцировки (G1-G3), с последующим определением новых критериев для установления уровня дифференцировки опухолей. **Методы.** Анализируя результаты исследования, использовали методы биостатистики. Для сравнения показателей в трех группах использовали критерий Крускала-Уоллиса, при осуществлении апостериорных сравнений – критерий множественных сравнений Данна. Для анализа прогностических характеристик теста с маркером Ki67 использовали метод построения и анализа кривых операционных характеристик (ROC-кривых). Адекватность теста оценивали по площади под ROC-кривой (AUC), приведены и ее 95 % ВИ. Оптимальный порог принятия решения для теста рассчитали по показателю $YoudenInex = \text{Max}$ (чувствительность теста + специфичность теста – 100 %), оценки прогностических характеристик теста при выбранном пороге осуществили по показателю чувствительности (95 % ВИ) и специфичности (95 % ВИ) теста. При анализе использовали статистический пакет MedCalc v.16.8 (MedCalcSoftWarebvba, 1993–2016). **Результаты исследования.** Плоскоклеточные карциномы орофарингеальной области – эпителиальные опухоли эпителиального происхождения, с диффузным или очаговым ростом, эозинофильными клетками, ядерным полиморфизмом, очагами концентрически спущенного эпителия. Ткань опухоли может иметь широкий уровень митозов и дискератоза. В исследовании приняли участие 121 пациент и разделение осуществлялось по группам. Степень дифференциации плоскоклеточного рака орофарингеальной области является одним из факторов, определяющих пролиферативный потенциал рака и пятилетняя выживаемость пациентов. Главным выводом нашего исследования является подтверждение эффективности применения ИГХД с антителом к Ki67 и ПЭТ-КТ для диагностики плоскоклеточного рака орофарингеальной области и определения степени его дифференцировки с высоким уровнем чувствительности и специфичности обоих методов. Применение комбинации методов рекомендуется для повышения достоверности результатов и углубление преоперационных данных.

Ключевые слова: плоскоклеточные карциномы орофарингеальной области, Ki-67, позитронно-эмиссионная томография, корреляционная связь.

UDC 616.31/.321-006-008-076-091.8:311.4

CORRELATION OF KI67 PROLIFERATION INDEX AND THE LEVEL OF METABOLIC ACTIVITY OF THE OROPHARYNGEAL TUMOURS

A.V. Lysak

National Military Medical Clinical Center "GVKG",
pathological Anatomy Laboratory, Kiev, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-0917-2688
e-mail: Lisak-a@i.ua

Abstract. The objective of this study was to compare the positron emission tomography with CT (PET-CT) and histological, immunohistochemical tests (IHCT) for squamous-cell carcinoma of differing degrees of differentiation (G1-G3), with the subsequent determination of new criteria for identifying the level of differentiation of tumors. Methods. The methods of biostatistics were used when analyzing the results of the study. In order to compare the indicators in three groups, the Kruskal-Wallis criterion was used, in the a posteriori comparisons - the criterion of Dunn's multiple comparisons. In all cases, the critical level of significance is taken as $\alpha_{crit}=0.05$. To analyze the prognostic characteristics of the test for marker Ki67, we used a method of building and analyzing operating characteristic curves (ROC curves). The adequacy of the test was evaluated by the area under the ROC curve (AUC), and its 95% confidence interval is given. The optimal decision threshold for the test was calculated using the $YoudenInex = \text{Max}$ (test sensitivity + test specificity - 100%), and the prognostic test characteristics at the selected threshold were evaluated according to the sensitivity index (95% confidence interval) and the specificity (95% confidence interval) of the test. The analysis was based on the MedCalc v.16.8 statistical package (MedCalcSoftWarebvba, 1993-2016). Research results. Squamous-cell carcinomas of the oropharyngeal region are epithelial tumors of epithelial origin, with diffuse or spotted growth, eosinophilic cells, nuclear polymorphism, focuses of concentrically cast-off epithelium. The tissue of the tumor can have a wide variety of mitoses and dyskeratosis. The study involved 121 patients divided into groups. Group 1. Squamous-cell carcinomas with a level of keratinization of at least 20%, weak or moderately expressed polymorphism, at least 50% of mature cells, with distinct growth of solid fields. In the tumor tissue, an insignificant number of mitoses - from 0 to 3 - are observed in the field of view, the expressed or moderate inflammation is possible. Group 2. Squamous-cell carcinomas with a level of keratinization of at least 5%, mature cells of at least 25%, moderately expressed nucleus polymorphism, infiltrative growth is possible in small groups of cells, but not less than 15 cells in the group. There is also a moderate number of mitoses and insignificant or no inflammatory reaction is observed. Group 3. This group includes tumors with a slight level of keratinization, expressed polymorphism of nuclei (mature cells represent less than 25%), the number of mitoses - 5 and more. Invasion of small cell groups of less than 15 cells or single cells, no inflammation. According to the results of our study, it has been statistically proved that the IHC test method using monoclonal antibodies to Ki67 can be used to predict the degree of differentiation of squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. It is recommended to set the critical value of the Ki67 at 50% level in order to predict the high or low degree of tumor differentiation. In the case when Ki67 score is higher than 50%, the specificity and sensitivity of the test to predict the low degree of tumor differentiation are 90.9% and 64.6% respectively. If, based on the results of the IHC test, the Ki67 score is less than 50%, the specificity and sensitivity of the test to predict the high degree of tumor differentiation is 62.7% and 75.9% respectively. The degree of differentiation of squamous cell carcinoma of the oropharyngeal segment is one of the factors that determine the proliferative potential of cancer and the five-year survival of patients. The main conclusion of our study is the confirmation of the effectiveness of the use of IHC test with an antibody to Ki67 and PET-CT for the diagnosis of squamous cell carcinoma of the oropharyngeal area and determination of the degree of its differentiation with a high level of sensitivity and specificity of both methods. The use of a combination of methods is recommended for increasing the reliability of the results and deepening of the preoperative data.

Keywords: squamous carcinoma of the oropharyngeal region, Ki 67, positron emission tomography, correlation bond.
Стаття надійшла до редакції 16.07.2018 р.

ДОСТОВІРНІСТЬ ПОСМЕРТНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНИХ ПНЕВМОНІЙ

Лисак А.В., Суханова Я.А.

Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», патологоанатомічне відділення, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9652-7223, ORCID ID: 0000-0003-0917-2688, e-mail: yana_suh@ukr.net

Резюме. Будь-яка пневмонія має типовий сценарій. На бактеріологічний посів потрібний час і він може бути хибно позитивним, ПЛР коштовні. Вірусні пневмонії найчастіше мають фульмінантний перебіг, що не дає змоги достовірно виявити збудника прижиттєво та посмертно. Це спонукає поширювати нові методи діагностики вірусних та бактеріальних пневмоній – імуногістохімічні дослідження з визначенням активності маркерів рапСК, CD34 та CD68. Ми дослідили 20 зразків тканини легень хворих молодого віку, госпіталізованих із підозрою на вірусну, або вірусно-бактеріальну пневмонію, які померли впродовж 7–14 днів від початку захворювання за період епідемії грипу в Україні (грудень 2015р. – лютий 2016р.) на базі Національного військового медичного клінічного центру (НВМКЦ). Ці випадки були обстежені за стандартною методикою та додатково поставлено ШИК реакції пофарбовано за методикою Ван-Гізон. У 18-ти випадках виявлено ознаки альвеолярного ушкодження. За допомогою постановки ШИК реакції з них було виявлено 8 випадків з ознаками дифузного альвеолярного ушкодження без бактеріальної флори. У випадках з ознаками альвеолярного ушкодження визначено активність CD34 у частково злушеному ендотелії артеріол (6 з 8-ми випадків), CD 68 позитивний у альвеолярних макрофагах (8 з 8-ми випадків), рап СК підтвердив наявність вірусного ушкодження епітелію бронхіол (5 з 8-ми випадків). Результати морфологічно та топографічно підтверджують ознаки вірусного ушкодження, визначають стадію та форму пневмонії. Висновки досліджень збігаються з результатами зарубіжних колег. Це збільшує достовірність та прискорює час постановки діагнозу у спірних випадках при тяжкому фульмінантному перебігу пневмоній та гострому респіраторному дистрес синдромі.

Ключові слова: вірусна пневмонія, бактеріальна пневмонія, фульмінантний перебіг, морфологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження.

Вступ. Багато вірусних агентів можуть виступати у ролі збудників захворювань дихальних шляхів, у тому числі і вірусних пневмоній. Наприклад, група вірусів герпесу, аденовірус, вірус кору та краснухи та інші. Віруси грипу А є найпоширенішими причинами хвороб органів дихання і в період пандемій і щорічному сезонному грипу [1]. Пандемія 1918 року вбила близько 675 000 чоловік в Сполучених Штатах і щонайменше 40 мільйонів людей в усьому світі. Пандемії в 1957 і 1968 роках були значно менш серйозними [2,3]. У березні 2009 року новий вірус грипу А H1N1 підтип був ідентифікований у пацієнтів у Мексиці і Сполучених Штатах. Вірус являв собою новий генетичний реасортантний тип, отриманий з 2 раніше існуючих сімейств вірусів грипу свиней [4]. Протягом весни спалах поширився по території Північної Америки і в усьому світі. Пандемія грипу виникає спорадично і може значно відрізнятися від сезонного грипу [5,6].

У червні 2009 року Всесвітня Організація Охорони Здоров'я оголосила про першу пандемію грипу за останні 40 років [7]. Станом на 8 листопада 2009 року, у

Всесвітній організації охорони здоров'я повідомили про більш ніж 503 536 підтверджених H1N1 інфекцій та майже 6260 смертей, хоча загальне число, безумовно, більше [8]. Під час сезонного грипу більшість випадків смерті відбувається серед осіб старше 65 років [9,10]. У пандемію 2009 року в основному постраждали молоді люди, середній вік яких склав від 12 до 22 років [11,12]. Більшість інфекцій були обмеженими, але смертельні випадки в молодшій віковій групі також мали місце. Це не характерно для сезонного грипу (середній вік серед летальних випадків – 37 років) [13, 14]. В підгрупі смертельних випадків, серед доступних медичних записів, 91% мали існуюче раніше хронічне захворювання, особливо захворювання серця і органів дихання, зниження імунітету, вагітність і ожиріння, причому остання несподівана знахідка на основі фактичних даних з попередніх пандемій [8,10]. Зоонозне джерело пандемії грипу людини добре описане і привертає увагу громадськості збільшенням числа летальних випадків у людей, інфікованих вірусами HPAI H5N1, які поширені в домашніх птахів на всьому протязі Східної і Південно-Східної Азії, Близькому Сході, Африці та Європі. На щастя, ці антигенно нові віруси до сих пір не підтримують передачу від людини до людини і тому не в змозі привести до потенційно згубної пандемії. Навпаки, сюрпризом для спільноти дослідників вірусу грипу став новий, що походить від свиней, вірус грипу H1N1 (SOIV), який виник у 2009 році і привів до першої пандемії грипу людини в двадцять першому столітті. Протягом 1 року цей вірус поширився на 214 країн і став причиною більше ніж 18 000 підтверджених смертей по всьому світу. Вважається, що до квітня 2010 року в одних тільки Сполучених Штатах від 43 млн. до 89 млн. осіб були інфіковані цим вірусом [17].

Останній спалах захворюваності на грип в Україні прийшовся на кінець грудня 2015 - початок лютого 2016 рр. Щорічно штами небезпечного вірусного захворювання змінюються, але в цьому році в Україні "нового" грипу не очікували. Вирували підвиди так званого свинячий грипу (А / H1N1), а саме: "Каліфорнія" (сам "свинячий грип", почав широке розповсюдження в 2009 році), "Брісбен" (в 2008 р.) і "Гонконг" (в 2014 р.).

«Саме ці штами увійшли до рекомендацій ВО-ОЗ щодо вироблення вакцини для північної півкулі», - відзначають в МОЗ. "Гонконг" небезпечний для українців тим, що в минулому епідсезоні випадки захворювання ним були поодинокими, тому імунітету до нього немає.

Головна небезпека цього виду грипу - дуже швидкий розвиток важких ускладнень з боку органів дихальної системи (бронхіт, пневмонія). В цілому, хвороба протікає в середньому або складному ступені тяжкості: висока температура, сильний головний біль, біль у горлі, суглобах та м'язах. Переносниками вірусу можуть бути тварини, але передача від тварини до людини мало поширена [15].

Центр грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій Державного закладу «Український центр з контролю та моніторингу захворювань Міністерства

охорони здоров'я України» інформував про захворюваність на грип та ГРВІ в Україні на початку грудня у 5 областях та місті Києві. На грип та ГРВІ на початку епідемії захворіло 229448 осіб, з них 69,5 % - діти віком до 17 років. Найвищий показник захворюваності на грип та ГРВІ серед населення України на 100 тис населення було зареєстровано у Київській, найнижчий – у Закарпатській областях. У 5 областях України та місті Києві інтенсивні показники захворюваності на грип та ГРВІ перевищили епідемічні пороги. Епідемічний поріг захворюваності, властивий для цього періоду, було перевищено у Запорізькій, Дніпропетровській, Харківській, Луганській та Чернівецькій областях, а також у столиці. За цей період темп приросту захворюваності серед дорослих і дітей до 17 років зріс на 10,6 % та 19,5 % відповідно. Серед дітей, які захворіли на грип та ГРВІ, більшість - діти шкільного віку. Більшій кількості пацієнтів знадобилася медична допомога в умовах стаціонару. Питома вага госпіталізованих серед осіб, які звернулися за медичною допомогою, перевищує минулі показники на 15,1 %. Наприкінці лютого 2016 року зареєстрований та підтверджений методом полімеразної ланцюгової реакції (далі – ПЛР) летальний випадок від грипу в Сумській області. Постраждалий чоловік 52 років належав до групи ризику – хворів на діабет. Фахівці лабораторних центрів МОЗ України у лютому 2016р провели 458 досліджень зразків матеріалу від хворих на грип та ГРВІ методом імунофлюоресцентної мікроскопії. З них у 26,9 % випадках отримані позитивні результати. У структурі виявлених респіраторних вірусів цим методом, як і раніше, домінують віруси парагрипу. У порівнянні з груднем 2015р. частка вірусів грипу типу А збільшилася втричі. З початку епідемічного сезону фахівцями вірусологічних лабораторій МОЗ України методом ПЛР було досліджено 426 зразків матеріалів від пацієнтів із підозрою на грип та ГРВІ. У 30 % визначені РНК вірусів грипу типу А. За даний період серед позитивних знахідок домінує штам вірусу грипу типу А(H3N1) сезонний, що визначений у 81,3 % випадків. У 9 областях при лабораторному дослідженні зразків матеріалів від пацієнтів із підозрою на грип визначено РНК вірусів грипу типу А [16]. Віруси можуть привести до кількох патологічних форм інфекції нижніх відділів дихальних шляхів, у тому числі трахеобронхіт, бронхіоліт і пневмонія.

Необхідність достовірної діагностики збудника (вірусу грипу типу А (H1N1) та інших типів) у періоди пандемій грипу спонукає до поширення нових швидких методів диференціальної діагностики при морфологічному дослідженні летальних випадків вірусних та бактеріальних пневмоній. Такі пневмонії найчастіше мають фульмінантний перебіг, що не дає змоги виявити збудника в організмі хворого та ускладнює достовірність посмертної діагностики.

Клінічно, вірусні пневмонії у дорослих можна розділити на дві групи: так звана атипова у здорових людей і вірусна пневмонія у пацієнтів з імунodefіцитом [17]. Не специфічна організована пневмонія з репаративною реакцією може розглядатися в різних клінічних контекстах. Іншими словами, організоване запалення легень може бути результатом впливу безлічі інфекційних агентів або основою патологічних процесів, в тому числі вірусних інфекцій. Більшість респіраторних вірусів ушкоджують клітини безпосередньо цитопатичним впливом або опосередковано за допомогою вірусно-спрямованого лізису клітин, пригніченням РНК клітинного господаря або білків синтезу ДНК. Будь-яка пневмонія розвивається за типовим сценарієм. Вірусна травма: відшарування епітелію бронхів, бронхіол та альвеол, внаслідок чого виникають дрібні кровоцили в слизовій травмованих вірусом відділів. У відповідь виникає інфі-

льтрація слизової бронхів та бронхіол мононуклеарами, надалі відбувається виразкування слизової, інфільтрація перибронхіального простору та альвеолярної стінки лімфоцитами, некротичний бронхіоліт, дифузне альвеолярне ураження, виражений набряк, гіаліноз уражених альвеолярних перетинок, а надалі міліарні (вузликові), або інтерстиціальні некротичні пневмонії. При сприятливому завершенні у тканині легень визначаються поодинокі або множинні дрібні вогнища склерозу.

Розглянемо характерні морфологічні особливості розвитку пневмоній під впливом різних вірусних патогенів.

Цитомегаловірус (ЦМВ) – у зразках тканини легень визначаються характерні внутрішньоядерні або внутрішньо-цитоплазматичні вірусні включення з навколишнім некрозом, запаленням.

Віруси грипу, аденовіруси та група вірусів герпесу викликає вірус-травми з однаковими осередками в легенях. Вірус грипу впливає на епітелій, а в тяжких випадках призводить до некротичного бронхіту і / або бронхіоліту і дифузного альвеолярного пошкодження [18].

Герпес пневмонія, навіть на невеликому збільшенні, показує вузлові зони некрозу, у центрі деяких – бронхіолі з вираженою інфільтрацією всіх шарів.

Вірус вітряної віспи викликає пошкодження ендотелію в невеликих судинах з фокальним геморагічним некрозом, мононуклеарною інфільтрацією альвеолярної стінки та екссудат фібрину в альвеолах [19]. Пізні ускладнення вітряної віспи складаються з декількох 1-2мм. склерозованих вузликів [20].

Вірус кору може вражати як дихальні шляхи, так і паренхіму легень, викликаючи бронхіт і / або бронхіоліт і інтерстиціальні пневмонії.

При ханта вірусній пневмонії - у зразках тканини визначається внутрішньо альвеолярний екссудат, осередки гіалінових мембран, інтраальвеолярний набряк, фібрин, і фрагменти з вірусних клітин, поширення пневмоцитів репаративного типу II, фіброblastичне потовщення альвеолярних перетинок з важкою формою дезорганізації повітряного простору і спотворенням архітектури легень [21].

Наявність вірусу грипу у клітинах встановлюються за допомогою додаткових методик верифікації вірусу грипу в ураженій тканині.

ИГХ - нуклеопротейди (антигени) вірусу грипу типу А виявляються:

- в епітеліальних клітинах трахеї та бронхів за допомогою цитокератину 1,3 та Епітеліального Мембранного Антигену (ЕМА);
- у макрофагах за допомогою CD 68;
- у клітинах ендотелію за допомогою CD 34.

II Виявлення фрагментів РНК вірусу за допомогою методу ПЦР зворотної транскриптази дозволяють судити не тільки про наявність вірусу, а ще про його кількість (тільки на заморожених зрізах).

III Молекулярно генетичний аналіз дозволяє відріжувати тип антигену, за допомогою візуалізації відновлення аспарагіну з аспарагінової кислоти та заміни аспарагінової кислоти на гліцин (для різновидів вірусу грипу типу А) [22].

Японські морфологи, що досліджували випадки пневмоній під час пандемії 2009 року, прийшли до такого висновку. По-перше, виявлені гістологічні ознаки гострого дифузного альвеолярного ураження у 25% випадків. Організоване дифузне альвеолярне ураження 10%. Гострий масивний внутрішньо альвеолярний набряк з різним ступенем кровоциливи 6 %. Антиген вірусу у дихальних шляхах у 50% випадків. У пневмоцитах II типу у 12% випадків. У епітелії трахеї, бронхів та бронхіальних залоз

30% випадків. У пневмоцитах I та II типу 5% випадків. 25% смертельних випадків складають респіраторні інфекції у дітей раннього віку, осіб з хронічними захворюваннями та людей похилого віку. Найчастіше причиною смерті під час пандемії 2009 року стали важкі респіраторні захворювання, неврологічні ускладнення та інфаркти міокарда. Вірус типу А H1N1 викликав важку вірусну пневмонію з гострим респіраторним дистресс синдромом, якого не викликав цей штам сезонного вірусу. Виходячи з досвіду японських та європейських досліджень, ідентифікувати вірусну пневмонію можна поетапно. По-перше, дослідити анамнез, клінічні ознаки та дані лабораторних, рентгенологічних та інших досліджень. По-друге, відібрати випадки з характерною гістологічною картиною. По-третє, додатково провести імуногістохімічне дослідження.

Таким чином, можна вірфікувати вірусну пневмонію від інших пневмоній та захворювань легень [22]. За період епідемії грипу в Україні, з грудня 2015р. по кінець лютого 2016р. на базі Національного військово-медичного клінічного центру (НВМКЦ) було досліджено 20 випадків смерті військовослужбовців із підозрою на вірусну, або вірусно-бактеріальну пневмонію.

У більшості випадків простежувалися такі клінічні ознаки:

- 1) поява на рентгенограмі «свіжих» вогнищевих інфільтративних змін в легенях;
- 2) лихоманка понад 38°C ;
- 3) бронхіальна гіперсекреція;
- 4) $\text{Pa O}_2 / \text{Fi O}_2 \leq 240$;
- 5) кашель, тахіпное, локально вислуховуємо крепитациї, вологі хрипи, бронхіальне дихання;
- 6) лейкопенія або лейкоцитоз, зсув паличкоядерних (більше 10% молодих форм нейтрофілів);
- 7) при мікроскопії мокротиння більше 25 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору.

На розтині у 12 випадках з 20-ти виявлено дифузне набрякання, венозне повнокров'я легеневої ткани-

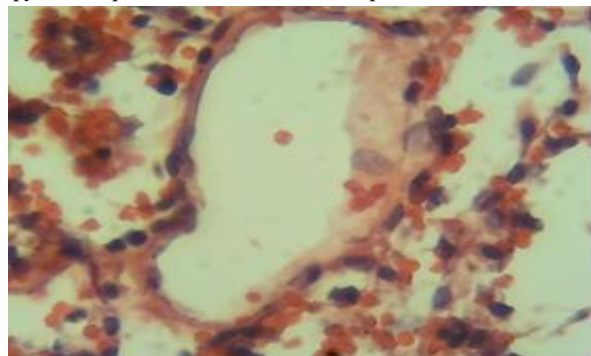


Рис. 1 (x400). Гіперплазія альвеолоцитів II типу, частковий гіаліноз стінки альвеоли

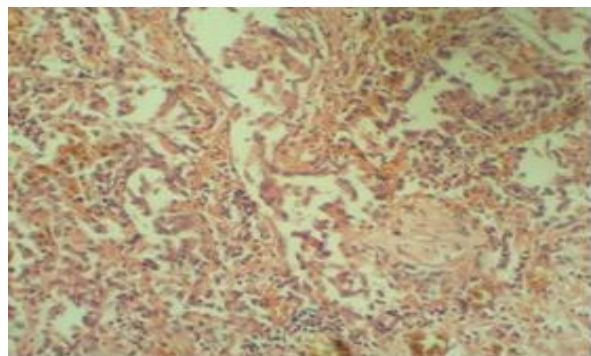


Рис. 3 (x100). Десквамація епітелію альвеол

ни, сірі вогнища навколо дольових бронхіол, у двох випадках набряклість та яскраво червоні плями легеневої тканини на розрізах, у 4-х – сірі плями на фоні набряклої тканини легень, у двох – дифузний набряк та геморагічне просякнення. Більшість із них (14 із 20) померли на другому тижні хвороби. Решта 6 у середині 3-го тижня від початку захворювання.

При дослідженні аутопсійного матеріалу тканини легень виявлені наступні морфологічні прояви:

- дифузне альвеолярне ураження 80 % випадків;
- бронхіоліт 55%;
- гіаліноз альвеолярних мембран 20%;
- стаз у судинах 50%;
- дифузна лімфоцитарна інфільтрація 100%.

Ці випадки були обстежені макроскопічно та мікроскопічно, з додатковим фарбуванням методом постановки ШИК реакції та за методикою Ван-Гізону. При подальшому гістологічному дослідженні, із описаних 20 випадків у 18 було виявлено ознаки дифузного альвеолярного ушкодження. З них у 8 випадках ознаки дифузного альвеолярного ушкодження були без бактеріальної флори. Саме ці випадки за допомогою додаткового фарбування методом ШИК реакції ми брали до уваги при додатковому дослідженні, як ті, що мають ймовірні ознаки вірусної пневмонії.

У 5-ти з цих 8 випадків виявлені такі зміни: набряк, дифузна лімфоцитарна інфільтрація, нитки фібрину у просвіті альвеол, вогнищевий гіаліноз альвеолярних мембран, крововиливи, порушення стінки альвеол, десквамація епітелію альвеол та бронхіол, що відповідає ранній ексудативній фазі дифузного альвеолярного ушкодження.

У 3-х випадках виявлені ознаки лімфоцитарної інфільтрації за участі сегментів та макрофагів, гіперплазія альвеолоцитів II типу та вогнища потовщення стінки артеріол з вогнищевим гіалінозом альвеолярної стінки (пізня ексудативна фаза дифузного альвеолярного ушкодження 3–7 доба, включно, від початку пневмонії).

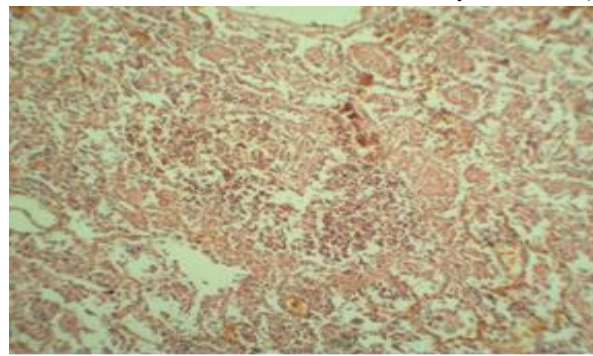


Рис. 2 (x100). Дифузна лімфоплазмочитарна, інфільтрація легеневої паренхіми

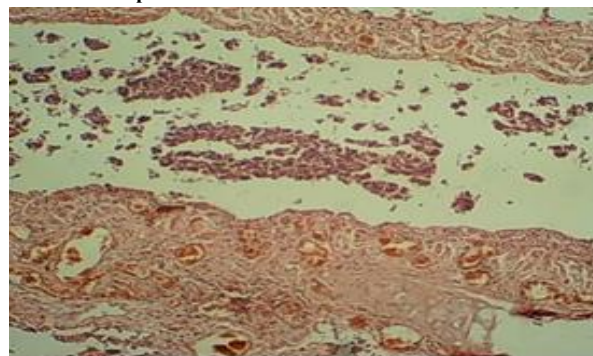


Рис. 4 (x400). Десквамація епітелію бронхіол

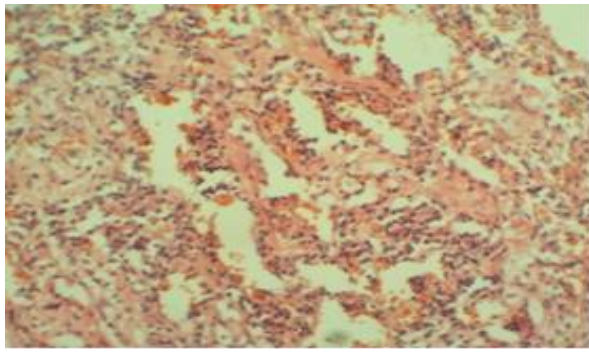


Рис. 5 (x40). Частковий гіаліноз альвеолярних мембран

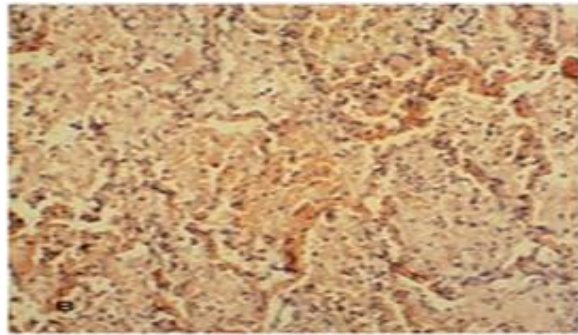


Рис. 7. Покраска за методикою Ван-гізон: відкладення гіалінуцегляно-червоного кольору у альвеолярних мембранах

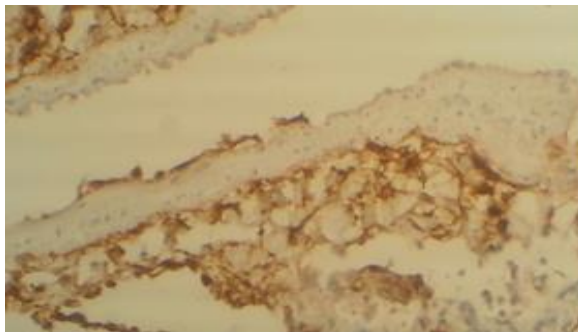


Рис. 9 Вірусний антиген у частково злушеному ендотелії артеріол

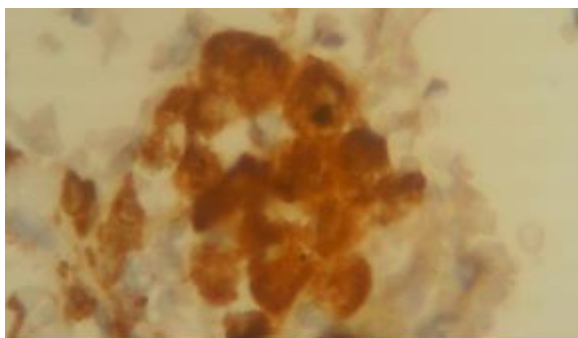


Рис. 10 б) Вірусний антиген у макрофагах легеневої тканини (x100)

Для додаткової верифікації вірусної інфекції у цих випадках було проведено додаткове імуногістохімічне фарбування. При постановці реакції з панцитокератином у зразках легеневої тканини було ідентифіковано накопичення вірусного антигену у десквамованому епітелії бронхіол та альвеол у ранній фазі дифузного альвеолярного ушкодження (рис. 8). При постановці реакції з CD34 було ідентифіковановірусний антиген у частково злушеному ендотелії артеріол (рис. 9).

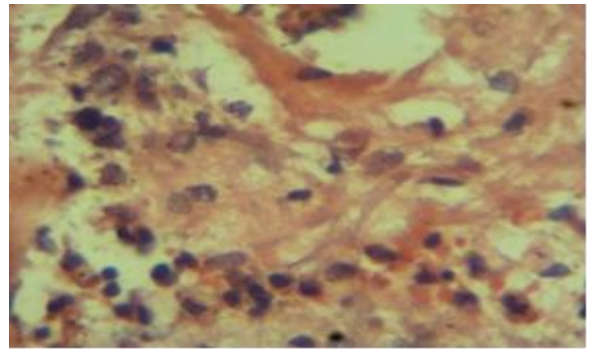


Рис. 6 (x100). Частковий гіаліноз альвеолярних мембран

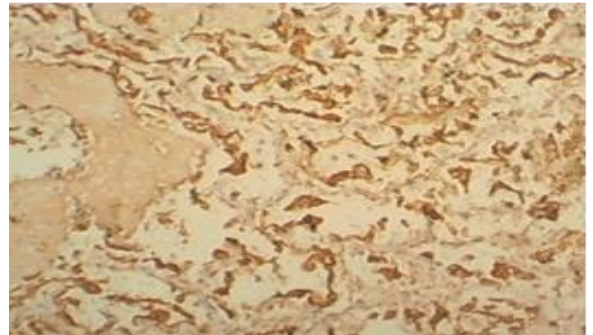


Рис. 8. Накопичення вірусного антигену у десквамованому епітелії бронхіол та альвеол

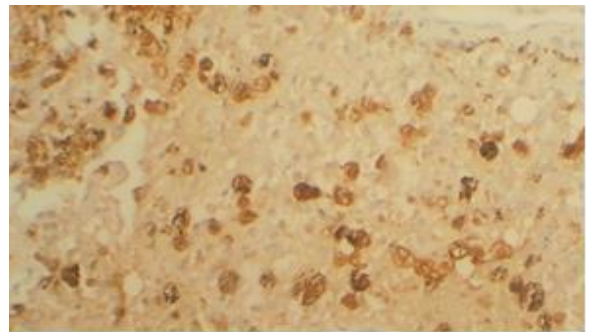


Рис. 10 а) Вірусний антиген у макрофагах легеневої тканини (x40)

При проведенні реакції з CD 68 ідентифіковано вірусний антиген у макрофагах легеневої тканини (рис. 10 а і б).

Отримані результати надають можливість морфологічно та топографічно виявити ознаки вірусного ушкодження різних відділів легень та свідчать про наявність вірусних агентів у різних відділах легеневої тканини у досліджених випадках. Висновки авторів цього дослідження збігаються з результатами досліджень зарубіжних колег. У той час, коли стандартні методики фарбування надають можливість встановити лише наявність пошкодження легеневої тканини (фазу дифузного альвеолярного ушкодження), додаткова постановка реакції з імуногістохімічними маркерами при постановці посмертного патологоанатомічного діагнозу надає можливість збільшити достовірність ідентифікації вірусної пневмонії за допомогою додаткового імуногістохімічного дослідження зразків легеневої тканини маркерами CD68, CD34 та рапСК. Використання цієї методики також скоротить час дослідження та постановки діагнозу у летальних випадках тяжкого фульмінантного перебігу пневмонії та гострого респіраторного дистрес синдрому.

Висновки: 1. Під час епідемії грипу в Україні 2015-2016рр. у досліджених нами випадках смерті хворих з клінічними ознаками вираженого легеневого дистрес синдрому спостерігалися наступні зміни. При стан-

дартному фарбуванні гістопрепаратів Гематоксилином/Еозином виявлено:

а) у 5-ти випадках: набряк, дифузна лімфоцитарна інфільтрація, нитки фібрину у просвіті альвеол, вогнищевий гіаліноз альвеолярних мембран, крововиливи, порушення стінки альвеол, що характерно для ранньої ексудативної фази дифузного альвеолярного ушкодження (1-2 доба, включно, від початку пневмонії).

б) у 3-х випадках виявлені ознаки лімфоцитарної інфільтрації за участі сегментів та макрофагів, гіперплазія альвеолоцитів II типу та вогнища потовщення стінки артеріол з вогнищевим гіалінозом альвеолярної стінки, що властиво для пізньої фази ексудації дифузного альвеолярного ушкодження 3-7 доба, включно, від початку пневмонії.

Дані гістології та морфологічні зміни дають нам підстави запідозрити у даних випадках наявність вірусної пневмонії.

2. Додаткове фарбування за допомогою ШИК реакції допомогло віріфікувати 8 з 18-ти випадків без бактеріальної та грибової флори.

3. Останні 8 випадків були пофарбовані за методикою Ван Гізона. В них виявлено фібрин у порожнині альвеол, гіаліноз альвеолярних мембран, фіброзу стінки артеріол, що надало можливість виявити різні стадії альвеолярного ушкодження.

4. Постановка реакції з імуногістохімічними маркерами CD 68, CD 34 та панцитокератином надала можливість за короткий проміжок часу підтвердити наявність вірусного ушкодження альвеолярної мембрани, епітелію бронхіол та ендотелію судин, накопичення вірусних антигенів у макрофагах легеневої тканини.

5. Оскільки методики стандартного (гематоксилін/еозин) та додаткового (ШИК, Ван Гізон) фарбування надають можливість встановити тільки наявність та фазу дифузного альвеолярного ушкодження, ми вважаємо за необхідне введення додаткового імуногістохімічного дослідження зразків легеневої тканини маркерами CD 68, CD 34 та панцитокератином для ідентифікації ушкодження саме вірусної етіології. Це надасть можливість більш достовірної диференціальної діагностики вірусної пневмонії у летальних випадках при тяжкому, фульмінантному перебігу пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому.

References:

1. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. [Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E., et al.] JAMA. 2003; 289(2):179–186.
2. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. [Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S.] N Engl J Med. 2009;361(3):225–229.
3. Pandemic influenza—including a risk assessment of H5N1. [Taubenberger J.K., Morens D.M.] Rev Sci Tech. 2009; 28(1):187–202.
4. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. [Johnson N.P., Mueller J.] Bull Hist Med. 2002;76(1):105–115.
5. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. [Taubenberger J.K., Morens D.M.] Emerg Infect Dis. 2006;12(1):15–22.
6. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. [Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A., et al.] Science. 2009;325(5937):197–201.
7. World now at the start of 2009 influenza pandemic. World Health Organization. [Chan M.] http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Accessed June 15, 2009.

8. Pandemic (H1N1) 2009—update 64. World Health Organization. <http://www.who.int/csr/don/en/index.html>. Accessed November 17, 2009.

9. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. [Simonsen L., Clarke M.J., Schonberger L.B., Arden N.H., Cox N.J., Fukuda K.] J Infect Dis. 1998;178(1):53–60.

10. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections—Chicago, Illinois, April–July 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(33):913–918.

11. Epidemiological characteristics of pandemic influenza H1N1 2009 and seasonal influenza infection. [Kelly H.A., Grant K.A., Williams S., Fielding J., Smith D.] Med J Aust. 2009;191(3):146–149.

12. Pandemic influenza A(H1N1)v in New Zealand: the experience from April to August 2009. [Baker M.G., Wilson N., Huang Q.S., et al.] Euro Surveill. 2009; 14(34):1–6.

13. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. [Vaillant L., La Ruche G., Tarantola A., Barboza P.] Euro Surveill. 2009;14(33):1–6.

14. <http://112.ua/statji/epidemiya-grippa-v-ukraine-chego-zhdai-i-chem-lechitsya-348952.html>

15. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20161206_c.html

16. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections. [James R. Gill, MD; Zong-Mei Sheng, MD, PhD; Susan F. Ely, MD, MPHTM; Donald G. Guinee Jr, MD; Mary B. Beasley, MD; James Suh, MD; Charuhas Deshpande, MD; Daniel J. Mollura, MD; David M. Morens, MD; Mike Bray, MD; William D. Travis, MD; Jeffery K. Taubenberger, MD, PhD] Arch Pathol Lab Med—Vol 134, February 2010

17. Sullivan C.J., Jordan M.C. Diagnosis of viral pneumonia Semin Respir Infect 1988 ;3 (2):148 – 16 .

18. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with hematological malignancies: an autopsy-based case-control study. [Torres H.A., Aguilera E., Safdar A., et al.] Clin Microbiol Infect 2008 ; 14(12) : 1160 – 1166 .

19. Varicella pneumonia in adults. [Mohsen A.H., Mc Kendrick M. Eur Respir J.] 2003;21 (5):886 – 891.

20. A survey of pulmonary calcification following adult chicken pox. [Brunton F.J., Moore M.E.] Br J Radiol. 1969; 42 (496): 256 – 259 .

21. Hantavirus pulmonary syndrome is distinguishable from acute interstitial pneumonia. [Colby T.V., Zaki S.R., Feddersen R.M., Nolte K.B.] Arch Pathol Lab Med 2000; 124 (10):1463 – 1466 .

22. The first case of pandemic influenza (A/H1N1) virus infection in Japan: detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. [Nakajima N., Hata S., Sato Y., et al.] Jpn J Infect Dis 2010;63:67–71.

УДК 616.24-002-022-091.818-07

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОСМЕРТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Лысак А.В., Суханова Я.А.

Национальный военно-медицинский клинический центр «ГВКГ», патологоанатомическое отделение, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9652-7223, ORCID ID: 0000-0003-0917-2688, e-mail: yana_suh@ukr.net

Резюме. Любая пневмония имеет типичный сценарий. На бактериологический посев нужно время и он

может быть ложно-положительным, ПЦР дорогие. Вирусные пневмонии чаще всего протекают молниеносно, что не позволяет достоверно выявить возбудителя прижизненно и посмертно. Это побуждает искать новые методы диагностики вирусных и бактериальных пневмоний – иммуногистохимические исследования с определением активности маркеров pan CK, CD34 и CD68. Обследовано 20 образцов ткани легких больных молодого возраста, госпитализированных с подозрением на вирусную или вирусно-бактериальную пневмонию, умерших в течение 7-14 дней от начала заболевания за период эпидемии гриппа в Украине (декабрь 2015г. – февраль 2016г.) на базе Национального военно-медицинского клинического центра. Эти случаи были обследованы по стандартной методике, дополнительно поставлено ШИК-реакции и окрашены по методике Ван Гизона. В 18-ти случаях выявлены признаки альвеолярного повреждения. С помощью постановки ШИК-реакции из них было выявлено 8 случаев с признаками диффузного альвеолярного повреждения без бактериальной флоры. В этих случаях определено активность CD34 в частино слушенном эндотелии артериол (6 из 8-ми случаев), CD 68 положительный в альвеолярных макрофагах (8 из 8-ми случаев), pan CK подтвердил наличие вирусного повреждения эпителия бронхиол (5 из 8-ми случаев). Результаты морфологически и топографически подтверждают признаки вирусного повреждения, определяют стадию и форму пневмонии. Выводы исследований совпадают с результатами зарубежных коллег. Это увеличивает достоверность и ускоряет постановку диагноза в спорных случаях при тяжелом фульминантном течении пневмоний и остром респираторном дистресс синдроме.

Ключевые слова: вирусная пневмония, бактериальная пневмония, фульминантное течение, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование.

UDC 616.24-002-022-091.818-07

AUTHENTICITY OF POSTHUMOUS DIAGNOSIS OF VIRAL PNEUMONIAS

A.V. Lysak, Ya.A. Sukhanova

National Military and medical clinic center "GVKG" Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9652-7223, ORCID ID: 0000-0003-0917-2688, e-mail: yana_suh@ukr.net

Abstract. The need for reliable diagnosis of the pathogen (influenza A type (H1 / N1) and other types) in the

periods of influenza pandemics prompts the spread of new rapid methods of differential diagnosis in the morphological study of fatal cases of viral and bacterial pneumonia.

These pneumonias often have a fulminant course, which not reveals the pathogen in the patient's body and complicates the reliability of posthumous diagnosis.

The solution to this problem is possible with the additional conduction of immunohistochemical study of lung autopsy material with the determining the activity of markers pan CK CD34 and CD68.

The use of this technique increases the reliability and accelerates the time of the pathoanatomical diagnosis in cases of dispute.

The authors of this article analyzed 20 cases of deaths among young people hospitalized with suspected viral or viral-bacterial pneumonia during the epidemic of influenza in Ukraine from December 2015 to the end of February 2016 at the National Military Medical Clinical Center (NMMCC).

These cases were examined macroscopically and microscopically, with additional staining by the method of setting the periodic acid Schiff reaction and by the method of Van Gyzon.

Further, an immunohistochemical study was carried out in the cases with signs of viral damage to determine the activity of the markers pan CK, CD34 and CD68.

The obtained results provide an opportunity morphologically and topographically to reveal signs of viral damage of various parts of the lungs and indicate the presence of viral agents in different parts of the pulmonary tissue in the investigated cases.

Conclusions of the authors of this study coincide with the results of studies of foreign colleagues.

At the time when the standard methods of painting allows you to set only the presence of damaged lung tissue (phase diffuse alveolar damage), an additional formulation of the reaction with immunohistochemical markers in the posthumous pathoanatomical diagnosis makes it possible to increase the authenticity of the identification of viral pneumonia by additional immunohistochemical examination of pulmonary tissue samples by markers CD68, CD34 and pan CK.

The use of this technique will also reduce the time of research and diagnosis in the fatal cases of severe fulminant pneumonia and acute respiratory distress syndrome.

Keywords: viral pneumonia, bacterial pneumonia, fulminant flow, morphological examination, immunohistochemical research.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2018 р

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ ОТ МАТЕРЕЙ С ПОДОСТРЫМ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ВЫЗВАННЫМ KLEBSIELLAЕ PNEUMONIA, И ПЛОДОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИЕЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Марковский В.Д., Сакал А.А.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, г. Харьков, Украина, ORCID ID: 0000-0002-2237-3639, ORCID ID: 0000-0002-1648-0585, e-mail: Sakal_anna@ukr.net

Резюме. Целью исследования было в эксперименте на животных изучить и сравнить особенности морфофункционального состояния печени плодов с хронической внутриутробной гипоксией (ХВГ) и плодов от матерей с подострым инфекционно-воспалительным процессом в брюшной полости, вызванным *Klebsiella pneumoniae*. В ходе исследования проведены эксперименты на крысах линии WAG по моделированию подострого инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, и хронической внутриутробной гипоксии. Материалом исследования послужила печень плодов, изученная с помощью гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов. Полученные данные свидетельствуют о том, что у плодов крыс от матерей с пролонгированной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, и у плодов с ХВГ в печени наблюдаются однотипные изменения в виде полнокровия центральных вен и синусоидов, нарушения балочного строения печеночной дольки, дистрофии и некроза гепатоцитов с регенераторным усилением пролиферативной активности печеночных клеток, развитии их компенсаторной гипертрофии и стимуляцией синтеза интерстициальных коллагенов. У плодов от матерей с пролонгированной клебсиеллезной инфекцией по сравнению с плодами с ХВГ степень выраженности дисциркуляторных изменений, альтеративных процессов в паренхиматозном компоненте печени нарастает, что сопровождается снижением функциональной активности гепатоцитов и усилением склеротических изменений в стромальном компоненте органа, что может привести к срыву адаптационных возможностей печени в дальнейшем онтогенезе.

Ключевые слова: морфология, печень, плод, внутриутробное инфицирование, гипоксия.

Вступление. По данным ВОЗ почти 45% всех случаев смерти детей в возрасте до пяти лет приходится на долю новорожденных, грудных детей в первые 28 дней жизни или на неонатальный период. Основными причинами смерти почти у 80% умерших новорожденных служат преждевременные роды и низкая масса тела при рождении, инфекции, асфиксия и родовые травмы [1]. Наличие у беременной женщины латентной, хронической инфекции является существенной причиной возникновения осложнений во время беременности и родов и ведет к широкому спектру перинатальной патологии. Персистирующая инфекция в организме у женщины (хронические инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и т.д.) ответственна за ряд таких осложнений, как преждевременное излитие околоплодных вод, невынашивание беременности, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование плода (ВУИ) [2,3]. По частоте встречаемости в перинатальном периоде ВУИ занимает второе место, а в структуре перинатальной смертности инфицированные плоды занимают 1-3 место, составляя

от 11% до 45% умерших [4,5]. В антенатальном периоде ВУИ обуславливает формирование инфекционной патологии плода, врожденных пороков развития, фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии и задержки внутриутробного развития плода, что может сопровождаться недоношенностью и антенатальной гибелью плода [6].

Обоснование исследования. В настоящее время из-за неконтролируемого использования антибактериальных препаратов, местных гормональных контрацептивов, вредных условий труда и факторов окружающей среды, на первое место у женщин постепенно выходят условно-патогенные инфекции, а одними из ведущих возбудителей ВУИ плода являются грамотрицательные факультативно анаэробные бактерии, среди которых наибольший интерес вызывает клебсиеллез в связи с его высокой частотой встречаемости, тяжестью протекания и частотой летальных исходов в перинатальном периоде [7].

Трансплацентарно часть возбудителей по пупочной вене попадает в организм плода, что может сопровождаться развитием как местной, так и генерализованной инфекции с поражением внутренних органов, в том числе печени [8,9,10]. В связи с физиологической незрелостью печени у плодов, обусловленной становлением функциональных систем, в дальнейшем онтогенезе может наблюдаться как эндокринная, так экзокринная дисфункция органа с нарушением обменных процессов и защитных реакций организма, что обуславливает необходимость детального изучения патоморфологических особенностей печени потомства от матерей с клебсиеллезом.

Цель исследования – в эксперименте на животных изучить особенности морфофункционального состояния печени плодов от матерей с подострым инфекционно-воспалительным процессом в брюшной полости, вызванным *Klebsiella pneumoniae*.

Методы исследования. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета «Вплив плодово-материнської інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (№ государственной регистрации 0115U000987).

Работа выполнена на крысах линии WAG на базе экспериментальной биологической клиники Харьковского национального медицинского университета со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выведению их из эксперимента и последующей утилизации. Материалом для морфологического исследования послужила печень 26 плодов крыс, которые были разделены на 3 группы: контрольную (КГ), экспериментальную (ЭГ) и группу сравнения (ГС). КГ (n=9) – плоды от беременных

самок крыс с физиологически протекавшей беременностью. ЭГ (n=10) – плоды от беременных самок крыс с подострым инфекционно-воспалительным процессом в брюшной полости, моделированным с использованием референс-штаммов *Klebsiella pneumoniae* (NCTC 5055) [11]. Поскольку ВУИ плода часто сопровождается фетоплацентарной недостаточностью и хронической внутриутробной гипоксией плода (ХВГ) [12], группу сравнения (n=7) составили плоды с ХВГ от беременных самок крыс, которые на протяжении всей беременности подвергались ежедневной высокогорной гипоксии [13]. Самки крыс всех групп выводились из эксперимента на 20-е сутки беременности. Забор, фиксация материала и изготовление парафиновых блоков осуществлялись в соответствии с общепринятыми методиками. Изготавливали серийные поперечные срезы, толщиной 4-6 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического метода исследования применяли непрямой метод Кунса в модификации Brosman M. [14]. С помощью моноклональных антител (МКАт) к коллагенам I, III типов фирмы Novocastra Laboratories Ltd, UK выявляли интерстициальные коллагены. Препараты изучали в люминисцентном микроскопе «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРГ). Путем видеомикроскопической морфометрии с использованием программы «Olympus DP-software version 3.1» Microsoft Excel в гепатоцитах определяли площадь и объемы ядра, цитоплазмы и клетки в целом, определяли ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), подсчитывали плотность расположения гепатоцитов в 1мм^2 . В препаратах, обработанных МКАт, определяли интенсивность свечения в условных единицах свечения (усл. ед. св.) [11]. Все данные обрабатывались методами математической статистики с использованием вариационного и

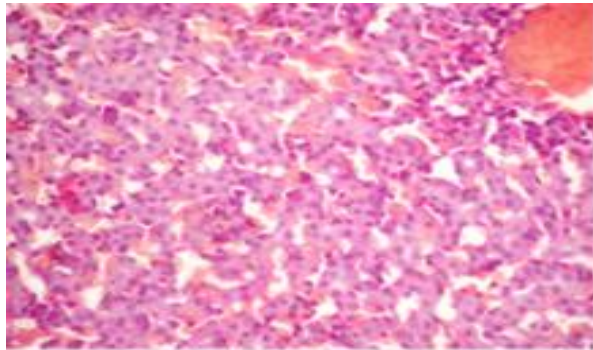


Рис. 1. Нормальная гистоархитектоника печеночной дольки, немногочисленные купферовские клетки в синусоидах, мелкие очаги экстрамедуллярного кроветворения в периваскулярном пространстве центральной вены. КГ, окраска гематоксилином и эозином, x400

корреляционного анализа. Для определения достоверности результатов использовали критерий Манна-Уитни-Уилкоксона, для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Микроскопически печень плодов крыс КГ характеризовалась сохраненной гистоархитектоникой с четким балочно-радиарным строением, умеренным кровенаполнением центральных вен и неравномерно выраженными просветами синусоидов. Гепатоциты полигональной формы со слабо эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенным округлым умеренно базофильным ядром, встречались отдельные двуядерные клетки. В синусоидах визуализировались отдельные купферовские клетки. В периваскулярном пространстве центральных вен обнаруживались небольшие скопления кроветворных клеток (рис.1). Морфометрические показатели печени плодов КГ представлены в таблице 1.

В ГС отмечалось нерезко выраженное нарушение балочно-радиарного строения с нарушением гистоархитектоники органа. По сравнению с КГ наблюдалось выраженное полнокровие центральных вен долек и расширенных синусоидов в центральных отделах долек. В последних визуализировались мелкоочаговые некрозы клеток и многочисленные двуядерные гепатоциты. Печеночные клетки периферии долек были укрупнены, часть из них с признаками жировой дистрофии с наличием в цитоплазме оптически пустых вакуолей и смещением ядра к клеточной мембране. Купферовские клетки немногочисленны. Вокруг центральных вен и диффузно в дольках выявлялись очаги экстрамедуллярного кроветворения (рис.2). Морфометрические показатели печени плодов ГС представлены в таблице 1.

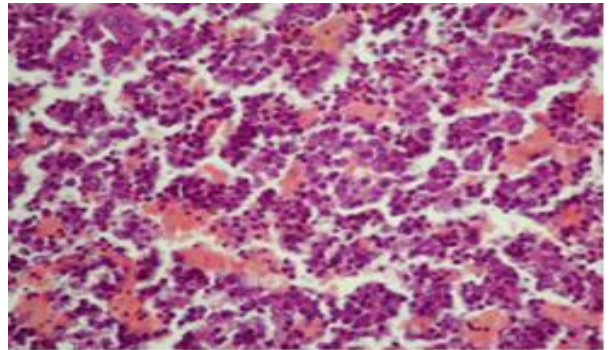


Рис. 2. Нарушение балочного строения печеночной дольки, мелкоочаговые некрозы гепатоцитов, многочисленные двуядерные гепатоциты, диффузно-очаговое экстрамедуллярное кроветворение. ГС, окраска гематоксилином и эозином, x400

Таблица 1

Морфометрические показатели печени плодов крыс исследуемых групп, (M±m)

Параметры	Исследуемые группы			Уровень значимости разницы	
	КГ	ГС	ЭГ	Сравниваемые группы	
				КГ и ЭГ	ГС и ЭГ
Плотность клеток, экз/мм ²	20148,7±450,5	15199,26±339,8	10671,07±238,6	P<0,05	P<0,05
Площадь клетки, мкм ²	39,03±0,9	49,22±1,16	41,18±0,971	P<0,05	неопр
Площадь ядра, мкм ²	19,1±0,45	26,85±0,63	26,40±0,62	P<0,05	P>0,05
Площадь цитоплазмы, мкм ²	19,93±0,46	22,36±0,52	14,77±0,34	P<0,05	P<0,05
Объем клетки, мкм ³	187,4±4,41	262,2±6,18	199,7±4,41	P<0,05	P<0,05
Объем ядра, мкм ³	64,97±1,53	106,2±2,5	102,6±2,4	P<0,05	P>0,05
Объем цитоплазмы, мкм ³	122,4±2,88	155,9±3,67	97,07±2,282	P<0,05	P<0,05
ЯЦИ	0,53±0,01	0,71±0,01	1,10±0,02	P<0,05	P<0,05

Уровни значимой разницы: P<0,05 – достоверно; P>0,05 – недостоверно; – зона неопределенности

В ткани печени крысят ЭГ отмечалось более выраженное по сравнению с ГС нарушение гистоархитектоники с дискомплексацией печеночных балок. Визуализировалось выраженное полнокровие центральных вен и прилегающих синусоидов, местами с очаговыми кровоизлияниями. Во всех отделах дольки визуализировались печеночные клетки с признаками гидропической, реже жировой дистрофии, часть гепатоцитов с размытыми границами и пикнозом или лизисом ядер. Встречались мелкоочаговые некрозы паренхиматозных клеток, вокруг которых визуализировались многочисленные купферовские клетки, которые местами формировали мелкие скопления. Встречались отдельные группы укрупненных гепатоцитов с увеличенными одним или двумя гипо- или гиперхромными ядрами. (рис. 3). Сохранялись признаки распространенного экстрамедуллярного кроветворения в ткани печени. Морфометрические показатели печени плодов ЭГ представлены в таблице 1.

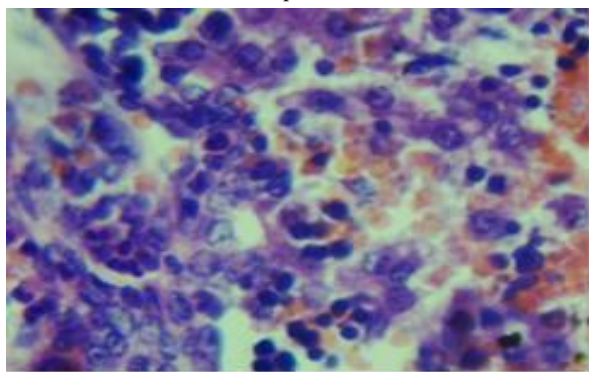


Рис. 3. Дискомплексация печеночных балок дольки печени, гидропическая дистрофия гепатоцитов, гипохромия ядер, пролиферация купферовских клеток в синусоидах. ЭГ, окраска гематоксилином и эозином, х 600

При анализе данных таблицы 1 в ГС по сравнению с КГ отмечается достоверное снижение плотности гепатоцитов ($P<0,05$), достоверное увеличение площади и объема гепатоцита ($P<0,05$), как за счет достоверного нарастания площади и объема его ядра, так и цитоплазмы

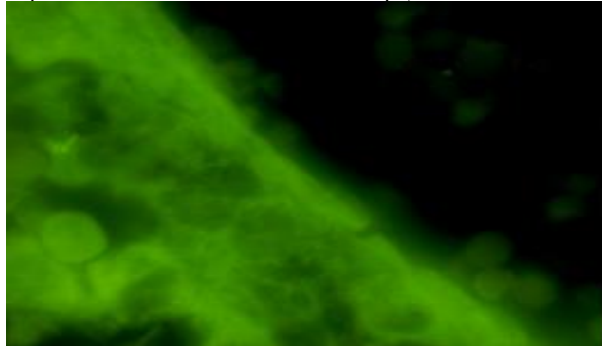


Рис 4. Коллаген I типа: умеренное свечение в капсуле и слабое свечение в стромальном компоненте печени плодов крыс КГ. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену I типа, х1000

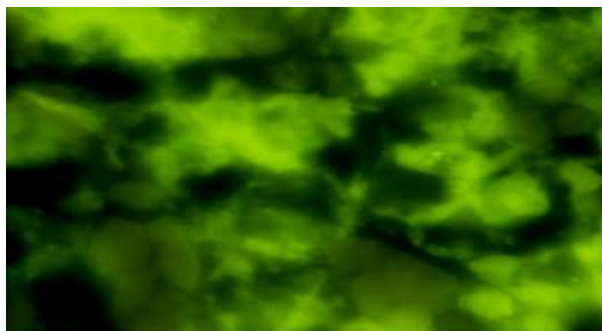


Рис 6. Интенсивное свечение коллагена I типа в стромальном компоненте печени плодов крыс ЭГ. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену I типа, х1000

($P<0,05$) с достоверным увеличением ЯЦИ ($P<0,05$). (табл.1). В ЭГ по сравнению с ГС в 1,4 раза уменьшается плотность гепатоцитов, достоверно отличаясь от показателя у плодов с ХВГ ($P<0,05$). Площадь и объем гепатоцитов и их цитоплазмы достоверно снижаются, площадь и объем ядер гепатоцитов достоверно не отличаются от показателей ЭГ, в то же время достоверно нарастает ЯЦИ ($P<0,05$).

При проведении корреляционного анализа морфометрических показателей КГ и ЭГ установлено наличие сильной положительной корреляционной связи между показателями площади клетки и площади ядра ($r=+0,76$, $P<0,05$). Площадь клетки и площадь цитоплазмы, ЯЦИ и площадь ядра характеризовались положительной связью средней силы ($r=+0,68$, $P>0,05$) и ($r=+0,42$, $P>0,05$) соответственно), площадь ядра и цитоплазмы положительной связью слабой силы ($r=+0,05$, $P>0,05$). Между ЯЦИ и площадью клетки, а также ЯЦИ и площадью цитоплазмы статистически достоверная связь не выявлена ($r=+0,22$, $P>0,05$) и ($r=+0,83$, $P>0,05$) соответственно). При сравнении показателей ГС и ЭГ обнаружена сильная положительная корреляционная связь между площадью клетки и площадью ядра ($r=+0,80$, $P<0,05$), площадью клетки и цитоплазмы ($r=+0,74$, $P<0,05$). Между ЯЦИ и площадью ядра выявлена положительная связь средней силы ($r=+0,52$, $P>0,05$), площадью ядра и цитоплазмы – слабая положительная связь ($r=+0,05$, $P>0,05$). Статистически достоверная связь между ЯЦИ и площадью клетки, ЯЦИ и площадью цитоплазмы не определяется.

При иммуногистохимическом исследовании во всех исследуемых группах в капсуле печени визуализировался зрелый коллаген I типа, в строме печеночной дольки – молодой (незрелый) коллаген III типа. Интерстициальные коллагены обоих типов выявлялись периваскулярно и перидуктально в зоне порталных трактов, в меньшей степени в междольковой интерстициальной ткани, при этом во всех группах превалировал коллаген III типа. Кроме того, в ГС и ЭГ в составе базальных мембран сосудов выявлялся коллаген III типа. (рис. 4-9).

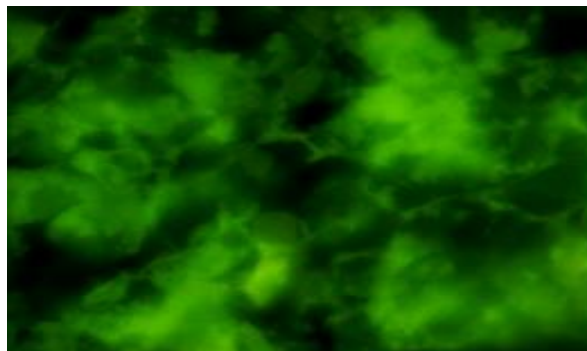


Рис 5. Усиление интенсивности свечения коллагена I типа в стромальном компоненте печени плодов крыс ГС. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену I типа, х1000

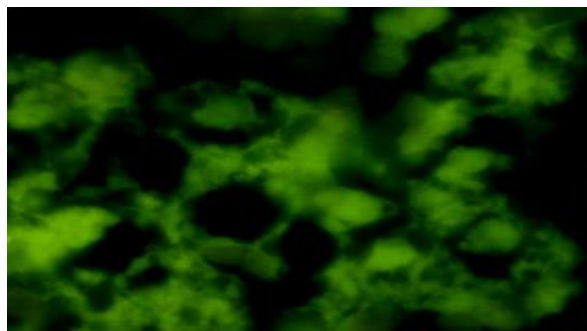


Рис 7. Умеренное свечение коллагена III типа в стромальном компоненте печени плодов крыс КГ. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену III типа, х1000

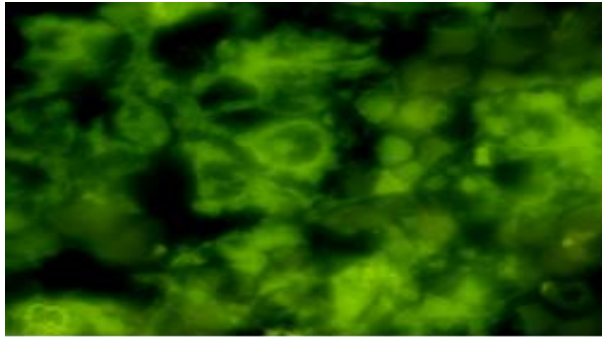


Рис 8. Усиление интенсивности свечения коллагена III типа в стромальном компоненте печени плодов крыс ГС. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену III типа, $\times 1000$

Данные морфометрического исследования оптической плотности иммунофлюоресценции интерстициальных коллагенов в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели оптической плотности иммунофлюоресценции интерстициальных коллагенов в печени плодов крыс исследуемых групп, усл.ед.св., ($M \pm m$)

Тип коллагена	Исследуемые группы			Уровень значимой разницы	
	КГ	ГС	ЭГ	КГ и ЭГ	ГС и ЭГ
I тип	0,24 $\pm$ 0,005	0,34 $\pm$ 0,005	0,42 $\pm$ 0,006	P<0,05	P<0,05
III тип	0,28 $\pm$ 0,005	0,37 $\pm$ 0,006	0,45 $\pm$ 0,006	P<0,05	P<0,05

Уровни значимой разницы: P<0,05 – достоверно; P>0,05 – недостоверно

Обсуждение результатов. В группе сравнения и экспериментальной группе в печени плодов микроскопически наблюдались морфологические признаки дисциркуляторных и альтеративных процессов в виде полнокровия центральных вен дольки и прилежащих синусоидов, нарушения балочного строения печеночных долек, развития дистрофических и некробиотических процессов в гепатоцитах с формированием мелкоочаговых некрозов. Отмечались также признаки незрелости печеночной ткани в виде распространенного экстрамедуллярного кроветворения. Обнаруженные изменения не носят специфического характера и отражают, прежде всего, влияние ХВГ как таковой и длительной интоксикации, возникающей в результате пролонгированной инфекции у матери, что также сопровождается хронической гипоксией плода [14,18]. Сочетанное воздействие обоих патогенных факторов привело к тому, что у плодов с ВУИ обнаруженные изменения носили более распространенный и выраженный характер. В отличие от ГС в ЭГ наряду с жировой дистрофией регистрировалась гидропическая дистрофия гепатоцитов, наблюдались очаги пролиферации и скопления купферовских клеток.

Морфометрически в печени плодов ГС и ЭГ отмечалось прогрессивное снижение плотности гепатоцитов, что объясняется как расширением просветов полнокровных синусоидов, так и наличием очагов деструкции гепатоцитов. При ХВГ средние значения площади и объема гепатоцитов нарастали как за счет увеличения площади и объема его ядра, так и цитоплазмы, увеличивалось значение ЯЦИ, что указывает на развитие компенсаторной гипертрофии клеток, усиление их функциональной и пролиферативной активности в ответ на альтеративные изменения в печеночных клетках.

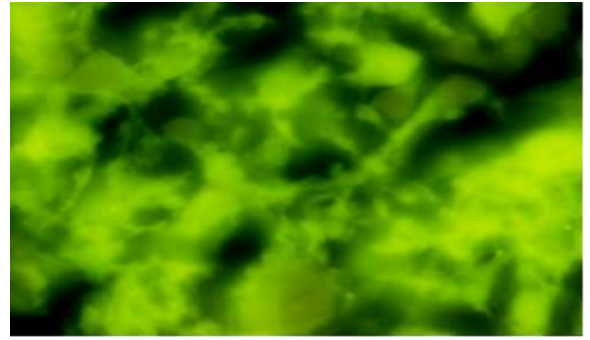


Рис 9. Интенсивное свечение коллагена III типа в стромальном компоненте печени плодов крыс ЭГ. Непрямой метод Кунса с МКА к коллагену III типа, $\times 1000$

ративные изменения в печеночных клетках. При ВУИ в сравнении с ХВГ отмечалось снижение показателей площади и объема гепатоцитов, при этом площадь и объем ядер гепатоцитов практически не изменялись, но отмечалось нарастание показателя ЯЦИ за счет снижения площади и объема цитоплазмы, что отражает снижение их синтетической активности в условиях пролонгированного инфицирования матери [15].

При иммуногистохимическом исследовании распределения коллагенов I и III типов в стромальном компоненте печени плодов крыс ГС и ЭГ отмечалось нарастание содержания молодого интерстициального коллагена III типа, ускорение темпов продукции из него зрелого коллагена I типа, что связано со стимуляцией коллагеногенеза в условиях хронической гипоксии и в дальнейшем онтогенезе может приводить к развитию склеротических изменений [16]. Вместе с тем в ЭГ процесс коллагенизации носил более выраженный характер, что связано с дополнительной стимуляцией его в условиях пролонгированного инфекционного процесса у матери [17].

Выводы. Полученные в результате комплексного морфологического исследования данные свидетельствуют о том, что у плодов крыс от матерей с пролонгированной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, и у плодов с ХВГ в печени наблюдаются однотипные изменения в виде полнокровия центральных вен и синусоидов, нарушения балочного строения печеночной дольки, дистрофии и некроза гепатоцитов с регенераторным усилением пролиферативной активности печеночных клеток, развитием их компенсаторной гипертрофии и стимуляцией синтеза интерстициальных коллагенов. У плодов от матерей с пролонгированной клебсиеллезной инфекцией по сравнению с плодами с ХВГ степень выраженности дисциркуляторных изменений, альтеративных процессов в паренхиматозном компоненте печени нарастает, что сопровождается снижением функциональной активности гепатоцитов и усилением склеротических изменений в стромальном компоненте органа, что может привести к срыву адаптационных возможностей печени в дальнейшем онтогенезе.

References:

1. Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html, accessed 22 March 2017). Switzerland.
2. Kemp M.W. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation / M.W. Kemp // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-11. Australia.
3. Eukaryote-Made Thermostable DNA Polymerase Enables Rapid PCR-Based Detection of Mycoplasma, Ureaplasma and Other Bacteria in the Amniotic Fluid of Preterm Labor Cases

- / T. Ueno, H. Niimi, N. Yoneda [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. e0129032. UNITED STATES.
4. Kuzmin V.N. Sovremennui vzgliad na problemy vnytri-trobnoi infekcii / V.N. Kuzmin, K.N. Arslanian, E.I. Harchenko // Lech. vrach. – 2016. – №3. – S. 44-46. Kazahstan.
5. Nereshennue zadachi statisticheskogo ycheta dannuh o vnytrytrobnih infekciyah / M.G. Darina, I. G. Tehova, K.N. Movchan [i dr.] // Medicinski almanah. – 2015. – № 5. – S. 71-74. Russian.
6. Gnatko O.P. vnytrytrobni infekcii / O.P. Gnatko, N.G. Skyriatina // Imynologiya ta alergologiya: nayka i praktuka. – 2015. №1. – S. 74-78. Ukrainian.
7. Borovkova E.I. Vzaimodejstvie vzbuditelej infekcii s organizmom beremnoy kak faktor riska vnutritrobnogo inficirovaniya ploda / E.I. Borovkova // Zdorov'e zhenshchiny. – 2013. – № 2. – S. 95-98. Russian.
8. Pasieshvoli N.M. Osoblivosti kliniko-imunologichnogo stanu vagitnih z materins'ko-plodovoyu infekcieyu / N.M. Pasieshvoli // Ekologichna i klinichna imunologiya ta imunoreabilitaciya. 2014. – S. 83-90. Ukrainian.
9. Vnutritrobnoe inficirovanie ploda: sovremenniy vzglyad na problemu / U.R. Hamad'yanov, L.A. Rusakova, A.U. Hamad'yanova [i dr.] // Rossijskij vestnik akushera'ginekologa. – 2013. – № 5. – S. 16-20. Russian.
10. Vnutrishn'outrobnii infekcii – prichina patologichnih staniv perinatal'nogo periodu / M.O. SHerbina, L.A. Vigivs'ka, N.V. Kapustnik // Perinatologiya i pediatriya – 2016. – № 2. – S. 65 – 69. Ukrainian.
11. Patent na korisnu model' 88459 Ukraïna, MPK G09B 23/28. Sposib modelyuvannya vnutrishn'outrobnii gipoksii z asfiksieyu novonarodzhenogo v pologah /V.D. Markovsk'ij, I.V. Sorokina, G.I. Gubina-Vakulik, O.A. Omel'chenko, O.V. Kihtenko, M.S. Miroshnichenko, O.M. Pliten' (UA). – № u 2013 13681; zavavl. 25.11.2013; opubl. 11.03.2014. Byul. № 5. Ukrainian.
12. Pliten' O.N. Vliyanie hronicheskoy antenatal'noj gipoksii i imeyushchihsia u materi hronicheskikh infekcionnyh zabolevanij razlichnyh organov i sistem na gistologicheskoe osobennosti timusa plodov i novorozhdennyh / O.N. Pliten' // Eksperimental'na i klinichna medicina. – 2015. – №2 (67) – S.38-43. Ukrainian.
13. Patent na vinahid Sposib modelyuvannya vnutrishn'outrobnogo infikuvannya ploda ta novonarodzhenogo yak naslidku pidgostrogogo infekcijno-zapal'nogo procesu materi / V.D. Markovsk'ij, I.V. Sorokina, M.S. Miroshnichenko, O.M. Pliten', M.M. Mishina, A.S. SHapkin, O.V. Kaluzhina (UA). – № a 2014 00681; zavavl. 24.01.2014; opubl. 10.06.2014, Byul. № 11. Ukrainian.
14. Berhan Y. A meta-analysis of selected maternal and fetal factors for perinatal mortality / Y. Berhan, A. Berhan // Ethiop. J. Health Sci. – 2014. – Vol. 24, suppl. – P. 55–68. Ethiopian.
15. Sikorin YA.YA. Patomorfologichni ta morfometrichni osoblivosti pechinki novonarodzhenih ditej pri vnutrishn'-outrobnih asocijovanih infekciyah / YA.YA. Sikoryan // Galic'kij likars'kij visnik. – 2012. – T. 19. №1. – S. 63-66. Ukrainian.
16. Iran J. Preterm birht intrauterine infection and fetal inflammation. / J. Iran // Public Health. – 2015. – Vol. 44, N 10. – P. 1322-1329. Australia.
17. Lebedeva, E. I. Modifikaciya metoda okrashivaniya soedinitel'noj tkani v pecheni pri ee fibrozah / E. I. Lebedeva // Innovacii v medicine i farmacii – 2014: materialy distanc. nauch.-prakt. konf. studentov i molodyh uchenyh, Minsk, 2014 g. / M-vo zdavoohraneniya Resp. Belarus', Bel. gos. med. un-t; [pod red. A.V. Sikorskogo i dr.]. – Minsk, 2014. – S. 389–394. Russian.
18. Kupffer Cells Protect Liver Sinusoidal Endothelial Cells from fas-Dependent Apoptosis in Sepsis by Down-

Regulating gp 130/ N.A/ Hutchins, Chung Chun-Shiang, J.N. Borgerding et all // Am J Pathol. – 2013. – Vol.182, №3. – P.742-754. American.

УДК 612.359-053.31: 618.2:57.084.1

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ПІДГОСТРИМ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМ ПРОЦЕСОМ У ЧЕРЕВНІЙ ПОРОЖНИНІ, ВИКЛИКАНИМ KLEBSIELLAE PNEUMONIA, І ПЛОДІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ГІПОКСІЄЮ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Марковський В.Д., Сакал О.О.

Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії, м. Харків, Україна, ORCID ID: 0000-0002-2237-3639, ORCID ID: 0000-0002-1648-0585, e-mail: Sakal_anna@ukr.net

Резюме. Метою дослідження було в експерименті на тваринах вивчити особливості морфофункціонального стану печінки плодів від матерів із підгострим інфекційно-запальним процесом у черевній порожнині, викликаним *Klebsiella pneumoniae*. Матеріалом для морфологічного дослідження послужила печінка плодів шурів, які були розділені на 3 групи: контрольну (КГ), експериментальну (ЕГ) і групу порівняння (ГП). КГ (n = 9) – плоди від вагітних самок шурів із фізіологічно протікаючою вагітністю, ЕГ (n = 10) – плоди від вагітних самок шурів із підгострим інфекційно-запальним процесом у черевній порожнині, модельованим із використанням референс-штамів *Klebsiella pneumoniae* (NCTC 5055), ГП (n = 7) – плоди з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією (ХВГ). Забір, фіксація матеріалу і виготовлення парафінових блоків здійснювалися відповідно до загальноприйнятих методик. Серійні поперечні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Непрямим методом Кунса в модифікації Brosman M. За допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) до колагенів I, III типів фірми Novocastra Laboratories Ltd, UK виявляли інтерстиціальні колагени. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРН). Шляхом відеомікроскопічної морфометрії з використанням програми «Olympus DP-soft version 3.1» Microsoft Excel в гепатоцитах визначали площу і обсяги ядра, цитоплазми і клітини в цілому, визначали ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), підраховували щільність розташування гепатоцитів в 1мм2. У препаратах, оброблених МКАТ, визначали інтенсивність світіння в умовних одиницях світіння (ум. Од. Св.) Усі дані оброблялися методами математичної статистики з використанням варіаційного і кореляційного аналізів. Для визначення достовірності результатів використовували критерій Манна-Уїтні-Уилкоксона, для проведення кореляційного аналізу використовували коефіцієнт кореляції Спірмена. В ГП і ЕГ в печінці плодів мікроскопічно спостерігалися морфологічні ознаки дисциркуляторних і альтеративних процесів у вигляді повнокров'я центральних вен часточки і прилеглих синусоїдів, порушення балкової будови печінкових часточок, розвитку дистрофічних і некробіотичних процесів у гепатоцитах із формуванням дрібновогнищевих некрозів. Відзначалися також ознаки незрілості печінкової тканини

у вигляді поширеного екстрамедулярного кровотворення. У плодів ЕГ виявлені зміни носили більш поширений і виражений характер. Морфометрично в печінці плодів ГП і ЕГ зазначалося прогресивне зниження щільності гепатоцитів. В ГП середні значення площі і обсягу гепатоцитів наростали як за рахунок збільшення площі та об'єму його ядра, так і цитоплазми, збільшувалася значення ЯЦІ. В ЕГ відзначалося зниження показників площі та об'єму гепатоцитів, при цьому площа і об'єм ядер гепатоцитів практично не змінювалися, але зазначалося наростання показника ЯЦІ за рахунок зниження площі і обсягу цитоплазми. При імуногістохімічному дослідженні розподілу колагенів I і III типів в стромальному компоненті печінки плодів щурів ГС і ЕГ зазначалося наростання вмісту молодого інтерстиціального колагену III типу, прискорення темпів продукції з нього зрілого колагену I типу. В ЕГ процес колагенізації носив більш виражений характер. Отримані дані свідчать про те, що у плодів щурів від матерів з пролонгованою інфекцією, викликаною *Klebsiella pneumoniae*, і у плодів із ХВГ в печінці спостерігаються однотипні зміни у вигляді повнокров'я центральних вен і синусоїдів, порушення балкової будови печінкової часточки, дистрофії та некрозу гепатоцитів з регенераторним посиленням проліферативної активності печінкових клітин, розвитком їх компенсаторної гіпертрофії і стимуляції синтезу інтерстиціального колагену. У плодів від матерів з пролонгованою клебсієллезною інфекцією в порівнянні з плодами з ХВГ ступінь вираженості дисциркуляторних змін, альтеративних процесів в паренхіматозному компоненті печінки наростає, що супроводжується зниженням функціональної активності гепатоцитів і посиленням склеротичних змін в стромальному компоненті органу, що може привести до зриву адаптаційних можливостей печінки в подальшому онтогенезі.

Ключові слова: морфологія, печінка, плід, внутрішньоутробне інфікування, гіпоксія.

UDC 612.359-053.31:618.2:57.084.1

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE LIVER MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE FETUSES FROM MOTHERS WITH SUBACUTE INFECTIOUS INFLAMMATION OF THE ABDOMINAL CAVITY CAUSED BY KLEBSIELLAE PNEUMONIA AND THE FETUSES WITH CHRONIC PRENATAL HYPOXIA (EXPERIMENTAL RESEARCH)

V.D. Markovskiy, O.O. Sakal

Kharkiv National Medical University, Department of Pathological Anatomy, Kharkov, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2237-3639, ORCID ID: 0000-0002-1648-0585, e-mail: Sakal_anna@ukr.net

Abstract. The aim of the study is to investigate peculiarities of the liver morphofunctional state of the fetuses from mothers with subacute infectious inflammation of the abdominal cavity caused by *Klebsiella pneumoniae* in the experiment. For morphological studies, we used fetal liver of the rats, which were divided into 3 groups: control (ContG), experimental (ExG) and a comparison group (CompG). ContG (n = 9) – fetuses from pregnant female rats with physiologically occurring pregnancy, ExG (n = 10) – fetuses from pregnant female rats with a subacute infectious inflammatory process in the abdominal cavity, modeled using reference

strains of *Klebsiella pneumoniae* (NCTC 5055), CompG (n = 7) – fetuses with chronic prenatal hypoxia (CPH). The taking, fixation of the material and the production of paraffin blocks were carried out in accordance with generally accepted procedures. Serial cross sections were stained with hematoxylin and eosin. Interstitial collagens were detected using indirect Coons method in Brosman modification with monoclonal antibodies (MAbs) to collagens I, III (Novocastra Laboratories company Ltd, UK). The preparations were studied with fluorescent microscope "Axioskop 40" (Carl Zeiss, Germany). The area and volumes of the nucleus, cytoplasm and whole volume of the hepatocytes, the nuclear-cytoplasmic index (NCI) and the density of the location of the hepatocytes in 1mm² were determined with video microscopic morphometry with using of the program "Olympus DP-soft version 3.1", Microsoft Excel. In preparations treated with MAbs was determined the fluorescence intensity in conditional units of luminescence. All data were processed by methods of mathematical statistics using variation and correlation analysis. The Mann-Whitney-Wilcoxon test was used to determine the reliability of the results, the Spearman correlation coefficient was used to perform the correlation analysis.

In the CompG and the ExG morphological signs of discirculatory and alterative processes in the form of central pleural veins and adjacent sinusoids, abnormalities in the lobular structure of the hepatic lobules, development of dystrophic and necrobiotic processes in hepatocytes with the formation of small-focal necrosis were microscopically observed in the liver of the fetuses. There were also signs of immaturity of the hepatic tissue in the form of widespread extramedullary hematopoiesis. In the fetuses of ExG, the observed changes were more common and expressed. Morphometrically in the liver of CompG and ExG fetus, a progressive decrease in the density of hepatocytes was noted. In CompG, the mean values of the area and volume of hepatocytes were increased due to the increase in the area and volume of its nucleus, as well as of the cytoplasm, and the value of NCI index was increased. In the ExG decline in area and volume of hepatocytes was noted, the area and volume of hepatocyte nuclei were unchanged, the NCI index was increased by reducing the area and volume of cytoplasm. In the immunohistochemical study of the distribution of collagen types I and III in the stromal component of the liver of the fetuses of rats of the CompG and ExG were found increasing of the content of the young interstitial collagen (type III), accelerating of the rate of production of the mature collagen (type I). The collagenization process was more pronounced in the ExG. The obtained data indicate that in rats from mothers with prolonged infection caused by *Klebsiella pneumoniae* and in fetuses with CPH in the liver the same changes in the form of central pleural veins and sinusoids, violations of the lobular structure of the hepatic lobe, dystrophy and necrosis of hepatocytes with regenerative increasing in the proliferative activity of hepatic cells, the development of their compensatory hypertrophy and the stimulation of the synthesis of interstitial collagens are observed. In the fetuses from mothers with prolonged *Klebsiella* infection in comparison with fetuses with CPH, the degree of severity of discirculatory changes, alterative processes in the parenchymal component of the liver increases, which is accompanied by a decrease in the functional activity of hepatocytes and increased sclerotic changes in the stromal component of the organ, which can lead to disruption of the adaptive capacity of the liver further ontogeny.

Keywords: morphology, liver, fetus, intrauterine infection, hypoxia.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2018 р

НЕКОТОРЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИНАЛЬНЫХ И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Мёд В.В., Старченко И.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, г. Полтава, Украина, ORCID ID: 0000-0001-6227-7337, ORCID ID: 0000-0002-6666-1448, e-mail: starrdoc@i.ua

Резюме. Целью исследования было проведение сравнительного анализа структурной организации терминальных и промежуточных ворсин плацент после естественного оплодотворения и после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Установлено, что в плацентах после ЭКО имеет место утолщение слоя синцитиотрофобласта с увеличением его объемной плотности, увеличение объемной плотности ворсин с симпластическими почками. При этом паренхима плаценты имеет оптически более плотное строение за счет относительного уменьшения объема межворсинчатого пространства. Также наблюдается достоверное уменьшение диаметра кровеносных капилляров терминальных ворсин с увеличением их количества, увеличение численной плотности клеток Кашенко-Гофбауэра.

Ключевые слова: плацента, экстракорпоральное оплодотворение, ворсины хориона, терминальные ворсины.

Вступление. В настоящее время все большую популярность приобретают методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это связано не только с достижениями современной репродуктивной медицины и развитием материально-технической базы, но и является необходимостью в условиях все большего роста бесплодия в Украине. Так, в сравнении с 2012 годом, в 2016 уровень рождаемости снизился с 11,4 до 9,3 на 1000 населения [1]. Такие данные можно расценивать как прямые репродуктивные потери. Тем временем, за период 2006-2015 годов количество начатых лечебных циклов по методам ВРТ увеличилось в 3,5 раза, и составило 18871 циклов [2]. Одним из таких методов является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). В основе данного метода лежит стимуляция суперовуляции с последующей аспирацией фолликулов, оплодотворение *in vitro* и перенос сформировавшегося эмбриона в полость матки женщины [3]. Одним из важнейших факторов благоприятного течения беременности является нормальное развитие и функционирование плаценты и ее структурных компонентов, а именно – ворсин хориона, которые, в свою очередь, играют первостепенную роль в состоятельности системы «мать-плод» [4].

Обоснование. Ворсины хориона уже давно являются объектом исследований, связанных с плацентой, однако лишь незначительное количество исследований посвящено особенностям строения плаценты после оплодотворения методами ВРТ. Так, большинство работ связано с корреляцией оплодотворения *in vitro* и экстрагенитальной патологии [5;6], либо посвящено описанию конкретных клинических наблюдений [7;8]. В то же время, в научной литературе отсутствуют данные, касающиеся наличия отличительных особенностей в структурной организации отдельных структурных компонентов плаценты после оплодотворения естественным путем, и оплодотворением методом ЭКО.

Цель. Целью исследования было выявление морфологических и морфометрических особенностей

терминальных и промежуточных ворсин плацент после оплодотворения методом ЭКО.

Материалы и методы. Было исследовано 20 плацент, которые разделили на 2 группы. Экспериментальную группу (ЭГ) составляли плаценты после оплодотворения методом ЭКО, контрольную группу (КГ) – плаценты после оплодотворения естественным путем. Возраст женщин составлял от 21 до 32 лет, во всех случаях экстрагенитальной патологии выявлено не было.

Кусочки плаценты для микроскопического исследования, размером 1х1х1 см, брались через всю её толщину из центральной, парацентральной и краевых зон, фиксировались в 10% растворе формалина. После фиксации, обезвоживания в спиртовой батарее восходящей концентрации материал заливали в парафиновые блоки. Полученные на микроме гистологические срезы толщиной 7мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Для визуализации и получения морфометрической характеристики исследуемых структур плаценты, использовался микроскоп Olympus BX-41 с цифровой фотокамерой и набором лицензионных программ для морфометрических исследований. На микропрепаратах определяли следующие показатели:

1. Диаметр и площадь капилляров терминальных и промежуточных ворсин.
2. Диаметр и площадь терминальных и промежуточных ворсин.
3. Толщина синцитиотрофобласта терминальных ворсин (СТВ).
4. Объемная плотность (V_v) капилляров, синцитиотрофобласта, соединительнотканной стромы терминальных и промежуточных ворсин.
5. Объемная плотность V_v терминальных ворсин, имеющих симпластические почки (СП).
6. Среднее количество капилляров и синцитиокапиллярных мембран (СКМ) в ворсинах, с расчетом индекса капилляризации.
7. Относительный объем основных компонентов плаценты: стволовых, промежуточных, терминальных ворсин, межворсинчатого пространства.
8. Среднее количество и численная плотность (N_{ai}) клеток Кашенко-Гофбауэра (ККГ) на 1 мкм².

Для определения объемной и численной плотности использовали тест систему из 100 точек, площадью 1,16х105 мкм². Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel. Для оценки различий данных, которые поддаются закону нормального распределения и данных, которые распределены не нормально (соответственно критерию согласия Пирсона), использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни соответственно.

Результаты исследования. Исходя из полученных данных, выявлены некоторые различия в плацентах двух исследуемых групп. Так, по сравнению с контрольной группой, в экспериментальной были увеличены показатели среднего диаметра и площади собственно терминальных ворсин, уменьшение диаметра и площади их гемокапилляров (таб.1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных морфометрических параметров терминальных ворсин плацент экспериментальной и контрольной групп

Показатель	Контрольная группа*	Экспериментальная группа (после ЭКО)*
Средняя S терминальных ворсин**	1690±87,6 мкм ²	2001,91±84,07 мкм ²
Средняя S промежуточных ворсин	6648±397,44 мкм ²	6939±427,8 мкм ²
Средний d терминальных ворсин**	45,1±1,2 мкм	49,53±1 мкм
Средняя S гемокапилляров**	130,76±3,97 мкм ²	96,58±1,92 мкм ²
Средний d гемокапилляров**	12,1±0,17 мкм	10,33±0,1 мкм
Толщина СТФ терминальных ворсин**	3,5±0,16 мкм	4,07±0,08 мкм

*Данные представлены в формате $M \pm m$

**Различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Ожидаемо, индекс капилляризации в экспериментальной группе оказался ниже (0,197 в сравнении с 0,256 в КГ), однако следует отметить, что среднее количество капилляров в ворсинах той же группы превосходит аналогичный показатель в группе контроля ($4,1 \pm 0,2$ в группе исследования, против $3,32 \pm 0,22$ в КГ).

При морфометрическом исследовании объемной плотности компонентов терминальных ворсин, Vvi синцитиотрофобласта в терминальных ворсинах экспериментальной группы оказалась выше, однако Vvi капилляров и соединительной ткани, напротив – меньше, в сравнении с контрольной группой (Таб.2), что сходно с ранее полученными нами результатами при исследовании терминальных ворсин [9].

Таблица 2

Сравнительная характеристика объемной плотности (Vvi) структурных компонентов терминальных ворсин плацент экспериментальной и контрольной групп

Компоненты ворсин	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Капилляры	0,22	0,18
СТФ	0,32	0,4
Соединительная ткань	0,46	0,42

Достоверных различий в объемной плотности СТФ промежуточных ворсин обнаружено не было, однако наблюдалось некоторое уменьшение Vvi капилляров и увеличение Vvi соединительной ткани (Таб. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика объемной плотности (Vvi) структурных компонентов промежуточных ворсин

Компоненты ворсин	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Капилляры	0,21	0,16
СТФ	0,3	0,28
Соединительная ткань	0,49	0,56

Так же, наблюдалось увеличение объемной плотности терминальных ворсин с симпластическими почками (СП) в поле зрения: 32,6% в группе исследования, против 17,71% в контрольной группе (при увеличении $\times 100$) (Рис. 1).

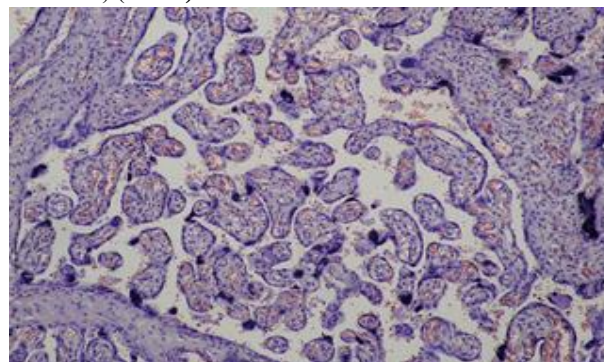


Рис. 1. Строение плаценты после экстракорпорального оплодотворения. Большое количество терминальных и промежуточных ворсин с явлениями ангиоматоза и симпластическими почками. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10², ок.10²

Численная плотность (Nai) клеток Кашенко-Гофбауэра в группе исследования оказалась на 37% больше ($0,012 \pm 0,0013$ / мкм² в группе ЭКО против $0,0076 \pm 0,0016$ / мкм² в группе контроля). Статистически значимой разницы в численной плотности ККГ в промежуточных ворсинах выявлено не было.

При анализе относительного объема основных компонентов плаценты удельная плотность промежуточных ворсин в группе после ЭКО оказалась больше, чем тот же показатель в КГ, в то же время, межворсинчатое пространство наоборот занимало меньший объем (Рис. 2).

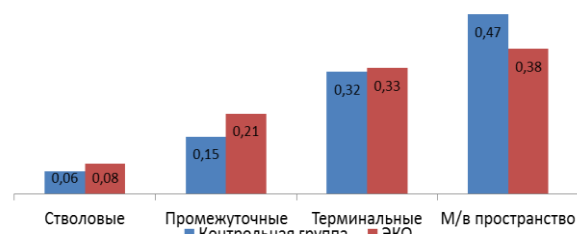


Рис. 2. Соотношение между относительными объемами основных компонентов плацент контрольной и экспериментальной (ЭКО) групп

Обсуждение результатов. Полученные данные свидетельствуют о включении компенсаторно-приспособительных механизмов в плацентах обеих групп исследования [10;7]. Наличие в разветвленных терминальных ворсинах плацент экспериментальной группы, множества мелких капилляров (имеет место достоверное уменьшение среднего диаметра капилляров при их увеличенном количестве), уменьшенный индекс капилляризации, увеличенный объем СТФ с множеством симпластических почек в комплексе позволяют рассматривать данные изменения как выражение компенсаторных изменений [8;11].

Также в экспериментальной группе, в большей степени, чем в контрольной, встречаются ворсины с явлениями гиперемии и ангиоматоза, в сочетании с увеличенным количеством синцитиокапиллярных мембран (СКМ), что в целом обеспечивает активизацию метаболических процессов в хориальном синцитии. Данные изменения так же можно рассматривать, как одно из

проявлений компенсаторно-приспособительных реакций [8;12].

Не до конца понятными остаются причины увеличенной численной плотности клеток Кащенко-Гофбауэра и связь капилляризации ворсин с различными факторами ангиогенеза, что требует более детального исследования иммуногистохимическими методами с использованием маркеров MMP9, CD34, а также CD68 и PCNA [13;14].

Выводы: 1. Терминальные ворсины плацент после ЭКО, в сравнении с ворсинами плацент контрольной группы, имеют достоверно больший средний диаметр и площадь, увеличенное количество капилляров на фоне уменьшения их среднего диаметра, большую численную плотность клеток Кащенко-Гофбауэра, увеличенную объемную плотность синцитиотрофобласта при уменьшенной объемной плотности соединительной ткани.

2. Существенных морфологических и морфометрических различий в промежуточных ворсинах плацент после ЭКО, и плацент контрольной группы выявлено не было, однако хориальное дерево плацент после ЭКО имеет достоверно оптически более плотное строение за счет увеличения объемной плотности промежуточных ворсин и уменьшения части межворсинчатого пространства.

3. Таким образом, изложенное выше свидетельствует о том, что структура терминальных и промежуточных ворсин, а также их пространственное расположение в плацентах после ЭКО, имеет ряд особенностей, схожих со структурными изменениями, характерными для проявления компенсаторно-приспособительных механизмов. Соответственно, данные изменения можно рассматривать в качестве системы адаптации, направленной на обеспечение наиболее физиологического развития беременности.

References:

1. Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselennia, sanitarno-epidemichnu situatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. // Ukrainskyi instytut stratehichnykh doslidzhen MOZ Ukrainy. – 2016. – S. 87–96.
2. Iuzko O.M. Likuvannia bezpliddia z vykorystanniam dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini / O.M. Yuzko, N. H. Rudenko. // ZDOROV'IA ZhINKY. – 2014. – №3. – S. 153–158.
3. Lesovska S.H. Stan vprovadzhennia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini / S.H. Lesovska. // O zdorove. – 2017.
4. Prokopyuk V.Yu. Vneplatsentarnye trofoblasticheskie struktury: izuchenie, struktura, funktsii, svoystva, diagnosticheskoe i terapevticheskoe znachenie / V.Yu. Prokopyuk // Akusherstvo i ginekologiya. – 2016. – №2 – S. 49–54.
5. Pavlova T.V. Sovremennye aspekty izucheniya matochno-platsentarnogo kompleksa pri odnoplodnoy beremennosti posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya / T.V. Pavlova, V.A. Petrukhin, S.A. Strukova. // Nauchnye vedomosti BelGU. – 2012. – №4. – S. 95–99
6. LiChanjuan C. Expression of factors involved in the regulation of angiogenesis in the full-term human placenta: Effects of in vitro fertilization / C. LiChanjuan, Y. Zhang, L. Tang. // Reproductive Biology. – 2016. – №2. – C. 104–112.
7. Tashmatova N. M. Osobennosti nekotorykh strukturnykh komponentov tkaney platsenty v usloviakh vozdeystviya formoobrazuyushchikh faktorov / N.M. Tashmatova, N.T. Alekseeva, S.V. Klochko. // Zhurnal anatomii i gistopatologii. – 2016. – S. 58–62.
8. Shchegolev A.I. Gistologicheskie izmeneniya platsenty i vaskulyarizatsiya ee vorsin pri ranney i pozdney preeklampsii

/ A. I. Shchegolev, V.M. Lyapin, U.N. Tumanova. // Arkhiv patologii. – 2016. – №1. – S. 13–17.

9. Med V.V. Osobennosti strukturnoy organizatsii terminalnykh otделov villeznogo dereva platsent posle ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya / V.V. Med, I.I. Starchenko, N. O. Batura. // Visnyk problem biolohii i medytyny. – 2017. – S. 110–113.
10. Sazhina T.V. Morfologicheskie proyavleniya kompensatornykh reaktsiy platsenty u zhenshin s ekstragenitalnoy patologiy / T.V. Sazhina, T.A. Ageeva. // Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. – 2010. – №8. – S. 62–70.
11. Jerzy Stanek., Chorangiogenesis of Chorionic Villi: What Does It Really Mean?. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: June 2016, Vol. 140, No. 6, pp. 588–593.
12. Henning F. Discordancy for Placental Massive Perivillous Fibrin Deposition and Fetal Growth in Dichorionic Twins after in Vitro Fertilization / F. Henning, T. Blöcker. // Pediatric and Developmental Pathology. – 2015. – №1.
13. Huppertz B., Kertschansk S., Demir A. Y. et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta // Cell Tissue Res. 1998. Vol. 291. P. 1687–1702.
14. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L. et al. Matrix metalloproteinases: Biologic activity and clinical implications. J. Clin. Oncol. 2018: 1135–49.

УДК 618.177-089.888.11

ДЕЯКІ МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМІНАЛЬНИХ І ПРОМІЖНИХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Мед В.В., Старченко І.І.

Українська медична стоматологічна академія, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом, м. Полтава, Україна., ORCID ID: 0000-0001-6227-7337, ORCID ID: 0000-0002-6666-1448, e-mail: starrdoc@i.ua

Резюме. Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу структурної організації термінальних та проміжних ворсин плацент після природного запліднення і після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Встановлено, що в плацентах після ЕКЗ має місце потовщення шару синцитіотрофобласту зі збільшенням його об'ємної щільності та збільшення об'ємної щільності ворсин з симпластичними вузликами. При цьому паренхіма плаценти має оптично більш щільну будову за рахунок відносного зменшення обсягу міжворсинчатого простору. Також спостерігається достовірне зменшення діаметра кровоносних капілярів термінальних ворсин зі збільшенням їх кількості, а також збільшення чисельної щільності клітин Кащенко-Гофбауєра.

Ключові слова: плацента, екстракорпоральне запліднення, ворсини хоріона, термінальні ворсини.

UDC 618.177-089.888.11

MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC FEATURES OF TERMINAL AND

INTERMEDIATE PLACENTAL VILLI, AFTER IN VITRO FERTILIZATION PROCEDURE

V.V. Med, I.I. Starchenko

Ukrainian Medical and Dental Academy, Department of Pathological Anatomy with Sectional Course, Poltava, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6227-7337, ORCID ID: 0000-0002-6666-1448, e-mail: starrdoc@i.ua

Abstract. The aim of the study was to identify the morphological and morphometric features of terminal and intermediate placental villi after fertilization by In vitro fertilization (IVF).

Materials and methods. Twenty placentas were studied, which were divided into 2 groups. The experimental group (EG) consisted of placentas after fertilization by the IVF method, the control group (CG) - placenta after fertilization in a natural way. Morphometric indicators, which characterize the features of the structure of the villous tree of both groups, were determined on the obtained micro preparations.

Results of the study. It was found that, in comparison with the control group, the average diameter and area of terminal villi were increased in the experimental group, and the diameter and area of their capillaries were decreased. Index of capillarization in the experimental group was lower (0.197 compared with 0.256 in KG), and the average number of capillaries in the villi of the same group exceeded the same value in the control group (4.1 ± 0.2 in the study group, versus 3.32 ± 0.22 in KG).

In the morphometric study of the volume density of the terminal villi's components, the Vvi of syncytiotrophoblast in the terminal villi of the experimental group was higher; however, the Vvi of the capillaries and connective tissue, on the contrary, was less than in the control group.

In addition, an increase in volume density of terminal villi with syncytiotrophoblast buds (Sb) was observed -

32.6% in the study group, versus 17.71% in the control group.

The numerical density (Nai) of Kashchenko-Goughbauer cells in the study group was 37% larger ($0.012 \pm 0.0013 \mu\text{m}^2$ in the IVF group vs $0.0076 \pm 0.0016 \mu\text{m}^2$ in the control group). There was no statistically significant difference in the numerical density of the Kashchenko-Goughbauer cells in the intermediate villi.

When analyzing the relative volume of the main components of the placenta, the specific gravity of the intermediate villi in the group after IVF was greater than the same value in the KG, while the intervillous space, on the contrary, occupied a smaller volume.

Conclusions: Terminal villi of the placenta after IVF, in comparison with the villi in the control group, have a significantly larger average diameter and area, an increased number of capillaries, with decreased average diameter, large numerical density of Kashchenko-Goughbauer cells, and increased volume density of syncytiotrophoblast, with reduced volume density of connective tissue.

There were no significant morphological and morphometric differences in the intermediate placental villi after IVF, and the placentas of the control group was not found, however, the villous tree of placentas after IVF has a significantly visually more dense structure, due to an increase in the volume density of intermediate villi, and a decrease in part of the intervillous space.

Thus, the foregoing indicates, that the structure of terminal and intermediate villi, as well as their location in the placentas after IVF has a number of features, similar to the structural changes that are characteristic for the manifestation of compensatory-adaptive mechanisms. Respectively, these changes can be considered as an adaptation system, which is aimed at ensuring the most close to physiological fetal development.

Keywords: placenta, in vitro fertilization, chorionic villi, terminal villi.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2018 р

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ПРИ АДРЕНАЛІНОВО-КАЛЬЦІЄВІЙ МОДЕЛІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ У ТВАРИН ТА ЗАСТОСУВАННІ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ

Мусієнко А.М.

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології, м. Тернопіль, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6513-6951, e-mail: musienkoandoc@gmail.com

Резюме. Серцева недостатність є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Однією з причин її розвитку є інфаркт міокарда, який є динамічним процесом, супроводжується переходом оборотних змін до незворотного ішемічного пошкодження, завершується заміною змертвілої частини міокарда фіброзним рубцем.

Мета – визначити зміни показників кардіоінтервалограм у щурів-самців з адреналіново-кальцієвою моделлю ураження міокарда (АКМ) та провести корекцію патологічного процесу кверцетином (Кв).

Досліди виконано на 143 щурах-самцях лінії Вістар віком 5-6 місяців. Тварин поділено на групи: контроль, 1 год, 2 год, 24 год, 3 доби, 7 діб, 14 діб, 21 доба, 28 діб АКМ, Кв, 7 діб АКМ + Кв, 14 діб АКМ + Кв, 21 доба АКМ + Кв, 28 діб АКМ + Кв. АКМ викликали введенням адреналіну і глюконату кальцію, для корекції використали кверцетин. Тваринам усіх груп провели кардіоінтервалометрію.

Висновки. Адреналіново-кальцієве ураження серця щурів призводить до розвитку заднього інфаркту міокарда, що підтверджується зростанням тонуусу парасимпатичного відділу автономної нервової системи, зменшенням – симпатичного через 1 годину після введення препаратів. Кверцетин має протекторний вплив, що достовірно виражено через 21 і 28 діб.

Ключові слова: математичний аналіз серцевого ритму, щури, адреналіново-кальцієве ураження серця, кверцетин.

Вступ. Обґрунтування дослідження. Серцева недостатність є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Однією з причин її розвитку є інфаркт міокарда, коли кардіоміоцити гинуть внаслідок тривалої ішемії. Інфаркт міокарда є динамічним процесом, який супроводжується переходом оборотних змін до незворотного ішемічного пошкодження і завершується заміною змертвілої частини міокарда фіброзним рубцем. Розвиток фіброзу є також динамічним процесом, в якому міофібробласти, головні клітинні елементи фіброзу, є не тільки метаболічно активними і здатними до виробництва та позитивної регуляції цитокінів, але й мають скоротливі властивості, що допомагає хворим із серцевою недостатністю [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Основним методом, за допомогою якого можна поставити діагноз, є електрокардіографія. Також у процесі розвитку патологічного процесу змінюється автономна регуляція серцевого ритму. Тому необхідним є використання у першу чергу цих методів діагностики.

Враховуючи, що основними патогенними ланками є розвиток запалення, оксидантнонітрозамінний вибух, спазм коронарних судин, розвиток некрозів, активація фіброзоутворення доцільним вважається вивчення ефективності кардіопротекторної дії препаратів, які б діяли на основні ланки патогенезу. До таких засобів можна віднести кверцетин, який володіє антиоксидантними, спазмолітичними, протизапальними, антисклеротичними властивостями [1].

Мета дослідження – визначити зміни показників кардіоінтервалограм у щурів-самців з адреналіново-кальцієвою моделлю ураження міокарда (АКМ) та провести корекцію патологічного процесу кверцетином (Кв).

Матеріали і методи. Досліди виконано на 143 щурах-самцях лінії Вістар віком 5-6 місяців. Тварин поділено на 14 груп (контроль, 1 год, 2 год, 24 год, 3 доби, 7 діб, 14 діб, 21 доба, 28 діб АКМ, кверцетин (Кв), 7 діб АКМ + Кв, 14 діб АКМ + Кв, 21 доба АКМ + Кв, 28 діб АКМ + Кв). У кожній з груп було по 10 самців, дослідження проводили впродовж наступної години після закінчення терміну. Щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна) і внутрішньоочеревинно 5 % розчин глюконату кальцію (“Дніпрофарм”, Україна) з розрахунку 1 мл/100 мл маси тварини. Для корекції вводили інтраперитонеально розчин кверцетину з розрахунку 200 мг/кг маси протягом 7 днів, починаючи з дня введення адреналіну і кальцію. У групі 28 діб АКМ летальність була 16,67 %, у групі 28 діб АКМ + Кв – 8,33 %.

Усі експерименти проводили в першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22° С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Для дослідження кардіоінтервалометрії використано пристрій “Кардіолаб” (Харків, Україна). Реєстрацію ЕКГ проводили після попереднього тіопенталонатрієвого наркозу (40 мг·кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньочеревно). З допомогою комп'ютерної програми проводився розрахунок наступних показників: варіаційний розмах кардіоінтервалів (Вар, с); мода (Мо, с); амплітуда моди (АМо, %); індекс напруження (ІН, ум. од.), індекс вегетативної рівноваги (ІВР, ум. од.), вегетативний показник ритму (ВПР, ум. од.), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, ум. од.).

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою програмного забезпечення “Excel” (“Microsoft”, США) та “STATISTICA” 6.0 (“Statsoft”, США). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стюдента, в інших випадках – за допомогою непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення. У дослідях виявлено смертність тварин на пізніх етапах дослідження. Вона може бути пов'язана з розвитком інфаркту міокарда, порушенням регуляторних механізмів з боку автономної регуляції серцевим ритмом. При дослідженні показників кардіоінтервалометрії після введення тваринам адреналіну та глюконату кальцію виявлено наступні зміни (табл. 1, 2).

Через 1 годину після введення адреналіну і кальцію відмічено зростання Мо (на 9,29 %, $p<0,001$), Вар (на 27,5 %, $p<0,02$), зменшення ЧСС (на 8,11 %, $p<0,001$), ІН (на 34,09 %, $p<0,05$) і ВПР (на 30,01 %, $p<0,001$). Отримані дані вказують на переважання у тонусу парасимпатичного відділу АНС, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію направлену на зменшення споживання кисню при виникненні гіпоксії в результаті ураження серцевого м'язу. З іншого боку виникнення брадикардії може вказувати на ураження заднь-базальних відділів серця у результаті ішемії міокарда. Чутливим показником холінергічно-адренергічних взаємовідносин є ВПР: зменшення його вказує на зрушення автономного балансу в бік парасимпатичної регуляції, збільшення – у бік симпатичної. Переважання змін ВПР над змінами ПАПР – доказ на користь твердження, що ваготонія у самців при пренатальному стресі формується за рахунок підсилення парасимпатичних впливів, а не обмеження симпатичних.

Через 2 години від початку АКМ ураження серця збільшилася Мо (на 23,54 %, $p<0,001$), зменшилася ЧСС (на 18,56 %, $p<0,001$), ВПР (на 32,17 %, $p<0,02$) і ПАПР (на 24,63 %, $p<0,05$). Відмічено посилення пошкодження, оскільки з попереднім терміном дослідження

зросла Мо (на 13,04 %, $p<0,001$), стала меншою ЧСС (на 11,37 %, $p<0,001$).

Через 1 добу після введення адреналіну і кальцію дані не відрізнялися від контрольних, а порівняно з попереднім терміном була меншою Мо (на 15,85 %, $p<0,001$), більшою ЧСС (на 18,65 %, $p<0,001$), ІН (на 57,16 %, $p<0,01$) і ПАПР (на 38,95 %, $p<0,001$). Тобто у цей термін відмічено відновлення процесів регуляції. Очевидно, що в серці в цей термін немає значного некрозоутворення, а ішемія зумовлена утворенням тромбів у результаті активації коагуляційного гемостазу. У цей час відбувається активація системи фібринолізу і розсмоктування коронарних тромбів.

Через 3 доби з початку розвитку АКМ була вищою Мо (на 17,90 %, $p<0,001$), Вар (на 45,00 %, $p<0,01$), меншою АМо (на 27,76 %, $p<0,01$), ЧСС (на 14,81 %, $p<0,001$), ІН (на 55,69 %, $p<0,001$), ІВР (на 49,21 %, $p<0,01$), ВПР (на 39,39 %, $p<0,001$), ПАПР (на 37,78 %, $p<0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження була вищою Мо (на 13,41 %, $p<0,001$), Вар (на 48,72 %, $p<0,002$), меншою АМо (на 34,09 %, $p<0,001$), ЧСС (на 11,83 %, $p<0,001$), ІН (на 56,31 %, $p<0,001$), ІВР (на 51,57 %, $p<0,001$), ВПР (на 37,34 %, $p<0,001$), ПАПР (на 40,58 %, $p<0,001$).

Таблиця 1

Зміни показників кардіоінтервалографії у тварин при розвитку некротично-проліферативних процесів та їх корекції, $n=10$, $M\pm m$

Група	n	Показник			
		Мода, с	Амплітуда моди, %	Варіаційний розмах, $\times 10^{-2}$, с	ЧСС, хв^{-1}
Контроль	10	0,116 $\pm$ 0,001	45,97 $\pm$ 3,84	0,400 $\pm$ 0,033	515,20 $\pm$ 4,75
1 год АКМ	10	0,127 $\pm$ 0,002*	46,15 $\pm$ 2,09	0,510 $\pm$ 0,028*	473,40 $\pm$ 8,95*
2 год АКМ	9	0,144 $\pm$ 0,004*.,#	42,57 $\pm$ 3,41	0,589 $\pm$ 0,122	419,56 $\pm$ 11,06*.,#
24 год АКМ	10	0,121 $\pm$ 0,002#	50,39 $\pm$ 1,46	0,390 $\pm$ 0,023	497,80 $\pm$ 10,86#
3 доби АКМ	10	0,137 $\pm$ 0,004*.,#	33,21 $\pm$ 2,69*.,#	0,580 $\pm$ 0,051*.,#	438,90 $\pm$ 11,46*.,#
7 діб АКМ	10	0,128 $\pm$ 0,003*	43,11 $\pm$ 1,50#	0,480 $\pm$ 0,044	468,60 $\pm$ 11,07*
14 діб АКМ	10	0,139 $\pm$ 0,004*	34,87 $\pm$ 2,32*.,#	0,570 $\pm$ 0,040*	433,10 $\pm$ 12,33*
21 доба АКМ	10	0,132 $\pm$ 0,002*	30,57 $\pm$ 1,97*	0,710 $\pm$ 0,038*.,#	453,00 $\pm$ 6,54*
28 діб АКМ	10	0,146 $\pm$ 0,006*.,#	29,00 $\pm$ 2,78*	0,770 $\pm$ 0,077*	415,00 $\pm$ 16,17*
Кверцетин	10	0,165 $\pm$ 0,009*	20,43 $\pm$ 1,64*	1,340 $\pm$ 0,064*	371,10 $\pm$ 20,06*
7 діб АКМ + Кв	10	0,128 $\pm$ 0,001***	46,69 $\pm$ 4,06**	0,390 $\pm$ 0,071**	468,20 $\pm$ 5,15***
14 діб АКМ + Кв	10	0,139 $\pm$ 0,002***,#	35,60 $\pm$ 1,77*.,#	0,520 $\pm$ 0,029***	431,30 $\pm$ 5,40***,#
21 доба АКМ + Кв	10	0,127 $\pm$ 0,002***,#	35,31 $\pm$ 2,88**	0,450 $\pm$ 0,034***,&	474,00 $\pm$ 7,80***,#
28 діб АКМ + Кв	9	0,129 $\pm$ 0,008***	36,11 $\pm$ 3,65**	0,500 $\pm$ 0,047***,&	465,00 $\pm$ 7,93***,&

Примітки: 1. * – показники достовірні, порівняно з контролем; 2. ** – показники достовірні, порівняно з кверцетином; 3. # – показники достовірні, порівняно з попереднім терміном дослідження; 4. & – показники достовірні, порівняно з результатами без корекції.

Таблиця 2

Зміни показників кардіоінтервалографії у тварин при розвитку некротично-проліферативних процесів та їх корекції, $n=10$, $M\pm m$

Група	Показник			
	Індекс напруження, $\times 10^3$, ум.од.	Індекс вегетативної рівноваги, $\times 10^3$, ум.од.	Вегетативний показник ритму, $\times 10^3$, ум.од.	Показник адекватності процесів регуляції, ум.од.
Контроль	54,58 $\pm$ 7,55	12,73 $\pm$ 1,80	2,27 $\pm$ 0,16	0,396 $\pm$ 0,032
1 год АКМ	35,97 $\pm$ 2,22*	9,31 $\pm$ 0,69	1,59 $\pm$ 0,09*	0,363 $\pm$ 0,014
2 год АКМ	35,21 $\pm$ 6,66	10,04 $\pm$ 1,85	1,54 $\pm$ 0,24*	0,298 $\pm$ 0,027*
24 год АКМ	55,35 $\pm$ 3,86#	13,35 $\pm$ 0,96	2,20 $\pm$ 0,14#	0,415 $\pm$ 0,014#
3 доби АКМ	24,18 $\pm$ 4,15*.,#	6,47 $\pm$ 1,06*.,#	1,38 $\pm$ 0,15*.,#	0,246 $\pm$ 0,025*.,#
7 діб АКМ	38,05 $\pm$ 4,00#	9,68 $\pm$ 0,97	1,75 $\pm$ 0,15*	0,338 $\pm$ 0,016#
14 діб АКМ	23,18 $\pm$ 2,44*.,#	6,55 $\pm$ 0,82*	1,31 $\pm$ 0,07*.,#	0,249 $\pm$ 0,012*.,#
21 доба АКМ	16,30 $\pm$ 1,47*.,#	3,90 $\pm$ 0,48*.,#	1,05 $\pm$ 0,04*.,#	0,229 $\pm$ 0,014*
28 діб АКМ	16,41 $\pm$ 3,98*	4,54 $\pm$ 0,99*	1,02 $\pm$ 0,15*	0,203 $\pm$ 0,024*
Кверцетин	5,15 $\pm$ 0,87*	1,59 $\pm$ 0,20*	0,48 $\pm$ 0,04*	0,129 $\pm$ 0,016*
7 діб АКМ + Кв	64,98 $\pm$ 12,78**	16,48 $\pm$ 3,18**	2,54 $\pm$ 0,37**	0,365 $\pm$ 0,034**
14 діб АКМ + Кв	25,84 $\pm$ 2,48***,#	6,35 $\pm$ 0,86***,#	1,43 $\pm$ 0,10***,#	0,257 $\pm$ 0,015***,#
21 доба АКМ + Кв	34,47 $\pm$ 5,39***,&	8,76 $\pm$ 1,42***,&	1,85 $\pm$ 0,14***,&	0,278 $\pm$ 0,022***
28 діб АКМ + Кв	31,74 $\pm$ 5,34**	8,23 $\pm$ 1,41**	1,67 $\pm$ 0,15***,&	0,278 $\pm$ 0,027***

Примітки: 1. * – показники достовірні, порівняно з контролем; 2. ** – показники достовірні, порівняно з кверцетином; 3. # – показники достовірні, порівняно з попереднім терміном дослідження; 4. & – показники достовірні, порівняно з результатами без корекції.

У цей термін зростає вплив парасимпатичної ланки автономної нервової системи на діяльність серця, а також зменшується симпатичної (на що вказує збільшення Мо і зменшення АМо). Можливо, це також є компенсаторним механізмом, направленим на зменшене тромбоутворення.

Через 7 діб з початку розвитку АКМ була вищою Мо (на 10,5 %, $p<0,001$), меншою ЧСС (на 9,04 %, $p<0,001$), ВПР (на 22,83 %, $p<0,05$). Порівняно з попереднім терміном дослідження була вищою АМо (на 29,81 %, $p<0,002$), ІН (на 57,37 %, $p<0,05$) і ПАПР (на 37,01 %, $p<0,01$). Знову відмічено покращення регуляторних механізмів: відбулася нормалізація парасимпатичної та симпатичної ланок АНС з відновленням останньої.

Через 14 діб з моменту введення адреналіну і кальцію була вищою Мо (на 19,97 %, $p<0,001$), Вар (на 42,50 %, $p<0,001$), меншою АМо (на 24,15 %, $p<0,05$), ЧСС (на 15,94 %, $p<0,001$), ІН (на 57,53 %, $p<0,001$), ІВР (на 48,57 %, $p<0,01$), ВПР (на 42,5 %, $p<0,001$), ПАПР (на 37,2 %, $p<0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження була меншою АМо (на 19,11 %, $p<0,01$), ІН (на 39,08 %, $p<0,001$), ВПР (на 25,48 %, $p<0,01$), ПАПР (на 26,33 %, $p<0,001$).

Через 21 добу з початку розвитку АКМ була вищою Мо (на 14,03 %, $p<0,001$), Вар (на 77,5 %, $p<0,001$), меншою АМо (на 33,5 %, $p<0,001$), ЧСС (на 12,07 %, $p<0,001$), ІН (на 70,13 %, $p<0,001$), ІВР (на 69,37 %, $p<0,001$), ВПР (на 53,74 %, $p<0,001$), ПАПР (на 42,07 %, $p<0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження була вищою Вар (на 24,56 %, $p<0,02$), меншим ІН (на 29,68 %, $p<0,05$), ІВР (на 40,45 %, $p<0,01$), ВПР (на 19,56 %, $p<0,01$).

Через 28 діб з часу розвитку АКМ була вищою Мо (на 25,82 %, $p<0,001$), Вар (на 92,5 %, $p<0,001$), меншою АМо (на 36,91 %, $p<0,001$), ЧСС (на 19,45 %, $p<0,001$), ІН (на 69,94 %, $p<0,001$), ІВР (на 64,35 %, $p<0,001$), ВПР (на 54,92 %, $p<0,001$), ПАПР (на 48,66 %, $p<0,001$). Жоден із результатів не відрізнявся від попереднього терміну дослідження.

Через 14, 21 і 28 діб відмічено погіршення регуляції зі сторони АНС, значне зрушення автономної регуляції в бік парасимпатичної, що може бути предиктором розвитку фатальних аритмій, раптової зупинки серця.

Семиразове уведення кверцетину спричинило зростання Мо (на 42,43 %, $p<0,001$), Вар (у 3,35 рази, $p<0,001$), зниження АМо (на 55,56 %, $p<0,001$), ЧСС (на 27,97 %, $p<0,001$), ІН (на 90,57 %, $p<0,001$), ІВР (на 87,47 %, $p<0,001$), ВПР (на 78,94 %, $p<0,001$), ПАПР (на 67,32 %, $p<0,001$). Така значна парасимпатикотонія з одного боку може бут небезпечним предиктором раптової зупинки серця, з другого боку, враховуючи загальний стан тварин, вказує на позитивний ефект від введення препарату. Можливо, відбувається зміни в організмі щурів за рахунок антиоксидантної дії.

Розвиток некротично-проліферативних процесів при адреналіново-кальцієвій моделі кардіосклерозу при корекції патологічного процесу кверцетином призвів до наступного. Через 7 діб показники груп, яким не проводили і яким проводили корекцію, достовірно не відрізнялися. Порівняно з контролем у тварин була вищою Мо (на 10,41 %, $p<0,001$), меншою ЧСС (на 9,12 %, $p<0,001$).

Через 14 діб показники груп, яким не проводили і яким проводили корекцію, також достовірно не відрізнялися. Через 14 діб порівняно з контролем була більшою Мо (на 19,79 %, $p<0,001$), Вар (на 30,0 %, $p<0,01$), меншою АМо (на 22,56 %, $p<0,05$), ЧСС (на 16,28 %, $p<0,001$), ІН (на 52,66 %, $p<0,001$), ІВР (на 50,1 %, $p<0,002$), ВПР (на 37,07 %, $p<0,001$), ПАПР (на 35,15 %, $p<0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження була вищою Мо (на 8,5 %, $p<0,001$), меншою АМо (на

23,75 %, $p<0,05$), ЧСС (на 7,88 %, $p<0,001$), ІН (на 60,23 %, $p<0,01$), ІВР (на 61,46 %, $p<0,01$), ВПР (на 43,58 %, $p<0,01$), ПАПР (на 29,72 %, $p<0,01$).

У групі 21 доба АКМ + Кв порівняно з 21 доба АКМ був меншим Вар (на 36,62 %, $p<0,001$), більшим ІН (у 2,11 раза, $p<0,002$), ІВР (у 2,25 раза, $p<0,002$), ВПР (на 76,13 %, $p<0,001$). Порівняно з контролем була більшою Мо (на 9,12 %, $p<0,001$), меншою ЧСС (на 8,0 %, $p<0,001$), ПАПР (на 29,72 %, $p<0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження була меншою Мо (на 8,91 %, $p<0,001$), більшою ЧСС (на 9,9 %, $p<0,001$).

У групі 28 доба АКМ + Кв порівняно з тою, де не проводили корекцію була меншою Вар (на 35,06 %, $p<0,02$), більшою ЧСС (на 12,05 %, $p<0,05$), ВПР (на 62,52 %, $p<0,01$). Порівняно з контролем була більшою Мо (на 10,92 %, $p<0,001$), меншою ЧСС (на 9,74 %, $p<0,001$), ВПР (на 26,74 %, $p<0,05$), ПАПР (на 29,69 %, $p<0,05$). Порівняно з попереднім терміном дослідження показники не відрізнялися.

Порівняно із групою тварин, яким вводили кверцетин у всі терміни дослідження, були меншими Мо, Вар, більшими АМо, ЧСС, ІН, ІВР, ВПР, ПАПР.

Корекція патологічного процесу кверцетином через 7 і 14 днів практично не вплинула на його перебіг, а через 21 і 28 діб відмічено покращення з боку регуляції АНС: не дивлячись на ослаблення симпатичної регуляції починає нормалізуватися і парасимпатична, напруження регуляторних механізмів. ІВР, ВПР вказують на відновлення балансу між симпатичним і парасимпатичним відділом АНС. Можливо, розвинулася компенсаторна гіпертрофія серцевого м'яза з розростанням симпатичних волокон і нормалізацією виділення норадреналіну, що вказує на сприятливий прогноз перебігу патологічного процесу у тварин, які отримували кверцетин.

Таким чином, у експерименті доведено твердження про те, що у тварин виникає інфаркт міокарда, пов'язаний із ураженням задньо-базальних відділів серця. Це, можливо, спричинене підвищенням тромбоутворення у різні терміни розвитку патологічного процесу. Проявляється це вже через 1 годину після введення препаратів брадикардією. Через 2 години процес поглиблюється. Через 24 години патологічний процес ніби зникає. Через 3 доби знов настає погіршення. Через 7 діб – покращення. Через 14 діб і до кінця експерименту – погіршення.

Кверцетин має протекторний вплив, що є достовірно підтверджено через 21 і 28 діб після введення препаратів.

Висновки: 1. Адреналіново-кальцієве ураження серця щурів призводить до розвитку заднього інфаркту міокарда, що підтверджується зростанням тону парасимпатичного відділу автономної нервової системи, зменшенням – симпатичного через 1 годину після введення препаратів.

2. Через 24 години і 7 діб настають періоди нестійкого відновлення патологічного процесу.

3. Кверцетин має протекторний вплив, що достовірно виражено через 21 і 28 діб з моменту введення адреналіну і кальцію.

References:

1. Sheremeta L.M. Protyvyrazkova diia liposomalnoho kvartsetynu pry subkhronichnii vyraztsi shlunka v eksperymenty / L.M. Sheremeta // Visnyk SumDU. Seriya «Medytsyna». – 2008. – № 1. – S. 43-47.
2. Hashmi S. Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison / Hashmi S., Al-Salam S. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8 (8). – P. 8786-896.
3. Moffat J.A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates / J.A.

Moffat, P.W. Armstrong, G.S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – Vol. 60, № 10. – P. 1261-1266.

4. Monocytes/macrophages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction / Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D. [et al.] // FASEB J. – 2013. – Vol. 27(3). – P. 871-881.

5. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart / Weber K.T., Sun Y., Bhattacharya S.K. [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2013. – Vol. 10 (1). P. 15-26.

6. Segura A.M. Fibrosis and heart failure / Segura A.M., Frazier O.H., Buja L.M. // Heart Fail. Rev. – 2014. – Vol. 19 (2). – P. 173-185.

7. TWEAK/Fn14 axis is a positive regulator of cardiac hypertrophy / Novoyatleva T., Janssen W., Wietelmann A. [et al.] // Cytokine. – 2013. – Vol. 64 (1). – P. 43-45.

УДК 612.171.1-02:616.12-09:577.175.532+546.41]-085.356:547.972.35-092.9

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ ПРИ АДРЕНАЛИНОВО-КАЛЬЦИЕВОЙ МОДЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У ЖИВОТНЫХ И ПРИМЕНЕНИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ КВЕРЦЕТИНА

Мусиенко А.М.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины, кафедра патологической физиологии, г. Тернополь, Украина, ORCID ID: 0000-0001-6513-6951, e-mail: musienkoandoc@gmail.com

Резюме. Сердечная недостаточность является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Одной из причин ее развития является инфаркт миокарда – динамический процесс, сопровождающийся переходом обратимых изменений к необратимому ишемическому повреждению, завершающийся заменой омертвевшей части миокарда фиброзным рубцом.

Цель – определить изменения показателей кардиоинтервалограмм у крыс-самцов с адреналиновой-кальциевой моделью поражения миокарда (АКМ) и провести коррекцию патологического процесса кверцетином (Кв).

Опыты выполнены на 143 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 5-6 месяцев. Животных разделили на 14 групп: контроль, 1 ч, 2 ч, 24 ч, 3 суток, 7 дней, 14 дней, 21 день, 28 дней АКМ, Кв, 7 дней АКМ + Кв, 14 дней АКМ + Кв, 21 день АКМ + Кв, 28 суток АКМ + Кв. АКМ вызывали введением адреналина и глюконата кальция. Для коррекции использовали кверцетин. Животным всех групп провели кардиоинтервалометрию.

Выводы. Адреналиново-кальциевое поражения сердца крыс приводит к развитию заднего инфаркта

миокарда, что подтверждается ростом тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, уменьшением симпатического через 1 час после введения препаратов. Кверцетин обладает протекторным влиянием, что достоверно выражено через 21 и 28 суток.

Ключевые слова: математический анализ сердечного ритма, крысы, адреналиново-кальциевое поражение сердца, кверцетин.

UDC 612.171.1-02:616.12-09:577.175.532+546.41]-085.356:547.972.35-092.9

CHANGES OF CARDIOINTERVALOGRAPHY INDICES IN ADRENALINO-CALCIUM MODEL OF RATS HEART INJURY AND USING QUERCETIN FOR CORRECTION

A.M. Musienko

Ternopil State Medical University named after I. Gorbachevsky Ministry of Health of Ukraine, Department of Pathological Physiology, Ternopil, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6513-6951, e-mail: musienkoandoc@gmail.com

Abstract. Cardiac insufficiency is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. One of the reasons for its development is a myocardial infarction, which is a dynamic process, accompanied by the transition of reversible changes to irreversible ischemic damage, completing the replacement of the dead part of the myocardium with a fibrous scar.

The aim is to determine the changes in cardiointervalogram indices in male rats with adrenalin-calcium myocardial injury (ACM) and to correct the pathological process by quercetin (Q).

Experiments were performed on 143 male rats of the Wistar line at the age of 5-6 months. The animal is divided into 14 groups: control, 1 hour, 2 hours, 24 hours, 3 days, 7 days, 14 days, 21 days, 28 days ACM, Q, 7 days AKM + Q, 14 days AKM + Q, 21 days AKM + Q, 28 days AKM + Q. ACM caused the injection of adrenaline and calcium gluconate. Quercetin was used for correction. Animals of all groups were analyze cardiointervalometry.

Conclusions. Adrenal-calcium heart injury in rats leads to the development of posterior myocardial infarction, which is confirmed by an increase in the tone of the parasympathetic part of autonomic nervous system, and a decrease in the sympathetic one after 1 hour of the injection the medications. Quercetin has a protective effect, which is reliably expressed in 21 and 28 days.

Keywords: mathematical analysis of cardiac rhythm, rat, adrenalin-calcium lesion of the heart.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2018 р

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИНИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З ІНТРАЛЮМІНАЛЬНИМИ ВКЛЮЧЕННЯМИ

Піддубний А.М., Москаленко Р.А., Романюк А.М.

Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії, м. Суми, Україна,

ORCID ID: 0000-0002-6508-0131, ORCID ID: 0000-0002-2342-0337, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382

e-mail: a.piddubny@med.sumdu.edu.ua

Дослідження виконане в рамках науково-дослідних тем кафедри патологічної анатомії СумДУ №0117U003937 «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену» та №0116U006815 «Дослідження змін у кістках при переломах за умов використання наноматеріалів для метал-остеосинтезу з урахуванням функції м'язового апарату».

Резюме. Рак передміхурової залози (РПЗ) займає друге місце у структурі онкологічної захворюваності та є найбільш поширеною онкологічною патологією в розвинутих країнах серед чоловічого населення.

Метою роботи є встановлення імуногістохімічного статусу РПЗ з наявністю та відсутністю інтралюмінальних включень.

Матеріали і методи. Було досліджено 30 зразків тканини РПЗ з інтралюмінальними включеннями (І група) та 30 зразків тканини РПЗ контрольної групи (ІІ група). Було проведене імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів андрогенів (AR), білка p53, білків теплового шоку HSP 70 та HSP 90, матричного металопротеїнази 1 (MMP1), судинного фактору росту ендотелію (VEGF) у тканині РПЗ обох груп. Статистичний аналіз отриманих результатів передбачав використання критеріїв Шапіро-Уїлка, Манна-Уїтні та t-критерію Стюдента. Результати вважали статистично достовірними при ступені вірогідності більше 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Для зразків тканини І групи були характерні процеси кістозної трансформації залоз, розвитку запальної інфільтрації та склерозу, явища застою секрету в залозах. Механічне ушкодження пухлинних клітин та оточуючих тканин призводило до їх деформації, десквамації епітелію та мікророзривів сполучнотканинних структур, що призводило до прогресування хронічного запалення.

Різниця між результатами імуногістохімічного дослідження експресії AR, p53, HSP 70 та MMP1 у групах зразків РПЗ з наявністю та відсутністю інтралюмінальних включень не була виявлена ($p > 0,05$).

Були ідентифіковані HSP 70- та HSP 90-позитивні залишки білків у структурі сирого амулацеа, що може свідчити про їх участь у процесах формування цих патологічних інтралюмінальних включень.

Ключові слова: рак передміхурової залози, інтралюмінальні включення, простатоліти, сирого амулацеа, біомінералізація.

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) займає друге місце у структурі онкологічної захворюваності та є найбільш поширеною онкологічною патологією в розви-

нутих країнах серед чоловічого населення [1]. У США середній рівень захворюваності на РПЗ впродовж 2010-2014 років склав 118,2 випадків на 100,000 населення [2]. РПЗ має поліетіологічний характер виникнення: окрім віку, генетичної схильності та расової приналежності, до причин його виникнення відносять наявність патологічних включень в просвіті залоз ПЗ [3, 4].

Обґрунтування дослідження. Інтралюмінальні включення залоз в основному представлені простатолітами та сирого амулацеа, асоційовані з фізичною травмою, яка ініціює і підтримує хронічне запалення у тканині передміхурової залози (ПЗ) [4, 5]. Незважаючи на те, що зазначені структури часто виявляються під час обстеження пацієнтів, досі не встановлено весь спектр чинників, які можуть викликати розвиток цих патологічних утворень та опосередковано через хронічне запалення призводити до розвитку РПЗ [6, 7]. У зв'язку з цим актуальним є з'ясування особливостей рецепторного статусу та імуногістохімічного (ІГХ) статусу пухлинних клітин РПЗ з наявністю інтралюмінальних включень, так як у наукових роботах це питання висвітлене недостатньо. У цій роботі досліджувалися особливості впливу патологічних включень на ІГХ профіль пухлинних клітин РПЗ.

Метою роботи є встановлення ІГХ статусу раку передміхурової залози з наявністю та відсутністю інтралюмінальних включень.

Матеріали та методи. Зразки пухлин тканини РПЗ.

Дослідження проводилося на біопсійному матеріалі, отриманому під час проведених операцій на базі Сумської обласної клінічної лікарні та Сумської міської клінічної лікарні №1. Для дослідження були відібрані зразки тканин РПЗ з наявністю інтралюмінальних включень (простатоліти, сирого амулацеа). Всього було вивчено 30 зразків РПЗ з включеннями та 30 зразків РПЗ без них (контрольна група).

Протокол комісії етики. Проведене дослідження було схвалене етичним комітетом Медичного інституту Сумського державного університету (протокол №3/6 від 07.06.2016 р.).

Гістологічний та гістохімічний методи. Для гістологічного дослідження біологічний матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального буферного формаліну впродовж 24 годин. У подальшому матеріал зневоднювали і просочували парафіном в апараті карусельного типу «АТМ-4М» (Україна). На ротаційному мікротомі Shandon Finnesse 325 (Thermo Scientific) виконували парафінові серійні зрізи товщиною 4×10^{-6} м. Депарафінізовані зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином.

ІГХ дослідження тканини РПЗ. Серійні зрізи товщиною 4×10^{-6} м, виготовлені з підготовлених гістологічних парафінових блоків, наносили на адгезивні скельця SuperFrost (Thermo Scientific) і висушували за температури 37°C упродовж 18 годин. Депарафінізовані зрізи підлягали демаскуванню антигенів термічним методом шляхом нагрівання зрізів у цитратному буфері (pH 6,0) за температури $95\text{--}98^{\circ}\text{C}$. Для візуалізації результатів ІГХ дослідження застосовували систему детекції “UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer” (Thermo Scientific), що передбачала блокування ендогенної пероксидазної активності 3% гідрогену пероксидом, блокування неспецифічного фонового фарбування з використанням «Ultra V Block», посилення реакції «Primary Antibody Amplifier Quanto». Як хромоген використовувався діамінобензидин (DAB). У дослідженнях використана така панель антитіл («Thermo Scientific», США): рецептори до андрогенів (AR), проапоптотичний білок p53 (p53), матриксна метало-протеїназа 1 (MMP1), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), білок теплового шоку 86 кДа (HSP90), білок теплового шоку 70 кДа (HSP70) (табл. 1).

Таблиця 1

Панель антитіл для ІГХ дослідження

Анти-тіло	Імунізована тварина	Клон	Розведення	Патерні експресії
AR	Кролик	Поліклон	1:200	Ядро
p53	Миша	SP5	1:100	Ядро
MMP1	Кролик	Поліклон	1:50	Цитоплазма
VEGF	Кролик	Поліклон	1:200	Цитоплазма та мембрана
Hsp 90	Кролик	Поліклон	1:100	Ядро та цитоплазма
Hsp 70	Кролик	Поліклон	1:100	Ядро та цитоплазма

Проведення морфометричних досліджень складових елементів мікропрепаратів проводили за допомогою морфометричної програми «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» (Україна) та програми “Zen 2.0” (Німеччина). У середовищі зазначених програм за допомогою морфометричних інструментів виділяли круглі поля зору діаметром 1 000 мкм, всередині яких підраховувалася кількість імунопозитивно забарвлених клітин. Отримання та зберігання знімків препаратів проводили за допомогою цифрової системи виведення зображення «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394» (Україна) та «ZEN» для мікроскопів «Carl Zeiss» (Німеччина).

Для контролю якості ІГХ дослідження проводили активний (використання тканини з попередньо встановленою позитивною та негативною реакцією) та пасивний контроль отриманих результатів.

Статистичний аналіз. Отримані дані перевіряли на нормальний розподіл за критерієм Шапіро-Уїлка. У разі ненормального розподілу використовували непараметричний метод – тест Мана-Уїтні. У випадку правильного розподілу дані порівнювалися за допомогою пара-

метричного t-критерію Стьюдента для визначення достовірності різниці. Результати вважали статистично достовірними при ступені вірогідності більше 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Макроскопічна характеристика пухлинної тканини.

Макроскопічно ПЗ пацієнтів обох груп мали розмір від 2,5 до 7,5 см в діаметрі, з нерівною бугристою поверхнею, щільною консистенцією. На розрізі тканина ПЗ мала світло-сіруватий колір (внаслідок фіксації формаліном), часточкову структуру, з прошарками тканини білого кольору. Мали місце поодинокі крововиливи та кістозно розширені залози, з яких виділявся вміст білуватого кольору.

Пухлини ПЗ мали вигляд відокремлених вузлів (без чітких меж росту), сірувато-жовтуватого кольору. Пухлинна тканина мала ознаки крововиливів, ділянки міксоматозу. У деяких випадках з пухлини виділялася мутна рідина жовтуватого кольору. Для зразків РПЗ I групи була характерна переважно кістозна трансформація тканини, наявність поодиноких чи згрупованих включень білуватого, сіруватого та жовтаво-бурнатного кольору.

Гістологічна будова пухлинної тканини. Під час гістологічного дослідження РПЗ I групи пухлинна тканина була представлена атіповими залозистими комплексами без чітких меж росту, які формували локальні криброзні чи тубулярні структури. Деякі пухлини були представлені мономорфними дрібними клітинами, що поширювалися без утворення диференційованих структур.

Пухлинні клітини мали підвищене ядерно-цитоплазматичне співвідношення та виразний поліморфізм. В ядрі більшості клітин візуалізувалося одне чітко окреслене ядро, визначалася гіпохромність нуклеарного вмісту.

Стромальний компонент пухлин був представлений сполучною тканиною з явищами набряку, крововиливами та ознаками дифузної та вогнищевої запальної інфільтрації. Цей інфільтрат був представлений поліморфноядерними нейтрофілами, лімфоцитами, гістіоцитами.

У просвіті залоз зразків РПЗ I групи виявлялися включення шаруватої будови розмірами від 50 до 500 мкм, округлої, здебільшого овальної форми. Колір включень варіював від світло-жовтуватого та темно-коричневого. Частина з них руйнувалися при виготовленні гістологічних препаратів. Інші включення майже повністю виповнювали та повторювали просвіт залоз, мали більш прозору шарувату структуру.

У стромі навколо залоз з внутрішньолюмінальними включеннями виявлялася змішано-клітинна запальна інфільтрація зі значною кількістю поліморфноядерних нейтрофілів, лімфоцитів та гістіоцитів, крововиливи, повнокрів'я судин, явища набряку. Для залоз з включеннями у просвіті була характерна їх деформація, масивна десквація, ушкодження та/або атрофія епітелію. У перигляндкулярній зоні залоз простати з простатолітами, сограга amylacea був характерний більш інтенсивний розвиток сполучної тканини, наявні запальні клітини з формуванням інфільтратів.

ІГХ характеристика пухлинної тканини. Під час ІГХ експресії AR у зразках обох груп була виявлена інтенсивна ядерна реакція у збережених залозистих клітинах, поодиноких стромальних та переважній більшості пухлинних клітин ($378,85 \pm 22,42$ проти $421,02 \pm 32,82$ клітин, I і II груп відповідно). У зразках пухлинної тканини I групи спостерігалася вогнищева змішаноклітинна запальна інфільтрація, котра в більшості випадків була асоційована з наявністю інтра-люмінальних включень (рис. 1B).

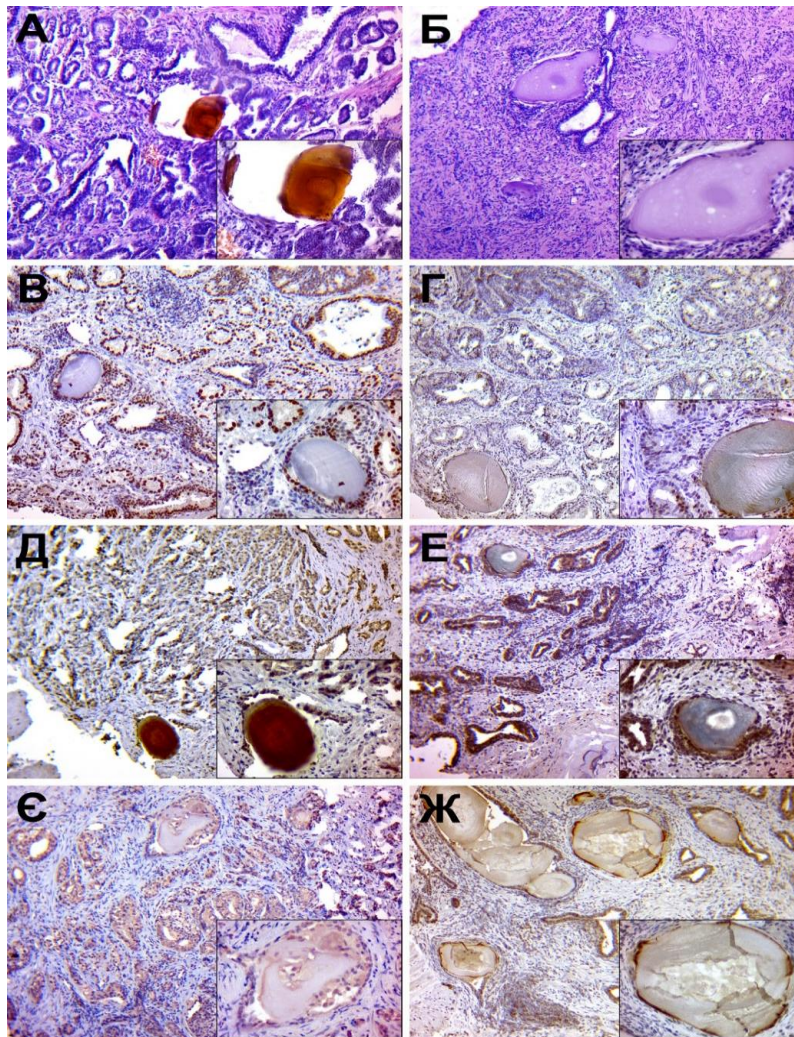


Рис. 1. Патогістологічне дослідження тканини РПЗ групи I. А-Б – тканина РПЗ з інтралюмінальними включеннями (простатоліт та *corpora amylacea* відповідно); В – ІГХ дослідження експресії АР; Г – ІГХ визначення експресії білка р53; Д – імуноореактивність тканини РПЗ з антитілами проти Hsp70; Е – імуноморфологічне дослідження експресії білка Hsp90; Є – ІГХ визначення експресії VEGF; Ж – ІГХ визначення експресії MMP1 в тканині РПЗ. Для ІГХ дослідження в якості хромогена використаний діамінобензидин з дофарбуванням ядер гематоксилином Майєра. Збільшення основного зображення складає $\times 100$, у вставках – $\times 400$

Цікавим є той факт, що саме клітини, які знаходилися в тісному контакті з інтралюмінальними включеннями, демонстрували зниження рівня експресії АР. У зразках РПЗ II групи рівень реакції з АР пухлинними клітинами статистично не відрізнявся (рис. 2А).

У зразках РПЗ обох груп був ідентифікований низький рівень проапоптотичного білка р53 (рис 1Г, 2Б). Він мав ядерний патерн експресії, помірну інтенсивність фарбування та дифузну локалізацію. Однак у зразках I групи простежувалося ІГХ забарвлення, що було більш тісно локалізоване до наявних інтралюмінальних включень та вираженої запальної інфільтрації. Різниця в рівнях детекції р53 між зразками I та II групи ($39,89 \pm 2,31$ проти $36,48 \pm 2,46$ відповідно) не мали статистично достовірної різниці.

Білок Hsp 70 у пухлинній тканині зразків обох груп виявлявся у вигляді дифузної ядерно-цитоплазматичної експресії з переважною локалізацією в ядрі (рис 1Д, 2В). Достовірної різниці між результатами I та II груп не було виявлено ($267,73 \pm 18,32$ проти $312,06 \pm 13,39$ клітин відповідно). У зразках РПЗ I групи експресія Hsp70 була асоційована з запальною інфільтрацією та наявністю інтралюмінальних включень. Високий рівень експресії Hsp70 також був ідентифікований у

базальних клітинах незмінених залоз, значній кількості клітин запального інфільтрату, між шарами *corpora amylacea* та в поодиноких стромальних клітинах (рис 1Д).

При порівнянні експресії Hsp 90 у пухлинній тканині була виявлена достовірно більш висока експресія цього протеїну в РПЗ II групи ($434,14 \pm 21,63$ проти $342,06 \pm 19,19$ клітин в полі зору відповідно). Позитивна ІГХ реакція на Hsp 90 відмічалася у зразках обох груп у вигляді дифузного ядерно-цитоплазматичного забарвлення (рис. 1Е, 2Г). У I групі більш інтенсивний сигнал був виявлений у пухлинній тканині, що тісно прилягала до запального інфільтрату та інтралюмінальних включень (рис. 1Е). Складові запального інфільтрату (сегментоядерні нейтрофіли та гістіоцити) та поодинокі стромальні клітини також експресували Hsp 90. Цей білок був ідентифікований у структурі *corpora amylacea* РПЗ I групи між шарами амілоїдних мас, які мали негативний Hsp90-статус.

VEGF в обох групах препаратів був ідентифікований у вигляді дифузної-розміщених ДАБ-позитивних гранул, мав цитоплазматичну локалізацію експресії. Достовірно вищий рівень експресії VEGF був виявлений в клітинах РПЗ II групи ($61,05 \pm 2,92$ проти $50,81 \pm 2,38$ клітин відповідно) (рис. 2Д).

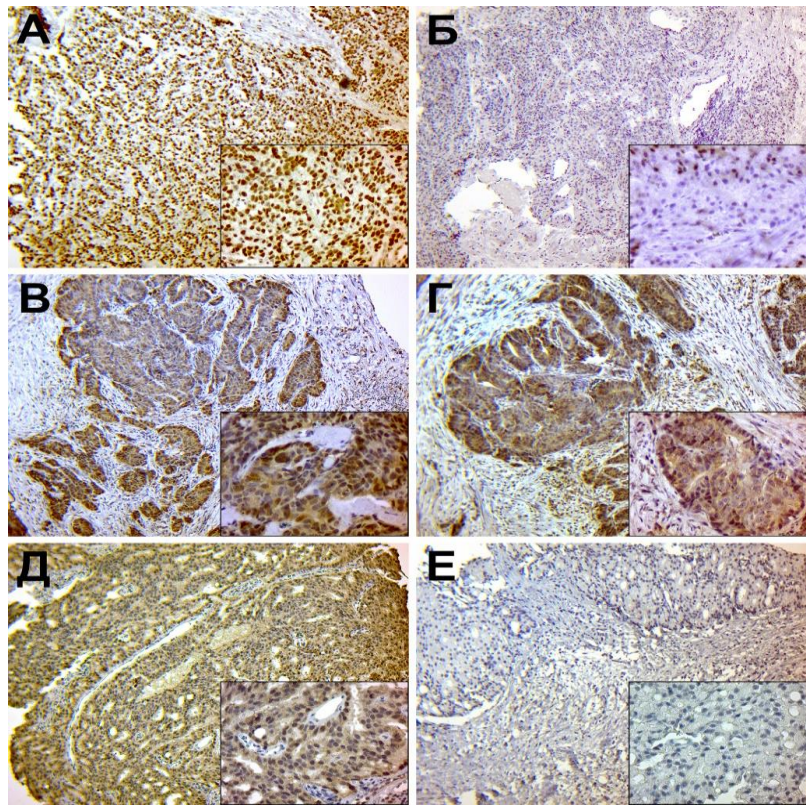


Рис. 2. Патогістологічне дослідження тканини РПЗ групи II. А – ІГХ дослідження експресії АР; Б – ІГХ визначення експресії білка р53; В – імунореактивність тканини РПЗ з антитілами проти Hsp70; Г – ІГХ дослідження експресії білка Hsp90; Д – ІГХ визначення експресії VEGF; Е – імунморфологічне визначення експресії MMP1 в тканині РПЗ. Для ІГХ дослідження в якості хромогена використаний діамінобензидин з дофарбуванням ядер гематоксилином Майєра. Збільшення основного зображення складає $\times 100$, у вставках – $\times 400$

Активність експресії VEGF була нижча у пухлинній тканині з прилягаючими інтралюмінальними включеннями (рис. 1Е). Внутрішнім позитивним контролем у цьому випадку виступали ендотеліоцити дифузно-розміщених кровоносних судин.

Експресія MMP1 мала цитоплазматичний характер у пухлинних та стромальних клітинах РПЗ обох груп. Достовірної різниці між показниками I та II груп не було виявлено ($38,21 \pm 1,6$ та $36,84 \pm 1,88$ клітин відповідно). Переважною локалізацією MMP1-позитивних клітин у тканині РПЗ I групи були пухлинні клітини, які тісно прилягали до інтралюмінальних включень та запального пухлинного мікрооточення, у тканинах РПЗ II групи експресія MMP1 проявлялася у вигляді поодинокі розташованих клітин (рис. 1Ж, 2 Е).

Обговорення результатів дослідження. Для зразків РПЗ з амілоїдними тільцями та простатолітами була характерна перебудова тканини з кістозним розширенням залоз, накопиченням та застоєм секрету у їх просвіті, формуванням перигландулярного запалення та склерозу. Окремо слід відзначити ознаки хронічного механічного ушкодження епітелію залоз у вигляді пошкодження та десквамації епітелію, мікророзривів тканини та деформації залози, що підтримує стан хронічного запалення.

ІГХ дослідження експресії AR у тканині РПЗ покликане показати функціональну активність пухлинних клітин зразків обох груп. Відомо, що андрогени відіграють критичну роль у розвитку, прогресії РПЗ через регуляцію транскрипції генів, які контролюють проліферацію, міграцію, диференціацію та апоптоз клітин цього органу [8]. Достовірної різниці між показниками експресії AR обох груп не було виявлено.

Для встановлення здатності тканини РПЗ до апоптозу було проведено дослідження рівня експресії білка р53. Для обох досліджуваних груп був характерний низький рівень реакції з анти-р53-антитілами. Результати ІГХ-дослідження не виявили достовірно чіткої різниці у рівнях експресії протеїну р53 та його залежності від наявності інтралюмінальних включень.

Протеїн VEGF збільшує судинну проникність, посилює проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, активацію протеаз (в т.ч. MMP1), пригнічує апоптоз ендотеліоцитів, стабілізує судини у нормальній та неопластичній тканині [9]. Статистично вищий рівень експресії VEGF був виявлений у зразках контрольної групи, що вказує на високий проліферативний потенціал досліджуваної пухлинної тканини. Активність експресії VEGF була нижча у пухлинній тканині з прилягаючими інтралюмінальними включеннями. Значення цього феномену потребує подальшого вивчення.

MMP1 відносяться до сімейства цинквмісних металопротеїназ, визначається як прогностично-несприятливий фактор. У пухлинній тканині MMP1 руйнує колаген, розщеплює екстрацелюлярний матрикс, що сприяє процесам інвазивного росту та метастазування злоякісних клітин [10]. Незважаючи на загальну статистичну недостовірність різниці між показниками експресії MMP1 у I та II групах, при дослідженні відмічається повторюваний патерн асоціації MMP1-позитивних пухлинних клітин з інтралюмінальними включеннями та запальним інфільтратом.

За даними деяких авторів, підвищена експресія Hsp 90 та Hsp 70 сприяє резистентності неопластичної тканини до цитостатичних хіміотерапевтичних засобів, гормональної терапії та іонізуючої радіації, сприяючи пухлинній прогресії [11].

Результати ІГХ дослідження тканини РПЗ І та ІІ груп

Маркер	І група			ІІ група			р	Статистичний критерій
	розподіл даних	Середнє значення, М	σ	розподіл даних	Середнє значення, М	σ		
AP	нр	378,85	22,42	нр	421,02	32,82	0,29	Ст'юдента
p53	нр	39,89	2,31	нр	36,48	2,46	0,31	Ст'юдента
VEGF	нр	50,81	2,38	ннр	61,05	2,92	0,012	Манна-Уїтні
HSP 90	нр	342,06	19,19	ннр	434,14	21,63	0,0008	Манна-Уїтні
HSP 70	нр	267,73	18,32	нр	312,06	13,39	0,06	Ст'юдента
MMP1	нр	38,21	1,6	нр	36,84	1,88	0,58	Ст'юдента

У нашому дослідженні було виявлено достовірно вищий рівень експресії Hsp 90 у пухлинній тканині ІІ групи ($p < 0,001$). Нижчий рівень Hsp 90 у зразках РПЗ експериментальної групи може свідчити про його участь у процесах побудови та структуризації інтралюмінальних включень. Наявність Hsp 90- та Hsp 70-позитивних клітин у незмінених залозах та їх переважно базальна локалізація може свідчити про їх участь у підтримці просторової конформації андрогенових рецепторів цих клітин [12]. Достовірної різниці у рівнях експресії Hsp 70 між контрольною та експериментальною групами виявлено не було ($p > 0,05$).

Порівняльні результати ІГХ дослідження тканини РПЗ обох груп наведено в таблиці 2.

Загалом, оцінюючи вплив інтралюмінальних включень на перебіг РПЗ, можна відмітити їх сприяння підтриманню хронічного запалення пухлини та оточуючих тканин шляхом механічного ушкодження.

Висновки. 1. Для зразків РПЗ з амілоїдними тільцями та простатолітами була характерна перебування тканини з кістозним розширенням залоз, накопиченням та застоєм секрету у їх просвіті, формуванням перигландулярного запалення та склерозу. Окремо слід відмітити ознаки хронічного механічного ушкодження епітелію залоз, яке підтримує стан хронічного запалення.

2. Рівні експресії AP, p53, HSP 70 та MMP1 пухлинними клітинами статистично не пов'язані з присутністю інтралюмінальних включень у тканині РПЗ.

3. Наявність залишків білків теплового шоку HSP 70 та HSP 90 у структурі сопрога амілазе може свідчити про їх роль у процесі формування цих інтралюмінальних включень.

References:

1. Global cancer statistics, 2012 / LA Torre, F Bray, RL Siegel [et al.] // *Cancer Journal for Clinicians*. – 2015. – №65. – P. 87–108.
2. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics / K. Cronin, A. Lake, S. Scott [et al.] // *Cancer*. – 2018, May.
3. Platz EA. Epidemiology of inflammation and prostate cancer / EA Platz., AM De Marzo // *Journal of Urology*. – 2004. – №171(2). – P. 36–40.
4. Sfanos K. Infections and inflammation in prostate cancer / K. Sfanos, W. Isaacs, A. De Marzo // *American Journal of Clinical and Experimental Urology*. – 2013. – №1(1). – P. 3–11.
5. Structural Heterogeneity of Intraluminal Content of The Prostate: A Histochemical and ultrastructural study / P. Badea, A. Petrescu, L. Moldovan [et al.] // *Microscopy and Microanalysis*. – 2015. – №21(2). – P. 368–76.
6. Prevalence of Prostatic Calcification Subtypes and Association with Prostate Cancer / M. Smolsk, R. Turo, S. Whiteside [et al.] // *Urology*. – 2015. – №85 (1). – P. 178–181.

7. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia / R. Moskalenko, A. Romanyuk, A. Piddubnyi [et al.] // *Georgian medical news*. – 2013. – №214 (1). – P. 54–61.

8. Cioni B. Androgen receptor moonlighting in the prostate cancer microenvironment / B. Cioni, W. Zwart, A. M. Bergman // *Endocrine-related cancer*. – 2018. – № 25(6). – P. 331–349.

9. Osinsky S. Tumor microphysiology / S. Osinsky, P. Vaupel // Kyiv, Naukova dumka. – 2009. – 253 pp.

10. Association between MMP1-1607 1G>2G Polymorphism and Head and Neck Cancer Risk: A Meta-Analysis / C. Zhang, X. Song, M. Zhu [et al.] // *PloS One*. – 2013. – №8(2). – P. 285–293.

11. Targeting heat shock proteins in cancer / G. Jego, A. Hazoum, R. Seigneure, C. Garrido // *Cancer Letters*. – 2013. – №332 (2). – P. 275–285.

12. Targeting heat shock proteins in metastatic castration-resistant prostate cancer / A.A. Azad, A.Zoubeydi, M.E. Gleave [et al.] // *Nature Reviews Urology*. – 2015. – №12(1). – P. 26–36.

УДК 616.65-006.6-091.8

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНТРАЛУМИНАЛЬНЫМИ ВКЛЮЧЕНИЯМИ

Поддубный А.М., Москаленко Р.А., Романюк А.Н.

Сумский государственный университет, кафедра патологической анатомии, г. Сумы, Украина
ORCID ID: 0000-0002-6508-0131, ORCID ID: 0000-0002-2342-0337, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: a.piddubny@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения и является наиболее распространенной онкологической патологией в развитых странах.

Целью работы является установление иммуногистохимического статуса РПЖ с наличием и отсутствием интралюминальных включений.

Материалы и методы. Было исследовано 30 образцов ткани РПЖ с интралюминальными включениями (І группа) и 30 образцов ткани РПЖ контрольной группы (ІІ группа). Было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов андрогенов (AR), белка p53, белков теплового шока HSP 70 и HSP 90, матричной металлопротеиназы 1 (MMP1), сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF) в ткани РПЖ

обеих групп. Статистический анализ полученных результатов предусматривал использование критериев Шапиро-Уилка, Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента. Результаты считали статистически достоверными при степени достоверности более 95% ($p < 0,05$)

Результаты исследования. Для образцов ткани I группы были характерны процессы кистозной трансформации желез, развития воспалительной инфильтрации и склероза, явления застоя секрета в железах. Механическое повреждение опухолевых клеток и окружающих тканей приводило к их деформации, десквамации эпителия и микроразрывам соединительнотканых и опухолевых структур, что способствовало прогрессированию хронического воспаления.

Разница между результатами иммуногистохимического исследования экспрессии AR, p53, HSP 70 и MMP1 в группах образцов РПЖ с наличием и отсутствием интралюминальных включений не была выявлена.

Были обнаружены HSP 70 и HSP 90-положительные остатки белков в структуре корпа амиласа, что свидетельствует об их участии в процессах формирования этих патологических интралюминальных включений.

Ключевые слова: рак предстательной железы, интралюминальные включения, простатолиты, corpora amylacea, биоминерализация.

UDC 616.65-006.6-091.8

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF PROSTATE CANCER TISSUE WITH INTRALUMINAL INCLUSIONS

A.M. Piddubnyi, R.A. Moskalenko, A.M. Romaniuk

Pathology Department of Sumy State University, Sumy, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-6508-0131, ORCID ID: 0000-0002-2342-0337, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382
e-mail: a.piddubnyi@med.sumdu.edu.ua

Abstract. Prostate cancer (PC) is the second pathology among cancers in the male population and the most common oncological disease in developed countries. PC has polyethiological reasons of occurrence: apart from age, genetic predisposition and race, its occurrence causes include

the presence of pathological inclusions in the lumen of the glands of prostate.

The aim of the work is to define the immunohistochemical status of PC with the presence and absence of intraluminal inclusions.

Materials and methods. All patients with PC with intraluminal inclusions were included into the first group (30 persons). The second group (30 persons) included patients, who had PC without signs of mineralization and corpora amylacea presence. An immunohistochemical study of expression of androgens receptors (AR), p53 protein, heat shock proteins HSP 70 and HSP 90, matrix metalloproteinase 1 (MMP1), vascular endothelial growth factor (VEGF) was performed in both groups tissue.

Data processing was carried out with the help of applied statistical methods, using Microsoft Excel 2010 with the addition AtteStat 12.0.5. The research results were checked for normal distribution by Shapiro-Wilk test. Evaluation of statistical significance of results difference between groups of samples was performed using nonparametric Mann-Whitney test and parametric t-Student test. The results were considered statistically significant at the probability of 95% ($p < 0.05$).

Research results. The first group tissue samples were characterized by glands cystic transformation, by the inflammatory infiltration and sclerosis development, the phenomenon of secretion stagnation in the glands. Mechanical damage of tumor cells and surrounding tissues led to their deformation, epithelium desquamation and microdermabrasion of connective tissue and tumor structures, resulting to the chronic inflammation progression.

The difference between the results of an immunohistochemical study of the expression of AR, p53, HSP 70 and MMP1 in PC samples of the groups with presence and absence of intraluminal inclusions was not detected ($p > 0.05$).

HSP 70- and HSP 90-positive proteins were found in the structure of corpora amylacea, which indicates their involvement in the formation of these pathological intraluminal inclusions.

In general, evaluating the influence of intraluminal inclusions on the PC course, it can be noted that they contribute to maintaining of the chronic inflammation of the tumor and surrounding tissues by mechanical damage.

Keywords: prostate cancer, immunohistochemistry, prostatitis, corpora amylacea, biomineralization.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2018 р.

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ТУПОЇ ТРАВМИ СПИННОГО МОЗКУ У РАННІЙ ПІСЛЯТРАВМАТИЧНИЙ ПЕРІОД

Раскалей Т.Я.¹, Стеченко Л.О.¹, Раскалей В.Б.², Пастухова В.А.², Щербак Л.Ф.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра гістології та ембріології, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-6737-2381, ORCID ID: 0000-0003-1227-7747, ORCID ID: 0000-0002-5240-6278, ORCID ID: 0000-0002-4091-913X, ORCID ID: 0000-0003-3905-1174, e-mail: t_darmogray@ukr.net

²Національний університет фізичного виховання та спорту України, кафедра медико-біологічних дисциплін, м. Київ, Україна

Резюме. З метою надання морфологічної характеристики адаптаційних можливостей сірої і білої речовини спинного мозку в гострий період після хребетно-спинномозкової травми був проведений експеримент на білих лабораторних щурах-самцях масою 120-140 г. Піддослідні тварини були поділені на 2 групи і підлягали нанесенню тупої травми спинного мозку після попередньої ламінектомії. Перша група тварин була виведена з експерименту на першу добу, друга – на третю добу після травмування. Проводилось морфологічне дослідження спинного мозку з використанням електронномікроскопічної техніки. Доведено, що навіть при короткочасному дозованому травмуванні спинного мозку в сірій і білій речовині виникають деструктивно-дегенеративні процеси, в які втягнуті кровоносні судини, нейрони і нейроглія. Дегенеративні зміни відбуваються надзвичайно швидко і хвилюподібно. Зміна фаз дегенеративно-відновних процесів швидше проходить у нервових волокнах, аніж у перикаріонах.

Ключові слова: спинний мозок, хребетно-спинномозкова травма, хроматоліз, нейрони, мієлінові волокна.

Вступ. Контузія спинного мозку – це стан, який є результатом його травмування. Це лише один прояв у низці змін стану травмованого спинного мозку від моменту пошкодження до відновлення структури і функції. Контузія може бути як самостійним морфофункціональним проявом легкої травми, так і початковим етапом у патогенезі стану, що є результатом важкої травми. Хребетно-спинномозкова травма – це симптомокомплекс, який є наслідком механічного пошкодження хребта та вмісту хребтового каналу (спинного мозку, оболон спинного мозку, судин, спинномозкових нервів). Хребетно-спинномозкова травма має градації на стадії перебігу і ступені тяжкості. У гострий період тяжкої хребетно-спинномозкової травми виживають близько 80 % потерпілих. Високий відсоток смертності обумовлений не лише механічним дефектом, але й порушенням нейротрофічного контролю спинного мозку над всіма органами тіла і контролюючої функції головного мозку. Пошкодження спинного мозку особливо небезпечне своїми наслідками, а саме: порушенням функцій нервової системи, як центральної, так і периферичної, дихальної та серцево-судинної [1]. Наявність спинномозкової травми, в залежності від об'єму та локалізації пошкодженої ділянки, може призвести до загибелі постраждалого, позитивної втрати функцій, зниження якості життя. Щорічно в Україні близько 2500 постраждалих отримують травми спинного мозку. 87 % з них – це особи працездатного віку, 80-85 % з них залишаються інвалідами I та II груп. [2]. Хребетно-спинномозкова травма – це найпоширеніша причина смерті людей віком від 5 до 44 років у країнах, що розвиваються. Рівень смертності серед даної групи пацієнтів дорівнює 17 %. На сьогоднішній день основними причинами виникнення хребетно-

спинномозкової травми є травмування під час військових дій на сході України, дорожньо-транспортні пригоди (близько 40 % всіх випадків) і падіння з висоти [3]. Пошкодження спинного мозку рідко може бути ізольованим. Частіше воно супроводжується супутнім травмуванням (відривом) спинномозкових корінців, спинномозкових вузлів, що додає до клінічних проявів певних особливостей. Частота пошкодження хребта залежить від анатомо-фізіологічних особливостей хребта, зв'язок і його мобільності. Пошкодження шийного відділу хребта трапляється в 5-9 % випадків, грудного – у 40-45 %. Найчастіше травмуються V, VI, VII хребці в шийному, XI і XII в грудному, I і V в поперековому відділах. Відповідно цим рівням відбувається пошкодження спинного мозку [4]. За характером травмування ушкодження спинного мозку можна поділити на тупі і гострі, і кожне з них характеризується низкою морфофункціональних проявів. Аби на ранньому післятравматичному етапі мати змогу компетентно надати допомогу хворому, слід знати і вміти співвіднести клінічні прояви хребетно-спинномозкової травми із можливими морфологічними. Це допоможе значно скоротити тривалість реабілітаційного періоду. Отже, обрана тема є надзвичайно актуальною для вивчення, особливо в теперішній час.

Обґрунтування дослідження. Вагомий внесок у дослідження проблем регенерації пошкодженого спинного мозку зробили такі науковці, як Н. Є. Поліщук, Н. А. Корж, В. Фіщенко, В. П. Берсенев, Е. А. Давидов, Я. Н. Кондалов, В. І. Цимбалюк, В. І. Невідник, Н. Н. Салков, В. Г. Ринденко, М. Ш. Ранна, А. Л. Чернов та інші. Згідно з даними іноземних джерел, основними напрямками дослідження пошкодження спинного мозку є визначення клінічних, візуалізаційних та терапевтичних факторів, що впливають на відновлення після пошкодження спинного мозку [5]. На думку більшості вчених, систематичний огляд теми поки що відсутній. Основну мету вони вбачають у систематичному аналізі клінічних факторів, які можуть передбачати неврологічне та функціональне відновлення після тупої травми спинного мозку у дорослих. Така робота допоможе спрямувати клінічну допомогу та прямі дослідження майбутнього. Метою низки досліджень іншого спрямування є систематизація гострих клінічних прогностичних ознак неврологічного результату, функціонального результату та виживання після пошкодження травми спинного мозку [6]. І найчисельнішою групою досліджень галузі спінальної травми є вивчення, обґрунтування і використання методів корекції. Деякі автори пропонували відібраним у протоколі пацієнтам комбінацію парентеральних стероїдів, декомпресійну хірургію та локалізоване охолодження для збереження життєздатної тканини спинного мозку та підвищення функціонального відновлення [7].

Різноманітність даних досліджень регенерації спинного мозку після пошкодження і думок вчених, які стали підґрунтям для появи і розвитку наукових течій,

свідчить про наявність багатьох невирішених питань, які потребують подальшого вивчення та пошуку шляхів розв'язання. Суттєвою прогалиною в базовому підході до проблеми відновлення пошкодженого спинного мозку є брак інформації щодо морфологічних змін у його сірій та білій речовині на різних рівнях спинного мозку і в різні терміни після травмування.

Мета дослідження. Мета роботи – встановити морфологічні особливості процесів відновлення спинного мозку в гострий період після його ушкодження шляхом нанесення тупої травми.

Досягнення цієї мети базувалось на вирішенні наступних завдань:

1. Дослідити та описати зміни морфологічної структури сірої та білої речовини спинного мозку щурів після нанесення тупої травми.

2. Вивчити та порівняти стан морфологічної структури сірої та білої речовини спинного мозку щурів у різні терміни після його пошкодження.

Об'єкт дослідження: реактивні властивості компонентів сірої та білої речовини спинного мозку.

Предмет дослідження: компоненти сірої та білої речовини спинного мозку після нанесення тупої травми.

Матеріали і методи. Для вивчення реактивних властивостей сірої та білої речовини спинного мозку, нами був здійснений експеримент на лабораторних тваринах за відомою методикою моделювання хребетно-спинномозкової травми [8]. Дослідження проводилось на лабораторних щурах-самцях масою 120-140 г, які перебували на стандартному раціоні харчування віварію НМУ імені О. О. Богомольця. Під тіопенталовим наркозом була проведена ламінектомія з наступним тупим травмуванням спинного мозку з використанням «Пристрою для моделювання тупої травми спинного мозку» на рівні ТХІІ-ІІІ [9]. Були визначені групи піддослідних тварин: 1 доба після нанесення тупої травми і 3 доби після травмування; по 5 тварин у кожній групі. Проводилось електронномікроскопічне дослідження спинного мозку в ділянці нанесення тупої травми в термін - 1 доба та 3 доби після травмування. Для електронномікроскопічного дослідження невеликі фрагменти спинного мозку щурів фіксували 2,5 % розчином глютарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1 % розчині чотирьохокису осмію за Колфільдом. Зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70 %, 80 %, 90 %, 100 %) та

ацетоні. Заливали в суміш епон-аралдит, згідно з загальноприйнятою методикою [10]. Препарати досліджували та фотографували під електронним мікроскопом ПЕМ-125 К при збільшенні в 6–20 тисяч раз.

Обраний метод дослідження – електронномікроскопічний. Даний метод є описовим і найкраще підходить для якісної оцінки морфологічних змін у клітинах нервової тканини.

Результати дослідження. Термін забору матеріалу (1 доба після травмування) відповідав гострому періоду травми. Тупа травма спинного мозку через 1 добу макроскопічно проявлялась лише ознаками набряку. Були виявлені функціональні порушення у вигляді відсутності довільних рухів м'язів нижніх кінцівок, порушення роботи тазових органів.

При електронномікроскопічному аналізі структури спинного мозку через 1 добу після нанесення тупої травми нижче місця травмування були виявлені наступні патологічні зміни: у нейронах з'явилися ознаки хроматолізу, цистерни ендоплазматичної сітки (ЕПС) розширені, кількість їх зменшена, структура неоднорідна, подекуди виявляються ділянки пошкодження плазматичної мембрани, мітохондрії – набряклі, збільшені, округлої форми, із зруйнованими кристами, ядро неоднорідної структури, хроматин агрегований у вигляді грудочок, каріолема набрякла, подекуди зруйнована (рис. 1).

Значних патологічних змін зазнають гліюцити. Вони вирізняються осміофільністю. Цитоплазма олігодендроцитів гіпервакуолізована, наявні аутофагосоми. Плазматична мембрана має багато дефектів, мітохондрії – набряклі, округлі, із зруйнованими кристами, ядро містить глибоки гетерохроматина різного розміру і щільності (рис. 1). Все свідчить про близьку загибель клітини. Астроцити зазнали менше патологічних змін у порівнянні з олігодендроцитами та нейронами, проте слід відмітити збільшення кількості лізосом, особливо вторинних, і присутність набряклих, округлої форми мітохондрій.

Розвиток дегенеративних процесів у травмованому спинному мозку демонструють морфологічні зміни у нервових волокнах, особливо у мієлінізованих. Мієлінова оболонка волокон різного діаметру набрякла, подекуди фрагментована, з окремими ділянками лізису. Аксоплазма неоднорідна із зруйнованими і агрегованими нейрофібрилами, мітохондрії округлої форми, набряклі, подекуди зруйновані. Особливо помітне руйнування мієлінової оболонки.

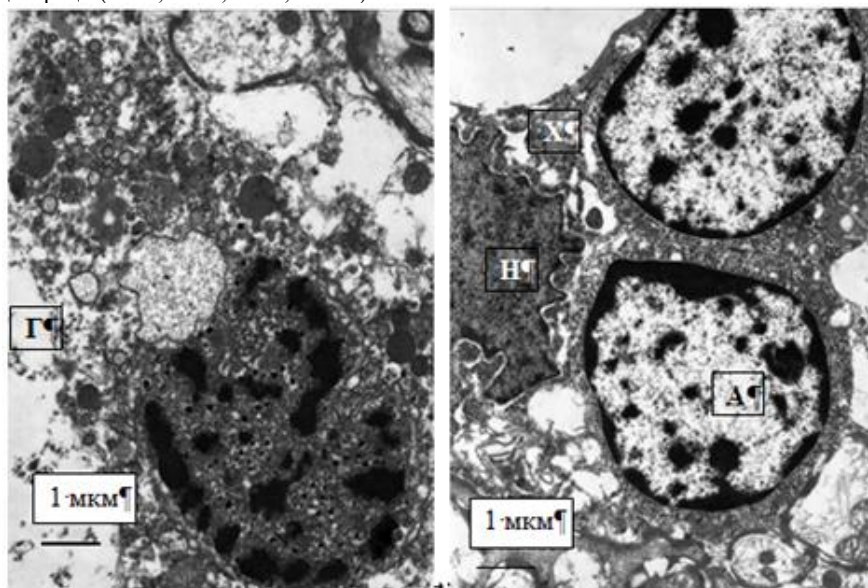


Рис. 1. Дистальний відрізок спинного мозку нижче місця травмування. 1 доба після тупої травми спинного мозку. Нейрон сірої речовини (Н) з хроматолізом (Х), зруйнованими мітохондріями і розширеними цистернами ЕПС. Астроцит (А). Олігодендроцит (Г) із вакуолізованою цитоплазмою. Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 9600$

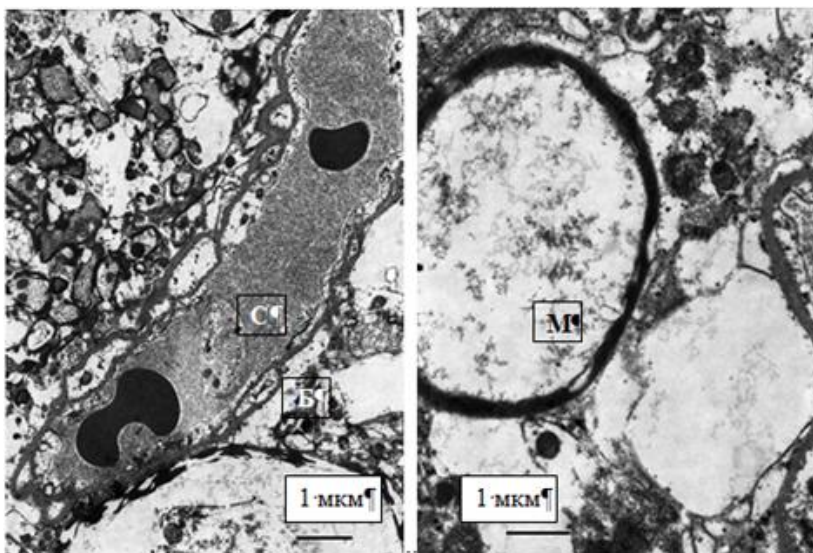


Рис. 2. Дистальний відрізок спинного мозку нижче місця травмування. 1 доба після тупої травми спинного мозку. Поперечний зріз судини (С) з потовщеною базальною мембраною (Б), вакуолями в цитоплазмі ендотеліоцитів і еритроцитом у просвіті. Мієлінове волокно середнього діаметру (М) із витонченою, подекуди деформованою осміофільною мієліновою оболонкою. Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 7000$; $\times 9600$

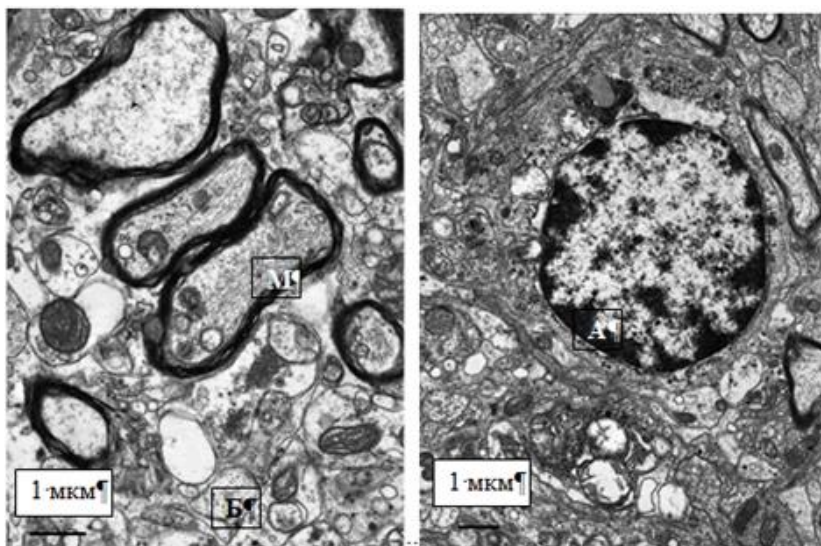


Рис. 3. Дистальний відрізок спинного мозку нижче місця травмування. 3 доби після тупої травми спинного мозку. Астроцит (А) із зруйнованими мітохондріями і розширеними цистернами ЕПС. Мієлінові волокна середнього діаметру (М) із витонченою, подекуди деформованою осміофільною мієліновою оболонкою і осьовим циліндром із секреторними пухирцями. Безмієлінові волокна (Б) із великими мітохондріями в аксоплазмі. Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 9600$; $\times 7000$

У першу добу після тупої травми спинного мозку виявлено патологічні зміни судин, проявами яких є розширення базальної мембрани ендотелію внаслідок набряку, вакуолізація цитоплазми ендотеліоцитів. Окрім того, присутність еритроцитів у просвіті судин свідчить про застій крові з тенденцією до подальшого збільшення периваскулярного набряку, гіпоксії і посилення судинного компоненту після травматичних змін (рис. 2).

При електронномікроскопічному дослідженні сірої і білої речовини спинного мозку через 3 доби після нанесення тупої травми були виявлені певні характерні відмінності у структурі нейроглії і нервових волокон порівняно з попереднім терміном (1 доба після травми). Астроцити є менше осміофільними, у них триває руйнування мітохондрій, подекуди в цитоплазмі – великі лизосоми із залишками вмісту, каріолема набрякла, з ділянками розшарування і пошкодження зовнішньої мембрани. Проте міжклітинний простір – щільно за-

повнений новоутвореними мієліновими та безмієліновими волокнами. Зникає клітинний детрит, який оточував нейрони і вцілілі нервові волокна у першу добу після травми. Серед новоутворених волокон переважають безмієлінові. Мієлінові волокна мають тонку, подекуди набряклу, з ділянками пошкодження, мієлінову оболонку. Осьові циліндри містять секреторні пухирці, нейрофібрили, великі мітохондрії з повноцінними кристами (рис. 3). Утворюються нові міжклітинні контакти. В полі зору трапляються десмосоми і і скупчення секреторних пухирців в пресинаптичних ділянках.

Обговорення результатів. Оскільки наше дослідження проводилось у гострий післятравматичний період, морфологічні зміни у досліджуваному матеріалі мали дуже стрімкий перебіг. На думку Н. Е. Поліщука, гострий період займає 2-3 дні. Прояви різного ступеня пошкодження спинного мозку можуть бути подібними в цей період через спінальний шок. Наше дослідження

показало, що морфологічна картина через 1 день після травми істотно відрізняється від морфологічного стану досліджуваної ділянки через 3 доби. На думку В. І. Цимбалюка, під впливом термінальної деоксинуклеотидтрансферази і каспази-3 виникає затримка апоптозу олігодендроцитів у поєднанні з дегенерацією аксонів через чотири години від часу травми, максимум – на восьмий день. Згідно з нашими результатами, нейролеммоцити, як правило, відновлюють функцію та мієлінову оболонку протягом 3 днів після травми. На третю добу після нанесення тупої травми виявлено проростання нервових волокон у травмовану ділянку і активна їх мієлінізація. Ці процеси супроводжуються новоутворенням синапсів, що закладає основу для фізіологічної регенерації.

Висновки. Таким чином, у результаті проведених досліджень були виявлені значні деструктивні прояви, що виникають в сірій і білій речовині спинного мозку вже у першу добу після отримання тупої травми і є швидко прогресуючими як в тілах нейронів, так і в нервових волокнах, утворених їх відростками. Крім того, патологічних змін зазнають гліюцити і судини, що лиш негативно може вплинути на процес відновлення. Порівнюючи морфологічну картину першої і третьої доби після експерименту, слід відмітити певну динаміку: дегенеративні прояви у тілах нейронів розвиваються повільніше, ніж у нервових волокнах, регенерація нервових волокон настає раніше і розпочинається з активного новоутворення в першу чергу безмієлінових волокон.

Отримані дані є передумовою для розробки в клінічній практиці способів покращення процесів відновлення спинного мозку після його пошкодження. Матеріали роботи розширюватимуть уявлення дослідників та практикуючих лікарів про репаративні властивості нервової системи та способи впливу на ці процеси.

Викладений у науковій роботі матеріал може бути використаний у клініках нейрохірургії, на кафедрах нейрохірургії вищих медичних навчальних закладів та медичної академії післядипломної освіти, а також в науково-дослідних лабораторіях.

References:

1. Tsybaliuk V.I., Nevodnyk V.I., Salkov N.N. [Secondary changes in the spinal cord under the influence of prolonged compression with trauma of the spine and spinal cord in the cervical region]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2013;1(4):45-55. Ukrainian.
2. Polishchuk N.Ye., Korzh N.A., Fishchenko V.Ya., authors; Polishchuk N. ye, editor. *Damage to the spine and spinal cord (mechanisms, clinic, diagnosis, treatment)*. Kyiv: Knyga plyus; 2001. 388 p. Russian.
3. Hasler R.M., Exadaktylos A.K., Bouamra O., Benneker L.M., Clancy C., Sieber R., Zimmermann H., Lecky F. [Epidemiology and predictors of spinal injury in adult and major trauma patients: European Cohort Study]. *European Spine J*. 2011;20(12):2174-2180.
4. Klose K.J., Green B.A., Smith R.S., Adkins R.H., MacDonald A.M. [University of Miami Neurospinal Index: a quantitative method for determining spinal cord function]. *Paraplegia*. 1980;28:331-336.
5. Amro F.Al., Attabib N., Ball J., Bajammal S., Casha S., R.J. [Clinical Predictors of Recovery after Blunt Spinal Cord Trauma: Systematic Review]. *J Neurotrauma*. 2011;28(8):1431-1443.
6. Wilson J.R., Arnold P.M., Singh A., Kalsi-Ryan S., Fehlings M.G. [Clinical predictors of neurological outcome, functional status, and survival after traumatic spinal cord injury: a systematic review]. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1):11-26.
7. Hansebout R.R., Hansebout C.R. [Local cooling for traumatic spinal cord injury: outcomes in 20 patients and

review of the literature]. *J Neurosurg Spine*. 2014;20(5):550-561.

8. Santos G.B., Cristante A.F., Marcon R.M., Souza F.I., Barros Filho T.E., Damasceno M.L. [Spinal Cord injury experimental model and motion evaluation protocol in Vistar rats]. *Acta Ortop Bras*. 2011;9(2):87-91.

9. Hasler R.M., Exadaktylos A.K., Bouamra O., Benneker L.M., Clancy M., Sieber R., Zimmermann H., Lecky F. [Epidemiology and Predictors of Spinal Injury in Adult and Major Trauma Patients: European Cohort Study]. *European Spine J*. 2011;20(12):2174-2180.

УДК 616.833-003.93:57.012.4:616.441-008.86

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУПОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА В РАННИЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Раскалей Т.Я.¹, Стеченко Л.А.¹, Раскалей В.Б.²,
Пастухова В.А.², Щербак Л.Ф.¹

¹Национальный медицинский университет имени
А. А. Богомольца, кафедра гистологии и эмбриологии,
г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-6737-
2381, ORCID ID: 0000-0003-1227-7747,
ORCID ID: 0000-0002-5240-6278, ORCID ID: 0000-
0002-4091-913X, ORCID ID: 0000-0003-3905-1174,
e-mail: t_darmogray@ukr.net

²Национальный университет физического воспитания
и спорта Украины, кафедра медико-
биологических дисциплин, г. Киев, Украина

Резюме. С целью предоставления морфологической характеристики адаптационных возможностей серого и белого вещества спинного мозга после позвоночно-спинномозговой травмы был проведен эксперимент на белых лабораторных крысах-самцах массой 120-140 г. Подопытные животные были разделены на две группы. Животные обеих групп подвергались экспериментальной модели тупой травмы спинного мозга. Первая группа была выведена из эксперимента через сутки, а вторая – через трое суток после нанесения травмы. Было проведено морфологическое исследование спинного мозга с использованием электронномикроскопической техники. Доказано, что даже при кратковременном непроникающем травмировании спинного мозга, в сером и белом веществе возникают дегенеративно-деструктивные явления, в которые вовлечены не только нейроны и нервные волокна, но и кровеносные сосуды. Дегенеративные изменения протекают очень быстро, обладая тенденцией к уменьшению и переходу в регенеративные. Смена фаз восстановительных процессов быстрее осуществляется в нервных волокнах, чем в перикарионах.

Ключевые слова: спинной мозг, позвоночно-спинномозговая травма, хроматолиз, нейроны, миелиновые волокна.

UDC 616.833-003.93:57.012.4:616.441-008.86

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF BLUNT SPINAL INJURY IN THE EARLY POSTTRAUMATIC PERIOD

T.Ya. Raskaliei¹, L.O. Stechenko¹, V.B. Raskaliei²,
V.A. Pastuchova², L.F. Scherbak¹

¹*Bogomolets National Medical University, Department of Histology and Embryology, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-6737-2381, ORCID ID: 0000-0003-1227-7747, ORCID ID: 0000-0002-5240-6278, ORCID ID: 0000-0002-4091-913X, ORCID ID: 0000-0003-3905-1174, e-mail: t_darmogray@ukr.net*

²*National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Department of Biomedical Disciplines, Kyiv, Ukraine.*

Abstract. To provide the morphological characteristics of the adaptive capacities of the gray and white matter of the spinal cord after spinal cord injury, an experiment was carried out on white laboratory rats weighing 120-140 g. The experimental animals were divided into two groups. The animals of both groups were subjected to an experimental model of a blunt spinal cord injury. The first group leaved the experiment one day later and the second one three days after the injury. A morphological research of the spinal cord was performed using electron microscopy techniques. It has been proved that even with short-term non-penetrating trauma of the spinal cord; degenerative-destructive phenomena arise in the gray and white matter, into which not only neurons and nerve fibers but also blood vessels are involved. Degenerative changes occur very quickly, and tend to decrease and a transition in the regenerative. The change of phases in the recovery processes is faster in nerve fibers than in precarious.

An important contribution to the study of problems of regeneration of damaged spinal cord have such scientists as N.E. Polishchuk, N.A. Korzh, V. Fyschenko, V.P. Byersyenyev, E.A. Davydov, Ya. N. Kondalov, V.I. Tsymbaliuk, V.I. Nevodnyk, N.N. Salkov, V.G. Ryndenko, M. Sh. Wound, A.L. Chernov and others. According to opinion of N.E. Polishchuk, the acute period takes 2-3 days. Manifesta-

tions of varying degrees of damage to the spinal cord may be similar in this period due to spinal shock. Unlike to this suggestion, our study showed that the morphological picture in 1 day after the trauma significantly differs from ones in 3 days. In opinion of V.I. Tsymbaliuk the critical stage of cell damage is apoptosis, which occurs under the influence of terminal deoxynucleotide transferase and caspase-3. These enzymes cause delayed apoptosis of oligodendrogliaocytes in combination with degeneration of axons in four hours from the time of injury, maximum on the eighth day. According to our results, neurolemmocytes tend to restore function and myelin sheath within 3 days after injury.

Thus, because of the research it was found out that, significant destructive manifestations occur in the gray and white matter of the spinal cord in the first days after receipt of blunt trauma and is a rapidly progressive, as in the bodies of neurons and nerve fibers formed their spikes. Comparing the morphological pattern of the first and third day, it should be noted a trend: degenerative manifestations of neuronal bodies last longer than the nerve fibers, nerve fiber regeneration occurs earlier.

The data is a prerequisite for the development of clinical practice in ways to improve the processes of recovery after spinal cord injury. Materials expand understanding of researchers and practitioners of reparative properties of the nervous system and ways to influence these processes.

Expounded in scientific work material can be used in clinics neurosurgery at the Department of Neurosurgery medical universities and medical academy of postgraduate education and in research laboratories.

Keywords: spinal cord, vertebral-spinal trauma, chromatolysis, neurons, myelin fibers.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2018 р

ПРЕДИКТОРИ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ

Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М.

Вінницький національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини для медичного факультету №2, м. Вінниця, Україна, ORCID ID: 0000-0002-8024-0260, ORCID ID: 0000-0002-6542-9313, ORCID ID: 0000-0003-4825-9663, e-mail: ruganskaya@gmail.com, e-mail: vadyim1959@gmail.com, e-mail: pashkova354@gmail.com

Резюме. У роботі вивчалось використання можливих предикторів розвитку есенціальної гіпертензії (ЕГ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН). В якості кандидатів розглянуто показники інструментального, біохімічного та генетичного обстеження (визначення поліморфізму гена рецептору ангіотензину II типу 1) у осіб без серцево-судинної патології (79 чоловік) та хворих на есенціальну гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка без ознак хронічної серцевої недостатності (n=62) чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону України. Усі пацієнти перебували на лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Центрального Регіону та Вінницькому обласному клінічному диспансері протирадіаційного захисту населення МОЗ України в період із грудня 2013 року по червень 2015 року. В ході дослідження, застосовуючи множинний покроковий аналіз, встановлено, що у перелік предикторів розвитку есенціальної гіпертонічної хвороби у осіб без передуючої серцево-судинної патології можна віднести носійство алелі С гена рецептору ангіотензину II типу 1, індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$, розмір лівого передсердя $> 40 \text{ мм}$, відносна товщина стінки лівого шлуночка $> 0,42$, наявність діастолічної дисфункції, індекс маси міокарда лівого шлуночка $\geq 93,57 \text{ г/м}^2$, обтяжену спадковість, а також наявність завитка на 2 пальці лівої кисті (ЛК), рівні галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду. У групу предикторів хронічної серцевої недостатності при есенціальній гіпертонічній хворобі увійшли крім вище зазначених показників наявна виражена гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, паління, початок есенціальної гіпертонічної хвороби до 40 років, фракція викиду (ФВ) $< 40\%$, 2 та 3 ступінь підвищення артеріального тиску (АТ). Значимість рівня мозкового натрійуретичного пептиду в крові як біомаркера для прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на есенціальну гіпертонічну хворобу зменшилась, а рівня галектину-3, навпаки, зросла порівняно з вагомістю цих предикторів відносно розвитку есенціальної гіпертонічної хвороби.

Ключові слова: поліморфізм гена рецептору ангіотензину II типу 1 (АТ1R), галектин-3, мозковий натрійуретичний пептид, есенціальна гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність.

Вступ. Обґрунтування дослідження. У дорослих осіб у віці 45 років при відсутності есенціальної гіпертонічної хвороби (ЕГ) 40-річний ризик її розвитку складає 93 % у афро-американців, 92 % у латиноамериканців, 86 % у білої раси та 84 % у китайців. ЕГ у 2010 році була основною причиною смертності та інвалідності скорегованої на роки життя у всьому світі [1].

Найчастішими ускладненнями ЕГ є інфаркт міокарда, мозковий інсульт, серцева та ниркова недостатності. Серцевою недостатністю (СН) хворіє близько 6-8 % дорослого населення в розвинених країнах і захворюваність зростає стрімкими темпами. Після 55 років ризик захворіти становить 33 % для чоловіків та 28 % для жі-

нок. Протягом року 17 % госпіталізованих та 7 % амбулаторних пацієнтів помирає. Найчастіше від раптової смерті чи погіршення перебігу СН [2]. Основною етіологічною причиною СН в Україні є ЕГ [3]. У зв'язку з цим особливо гостро стоїть проблема не тільки раннього виявлення і своєчасного лікування ЕГ та ХСН, що виникає на її тлі, але і вчасно вжити заходів первинної профілактики. Вирішення цієї проблеми можливе лише із застосуванням комплексного та персоналізованого підходу при плануванні медичних заходів. Одним із сучасних напрямків у діагностиці серцево-судинних захворювань є визначення вагомості предикторів можливих хвороб на основі доступних і легко відтворюваних біомаркерів.

Як відомо, біомаркер – показник, котрий, будучи безпосередньо точно вимірний, може слугувати в якості індикатора фізіологічних та патологічних біологічних процесів, а також використовується, як критерій відповіді на фармакологічне чи терапевтичне втручання [4]. До теперішнього часу визначено велику кількість (понад 100) біомаркерів, які мають тісний зв'язок з розвитком ХСН, проте інтерпретація таких аналізів і їх клінічного значення дуже часто далека від ідеалу, особливо при різних етіологічних чинниках. З них у клінічній практиці для діагностики гострої та загострення хронічної СН найбільш широко застосовують мозковий натрійуретичний пептид (МНП). Встановлено, що абсолютна концентрація цього пептиду в крові хворих з важкою СН може відображати величину індивідуального кардіоваскулярного ризику [2, 5].

Враховуючи певні обмеження по використанню МНП (залежність від маси тіла, віку, статі і т.д.) продовжується пошук нових біомаркерів.

Одним з таких біомаркерів ХСН є галектин-3, який з 2013 року включений до чинної клінічної угоди Американської асоціації серця з профілактики та лікування ХСН як додатковий маркер стратифікації високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація) [1].

Галектин-3 – представник родини лектинів, є індуктором міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену. Фібробласти міокарда експресують його високі рівні, тоді як у кардіоміоцитах він практично не виявляється [7]. При потрапленні у міокард він через паракринний ефект стимулює швидке збільшення міофібробластів та вивільнення проколагену I у позаклітинну матрицю, що призводить до серцевого фіброзу [8]. Експресія галектина-3 мінімальна або практично відсутня у здорових осіб і у пацієнтів під час ремісії або в компенсаторній стадії. У той же час вона максимальна на піку фіброзу міокарду і запалення [9]. Концентрація галектину-3 має достовірну кореляцію з ФВ ЛШ підвищується у пацієнтів зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ незалежно від етіології СН, коли ще немає клінічних проявів. [10]. Ці дані можуть свідчити про більш виражений фіброз міокарду у хворих з ХСН зі зниженою ФВ, що призводить до прогресування діастолічної дисфункції

ЛШ [11]. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН на тлі есенціальної гіпертензії був у 1,5 рази вищим порівняно з хворими без такої відповідно [12]. Практично концентрація галектину-3 являє собою одну з фенотипових ознак, що відображає процеси активації та проліферації, які лежать в основі кардіального та васкулярного ремоделювання. З іншого боку є обмеження в оцінці цінності прогнозування галектину-3 – його висока залежність від статевих, вікових відмінностей, а також від величини клубочкової фільтрації. А також його значення піддається модифікації з боку традиційних факторів кардіоваскулярного ризику (гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, абдомінальне ожиріння) [13].

Однак, на відміну від МНП, галектин-3 практично не вивчено як маркер змін у гіпертрофованому міокарді при ЕГ і відповідно ХСН, які є її наслідком.

Вище згадані патологічні процеси в міокарді, маркером яких є МНП та галектин-3, стимулюються, як відомо, норадреналіном, альдостероном та ангіотензином II [14]. Останній реалізує свій вплив через ген рецептору ангіотензину II типу 1 (AT1R); отже, поліморфізм цих рецепторів може стати «умовним тригером» регуляції рівня МНП та галектину-3.

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень дозволяють стверджувати, що у патогенезі дисфункції міокарду одна з основних ланок – активації компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [15]. Відповідно, поліморфізм гену, що визначає властивості AT1R, відіграє роль в ефективності такої активації. Ген AT1R картований у 3-й хромосомі (3q21-3q25), він містить 5 екзонів і на сьогодні описано близько 16 структурних поліморфізмів цього гена. Проте, виявилось, що саме поліморфізм - заміна у положенні 1166 аденіну (A) на цитозин (C) - пов'язаний з функціональною активністю AT1R [16]. Для представників Подільського регіону України показаний зв'язок розвитку ЕГ з поліморфізмом AT1R серед чоловіків 40-60 років, у ході досліджень встановлено, що для носіїв алелі С ймовірність розвитку вираженої ексцентричної ГЛШ та діастолічної дисфункції серця в процесі перебігу ЕГ є суттєво вищою, ніж для носіїв лише алелі А [17, 18, 19]. Вірогідність захворюти на гіпертонічну хворобу при наявності у пацієнта генотипу A1166C підвищується в 1,5 рази [18].

Враховуючи усе вище зазначене, було цікавим комплексне визначення предикторів розвитку есенціальної гіпертонічної хвороби з розгляданням у якості біомаркера галектина-3 у осіб без серцево-судинної патології та розвитку такого важливого ускладнення як ХСН у хворих на ЕГ з гіпертрофією міокарду носіїв поліморфних генотипів гена AT1R.

Мета дослідження: покращити прогнозування розвитку ЕГ та обумовленої нею ХСН у чоловіків мешканців Подільського регіону України носіїв поліморфних генів AT1R шляхом визначення можливих предикторів цих патологічних станів, опираючись на дані анамнезу, клінічного та інструментального обстеження, дослідження концентрацій галектину-3 та МНП.

Матеріали і методи. При проведенні дослідження було обстежено 79 чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології, що проживають на території Подільського регіону України. Середній вік обстежуваних становив $57,06 \pm 0,50$ років. 62 чоловіки хворих на есенціальну гіпертонічну хворобу II стадії, середній вік $49,19 \pm 0,66$ років та 50 чоловік хворих на ЕГ, що ускладнилась ХСН, середній вік цих хворих становив $50,14 \pm 0,99$ років. Враховуючи статеві особливості, показник смертності внаслідок ГХ домінує серед чоловіків у віковій категорії до 60 років, у порівнянні з показниками жіночої смертності [6]. А також для чистоти вибірки дослідження проводилось виключно серед чоло-

віків. У планах наукової роботи кафедри провести подібне дослідження серед жінок, що дасть змогу порівняти плазмові рівні галектину-3 та МНП, а також превалювання генотипів.

Пацієнти обстежуваних груп були репрезентативні за віком. Під час відбору чоловіків у групи враховувалось наступне: верифікований діагноз ЕГ (з обов'язковим виключенням симптоматичної АГ), наявність ГЛШ, підтвердженої даними клінічного та інструментальних обстежень. Критерії виключення з дослідження: симптоматична артеріальна гіпертензія; наявність заздалегідь відомих ендокринологічних, аутоімунних, гематологічних, паранеопластичних захворювань; порушення функції печінки та нирок; хронічне обструктивне захворювання легень; відсутність в анамнезі та за даними медичної документації вказівок на ішемічну хворобу серця, розвиток якої передувала есенціальній гіпертензії; наявність ХСН вище I ФК за NYHA.

Обстеженим пацієнтам з ЕГ діагноз супутньої ІХС виключали після оцінки пре-тестової імовірності захворювання на базі простих клінічних показників – на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, детального аналізу даних амбулаторних карт пацієнтів, результатів ЕКГ у спокої та ультразвукового дослідження серця в спокої. Усі чоловіки знаходились на стаціонарному лікуванні у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері протирадіаційного захисту населення МОЗ України і Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України, а також спостерігались амбулаторно з грудня 2013 року по липень 2014 року. Для визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена AT1R використовувався метод полімеразно ланцюгової реакції. Генотипування гена AT1R проводилось спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник - професор Кайдашев І. П.). Для визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена AT1R проводилось виділення геномної ДНК із лейкоцитів венозної крові. Концентрація МНП у плазмі крові у обстежуваних визначалась за допомогою імуноферментного методу на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації МНП використовували стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США). Концентрацію галектину-3 в плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою апарату «Stat Fact 330» при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації галектину-3 використовували стандартний набір реактивів фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія). Було проведено перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга, за допомогою калькулятора ген експерт для розрахунку ряду статистичних параметрів у дослідженнях «випадок-контроль», що використовують SNP (gen-exp.ru). Для зчитування дерматогліфічних малюнків використовували сучасний сканер відбитку пальця (Futronic FS-50). Розшифровка дерматогліфічних малюнків проводилась за методикою Т. Д. Гладкової [Гладкова, 1966]. З якісних ознак пальцевої дерматогліфіки досліджувались наступні узорі (A - дуга, U – ульнарна петля, R – радіальна петля, W - завиток), з кількісних – загальний гребінцевий рахунок (ЗГР). Оцінку параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою УЗД серця, яке виконувалось на ехограмі «РАДМИР ULTIMARA». Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Penn Convention, індекс маси міокарда лівого шлуночка (г/м^2) (iММЛШ).

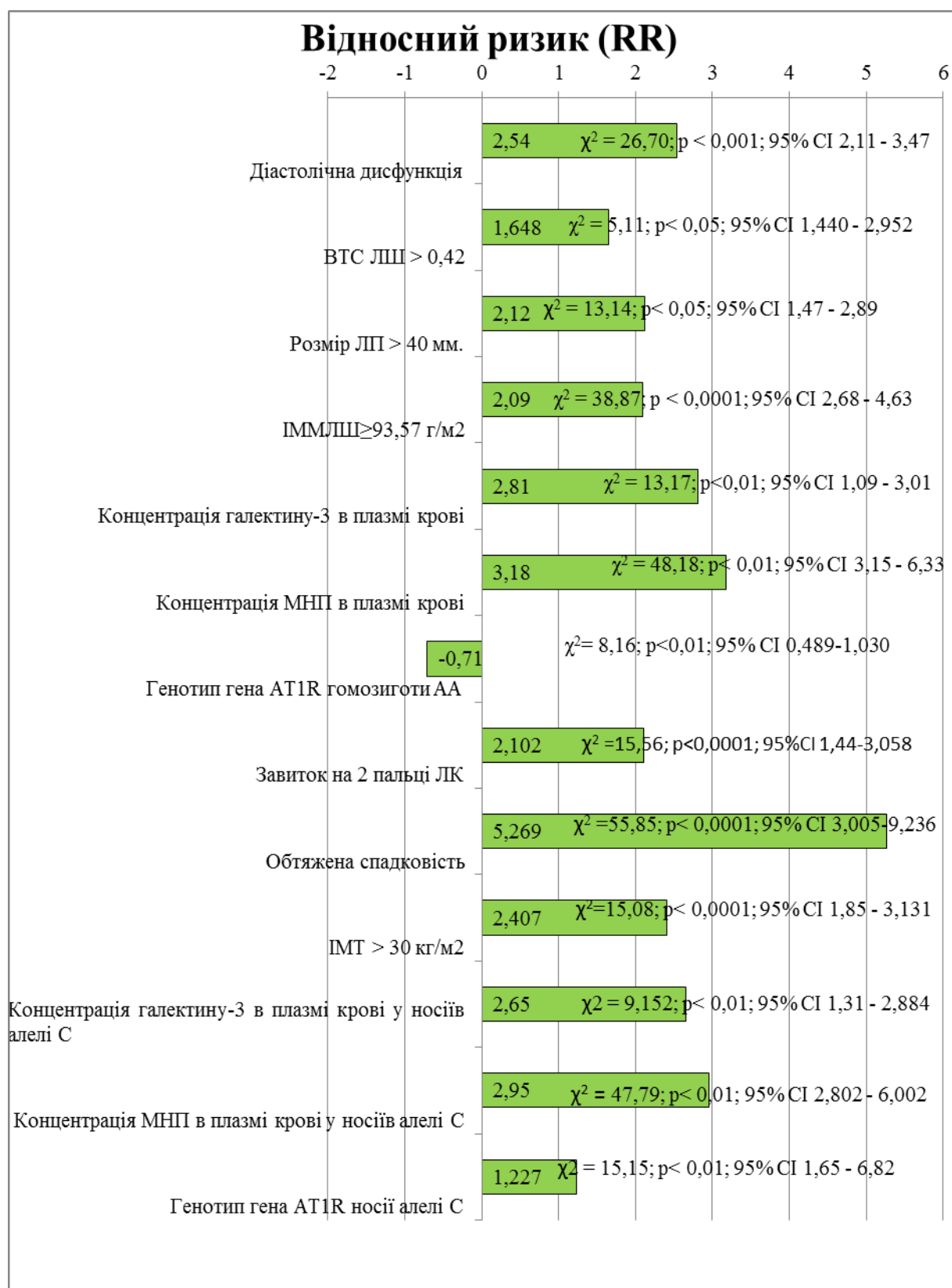


Рис. 1. Вагомість показників у відносному ризику, які можна розглядати в якості предикторів розвитку ЕГ серед чоловіків без серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 - підвищений ризик патології, RR < 1 - негативна асоціація)

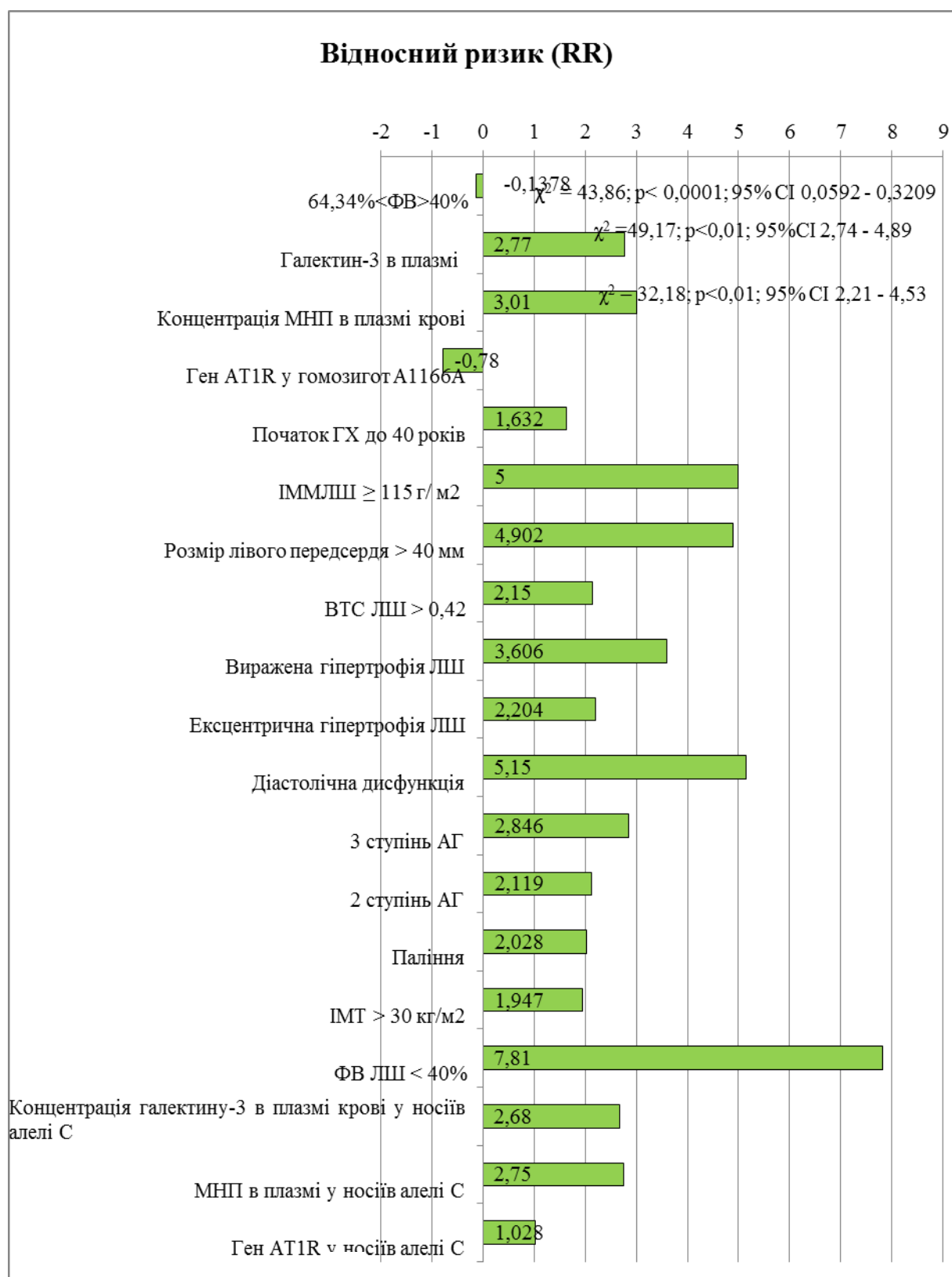


Рис. 2. Вагомість показників у відносному ризикі, які можна розглядати в якості предикторів розвитку ХСН на тлі ЕГ серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, (RR = 1 – відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація)

Реєстрація ЕКГ проводилася за загальноприйнятою методикою у 12 стандартних відведеннях. Вимірювання артеріального тиску здійснювали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ.

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статисти-

чного пакету STATISTICA 10. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Для аналізу отриманих результатів обстежуваного контингенту хворих чоловіків з ЕГ та одного з важливих

його ускладненнє ХСН шляхом статистичного методу із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків визначений спектр можливих предикторів, що мають змогу впливати на розвиток та перебіг ГХ.

Цінність визначення предикторів, що відіграють роль у розвитку ЕГ та її ускладненнє, висвітлено у низці робіт. У роботі Tjugen T. B. (2009 p.) [21] зазначено, що висока частота серцевих скорочень є прогностичним фактором серцево-судинних захворювань та предиктором розвитку есенціальної гіпертензії. У дослідженні, проведеному серед населення Індії (2011 p.), застосовуючи багатовимірний логістичний регресійний аналіз, визначені предиктори ЕГ, до яких належить: індекс маси тіла, відносний ризик (ВР) 2,82 $p < 0,01$; куріння, ВР 9,06 $p < 0,001$; сімейний анамнез по гіпертонічній хворобі, ВР $p < 0,001$ [22]. Подібні дослідження проводились і серед мешканців Китаю (2015 p.). Авторами встановлено, що рівень артеріального тиску і стійке підвищення ліпідів є предикторами гіпертонічної хвороби [23]. На теренах України Бучко О. Ю. (2015 p.) у своїй роботі повідомляє, що важливим є визначення предикторів прогнозу ХСН, оскільки модифікація ЕГ дає потенційні шанси на збільшення тривалості життя таких пацієнтів [24].

Аналогічна ситуація простежується і серед пацієнтів із ХСН. У дослідженні, проведеному серед мешканців Великобританії, встановлено, що такі показники як рівень натрію в плазмі, фракція викиду і пікове споживання кисню є статистично значимі і незалежні предиктори ХСН [25]. Подібні результати отримані у дослідженні, проведеному Рососк S. J. (2006 p.), де визначено, що вік старше 60 років, ЦД та ФВ менше 45 % є найбільш вагомими предикторами ХСН [26].

Згідно з зазначеним підходом до аналізу вагомості предикторів перевірялись за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль". У обстеженого контингенту чоловіків визначено спектри предикторів розвитку ЕГ (рис. 1) та ХСН на її тлі (рис.2) із розрахунком відносного ризику з 95 % СІ довірчим інтервалом. Це дало можливість у подальшому аналізувати величини лише значимих показників.

Для обчислювання моделі пропорційних ризиків використовували метод множинного покрокового регресійного аналізу, сутність методу полягає в тому, що відображається кореляційний зв'язок результативної (залежної) змінної від незалежних змінних і були віднесені такі показники – вік, паління, ІМТ, обтяжена спадковість по ЕГ, початок та тривалість захворювання на ЕГ, плазмова концентрація галектину-3 та МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1R, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук. Результати представлені на рисунках 1, 2.

Вперше можливість розробки предикторів ХСН на тлі ЕГ, в перелік яких були включені дані модифікуючих і немодифікуючих факторів ризику, було проведено в роботі Пашкової Ю. П. (2017 p.) із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків. Розрахунок вагомості кожного предиктора для кожного показника показав, що носійство генотипу T381T гена МНП та рівень плазмової концентрації мозкового пептиду при його успадкуванні, ожиріння, паління, обтяжена спадковість по ЕГ, 2 і 3 ступені підвищення АТ, ФВ ЛШ < 50 %, присутність ДД, вираженої ЕГЛШ, ЛП > 40 мм, ВТС ЛШ $> 0,42$ та $\text{iMMЛШ} \geq 115 \text{ г/м}^2$ асоціюються з розвитком серцевої недостатності [20]. На основі методу множинного покрокового регресійного аналізу нами додано в подібний розрахунок носійство поліморфних генів АТ1R та концентрація галектину-3 у крові.

Звертає на себе увагу, що у вивченій популяції осіб чоловічої статі з ЕГ, крім очікуваних предикторів, до

вагомих із гемодинамічних показників віднесено наявність збільшеного лівого передсердя > 40 мм, різні види гіпертрофій ЛШ і показники його діастолічної дисфункції, носійство генотипа С гена АТ1R, що відповідає раніше отриманим даним [20].

Крім того підтверджена в якості дерматогліфічного показника прогностична ознака відбиток типу «завиток» на 2 пальця лівої руки. Із анамнестичних даних вагомим є паління.

Не менш важливими є входження у групу прогностичних показників і концентрацій галектину-3 та МНП (рис.1, 2).

Серед спектру вірогідних величин χ^2 при прогнозуванні ХСН у хворих на ЕГ, крім тих самих показників, що і при розрахунку прогнозу виникнення ЕГ, ввійшли наявна виражена гіпертрофія лівого шлуночка, ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, паління, початок ЕГ до 40 років, фракція викиду $< 40\%$, 2 та 3 ступені підвищення артеріального тиску, що може вказувати на схожість ряду патогенетичних механізмів цих патологічних станів.

У дослідженнях, проведених іншими науковцями, отримані схожі результати. Так, у роботі Хозової О. В. (2014 p.) встановлено, що прогностично неблагоприятними факторами нефатальних серцево-судинних подій у хворих з ХСН на тлі ЕГ являється функціональний клас СН, значення 6-ти хвилинного тесту ходи, наявність фібриляції передсердь, рівень кінцевої систолічного розміру (КСР) лівого передсердя, загального холестерину і гемоглобіну крові, паління, незастосування бета блокаторів [27].

Висновки. 1. До предикторів розвитку ЕГ у мешканців Поділля чоловічої статі можна віднести – обтяжену спадковість, підвищений ІМТ, варіант генотипу гена АТ1R, плазмова концентрація галектину-3 та МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1R, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук, а для обумовленої нею ХСН були віднесені – вік, паління, ІМТ, обтяжена спадковість по ЕГ, початок та тривалість захворювання на ЕГ, варіант генотипу гена АТ1R, плазмова концентрація галектину-3 та МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена АТ1R, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук.

2. Значимість рівня МНП в крові як біомаркера для прогнозування розвитку ХСН у хворих на ЕГ зменшилась, а рівня галектину-3, навпаки, зросла порівняно з вагомістю цих предикторів відносно розвитку ЕГ.

Перспективи подальшого дослідження.

1. Є досить актуальним вивчення фенотипових маркерів як найбільш простих, доступних і прийнятних у практичній діяльності лікаря критеріїв ризику розвитку ЕГ.

2. Зрозуміло виникає питання змін концентрації галектину-3 в сполученні з МНП при успадкуванні різних варіантів АТ1R, враховуючи асоціацію останніх з тими ж самими процесами в міокарді, від яких може залежати вміст у плазмі крові цього біомаркери.

References:

1. Yancy C.W. (2017). 2017 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol, 1, 1-195.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) devel-

oped with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37: 2129-2200.

3. Dorohoy A.P., Manoylenko T.S. & Revenko I.L. (2017). Problemy zdorovya i tryvalosti zhyttya v suchasnykh umovakh Analitychno-statystychnyy posibnyk. Kyiv.

4. Berezin A.E. (2015). Biologicheskiye markery v diagnostike, prognozirovani i otsenke effektivnosti terapii serdechnoy nedostatochnosti s sokhranennoy i snizhennoy kontraktil'noy funktsiyey. 2. 16-27.

5. Tariq Ahmad, Mona Fiuzat, Benjamin Neely, Megan L. Neely et al. (2014). Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. Journal of the American college of cardiology. 2(3). 260-268.

6. Filipets O. O. et al. (2015). Dynamika poshyrenosti, zakhvoryuvanosti ta smertnosti vid porushen mozkovoho krovoobihu v misti Chernivtsi za rezul'tatamy roboty kabinetu tserebrovaskulyarnoyi patolohiyi. Bukovynskyy medychnyy visnyk. 2(74). 207-211.

7. Ana Rita Pereira, Luiz Menezes Falcao. (2015). Galectin-3, a prognostic marker – and a therapeutic target? Revista Portuguesa de Cardiologia. 34(3). 201-208.

8. Gabriela Suarez, Gary Meyerrose. (2014). Heart failure and galectin 3. Annals of Translational Medicine. 2(9). 86-92.

9. Lala R.I., Lungeanu D, Darabantiu D., Pilat L., Puschita M. (2017). Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. Herz. 1-10.

10. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. (2009). Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 11. 811-817.

11. Drapkina O. M., Dubolazova YU. V. (2011). Primeneniye biologicheskikh markerov v diagnostike diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost. 12 (6). 364–372

12. Tseluyko V.Y., Matviychuk N.V., Kinoshenko K.YU. (2014). Halektin-3 u khvoroho na khronichnu sertsevo nedostatnist. Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal. 3. 77-81.

13. Christopher R. deFilippi, Robert H. Christenson. (2015). Evolving Role of Galectin-3 as a Cardiac Biomarker Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Renal Function, Important Pieces of the Puzzle. Journal of the American college of cardiology. 3 (3). 253-256.

14. O. Starzhynska, V. Zhebel. (2012). Polymorphism Angiotensin II type 1 receptor gene and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension and congestive heart failure. Canadian journal of cardiology. 28 (5). 115.

15. Srivastava K., Chandra S., Bhatia J. (2012). Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 15 (3). 399-406.

16. Wang W. Y., Zee R. Y., Morris B. J. (1997). Associations of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential. Clin. Genet. 51. 31-34.

17. Starzhynska O.L., Zhebel V.M., Blana O.L. (2009). Obyektivizatsiya markeriv vazhkosti khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti – aktualna problema suchasnoyi ekspertnoyi diahnozyky. Simeyna medytsyna. 4. 39-43.

18. Blana O.L. Polimorfizm hena retseptora anhiotenzynu II 1-ho typu ta riven M-natriuretychnoho peptydu u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, uskladnenu sertsevoyu nedostatnistyu: avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 14.01.11 «Kardiologiya» / Blana O.L.; Dnipropetrovska derzh. med. akademiya – Dnipropetrovsk, 2010. - 22 s.

19. Lozynskyy S. E., Zhebel V.M. (2006). Doslidzhennya vzaymozv'yazkiv arterialnoho tysku, rostu, masy tila ta parametriv ekhohrafichnoyi kardiometriyi u zdorovykh osib

ta khvorykh na hipertonichnu khvorobu. Ukrayinskyy terapevtychnyy zhurnal. 2. 25-29.

20. Pashkova Yu.P. (2017). Polimorfizm hena mozkovoho natriuretychnoho peptydu ta plazmovi kontsentratsiyi M - ta S - natriuretychnykh peptydiv u cholovikiv z hipertonichnoyu khvoroboyu, uskladnenoyu khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu. Klinichne znachennya: avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk: spets. 14.01.11 «Kardiologiya. Instytut kardiologiyi im. Akademika M.D. Strazhesko – Kyiv. 23 s.

21. Tjugen T.B., Flaa A., Kjeldsen S.E. (2009). High heart rate as predictor of essential hypertension: the hyperkinetic state, evidence of prediction of hypertension, and hemodynamic transition to full hypertension. Prog. Cardiovasc Dis. 52. 20-25.

22. Sumeet Gupta, Bimal K. Agrawal, Prabodh K. et al. (2011). Prevalence and predictors of essential hypertension in the rural population of Haryana, India: an hospital based study. Journal of Rural and Tropical Public Health. 10. 29-34.

23. Zhang W., Wang L., Chen Y. et al. (2015). Identification of hypertension predictors and application to hypertension prediction in an urban Han Chinese population: a longitudinal study, 2005-2010. Preventing chronic disease. 12. 150-192.

24. Buchko O.Yu. (2016). Suchasni predyktory prohnozu vyzhyvannya ta metody yikh korektsiyi u patsiyentiv z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu v praktytsi likarya. Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu. 1. 33-36.

25. Parameshwar J., Keegan J., Sparrow J., Suttton G.S., Poole-Wilson P.A. (1992). Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. Am. Heart J. 123. 421-426.

26. Khazova Ye.V., Bulashova O.V., Mayakova M.I. (2014). Prognosticheskiye markery serdechno-sosudistyykh sobytii u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsyny. 7. 8-13.

УДК [(616.12-008.331.1)-055.1+(616.124:616-007.61+616.12-008.46)-055.1+575.113](477)

ПРЕДИКТОРЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПОДОЛЬЕ

Ружанская В.А., Пашкова Ю.П., Жебель В.Н.

Винницкий национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины для медицинского факультета №2, г. Винница, Украина, ORCID ID: 0000-0002-8024-0260, ORCID ID: 0000-0002-6542-9313, ORCID ID: 0000-0003-4825-9663, e-mail: ruganskaya@gmail.com, e-mail: vadyim1959@gmail.com, e-mail: pashkova354@gmail.com

Резюме. В работе изучалось использование возможных предикторов развития эссенциальной гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. В качестве кандидатов были рассмотрены показатели инструментального, биохимического и генетического исследования (определение полиморфизма гена рецептора ангиотензины II типа 1) у лиц без сердечно-сосудистой патологии, 79 человек, и больных эссенциальной гипертонической болезнью с наличием гипертрофией левого желудочка без признаков хронической

сердечной недостаточности (n=62) мужчин 40-60 лет, которые проживают на территории Подольского региона Украины. Все пациенты пребывали на стационарном лечении в военно-медицинском клиническом центре Центрального региона и в Винницком областном клиническом диспансере противорадиационной защиты МЗ Украины в период с декабря 2013 года по июнь 2015 года. В ходе исследования, применяя множественный пошаговый анализ, установлено, что в перечень предикторов развития эссенциальной гипертонической болезни у лиц без предшествующей сердечно-сосудистой патологии можно отнести носительство аллеля С гена рецептора ангиотензина II типа 1, индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, размер левого предсердия $> 40 \text{ мм}$, относительная толщина стенки левого желудочка $> 0,42$, наличие диастолической дисфункции, индекс массы миокарда левого желудочка $\geq 93,57 \text{ г/м}^2$, отягощенную наследственность, а также наличие завитка на 2 пальце левой кисти (ЛЖ), уровни галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида. В группу предикторов хронической сердечной недостаточности при эссенциальной гипертонической болезни вошли, кроме выше указанных показателей, наличие выраженной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, курение, начало эссенциальной гипертонической болезни до 40 лет, фракция выброса (ФВ) $< 40 \%$, 2 и 3 степень повышения артериального давления (АД). Значимость уровня мозгового натрийуретического пептида в крови как биомаркера для прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности у больных эссенциальной гипертонической болезнью уменьшилась, а уровня галектина-3, наоборот, выросло по сравнению с значимостью этих предикторов относительно развития эссенциальной гипертонической болезни.

Ключевые слова: полиморфизм гена рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1P), галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, эссенциальная гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность.

UDC [(616.12-008.331.1)-055.1+(616.124:616-007.61+616.12-008.46)-055.1+575.113](477)

PREDICTORS OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE IN MEN, RESIDENTS OF PODILLYA REGION

V.O. Ruzhanska, I.P. Pashkova, V.M. Zhebel

National Pirogov Memorial Medical University,
Department of Internal Medicine of Medical Faculty
№2, Vinnytsya, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8024-0260, ORCID ID: 0000-0002-6542-9313, ORCID ID: 0000-0003-4825-9663,

e-mail: ruganskaya@gmail.com,
e-mail: vadyim1959@gmail.com,
e-mail: pashkova354@gmail.com

Abstract. The research work studied the use of possible predictors in the development of essential hypertension and chronic heart failure.

Objective: to improve the prediction of the development of essential hypertension and resultant chronic heart failure in men of Podillya region of Ukraine, the carriers of polymorphic variants of angiotensin II type 1 receptor gene. The results of instrumental, biochemical and genetic examination (determination of polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene) of 40-60 year old males, the residents of Podillya region of Ukraine were analyzed. There were patients without cardiovascular pathology (79 individuals) and patients with essential hypertensive disease and left ventricular hypertrophy with no signs of chronic heart failure (n = 62).

All patients were treated at Military Medical Clinical Center of the Central Region and Vinnytsia Regional Specialized Clinical Hospital of Radiation Protection of Ministry of Health of Ukraine in the period from December 2013 to June 2015. In the course of study, using a multiple step-by-step analysis, it was found that the list of predictors of the development of essential hypertensive disease in individuals without pre-existing cardiovascular pathology includes carrier status of C allele of angiotensin II type 1 receptor gene, body mass index $> 30 \text{ kg / m}^2$, left atrium size $> 40 \text{ mm}$, relative left ventricular wall thickness > 0.42 , diastolic dysfunction, left ventricular mass index $\geq 93.57 \text{ g / m}^2$, loaded heredity, as well as presence of whorl on the 2nd finger of the left hand, levels of galectin-3 and brain natriuretic peptide.

Predictors of chronic heart failure in essential hypertensive disease, in addition to the above mentioned indicators, proved to be pronounced left ventricular (LV) hypertrophy, eccentric left ventricular hypertrophy, smoking, onset of essential hypertensive disease before the age of 40, ejection fraction (EF) $< 40\%$, 2 and 3 degree of increase in blood pressure (BP). Significance of brain natriuretic peptide level in blood as a biomarker for predicting the development of chronic heart failure in patients with essential hypertension has decreased, while that of galectin-3 level, on the contrary, has increased as compared to the weight of those predictors in relation to the development of essential hypertensive disease.

Keywords: polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene (AT1P), galectin-3, brain natriuretic peptide, essential hypertensive disease, chronic heart failure.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2018 р

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН У СЕЧОВОМУ МІХУРІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ Е ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Сікора В.В., Линдін М.С., Гирявенко Н.І., Стельмах В.С., Романюк А.М.

Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії, м. Суми, Україна, ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0001-7693-9223, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, e-mail: v.sikora@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Метою дослідження стало вивчення морфологічного стану та хімічного складу тканини сечового міхура (СМ) за умов тривалого одночасного вживання солей важких металів (СВМ) та вітаміну Е. Дослідження моделювали з використанням підбіраної комбінації та концентрації найпоширеніших потенційно небезпечних СВМ і вітаміну Е. Матеріалом для дослідження стали СМ шурів, отримані на 30 та 90 доби експерименту. Для вивчення комплексного впливу СВМ та вітаміну Е на СМ використовували гістологічні, імуногістохімічні та спектрофотометричні методи дослідження. Усі статистичні розрахунки виконано у програмних середовищах Graph Pad® 6.0 та Attestat 12.0.5. Результати гістологічного дослідження вказують, що комплексне вживання суміші СВМ та вітаміну Е упродовж тривалого часу супроводжується специфічними патоморфологічними змінами у структурних елементах СМ, а глибина цих трансформацій залежить від терміну дослідження. Зміни колагенових волокон СМ характеризувалися їх хаотичним розташуванням, ремоделюванням, набряком, розволокненням, дезорганізацією та надмірним розростанням. При імуногістохімічному дослідженні рецепторів до білка Ki-67 у СМ нами виявлено активацію проліферативних процесів та зростання індексу позитивно забарвлених клітин в епітелії на 30 та 90 доби експериментального дослідження. Надходження важких металів до організму на тлі застосування коригуючої терапії супроводжується зростанням вмісту хімічних елементів у тканині СМ при пролонгації дослідження та досягненням найбільших значень на 90 добу.

Ключові слова: сечовий міхур, солі важких металів, вітамін Е, Ki-67, спектрофотометрія.

Вступ. На сьогоднішній день вирішення питань щодо причин розвитку порушень органів сечової системи ускладнюється зростанням чисельності факторів, що їх зумовлюють. Одним із таких органів є сечовий міхур (СМ), оскільки він піддається впливу різноманітних чинників, що супроводжуються розладами уродинаміки і відображається на складності розуміння глибини його патології та діагностики [1]. Так, актуальним питанням сучасної урології залишається установлення особливостей патогенезу розвитку специфічних порушень запального або онкологічного генезу у даному органі, що характерні для кожного окремого провокуючого фактору [1-3].

Варто зазначити, що серед усіх загрозливих факторів особлива увага приділяється вивченню ролі навколишнього середовища у порушенні фізіологічної мікроекології організму. Це зумовлено зростанням повідомлень щодо наявності сильних кореляційних взаємозв'язків між підвищенням ризиків захворюваності населення з промислово розвиненими локаціями повсякденного життя та високим рівнем урбанізації [4,5]. Так, в Україні і в світі з кожним роком відмічається бурхливе зростання показників онкологічної патології СМ [3,6], а одне з провідних місць за чисельністю злоякісних ново-

утворень органа посідає Сумська область, де екологічна ситуація носить загрозливий характер [7].

У свою чергу, серед варіабельності небезпечних екзогенних чинників, провідна роль у забрудненні довкілля належить солям важких металів (СВМ), у зв'язку з їх токсичністю і здатністю до контамінації у всіх шарах екосистеми. Усестороннє поширення важких металів (ВМ) із варіаціями їх комбінацій та концентрацій супроводжується їх потраплянням до живих організмів, що несе за собою непередбачувані наслідки [3,4,7,8]. При цьому слід зауважити, що дисбаланс рівня практично кожного окремого металу-мікроелемента знаходить негативне відображення при взаємодії з макроорганізмом. Важливо і те, що патологічні зміни в органах, які спровоковані надходженням та акумуляцією ВМ в організмі, залежать від терміну їх впливу [4,8].

З іншого боку, пріоритетним для вивчення є пошук протекторних засобів, які здатні пригнічувати вплив СВМ та інших шкідливих екзогенних чинників із подібною патогенною дією на організм, що сприятимуть зменшення екологічно обумовлених патологій. Одним з таких потужних коректорів є вітамін Е, що зумовлено багатогранністю його властивостей та підтверджено у наукових дослідженнях [9].

Обґрунтування дослідження. У статті розкриваються аспекти гістологічних, імуногістохімічних та спектрофотометричних результатів дослідження СМ за умов коригування комбінованого впливу потенційно небезпечних СВМ (цинк, мідь, залізо, марганець, свинець та хром) за допомогою вітаміну Е. Раніше ми повідомляли про особливості морфологічних змін у стінці СМ за умов вживання суміші ВМ. Ґрунтуючись на цих даних, можна виділити специфічні ознаки, які характерні для тривалої дії екзогенних поллютантів [10]. Водночас, ці дослідження слугують порівняльним підґрунтям для вивчення ефективності застосування коректора. Так, встановлено зменшення інтенсивності ушкодження структурних елементів СМ на тлі одночасного тривалого вживання СВМ та вітаміну Е, що поглиблює розуміння взаємозв'язку між глибиною патологічних змін в органі на тлі коригувальної терапії та тривалістю експерименту.

Що ж стосується особливостей реакції СМ, то доведено, що порушення балансу окремих хімічних елементів (хром, миш'як та ін.) супроводжуються розвитком багатьох патологій, серед яких провідне місце займають неоплазії [3,11]. Описана дія одного або двох хімічних елементів не розкриває патогенетичних ланок екологічно обумовлених захворювань у районах з несприятливим поліелементним забрудненням навколишнього середовища. Також застосування коректорів, які б сприяли зменшенню дії одного або декількох металів-мікроелементів та їх наслідків, у цих роботах взагалі не розглядалися. Відомо, що застосування вітаміну Е зменшує акумулятивні властивості ВМ в організмі [12], однак результатів досліджень саме на СМ не знайдено.

Мета дослідження: вивчення морфологічного стану та хімічного складу тканини сечового міхура за

умов тривалого одночасного вживання солей важких металів та вітаміну Е.

Матеріали та методи. Експеримент моделювали з використанням підбраної комбінації та концентрації хімічних елементів, куди ввійшли найпоширеніші потенційно небезпечні СВМ, а саме: цинк ($\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$) – 5 мг/л, мідь ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) – 1 мг/л, залізо (FeSO_4) – 10 мг/л, марганець ($\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) – 0,1 мг/л, свинець ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) – 0,1 мг/л, хром ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) – 0,1 мг/л. Для коригування дії суміші ВМ було обрано препарат «Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е)» з перерахунком середньої терапевтичної дози для щура (9,1 мг/кг).

Матеріалом для дослідження стали СМ щурів самців. Протягом усього експерименту тварини знаходились в умовах віварію з контролем температури, рівня вологості, світлового режиму день/ніч, а також вільним доступом до води та їжі. Спостереження за тваринами та всі експериментальні дослідження проводилися відповідно до положень, прийнятих «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються у наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених І національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), «Етичних принципів та вказівок для експериментів на тваринах: 3-є видання» (Швейцарія, 2005 р.) та згідно з законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.).

Згідно з експериментальним сценарієм тварин було випадково розділено на три групи: І – тварини контролю, які отримували звичайну питну воду; ІІ – щури, які упродовж 30 днів вживали питну воду з сумішшю СВМ та вітамін Е; ІІІ – щури, які споживали питну воду з комбінацією ВМ та коректор протягом 90 днів. Забір СМ проводився на 30 та 90 доби дослідження з попереднього декапітацією тварин на тлі наркозу. Надалі орган проходив етапи фіксації (10% розчин формаліну), дегідратації (у спиртах зростаючої концентрації) та парафінової заливки, з наступним отриманням серійних зрізів на ротативному мікротомі товщиною 3-5 мкм. Особливості морфологічної будови міхура вивчали шляхом забарвлення отриманих зрізів гематоксилін-еозином. Колагенові волокна ідентифікували за допомогою фарбування за методом Ван-Гізона. Доповненням до гістологічного дослідження стало імуногістохімічне вивчення проліферативної активності клітин перехідного епітелію з використанням моноклональних антитіл до білка Ki-67 (SP6) у розведенні 1:100. Візуалізацію імуногістохімічних рецепторів проведено за допомогою системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Cromogen» (Thermo scientific, США). Позитивна ядерна реакція до білка Ki-67 оцінювалась напівкількісним методом, де: 0 балів – негативна реакція, 1 бал – слабкопозитивна реакція (1%<n<10%), 2 бали – помірнопозитивна реакція (11%<n<20%), 3 бали – сильнопозитивна реакція

(n>21%). Мікроскопічне дослідження СМ проводили з використанням мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star» з цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERs 5s» та програмним забезпеченням «ZEN 2 (blue edition)». Для визначення кількості хімічних елементів у тканині СМ використовували атомно-абсорбційний спектрофотометр C-115M1 з комп'ютерною реєстрацією аналітичного сигналу з розрахунковою програмою «AAS SPEKTR» із урахуванням довжини хвилі кожного елемента (цинк – 213,9 нм, мідь – 324,7 нм, залізо – 248,3 нм, марганець – 279,4 нм, свинець – 283,3 нм, хром – 357,9 нм) [13]. Усі статистичні розрахунки виконано у програмних середовищах Graph Pad® 6.0 та Attestat 12.0.5. Числові показники представлені у вигляді $M \pm SD$, як відсоток приросту у порівнянні з контролем. Оцінка відмінностей між групами проводилася за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні, де $p < 0,05$ – статично достовірний показник.

Результати дослідження. У попередніх дослідженнях ми показали глибину морфологічних змін у стінці СМ на 30 добу одночасного впливу СВМ та коректора [14]. При цьому нормальна структура СМ порушувалася за рахунок дистрофічних та десквамативних пошкоджень перехідного епітелію, зміни висоти його стояння, помірно виражених проявів порушення гемодинаміки та набряку усіх оболонок органа на тлі дифузної змішаної запальної інфільтрації (Рис. 1-А).

При вивченні колагенових волокон у СМ тварин ІІ групи встановлено ознаки їх ремоделювання різного ступеня виразності. Колагенові фібрили розташовувалися хаотично та були набряклі, дезорганізовані, різнонаправлені та розволокнені. Волокна, які залишалися без змін, заповнювали міжклітинні простори та обплітали м'язові волокна (Рис. 1-Б).

При імуногістохімічному дослідженні рецепторів до білка Ki-67 у СМ нами виявлено поживлення проліферативних процесів та зростання індексу позитивно-забарвлених клітин в епітелії, що свідчить про збільшення кількості уротеліоцитів у фазі активного мітозу. Так, на 30 добу дослідження рівень ядерної експресії Ki-67 в епітеліальних клітинах коливався на рівні $15,33 \pm 3,27\%$ ($p < 0,01$) (Рис. 1-В).

У свою чергу, при гістологічному дослідженні стінки СМ тварин ІІІ експериментальної групи виявлено варіабельні морфологічні зміни, що вражали своєю гетерогенністю (Рис. 2-А). Так, уротелій зберігав свій фізіологічний вигляд лише на невеликих ділянках з ознаками деструктивних змін. Найчастіше десквамативним змінам підлягали саме поверхневі клітини, а глибина ураження коливалася на рівні проміжних, проте місцями вражались і клітини базального шару. Також неоднорідність епітеліального пласта була зумовлена як зменшенням висоти стояння уротеліоцитів (2-3 шари), так і вогнищами гіперплазії (6-7 рядів), за рахунок варіації чисельності клітин проміжного шару.

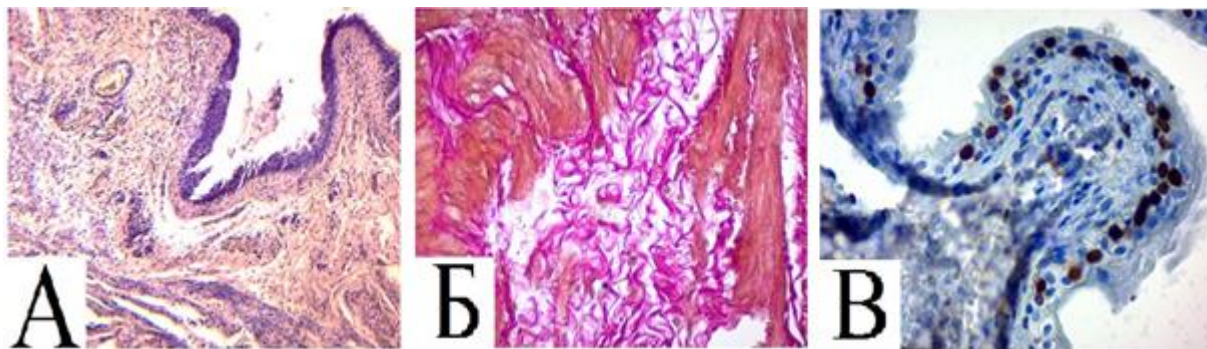


Рис. 1. Стінка СМ піддослідних тварин на 30 добу дослідження. А – забарвлення гематоксилін-еозин ($\times 100$); Б – забарвлення за Ван Гізон ($\times 400$); В – імуногістохімічне дослідження рецепторів до Ki-67 ($\times 400$)

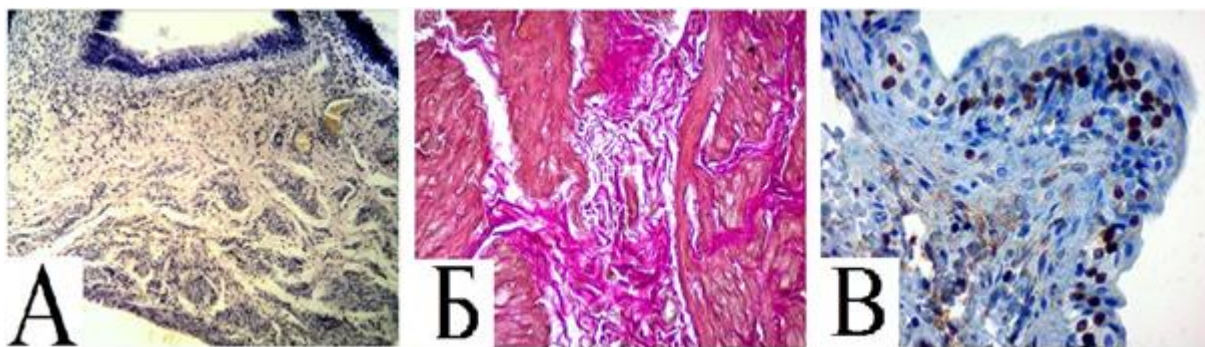


Рис. 2. Стінка СМ підослідних тварин на 90 добу дослідження. А – забарвлення гематоксилін-еозин (×100); Б – забарвлення за Ван Гізон (×400); ВІ – імуногістохімічне дослідження рецепторів до Кі-67 (×400)

У перехідному епітелії візуалізувалися клітини у стадії дистрофії, апоптозу та некрозу. Зміни у власній пластинці, підслизовій, м'язовій та зовнішній оболонках переважно характеризувалися помірним прогресуванням набряку на тлі вогнищевих фіброзних змін, що призвело до згладженості рельєфу СМ зі зменшенням кількості його складок. Переважна кількість гладких міоцитів була дистрофічно змінена, дезорієнтована та розволонена. Стінка артеріальних судин набрякла та потовщена, а їх просвіт звужений та деформований. Вени та венули нерівномірно розширені та повнокровні. Навколо мікросудин та серед структурних елементів СМ спостерігалися помірно виражені запальні інфільтрати. Коллагенові волокна були набряклі, розширені та дезорієнтовані (Рис. 2–Б). Візуалізувалися вогнища розростання сполучної тканини, що характеризувалося утворенням молодих слабозабарвлених коллагенових волокон на тлі потовщених пучків. Варто відмітити, що з пролонгацією дослідження до 3 місяців патоморфологічні зміни продовжували наростати, однак їх інтенсивність була меншою, ніж у ІІ групі. У свою чергу, з пролонгацією термінів дослідження імуногістохімічно спостерігалося помірне наростання проліферативного потенціалу епітеліоцитів до $17,83 \pm 2,64\%$ ($p < 0,01$) (Рис. 2–В).

Спектральний аналіз тканини СМ щурів ІІ та ІІІ групи виявив значне зростання ($p < 0,01$) рівнів цинку на $16,72\%$ ($p < 0,01$) та $24,69\%$ ($p < 0,01$), хрому на $31,81\%$ ($p < 0,01$) та $46,07\%$ ($p < 0,01$), заліза на $44,11\%$ ($p < 0,01$) та $76,58\%$ ($p < 0,01$), марганцю на $23,81\%$ ($p < 0,01$) та $39,82\%$ ($p < 0,01$), міді на $37,38\%$ ($p < 0,01$) та $51,33\%$ ($p < 0,01$), свинцю на $47,72\%$ ($p < 0,01$) та $66,31\%$ ($p < 0,01$) порівняно з вихідними даними контрольної групи у відповідні терміни дослідження. У свою чергу, сумарний показник усіх хімічних елементів у стінці органа збільшився ($p < 0,01$) на $39,24\%$ та $66,71\%$, відповідно.

Обговорення результатів. На тлі забруднення навколишнього середовища СВМ відбувається їх тривалий негативний вплив на живі організми, при цьому результати їх різняться залежно від місця проживання та походження цих ксенобіотиків [4,8,10,12,14]. Тривалий контакт, навіть з одним хімічним елементом у надлишкових концентраціях, здатен спровокувати незворотні зміни у макроорганізмі, що значно ускладнює лікувальну тактику та діагностику при екологічно зумовлених патологіях [7,8,13,14]. Відомо, що при надходженні ВМ до організму відбуваються глибокі морфологічні трансформації у структурних елементах СМ, які ідентифіковано за допомогою сучасних гістологічних та імуногістохімічних досліджень [10,11,14]. Однак, важливим питанням залишається визначення ефективних протекторних препаратів, які зменшували дію СВМ на СМ та організм у цілому. Тому наш вибір зупинився на вітаміні Е, так як науковці відмічають його високі відновні, антиоксидантні та металопротекторні можливості [9].

Результати нашого дослідження демонструють, що комплексний вплив СВМ та вітаміну Е супроводжується морфологічними змінами в усіх оболонках органа. Однак, при порівнянні отриманих результатів з попередніми дослідженнями [10] перед нами розкриваються суттєві відмінності пошкодження СМ у щурів з використанням коригуючої терапії та без неї. Згідно з аналізом наших результатів та даних літератури відомо, що, потрапивши в організм, метали-мікроелементи здатні циркулювати в організмі та впливати на СМ гематогенним та/або контактним шляхами [4,8,10,12-16] (Рис. 3).



Рис. 3. Схема впливу СВМ на СМ

Так, доведено, що зі зростанням вмісту ВМ у сечі, прямий контакт з уротелієм супроводжується порушенням висоти його стояння [14,16]. Результати цих досліджень обґрунтовують глибину пошкодження епітелію органа, а зростання проліферативного потенціалу свідчить про активацію регенераторних процесів у слизовій оболонці.

Аналіз хімічного складу вказав на значне зростання вмісту ВМ в тканині СМ. При цьому рівні їх накопичення поступово зростають з пролонгацією дослідження до 90 днів, хоча інтенсивність акумулювання у цей термін дещо знизалась, порівнюючи з показниками 30 доби експерименту. Найбільш високими відсотковими значеннями володіли свинець та залізо, а найменшими – цинк, порівняно із загальною тенденцією інших ВМ. На нашу думку, такий характер змін елементного складу обумовлений їх антагоністичними відносинами та зривом компенсаторних функцій організму за рахунок постійної двобічної дії полютантів, а зменшення виразності накопичення у 3 місячний період, можливо, свідчить про активацію адаптивних механізмів.

Виходячи з вищезазначеного, можна стверджувати, що вітамін Е не гарантує повної протекції від дії ВМ на організм, проте його застосування значно зменшує об'єм негативних наслідків. Підібрані нами дослі-

дження частково описують критерії діагностики і специфіку варіабельності змін у СМ, що характерні саме для дії СВМ на тлі одночасного вживання коректора. Це може слугувати теоретичним підґрунтям для розуміння профілактичного лікування патологій, спричинених екзогенними поллютантами.

Висновки. Комплексне вживання суміші солей важких металів та вітаміну Е упродовж тривалого часу супроводжується специфічними патоморфологічними змінами у структурних елементах сечового міхура, а глибина цих перебудов залежить від терміну дослідження. Активність проліферативного потенціалу перехідного епітелію органа значно зростає та залишається на достатньо високому рівні упродовж усього терміну дослідження. Застосування коригуючої терапії на тлі надходження важких металів до організму не забезпечує повної протекції від їх акумуляції у тканині сечового міхура.

References:

1. Rasouly H. Lower urinary tract development and disease / H. Rasouly, W. Lu. // Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. – 2013. – №5. – С. 307–42.
2. Hickling D. R. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection [Електронний ресурс] / D. R. Hickling, T. T. Sun, X. R. Wu // Microbiol Spectr. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012>. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012.
3. Hexavalent chromium induces chromosome instability in human urothelial cells. / [S. Wise, A. Holmes, L. Liou та ін.]. // Toxicol Appl Pharmacol. – 2016. – №296. – С. 54–60.
4. Heavy Metal Contamination in Vegetables, Soil and Water and Potential Health Risk Assessment / A. Hamid, H. Riaz, S. Akhtar, S. Ahmad. // Am-Euras. J. Agric. & Environ. Sci. – 2016. – №16. – С. 786–94.
5. Pollack L. Urban health and ecology: the promise of an avian biomonitoring tool. / L. Pollack, M. R. Ondrasek, R. Calisi. // Curr Zool. – 2017. – №63. – С. 205–12.
6. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends / [S. Antoni, J. Ferlay, I. Soerjomataram та ін.]. // Eur Urol. – 2017. – №71. – С. 96–108.
7. Ekologichni chynnyky vynyknennia patolohii sechovoho mikhura / [A. M. Romaniuk, V. V. Sikora, M. S. Lyndin та ін.]. // Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. – 2016. – №16. – С. 156–60.
8. Poshyrenist vazhkykh metaliv u navkolyshnomu seredovyschi ta yikh rol u zhyttiedialnosti orhanizmu / A. M. Romaniuk, V. V. Sikora, Yu. M. Lyndina, M. S. Lyndin. // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2017. – №21. – С. 145–50.
9. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy / Jiang. // Free Radic Biol Med. – 2014. – №72. – С. 76–90.
10. The features of morphological changes in the urinary bladder under combined effect of heavy metal salts / [A. Romaniuk, V. Sikora, M. Lyndin та ін.]. // Interv Med Appl Sci. – 2017. – №9. – С. 105–11.
11. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJB. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. Environ Health. 2014;13:44. DOI: 10.1186/1476-069X-13-44.
12. Melnykova N. M. Vplyv antyoksydantiv na mineralnyi sklad krovi molodykh ta starykh shchuriv za umov otruiennia kadmiiu sulfatom / N. M. Melnykova, N. M. Voroshylova. // Suchasni problemy toksykolohii. – 2005. – №1. – С. 57–9.
13. Makro- ta mikroelementy (obmin, patolohiia ta metody vyznachennia): monohrafiia / M. V. Pohorielov, V. I. Bumeister, H. F. Tkach, S. D. Bonchev, V. Z. Sikora, L. F. Sukhodub, S. M. Danylchenko. – Sumy: Vyd-vo SumDU, 2010. – 147 s.
14. Histologichni zminy sechovoho mikhura shchuriv za umov modelovanoho pidhostroho vplyvu solei vazhkykh metaliv / [A. M. Romaniuk, V. V. Sikora, M. S. Lyndin та ін.]. // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2016. – №2. – С. 80–3.
15. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / [M. Jaishankar, T. Tseten, N. Anbalagan та ін.]. // Interdiscip Toxicol. – 2014. – №7. – С. 60–72.
16. Sikora V. V. Otsinka morfometrychnoho stanu slyzovoi obolonky sechovoho mikhura ta rivnia ekskretsii mikroelementiv z secheiu za umov vzhyvannia sumishi vazhkykh metaliv / V. V. Sikora. // Visnyk morfologii. – 2017. – №23. – С. 256–9.

УДК 616.62-005-092.9:616.63:615.356:577.161.3

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА Е ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВЛИЯНИЯ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Сикора В.В., Лындин Н.С., Гиравенко Н.И.,
Стельмах В.С., Романюк А.Р.

Сумской государственной университет, кафедра патологической анатомии, г. Сумы, Украина,
ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0001-7693-9223, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, e-mail: v.sikora@med.sumdu.edu.ua

Резюме. Целью данного исследования стало изучение морфологического состояния и химического состава ткани мочевого пузыря (МП) в условиях длительного одновременного употребления солей тяжелых металлов (СТМ) и витамина Е. Исследование моделировали с использованием подобранной комбинации и концентрации из самых распространенных потенциально опасных СТМ и витамина Е. Материалом для исследования стали СМ крыс, полученные на 30 и 90 сутки эксперимента. Для изучения комплексного влияния СВМ и витамина Е на МП использовали гистологические, иммуногистохимические и спектрофотометрические методы исследования. Все статистические расчеты выполнены в программных средах Graph Pad® 6.0 и Attestat 12.0.5. Результаты гистологического исследования указывают, что комплексное употребление смеси СТМ и витамина Е в течение длительного времени сопровождается специфическими патоморфологическими изменениями в структурных элементах МП, а глубина этих трансформаций зависит от срока исследования. Изменения коллагеновых волокон МП характеризовались их хаотичным расположением, ремоделированием, отеком, разволокнением, дезорганизацией и чрезмерным разрастанием. При иммуногистохимическом исследовании рецепторов к белку Ki-67 в МП нами выявлено активацию пролиферативных процессов и увеличение индекса положительно окрашенных клеток в эпителии на 30 и 90 сутки экспериментального исследования. Поступления тяжелых металлов в организм на фоне применения корректирующей терапии сопровождалось увеличением концентрации

онного содержания химических элементов в ткани МП при пролонгации исследования и достижением наибольших значений на 90 сутки.

Ключевые слова: мочевой пузырь, соли тяжелых металлов, витамин Е, Ki-67, спектрофотометрия.

UDC 616.62-005-092.9:616.63:615.356:577.161.3

THE CHARACTERISTIC OF CHANGES IN THE URINARY BLADDER UNDER THE CONDITIONS OF VITAMIN E APPLICATION FOR THE CORRECTION OF HEAVY METAL SALTS INFLUENCE

V.V. Sikora, M.S. Lyndin, N.I. Hyriavenko,
V.S. Stelmakh, A.M. Romaniuk

Sumy State University, department of pathological anatomy, Sumy, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-4147-6879, ORCID ID: 0000-0003-4385-3903, ORCID ID: 0000-0002-9805-014X, ORCID ID: 0000-0001-7693-9223, ORCID ID: 0000-0003-2560-1382, e-mail: v.sikora@med.sumdu.edu.ua

Abstract. Introduction. Disfunctioning of the bladder is an essential issue of modern urology. This organ is exposed to various exogenous factors, which impairs the understanding of all aspects of the background of its pathology. Among the variety of factors of environmental pollution, heavy metals salts occupy the leading place (HMS). Getting into the organism these chemical elements can lead to unpredictable consequences of urinary bladder (UB) affecting the violation of its functioning. It is also important that these pathological changes depend on the duration of their pollutants. Therefore, the priority of this study is the search for protector solutions that can suppress the effect of HMS on the UB.

The purpose of the research was to study the morphological state and chemical composition of the urinary bladder tissue under conditions of long-term concomitant use of heavy metals salts and vitamin E.

Materials and methods. This experiment was modelled using a selection of combinations and concentrations of chemical elements that included the most commonly encountered potentially dangerous HMS (zinc, manganese, iron, lead, copper and chromium). "Alpha-tocopherol acetate" (vitamin E) medication was chosen to correct the action of a mixture of HMS. The experiment was performed on

male rats, which according to the experimental case had been given a mixture of HMS and vitamin E for 30 and 90 days. The material for the research became the UBs of experimental rodents. In a microscopic examination of the organ the coloration of hematoxylin-eosin and the Van Gyzon method were used, as well as a marker of immunohistochemical identification of Ki-67. The number of chemical elements in the UB tissue was studied using atomic absorption spectrophotometry. All statistical calculations are performed in Graph Pad® 6.0 and Attestat 12.0.5 software environments.

Results. The results of the histological research indicate that even the use of vitamin E against the background of long-term exposure to HMS develop a pathological effect of the UB of varying degrees of severity. At the same time, pathomorphological changes occurred in all membranes and increased the development of the experiment, but their intensity decreased. Studying collagen fibers in rodents' bladders on the 30th and 90th day of the research, signs of their remodeling were characterized and were designated by chaotic arrangement, swelling, folding, disorganization and their growth. Making immunohistochemical research of receptors for Ki-67 protein in the bladder, we found an increase in proliferative processes and growth of the positive-stained cell index in the epithelium at 30 and 90 days of the experimental research. Significantly increased the indexes of the content of chemical elements in the UB tissue compared to the control group. At the same time, the concentrations of heavy metals increased as the research progressed and reached the highest level by 90 days.

Conclusions. Complex use of a mixture of heavy metal salts and vitamin E over a long period of time is accompanied by specific pathomorphological changes in the structural elements of the urinary bladder, and the intensity of these reorganizations depends on the duration of the research. In this case, the activity of the proliferative potential of the transient epithelium of the organ significantly increases and remained at a sufficiently high level throughout the research period. The use of corrective therapy against the background of the receipt of heavy metals in the body does not provide the full protection from their accumulation in the urinary bladder tissue.

Keywords: urinary bladder, heavy metals salts, vitamin E, Ki-67.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2018 р.

РОЛЬ ЕСТРОГЕНОВИХ І ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ АДЕНОМІОЗУ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЇ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

Ситнікова В.О., Гончаренко Г.Ю.

Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом, м. Одеса, Україна, ORCID ID: 0000-0002-2111-669X, ORCID ID: 0000-0003-3399-2910, e-mail: 270916gr@gmail.com

Резюме. Мета. Встановлення ролі естрогенових (ER) і прогестеронових (PR) рецепторів у патогенезі аденоміозу (AM) у поєднанні з гіперплазією ендометрію (ГПЕ) у жінок в постменопаузі.

Матеріали та методи. Досліджено 18 випадків AM за наявності ГПЕ у жінок 51–70 років. Критерії відбору: діагноз AM і ГПЕ, постменопауза. Здійснено імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ER і PR у- та ектопічного ендометрію.

Результати дослідження. Епітелій ендометрію з ГПЕ мав виражену активність ER і помірну та виражену – PR. У стромі виявлено помірні та високі показники експресії ER і переважно високі – PR. Встановлено переважання експресії ER над PR у ендометрії з неатиповою ГПЕ. У жінок з атиповою спостерігалася переважно протилежна ситуація. У складових фокусів AM спостерігали у більшості пацієнток помірну активність PR. Епітелій вогнищ AM характеризувався зниженням експресії ER. У епітелії фокусів AM у більшості спостережень виявлено переважання PR над ER. Для клітин стромы AM характерний рівномірний розподіл кількості випадків за фенотиповими варіантами співвідношення ER і PR.

Висновки. Патогенетично важливі для AM і ГПЕ – позивні активності ER і PR. Рівень експресії ER і PR знижується по мірі прогресування ГПЕ. Позитивна експресія достатньої кількості ER і PR і співвідношення ER/PR < 1 у вогнищах AM грають ключову роль у патогенезі даної патології.

Ключові слова: аденоміоз, гіперплазія ендометрію, постменопауза, естрогенові і прогестеронові рецептори.

Вступ. За останній час спостерігається зростання поєднаної доброякісної патології жіночої репродуктивної системи, до якої належать міома матки, гіперплазія ендометрію (ГПЕ) й аденоміоз (AM) [11]. Частота співіснування лейоміоми матки і ГПЕ сягає 18,7-32,9 %, міоми матки і AM – 11-15 %, а подекуди і 50-85 % [4, 9, 11]. Висока вірогідність поєднання AM і ГПЕ – 16,2-90 % [4, 11]. Не виключена можливість «сусідства» AM і ендометріозу інших локалізацій, яка, за даними окремих джерел, зустрічається у 25,2 % жінок з AM [4, 9, 11].

Випадки поєднаної патології потребують більш ретельної діагностики та удосконалення комплексного підходу до лікування. У наукових працях багатьох авторів висвітлено окремі молекулярно-біологічні аспекти та етіопатологічні фактори існування AM і ГПЕ, але і досі не встановлено, які саме процеси перебігають на локальному рівні при зазначених станах [3, 5, 11].

Обґрунтування дослідження. Більшість дослідників надають перевагу вивченню ізольованої патології статевих системи [4, 5, 11]. Однак висока частота співіснування і наявності однакових клініко-морфологічних проявів даних захворювань свідчать про можливі спільні патогенетичні механізми їх розвитку та існування [6, 11]. Так, AM, будучи ектопією ендометріальної тканини, супроводжується гіперплазією стромальних і залозистих

клітин, що вказує на можливу коморбідність даної патології і ГПЕ [2, 9].

Переважаючий перебіг зазначених захворювань вивчають у жінок репродуктивного і перименопаузального віку, залишаючи поза увагою жінок періоду постменопаузи [5, 6, 8]. Можливо, дослідження поєднаних захворювань у постменопаузі дозволить детальніше встановити патогенетичні механізми розвитку та «сусідства» зазначених процесів.

Мета дослідження. Встановлення ролі естрогенових (ER) і прогестеронових (PR) рецепторів у патогенезі AM у поєднанні з ГПЕ у жінок в постменопаузі.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження слугував операційний матеріал (видалені матки) від 18 пацієнток з діагнозом AM у поєднанні з гіперплазією ендометрію у віці від 51 до 70 років. Критеріями відбору були: морфологічно верифікований діагноз AM, постменопауза (відсутність менструації більше року) і наявність ГПЕ. Дослідження проводилося на базі патогістологічної лабораторії Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету.

Фрагменти матеріалу, що досліджували, фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 годин за температури 37°C. Імуногістохімічна (ІГХ) реакція проводилася з використанням моноклональних мишачих антитіл естроген-рецептор альфа (клон SP1) і прогестеронових антитіл (клон YR85). Фонове фарбування тканин здійснювали гематоксиліном Майєра.

Результати ІГХ реакцій оцінювали наступним чином: 0 – відсутність реакції; + – слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і стромы; ++ – слабка або помірна реакція у великій кількості, або виражена реакція менш як у чверті поля зору; +++ – виражена реакція більш як у чверті поля зору [7].

Для створення діаграм використовували програмне забезпечення MS Office Excel 2010.

Результати дослідження. Результати ІГХ дослідження з естрогеновими маркерами для епітеліального компоненту еутопічного ендометрію з ГПЕ свідчать про виражену рецепторну активність у 11 з 18 жінок, помірну – у 6 і лише в 1 випадку виявлено слабку (рис. 1). PR залозистих клітин проявили помірну і виражену експресивну активність.

У стромальних клітинах ендометрію з ГПЕ спостерігали помірні і високі показники експресії ER у однаковій кількості пацієнток по 9 з 18, на відміну від PR, які мали переважно високі показники (у 15 з 18 випадків). Слабкий рівень або відсутність ІГХ реакції взагалі не виявлено в жодному випадку.

Для вогнищ ендометріюїдних гетеротопій характерною була не менш різноманітна картина результатів активності ER (рис. 1). Щодо прогестеронової активності рецепторного апарату фокусів AM, то у 12 з 18 пацієнток виявлено помірну ІГХ реакцію, а у 6 – виражену як у стромі, так і у залозах.

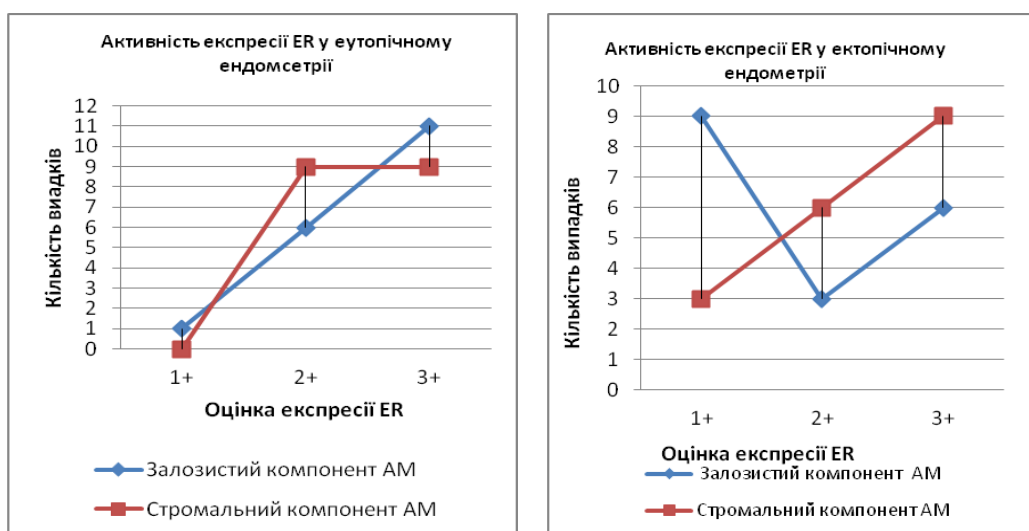


Рис. 1. Розподіл пацієнток за кількістю випадків відповідно до ступеню активності ER у еу- та ектопічному ендометрії

На основі отриманих результатів встановлено 3 варіанти співвідношення ER і PR: $ER/PR < 1$, $ER/PR = 1$, $ER/PR > 1$ (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення ER і PR в еу- і ектопічному ендометріях, n=18

Фенотиповий варіант	Еутопічний ендометрій		Ектопічний ендометрій	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
$ER/PR < 1$	6	9	9	6
$ER/PR = 1$	5	6	3	6
$ER/PR > 1$	7	3	6	6

Аналіз співвідношення ER і PR у ендометрії з неатиповою ГПЕ показав перевагу експресивної активності ER над PR. У жінок з атиповою спостерігалася переважно протилежна ситуація.

Серед всіх досліджуваних випадків ГПЕ у 15 з 18 встановлено просту або комплексну форму ГПЕ без атипії, лише у 3 з 18 – комплексну атипову форму ГПЕ. Суттєвих відмінностей у показниках активності рецепторного апарату складових строми і залоз, як еу-, так і ектопічного ендометріїв між формами неатипової ГПЕ, не виявлено. Атипова форма ГПЕ характеризувалася переважно помірною і слабкою активністю еутопічного ендометрію ER на фоні помірної ПГХ реакції PR.

Обговорення дослідження. Наявність високих показників активності ER у складових ендометрію з ГПЕ підтверджує роль гіперестрогенемії у патогенезі даної патології. Проліферації ендометріальних клітин сприяє тривалий вплив естрогенів. Таких висновків дотримуються більшість науковців [3, 5, 9, 10]. PR проявляти не меншу експресивну активність ніж ER у ендометрії з ГПЕ, а подекуди навіть і більшу. Перевагу ER над PR при неатиповій ГПЕ у своєму дослідженні встановили Туманський В. О. і Баударбекова М. М. (2009) [10].

Найвищі показники експресії ER і PR у строми еутопічного ендометрію спостерігалися за простої та комплексної форм ГПЕ без атипії. За атипової – ПГХ реакція була менш виражена і супроводжувалася зниженням обох груп рецепторів, що вказує на порушення рецепції досліджуваних рецепторів. На думку В.О. Бенюк і співавторів (2013), це свідчить погіршення перебігу патоло-

гічного процесу і вірогідність подальшої малігнізації [5]. Згідно робіт Туманського В.О. і Баударбекова М.М. (2009), виражену активність ER виявлено за неатипової ГПЕ, помірно і слабо – за атипової ГПЕ [10]. Протилежної думки дотримуються Чумак З.В. із співавторами (2014): для атипової ГПЕ характерно вищі результати експресії ER, ніж для неатипової ГПЕ. Активність PR знижується від простої неатипової до комплексної атипової ГПЕ [8]. Однак всі зазначені вище результати стосувалися жінок переважно репродуктивного і перименопаузального віку.

Таким чином, у патогенезі неатипової ГПЕ важливі не тільки гіперестрогенемія і гіперпрогестеронемія, а і перевага ER над PR. Перехід неатипової форми у атипову супроводжується не тільки зменшення чутливості рецепторного апарату, а і перевагою PR над ER.

Стероїдна залежність залозистих клітин ендометрію з ГПЕ не викликає сумнівів. Стромальні клітини також проявляють активність ER і PR, що підтверджується роботами інших науковців [5, 8, 10].

Позитивна ПГХ реакція ER і PR ендометріюїдних гетеротопій свідчить про їх гормональний потенціал і стероїдну залежність. Акоюн Р.А. і Печеникова В.А. (2014), Курик О.Г. і Каленська О.В. (2014) підтверджують наявність позитивної експресії ER і PR у вогнищах АМ у жінок репродуктивного і постменопаузального віку [1, 7]. Окремі автори у своїх роботах висловлюють думку про локальне підвищення рівня естрогенів у фокусах АМ у жінок у постменопаузі, однак дані роботи стосувалися пацієнток з ізольованою патологією – АМ. Локальна гіперестрогенемія може бути результатом місцевого синтезу гормонів, що свідчить про автономність вогнищ АМ [1].

Клітини залоз патологічних вогнищ безперечно володіють стероїдною рецепторною активністю. А наявність позитивної активності ER і PR клітин строми (макрофаги, лімфоцити) еу- та ектопічного ендометріїв вказує на гормональну залежність відповідних клітин. До подібних результатів прийшли у своїх роботах Акоюн Р.А. і Печеникова В.А. (2014), Курик О.Г. і Каленська О.В. (2014) [1, 7].

Різниця між показниками ПГХ реакції ER і PR є результатом різної гормональної залежності клітин ендометріюїдних гетеротопій. Випадки зі слабкою активністю ER і помірною – PR пов'язані з втратою регулярного впливу естрогенів і зменшення прогестеронової залежності.

Патогенетично важливими для епітеліального компоненту АМ є перевага співвідношення простероно-вих рецепторів над естрогеновими, що підтверджується виявленням у залозах більшості випадків співвідношення ER/PR <1. Для розвитку та існування ендометріодних гетеротопій необхідні обмежений естрогеновий і більш виражений прогестероновий впливи. Реалізація клітинної відповіді – наслідок взаємодії гормону і відповідного рецептора. Можливо, в умовах постменопаузи на фоні згасання функції яєчників достатня кількість необхідних гормонів може бути синтезована локально – у фокусах АМ. Однак не варто забувати, що у всіх досліджуваних жінок АМ «сусідствував» з ГПЕ, ендометрій якої також володів гормональним потенціалом і рецепторною активністю. Таким чином, у патогенезі АМ за наявності ГПЕ провідну роль грають не тільки локальна гіперестрогенемія і перевага відносно гіперпрогестеронемії.

Висновки. Патогенетично важливими для АМ і ГПЕ є позивні естрогенова і прогестеронова активності рецепторного апарату. Рівень експресії ER і PR знижується по мірі прогресування ГПЕ (від неатипової до атипової). Атипова ГПЕ є менш гормонально залежною патологією, ніж неатипова ГПЕ. Позитивна експресивна реакція достатньої кількості ER і PR і наявність співвідношення ER/PR <1 у ендометріодних вогнищах грають ключову роль у патогенезі АМ.

References:

1. Adamyan L.V., redaktor. Sochetannyye dobrokachestvennyye opuholi i giperplasticheskie protsessyi matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometrit). Moskva; 2015. 92 s.
2. Akopyan R.A., Pechenikova V.A. Kliniko-morfologicheskie osobennosti adenomioza u zhenshin razlichnykh vozrastnykh grupp. Vestnik rosiyskoy voennomeditsinskoy akademii. 2014;1(45):65-70.
3. Benyuk V.O., Vinyarskiy Ya.M., Goncharenko V.M., Kalenska O.V., u R.M. Diagnostichne znachennya viznachennya ekspresiyi retseptoriv gormoniv ta markeriv apoptozu pri giperplastichnih protsesah endometriyu. UkraYina. Zdorov'ya natsiyi. 2013;3(27):14-20
4. Benyuk V.O., Goncharenko V.M. Individualizatsiya likuvannya zhlnok reproduktivnogo ta premenopauzalnogo vlku z giperplastichnimi protsesami endometriya. Zdorove zhenschiny. 2014;10(96):125-9.
5. Damirov M.M., Oleynikova O.N., Mayorova O.V. Genitalnyy endometrio: vzglyad praktikuyushchego vracha. Moskva: BINOM; 2013. 152 s.
6. Kolesnik A.V. Morfologicheskie osobennosti sochetannoy patologii matki u zhenshin reproduktivnogo vozrasta. Zdorove zhenschiny. 2013;8(84):113-116.
7. Kurik O.G., Kalenska O.V. ImuglstohlmIchne doslidzhennya gormonalnoyi aktivnostI ektoplchnogo I eutoplchnogo endometriya pri adenomlozi. Naukoviy zhurnal MOZ UkraYini. 2014;1(5):100-5.
8. Tumanskiy V.A., Baudarbekova M.M. Issledovanie rentseptorov estrogenov i progesterona pri zhelezistoy giperplazii, atipichnoy giperplazii i adenokartsinome endometriya. Patologiya. 2009;6(2):111-3.
9. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Demura T.A., Demura S.A. Aktivniy i neaktivniy adenomioz: voprosy patogeneza i patogeneticheskoy terapii. Akusherstvo i ginekologiya. 2013 Apr 28;4:10-3.
10. Chumak Z.V., Zelinskiy A.A., Shapoval N.V., Shapoval N.V., Isterin N.S. Otsenka gormonalno-retseptornogo statusa i proliferativnoy aktivnosti giperplazirovannogo endometriya. Odeskiy medichniy zhurnal. 2014;2(142):66-70.
11. Shklyar A.A. Diagnostika, hirurgicheskoe lechenie i reabilitatsiya enschin reproduktivnogo vozrasta s uzlovoy formoy adenomioza [avtoreferat dissertatsii]. Moskva; 2015. 113 s.

УДК 618.145-007.415/61-092 : 577.175.6

РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АДЕНОМИОЗА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ситникова В.А., Гончаренко А.Ю.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, г. Одесса, Украина, ORCID ID: 0000-0002-2111-669X, ORCID ID: 0000-0003-3399-2910, e-mail: 270916gr@gmail.com

Резюме. Цель. Установление роли эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в патогенезе аденомиоза (АМ) в сочетании с гиперплазией эндометрия (ГПЭ) у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы. Исследовано 18 случаев АМ при наличии ГПЭ у пациенток 51-70 лет. Критерии отбора: диагноз АМ и ГПЭ, постменопауза. Осуществлено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ER и PR эу- и эктопического эндометрия.

Результаты исследования. Эпителий эндометрия с ГПЭ имел выраженную активность ER и умеренную и выраженную PR. В строме обнаружены умеренные и высокие показатели экспрессии ER, и преимущественно высокие – PR. Установлено преобладание экспрессии ER над PR в эндометрии с неатипической ГПЭ. У женщин с атипичной наблюдалась преимущественно противоположная ситуация. В составляющих фокусов АМ наблюдали у большинства пациенток умеренную активность PR. Эпителий очагов АМ характеризовался снижением экспрессии ER. В эпителии фокусов АМ в большинстве наблюдений выявлено преобладание PR над ER. Для клеток стромы АМ характерно равномерное распределение количества случаев по фенотипическим вариантами соотношения ER и PR.

Выводы. Патогенетически важными для АМ и ГПЭ – положительные активности ER и PR. Уровень экспрессии ER и PR снижается по мере прогрессирования ГПЭ. Положительная экспрессия достаточного количества ER и PR и соотношение ER/PR <1 в очагах АМ играют ключевую роль в патогенезе данной патологии.

Ключевые слова: аденомиоз, гиперплазия эндометрия, постменопауза, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы.

UDC 618.145-007.415/61-092 : 577.175.6

THE ROLE OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF ADENOMYOSIS IN COMBINATION WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

V.A. Sytnikova, G.Y. Honcharenko

Odesa National Medical University, department of pathological anatomy with sectional course, Odesa, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2111-669X,

ORCID ID: 0000-0003-3399-2910,
e-mail: 270916gr@gmail.com

Abstract. Objective. The establishment of the role of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the pathogenesis of adenomyosis (AM) in combination with endometrial hyperplasia (EH) in postmenopausal women.

Materials and methods. 18 cases of AM with the presence of EH in patients aged 51-70 years have been investigated based on the pathological laboratory of the Center for Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University. Selection Criteria: Morphologically verified diagnosis of AM, post menopause (no menstruation for more than a year), and the presence of EH.

Immunohistochemical (IHC) studies of ER and PR were performed to determine the state of the receptor apparatus of the eu- and ectopic endometrium. Immunohistochemical reaction was performed using monoclonal murine antibodies of estrogen receptor alpha (clone SR1) and progesterone antibodies (clone YR85). Expression of markers for estrogen and progesterone was evaluated according to the presence of the IHC reaction and degree of severity.

Results. Steroid dependence of endometrial components both eutopic with EH and ectopic in AM foci is established.

The epithelial component of the eutopic endometrium with EH was characterized by pronounced ER receptor activity in most cases - in 11 of 18 women. PR glandular cells exhibited moderate and pronounced expressive activity.

In stromal cells of the endometrium with EH, moderate and high expressions of ER expression were detected. PR showed a high prevalence rate (15 of 18 cases). The weakness or absence of the IHC reaction was not detected in any case at all. The highest expression of ER and PR in the stroma of the eutopic endometrium was observed in simple and complex forms of EH without atypia. The IHC reaction in endometrium with atypical EH was less pronounced and was accompanied by a decrease in both groups of receptors.

In the foci of endometrioid heterotopy, moderate progesterone activity of the receptor apparatus was observed both in the stroma and in the glands in the majority of patients (in 12 of 18 women) and only in six cases it was expressed. Epithelial cells of the pathological foci were characterized by decreased expression of ER.

Significant differences in the activity of the receptor apparatus of the stroma and glands constituents, both of eu- and ectopic endometria, between the forms of non-atypical EH were not detected. The atypical form of EH was characterized by predominantly moderate and weak activity of the eutopic endometrium ER on the background of moderate IHC of the PR response.

The predominance of expressive ER activity over PR in the endometrium with non-atypical EH is established. In women with atypical EH, the predominantly opposite situation was observed.

In the epithelial cells of AM foci, the majority of observations revealed a predominance of PR over ER (ER / PR <1). The uniform distribution of the number of cases by the phenotypic variants of the ratio of ER and PR is characteristic of cells of the endometrial stroma.

Conclusions. Positive estrogen and progesterone activity of the receptor apparatus is pathogenetically important for AM and EH. The level of expression of ER and PR decreases with the progression of EH (from non-atypical to atypical). Atypical EH is less hormonal-dependent pathology than non-atypical one. The positive expressive reaction of a sufficient amount of ER and PR and the presence of the ratio of ER / PR <1 in the endometrioid foci play a key role in the pathogenesis of AM.

Keywords: adenomyosis, endometrial hyperplasia, postmenopausal, estrogen & progesterone receptors.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2018 р

РОЛЬ МОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

Снісаревський П.П., Дядик О.О., Дорофєєв А.Е., Снісаревська Т.П.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна, ORCIDID: 0000-0002-4454-3678, ORCIDID: 0000-0002-9912-4286, e-mail: sneip78@gmail.com

Резюме. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) це хвороби, що характеризуються наявністю запалення в стінці кишки. Основними представниками цієї групи захворювань є неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК). За даними МОЗ України, у 2015 році захворюваність на НВК склала 21,1 на 100 тис. населення.

Проведено ряд патоморфологічних досліджень з використанням імуногістохімічних методів для фенотипування клітинного інфільтрату та визначення стану перикрипталних міофібробластів, а також PAS-реакції для оцінки функції слизоутворення та визначення активних нейтрофілів. При дослідженні виявлено характер та вираженість патологічних змін в слизовій оболонці товстої кишки у хворих з неспецифічним виразковим колітом різного ступеня активності.

Використання цих методик дозволяє верифікувати діагноз НВК, визначити ступінь активності загострення, оцінити повноту ремісії хвороби, виявити послаблення неспецифічної резистентності (стан муцину) або переважання імунних механізмів (клітинний фенотип), що допоможе в оцінити перебіг захворювання та вибрати подальшу тактику лікування.

Ключові слова: патоморфологічна діагностика, неспецифічний виразковий коліт, слизова оболонка товстої кишки.

Вступ. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) –це хвороби, що характеризуються наявністю запалення в стінці кишки. Основними представниками цієї групи захворювань є неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК). Як правило, для встановлення патології проводиться морфологічне дослідження слизової кишки. Однак, бувають випадки, коли навіть застосування ендоскопічного та морфологічного дослідження не дозволяє чітко відрізнити НВК і ХК, або інше захворювання кишечника, що супроводжується запаленням. У такій ситуації прийнято встановлювати діагноз неklasифікованого ЗЗК, а у випадку, коли при морфологічному дослідженні виявляються одночасно ознаки НВК та ХК – невизначений коліт [1]. Слід зазначити, що в більшості випадків при подальшому розвитку захворювання у пацієнтів з невизначеним колітом діагностується НВК [2, 3].

Обґрунтування дослідження. НВК досить розповсюджена патологія. За даними МОЗ України, у 2015 році захворюваність на НВК склала 21,1 на 100 тис. населення. При цьому слід враховувати, що дані про захворюваність ЗЗК в нашій країні поки що носять попередній і досить фрагментарний характер. У країнах Європи спостерігається виражена варіабельність захворюваності ЗЗК. Для НВК вона становить від 2,4 до 294 на 100 тис. населення [4]. Захворюваність ЗЗК постійно зростає, порівняно з 1962 роком, в Європі кількість хворих НВК зросла на 65% [4], при цьому особливо виражене зростання захворюваності ЗЗК відзначається в країнах Східної Європи, до яких належить і Україна. Таке збільшення захворюваності супроводжується зрос-

танням летальності при ЗЗК на 50%. В основному зростання летальності пов'язане зі збільшенням випадків колоректального раку, післяопераційних і септичних ускладнень. Відзначається, що захворюваність на колоректальний рак при ЗЗК в 2-8 разів вища порівняно з популяцією хворих без ЗЗК [4]. Також слід зазначити, що ЗЗК відносяться до хронічних, рецидивуючих захворювань. У 25% хворих відзначається постійна активність хвороби без ремісій [5], що, в свою чергу, призводить до того, що до 40% хворих на НВК і більше 50% з ХК потребують регулярної госпіталізації.

Згідно з III європейським консенсусом по діагностиці та лікуванню неспецифічного виразкового коліту, НВК –це хронічне захворювання, яке супроводжується запаленням слизової оболонки товстої кишки, зазвичай без формування гранульом. Практично в усіх пацієнтів залучається пряма кишка з можливим розповсюдженням запалення на усі відділи товстої кишки. Характерною ознакою НВК є безперервне запальне враження слизової оболонки (на відміну від сегментарного при ХК). Однак, слід пам'ятати, що зустрічаються випадки, коли при НВК, як і при ХК, патологічні зміни можуть носити вогнищевий характер. Так, тільки в 70% біопсій при НВК виявляється дифузний запальний процес, а у третини хворих з ендоскопічно незміненою слизовою морфологічно були знайдені ознаки запалення [6]. Також слід брати до уваги, що у частини хворих на НВК, особливо на тлі лікування, може бути відсутнє залучення в процес прямої кишки. Часто зустрічається мозаїчне ураження – у 3/4 хворих з дистальним колітом знаходять периапендикулярне запалення, а у 1/5 зворотній ілеїт.

При встановленні діагнозу НВК, а також визначенні ступеня активності процесу, для призначення та оцінки ефективності лікування, крім клінічних, лабораторних та ендоскопічних даних, важливе значення має гістологічне дослідження біопатів кишки.

Беручи до уваги значну роль морфологічного дослідження в діагностиці та лікуванні ЗЗК, в 2013 році був опублікований Європейський консенсус по гістопатології ЗЗК [7], у якому представниками European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) і European Society of Pathology (ESP) розроблені стандарти морфологічної діагностики ЗЗК.

У консенсусі підкреслюється, що для правильної діагностики необхідний мультидисциплінарний підхід з обов'язковою участю патоморфолога та зазначається ключова роль у діагностиці і, особливо, диференційній діагностиці гістологічного дослідження біоптату або резекованої ділянки кишки. При проведенні гістологічного дослідження біопатів повинна обов'язково відбуватися оцінка ступеня запальної активності.

Мета дослідження. Дослідити характер та вираженість патологічних змін в слизовій оболонці товстої кишки у хворих з неспецифічним виразковим колітом різного ступеня активності.

Матеріали і методи. При проведенні досліджень нами було обстежено 96 пацієнтів, що хворіють

НБК, при цьому 80 (83 %) людей з НБК різного ступеня активності і 16 (17%) – в стадії ремісії захворювання. По тривалості перебігу захворювання пацієнти з активним НБК розподілялись наступним чином: до року – 11 чоловік, від 1 до 5 років – 22 людини, 6-10 років – 16, 11-15 років – 14, більше 15 років – 17 пацієнтів.

Усім пацієнтам виконувалось ендоскопічне дослідження з взяттям біопатів слизової оболонки різних відділів товстої кишки та проведенням стандартного гістологічного дослідження з морфологічною оцінкою ступеня активності захворювання. Шматочки тканини фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну протягом 24-36 годин. Для визначення фенотипу клітинного інфільтрату, оцінки стану міофіброblastів проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД) з використанням антитіл та систем детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ, Quanto (Thermo Fisher Scientific) (США). Фенотипування клітинного запального інфільтрату проводилось із використанням моноклональних антитіл до Т-лімфоцитів (CD3), В-лімфоцитів (CD20), плазматичних клітин (CD138), макрофагів (CD68), визначення вираженості рубцевих змін та порушення локалізації міофіброblastів проводилось із використанням моноклональних антитіл до гладком'язового актину (α -SMA). Для оцінки порушення слизоутворюючої функції, стану бокаловидних клітин та визначення гостроти запалення застосовувались гістохімічні методи, зокрема PAS-реакція.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA 10 for Windows», (Copyright® StatSoft Inc., США, ліцензія № STA999K347156-W). Нормальність закону розподілу досліджуваних показників було перевірено з використанням критерію Шапіро-Уїлка (для малих вибірок). Дослідження зв'язку між показниками буде проводитися за допомогою кореляційного аналізу.

Розрахунок коефіцієнтів кореляції допоможе нам не тільки визначити присутність зв'язку між показниками, а й оцінити цей зв'язок кількісно.

Результати дослідження та їх обговорення. Для НБК макроскопічно характерне дифузне запалення, що починається в прямій кишці і поширюється проксимально аж до тотального враження товстої кишки. Іноді в процес може залучатися і клубова кишка, хоча, як правило, запалення при НБК не поширюється далі ілеоцекальної складки [8]. Найчастіше зустрічаються дистальні форми НБК. Макроскопічні зміни в товстій кишці можуть змінюватися залежно від активності процесу і, як правило, обмежені слизовою оболонкою. У фазі загострення НБК слизова оболонка товстої кишки пухка, дифузно гіперемована, з наявністю геморагій у вигляді петехій, зі стертим нормальним судинним малюнком. Характерними для цієї фази є поверхневі дефекти слизової оболонки різної протяжності і форми, що поширюються на велику площу з утворенням зливних виразок, контактна або спонтанна кровоточивість різного ступеня вираженості, гнійні й фібринозні нашарування.

Виразкові дефекти зазвичай дрібні і поверхневі, але можуть ставати більшими з підритими краями, таким чином утворюючи над виразковою поверхнею так звані «містки» зі слизової оболонки. Ще однією з характерних особливостей для виразкового коліту є те, що ерозії і виразки локалізуються тільки в ділянках із наявними запальними змінами. Збережені ділянки слизової оболонки утворюють запальні псевдополіпи, які є також характерними для НБК. Зазвичай вони дрібні і багаточисленні, можуть бути ниткоподібної чи продовгуватої форми. Найбільш часта локалізація псевдополіпів відмічається в сигмоподібній та низхідній кишці, рідше – в прямій, де переважає пошкодження слизової оболонки. Афтоїдні виразки не характерні для неспецифічного виразкового

коліту. З боку серозної оболонки відмічається повнокрів'я, що за поширеністю по стінці кишки часто більше, ніж виразки.

При ремісії може відбутися повна регенерація слизової оболонки, і вона макроскопічно набуде нормального вигляду, однак можуть зберігатися зміни, які ретроспективно вказуватимуть на перенесене загострення НБК: слизова оболонка тьмяна, світла, здається ніби натягнутою на підслизовий шар, поверхня її мозаїчна або дрібнозерниста, судинний малюнок може відновитися, але не повністю, як правило, він перебудований, атипичний (судини можуть бути примхливо покручені, з додатковим петлеутворенням), при тривалому НБК зникає складчастість [9, 10]. У результаті нерівномірного загострення слизова оболонка стає переривчастою, гетерогенною, внаслідок чого існує ризик сприйняти ці зміни як такі, що притаманні хворобі Крона.

Коли має місце важкий перебіг активних форм неспецифічного виразкового коліту, товста кишка чи її сегмент (частіше в попереково-ободовому відділі) може розширюватися – розвивається токсичний мегаколон. Запалення при ньому проникає в підслизовий шар, стінка кишки стоншується, що нерідко призводить до її перфорації.

Загострення виразок при НБК всього у 3-11% хворих призводить до розвитку стенозів [7,11].

При гістологічному дослідженні препаратів з використанням стандартних та додаткових методів фарбування (PAS-реакція та ІГХД) мікроскопічні зміни, що виявляються при НБК, можна розділити на 3 групи:

1. Ознаки, на підставі яких встановлюється діагноз НБК.
2. Ознаки загострення та ступеня активності.
3. Ознаки тривалого перебігу процесу.

Для цього при дослідженні біопатів слизової оболонки товстої кишки слід звертати увагу на такі показники, як архітектоніка слизової оболонки, клітинний склад власної пластинки, нейтрофільна інфільтрація і стан епітелію [11].

Характерною ознакою НБК є збільшення кількості, зміна складу і розподілу клітин у власній пластинці слизової оболонки, присутніх і в нормальній слизовій. Запальна інфільтрація носить дифузний характер і зазвичай (у нелікованих хворих) обмежується слизовою оболонкою. Інтенсивність інфільтрації максимальна в прямій кишці і може зменшуватися в проксимальному напрямку. Інфільтрат розподіляється по всій товщині слизової оболонки товстої кишки, досягаючи її глибоких відділів (рис.1), тоді як в нормальній слизовій оболонці клітинна інфільтрація локалізується переважно в поверхневих субепітеліальних відділах слизової оболонки, що характерно, до речі, і для інфекційних колітів. У деяких випадках інфільтрат може поширюватися і на підслизовий шар кишечника. Складається інфільтрат переважно з плазматичних, лімфоцитів і нейтрофілів [7, 11, 12].

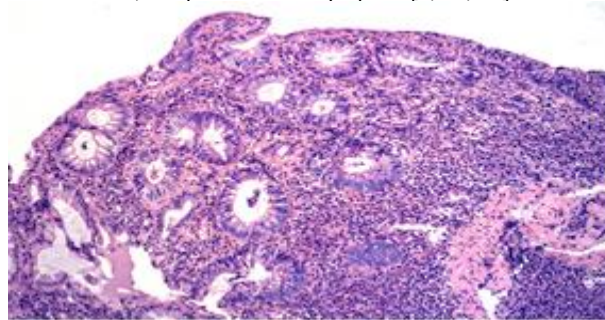


Рис. 1. Виражена дифузна лімфоцитарна, плазматична, нейтрофільна інфільтрація слизової оболонки кишки. Зabarвлення гематоксином та еозиним. Збільшення $\times 100$

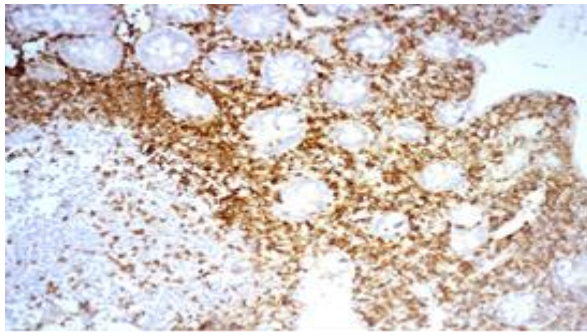


Рис. 2. Значна кількість Т-лімфоцитів між залозами дифузно, незначна кількість Т-лімфоцитів в лімфатичних фолікулах. CD3. Збільшення x 100

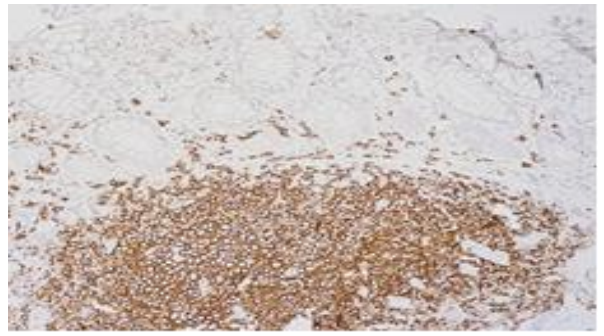


Рис. 3. Велика кількість В-лімфоцитів в лімфатичних фолікулах та поодинокі між залозами. CD20. Збільшення x100

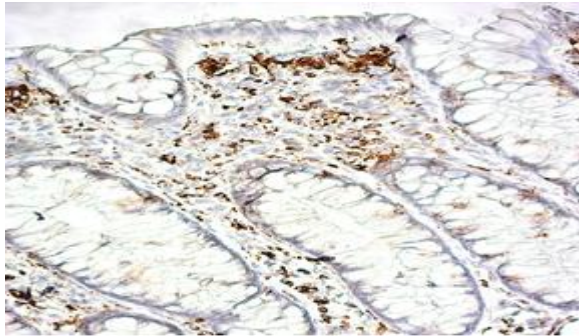


Рис. 4. Невелика кількість макрофагів перикрипально, значною мірою в поверхневих відділах слизової оболонки. CD68. Збільшення x200

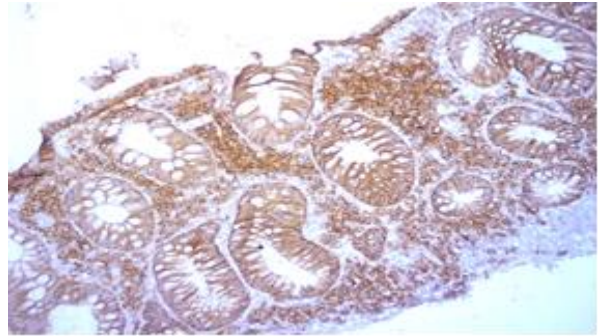


Рис. 5. Велика кількість плазматичних клітин у клітинних інфільтратах на всю товщу слизової оболонки кишки. CD138. Збільшення x100

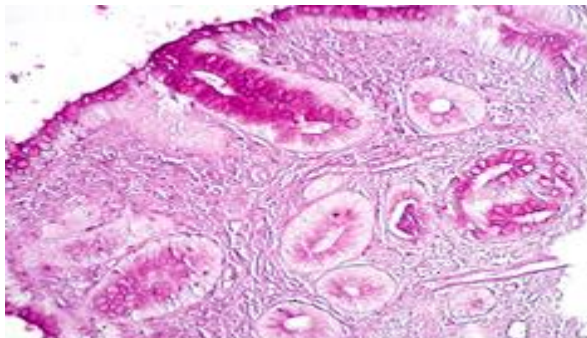


Рис. 6. Нейтрофільні лейкоцити з глікогеном в цитоплазмі міжепітеліально і у власній пластинці. Порушення архітектури крипт. Зникнення та зменшення вакуоль з муцином. PAS-реакція. Збільшення x100

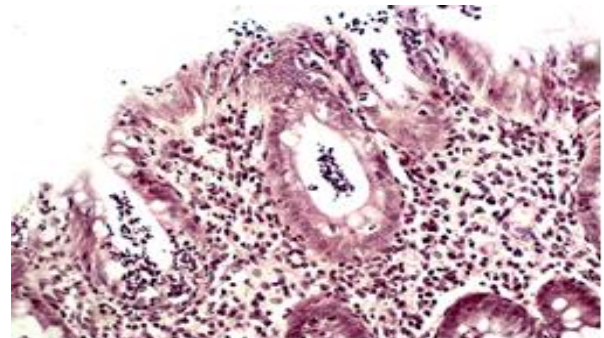


Рис. 7. Криптит, крипт-абсцес. Забарвлення гематоксином та еозином. Збільшення x200

Т-лімфоцити переважно дифузно розсіяні у власній пластинці слизової оболонки (Рис.2), співвідношення їхньої кількості та глибини розповсюдження зростає з підвищенням запальної активності. Крім того, вони можуть локалізуватися в незначній кількості міжепітеліально та по периферії лімфатичних фолікулів. При визначенні локалізації та розповсюдженості В-лімфоцитів відмічалось їхнє переважне розташування в лімфатичних фолікулах та поодинокі у власній пластинці оболонки, незалежно від ступеня активності запального процесу (Рис.3). Макрофаги представлені в невеликій кількості, значною мірою розсіяні в інфільтраті (Рис.4), частіше в поверхневих відділах слизової оболонки, перикрипально. Плазматичні клітини виявлялися в значній кількості в клітинних інфільтратах по всій товщі слизової оболонки при високому (Рис.5) та помірному ступенях запальної активності, вогнищево в незначній кількості при низькій активності НВК. Кількість плазматичних при гістологічній ремісії наближається до норми.

У хворих ЗЗК між основою крипт і м'язовою пластинкою слизової (lamina muscularis mucosae), тобто в базальних відділах слизової, розвивається плазматична інфільтрація [11]. При нашому дослідженні базальний плазматичний виявлявся у всіх випадках із високою та помірною запальною активністю та в незначній кількості

пацієнтів при низькій активності. Ще однією ранньою морфологічною ознакою НВК може бути базальна еозинофільно-плазматична інфільтрація, яка виявляється у 90% таких хворих і тільки у 30% пацієнтів з іншим колітом [13]. Значна кількість еозинофілів у власній пластинці спостерігалася у всіх випадках із високим ступенем активності, в більшій частині пацієнтів з помірною активністю та у тих випадках з низькою активністю НВК, в яких зберігався базальний плазматичний. Слід зазначити, що збережена базальна плазматична інфільтрація, велика кількість еозинофілів у власній пластинці слизової оболонки у пацієнтів з низькою активністю та в ремісії дозволяють прогнозувати рецидив захворювання [14].

Характерною ознакою активного запального процесу при НВК є наявність в клітинному інфільтраті нейтрофілів, які розміщуються у власній пластинці і/або проникають в епітелій крипт, таким чином призводячи до розвитку криптитів та крипт-абсцесів [11]. При цьому відбувається дистрофія епітелію та його деструкція, що призводить до розвитку дефектів. Крипт-абсцеси вдвічі частіше виявляються у хворих на НВК (41%), ніж при БК (19%) [15]. Значна кількість нейтрофілів розміщується в дні виразки, в просвіті крипт, при проведенні PAS-реакції в їх цитоплазмі виявляється глікоген, що свідчить про найгострішу фазу захворювання (Рис. 6), оскільки

глікоген у цитоплазмі лейкоцитів використовується для утворення активних форм кисню шляхом окислення, а клітини вже без глікогену виконують фагоцитарну та ін. функції. У нашому дослідженні явища криптити та крипт-абсцеси спостерігалися у всіх випадках із високим ступенем активності (Рис. 7), 48% з середнім ступенем активності, при цьому значна кількість нейтрофілів були PAS-позитивними. При низькому ступені активності криптит та крипт-абсцеси були відсутні, відмічалась міжепітеліальна інфільтрація поодинокими нейтрофілами і лімфоцитами.

У слизовій оболонці товстої кишки наявні розсіяні по власній пластинці фібробласти та шар перикрипталних фібробластів, які пов'язані з епітеліальною базальною мембраною. Дані перикрипталні фібробласти є, по суті, міофібробластами, оскільки, експресують віментин та альфа-гладком'язовий актин (α -SMA). Міофібробласти при загосненні ран, хронічному запаленні, склерозі можуть з'являтися в стромі та продукувати екстрацелюлярний матрикс, внаслідок чого відіграють провідну роль у розвитку фіброзу. Вони, як і м'язові волокна, володіють здатністю до скорочення, таким чином сприяють зтягуванню країв рани, надаючи рубцю більшої еластичності, що веде до ремоделювання органів. У більшості досліджених нами випадків відмічалось зникнення (Рис. 8) перикрипталних міофібробластів (відсутність чи різке зниження експресії α -SMA) зі збереженням їх поза вогнищами активного запалення, а також скупчення цих клітин у ділянках фіброзу. Зменшення кількості перикрипталних міофібробластів (аж до їх повного зникнення) було більш вираженим при високій активності процесу та тривалому перебігу хвороби.

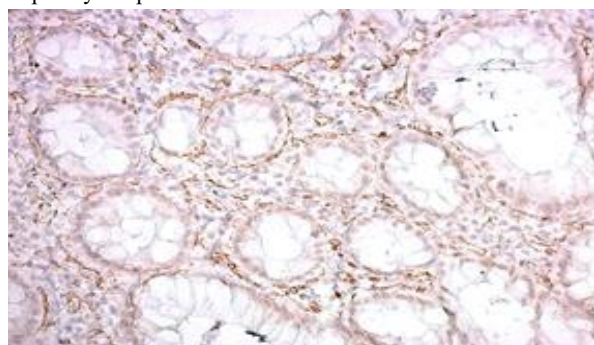


Рис. 8. Зменшення кількості та зниження інтенсивності експресії перикрипталних міофібробластів. α -SMA. Збільшення $\times 200$

Як наслідок зникнення перикрипталних фібробластів, проліферація та ріст епітелію в криптах відбувається без їх участі, що веде до порушення архітекτονіки крипт. Зміна архітекτονіки крипт є характерною ознакою неспецифічного виразкового коліту і зустрічається в 57-100% біоптатів [7]. Порушення архітекτονіки може проявлятися у вигляді деформації крипт – зміна діаметру крипт, розташування, втрата паралелізму, форми, зменшення щільності. Внаслідок порушення регенерації, зміни архітекτονіки крипт проявля-

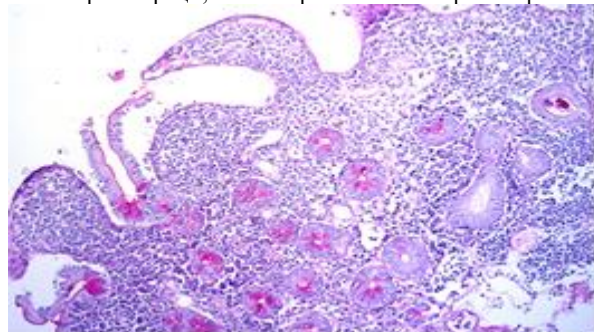


Рис. 10. Зменшення розміру вакуоль з муцином. PAS. Збільшення $\times 200$

ються їх розщепленням та розгалуженням (branching). Виявлення більш ніж 10% таких крипт, або виявлення двох розщеплених крипт в біоптаті величиною не менше 2 мм вважається патологічним [11]. Крім того, зміни архітекτονіки крипт при НБК можуть бути і атрофічного генезу, що проявляється їх укороченням і збільшенням відстані між основою крипти і м'язовою пластинкою. У дослідженому нами матеріалі порушення архітекτονіки крипт різного виду (Рис. 6, Рис. 9) спостерігалось у всіх випадках із тривалістю захворювання більше 1 року, незалежно від ступеня активності та в незначній кількості з тривалістю захворювання до року. Виразеність змін архітекτονіки зростала при збільшенні тривалості захворювання. Слід зазначити, що при хворобі Крона зміни архітекτονіки крипт знаходять всього в 12% випадків [7].

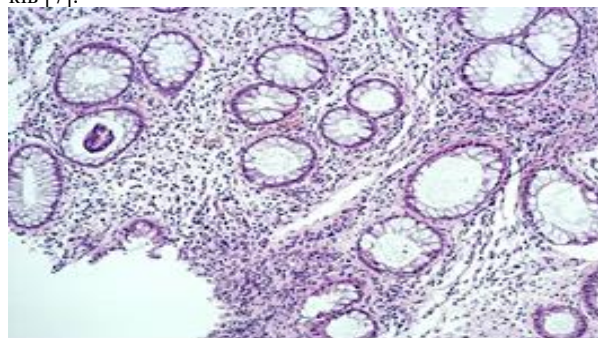


Рис. 9. Порушення структури крипт. Г-Е. Збільшення $\times 100$

Оцінюючи стан епітелію, доцільно враховувати його пошкодження у вигляді сплощення, десквамації, ерозій та виразок, а також секрецію муцину. Виразки та ерозії у дослідженому матеріалі частіше відмічались при високій та помірній активності НБК, тоді як при низькій активності пошкодження епітелію було у вигляді злущення та дрібних поверхневих ерозій.

Зміна секреції муцину є також однією з характерних особливостей НБК, хоча її оцінці при діагностиці приділяється менше значення. При цьому можливе зменшення кількості келихоподібних клітин і / або зниження секреції муцину чи зміна його складу. Муцин в келихоподібних клітинах в нормі дає інтенсивну позитивну PAS-реакцію. При НБК розмір та кількість вакуоль із муцином зменшуються, також відбувається зниження кількості бокаловидних клітин (Рис. 6, Рис. 10). Ці зміни найбільше виражені в ділянках активного запалення і їх вираженість зменшується зі зниженням активності. Слід зазначити, що в деяких випадках (при помірній та низькій активності процесу) відмічалось зниження інтенсивності PAS-реакції різної вираженості при відносно нормальних кількості та розмірах вакуолей з муцином (що свідчить про зміну складу муцину), в деяких випадках фарбувався тільки контур вакуолі (Рис. 11). У місцях виразкування кількість PAS-позитивних клітин та кількість вакуолей в них різко зменшувалася. Слід зазначити, що в фазі ремісії захворювання кількість та розміри вакуолей відновлювалися.

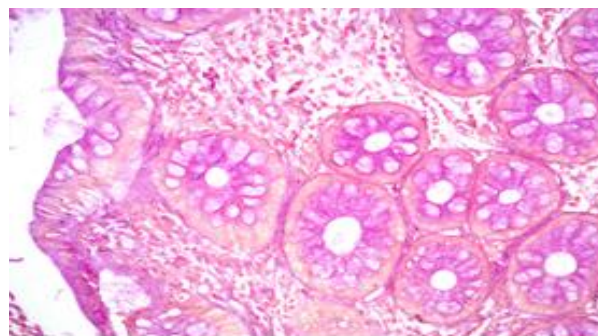


Рис. 11. Зниження інтенсивності PAS-реакції у вакуолях при збереженні їх розмірів та кількості. PAS. Збільшення $\times 200$

Таким чином, морфологічні зміни в слизовій оболонці товстої кишки при НБК умовно можна розділити на такі, що свідчать про гостроту запалення, ступінь активності та тривалість перебігу захворювання.

Для об'єктивізації та стандартизації результатів морфологічного дослідження у хворих на НБК запропонований цілий ряд гістологічних індексів, таких як NancyIndex. У ньому враховуються такі параметри, як виразкування слизової, гостра і хронічна запальна інфільтрація. У результаті оцінки за всіма цими параметрами ступінь запалення може варіювати від 0 – відсутність значимої гістологічної активності, до 4 – виражена активність захворювання [16].

Наявність ерозій та виразок, безумовно, свідчать на користь загострення процесу та є однією з ознак його активності. І хоча вони виявляються і при ендоскопічному дослідженні, однак мікроерозії можна побачити тільки під час гістологічного дослідження. Присутність нейтрофілів, в тому числі PAS-позитивних, та ознак криптити чи крипт-абсцесів є не менш важливими ознаками загострення та активності запального процесу.

Отже, при наявності усіх вищезазначених змін, активність запального процесу можна оцінювати як високу, що спостерігалось у 19 (23,7%) пацієнтів із НБК.

Середню (помірну) активність запального процесу при НБК доцільно встановлювати, коли одна з цих ознак відсутня. При нашому дослідженні така активність спостерігалась у 27 (33,8%) хворих. Так, у частини пацієнтів в біоптатах були відсутні крипт-абсцеси, але при цьому наявна нейтрофільна інфільтрація, в тому числі з PAS-позитивними клітинами, та порушення цілісності слизової оболонки у вигляді ерозій та виразок. В іншій частині пацієнтів були відсутні ознаки пошкодження слизової оболонки, а разом з тим була наявна виражена нейтрофільна інфільтрація з ознаками криптити та крипт-абсцесами.

Якщо в слизовій оболонці наявна слабовиражена чи помірна клітинна інфільтрація з незначною кількістю нейтрофілів чи навіть без них, відсутні виразки та ерозії, ознаки криптити – таку активність доцільно оцінювати як легку. У нашому дослідженні така активність спостерігалась у 34 (42,5%) обстежених хворих.

Крім того, на нашу думку, було б доцільно при оцінці активності процесу враховувати вираженість змін секреції муцину та вираженість плазматичної інфільтрації.

Серед 16 (17%) пацієнтів, із клінічно та ендоскопічно підтвердженою ремісією захворювання, відсутність морфологічних ознак активності НБК визначалась у 13 (13,5%) хворих. У 3 (3%) пацієнтів зберігалися гістологічні ознаки незначної активності захворювання. Водночас у пацієнтів із ремісією залишалися ознаки порушення архітекτονіки крипт. Секреція муцину практично відновлювалася.

У прогнозуванні перебігу НБК встановлення гістологічної ремісії має більше значення, ніж наявність клінічної та ендоскопічної, оскільки у частини хворих із клініко-ендоскопічною ремісією зберігається гістологічна активність. Доведено, що досягнення гістологічної ремісії на 52% знижує ймовірність розвитку рецидиву НБК [17].

Ознаками тривалого перебігу НБК можна вважати вогнища склерозу в власній пластинці, порушення архітекτονіки крипт. Слід зазначити, що імуногістохімічне дослідження з використанням маркера α -SMA дозволяє більш детально шляхом визначення вираженості та поширеності зниження його експресії в перикрипталних міофібробластах оцінити важкість і тривалість розвитку стромальних змін, провести диференційну діагностику з іншими захворюваннями кишечника, а аналізуючи кіль-

кість міофібробластів у власній пластинці, можна оцінити як давність процесу, так і тенденцію до рубцювання в місцях руйнування крипт.

Застосування імуногістохімічних маркерів для фенотипування клітинного інфільтрату в слизовій оболонці дозволяє більш достовірно оцінити склад та поширеність клітин запалення, а використання PAS-реакції – виявити зміну секреції муцинів та активні нейтрофіли, що, в свою чергу, полегшує диференційну діагностику НБК, визначення активності і гостроти запалення.

Висновки. Таким чином, в зв'язку з зростанням захворюваності на НБК, складнощами диференційної діагностики з хворобою Крона та іншою патологією кишечника, що супроводжується розвитком запалення в слизовій оболонці товстої кишки, доцільно при гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу, крім стандартної методики фарбування гематоксиліном-еозином, використовувати імуногістохімічні методи для фенотипування клітинного інфільтрату та визначення стану перикрипталних міофібробластів, а також PAS-реакцію для оцінки функції слизоутворення та визначення активних нейтрофілів. Використання цих методик дозволяє верифікувати діагноз НБК, визначити ступінь активності загострення, оцінити повноту ремісії хвороби, виявити послаблення неспецифічної резистентності (стан муцину) або переважання імунних механізмів (клітинний фенотип), що допоможе оцінити перебіг захворювання та вибрати подальшу тактику лікування.

References:

1. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. / F.Magro, P.Gionchetti, R.Eliakim et al. // *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670.
2. Tremaine W.J. Is indeterminate colitis determinable? / W.J.Tremaine // *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Apr;14(2):162-5.
3. Odze R.D. A contemporary and critical appraisal of 'indeterminate colitis'. / R.D.Odze // *Mod Pathol*. 2015 Jan;28 Suppl 1:S30-46.
4. Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease. / J.Burisch, P.Munkholm // *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):942-51.
5. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. / J.Burisch, T. Jess, M.Martinato et al. // *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):322-37.
6. Kleer C.G. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. / C.G. Kleer, H.D.Appelman // *Am J Surg Pathol*. 1998 Aug;22(8):983-9.
7. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. / F.Magro, C.Langner, A. Driessen et al. // *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51.
8. Endoskopicheskiye i morfologicheskiye osobennosti slizistoy obolochki tolstoy kishki pri distal'noy forme yazvennogo kolita / G.I. Vorob'yev, I.L. Khalif, N.S. Malokhova et al. // *RZHGGK-2006*. - N 1-s. 80-86.
9. Tromm A. Inflammatory bowel diseases. Endoscopic diagnostics / A. Tromm, B. May // *Freiburg: Falk Foundation*. V., 2004. — 36 p.
10. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) / S.P.L.Travis, D.Schnell, P.Krzeski et al. // *Gut*. – 2012. – Vol.61(4). – P. 535-542.
11. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. / C. Langner, F. Magro, A. Driessen et al. // *Virchows Arch*. 2014 May;464(5):511-27.
12. Cross S.S. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation tech-

- nique. / S.S. Cross, R.F. Harrison // J ClinPathol 2002;55:51–7
13. Eosinophilia – associated basal plasmacytosis: an early and sensitive histologic feature of inflammatory bowel disease. /G. Canavese, V. Villanacci, E. Antonelli et al. // AP-MIS. 2017 Mar;125(3):179-183.
14. Azad S. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. / S. Azad, N. Sood, A. Sood // Saudi J Gastroenterol. 2011 May-Jun;17(3):194-8.
15. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. / D. Jenkins, M. Balsitis, S. Gallivan et al. // J ClinPathol. 1997 Feb;50(2):93-105.
16. Development and validation of the Nancy histological index for UC. / A. Marchal-Bressenot, J. Salleron, C. Boulagnon-Rombi et al. // Gut. 2017 Jan;66(1):43-49.
17. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. / Park S., T. Abdi, M. Gentry, L. Laine // Am J Gastroenterol. 2016 Dec;111(12):1692-1701.

УДК616.345-002.44-091

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Снисаревский П.П., Дядык Е.А., Дорофеев А.Э., Снисаревская Т.П.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, г. Киев, Украина, ORCIDID: 0000-0002-4454-3678, ORCIDID: 0000-0002-9912-4286, e-mail: sneip78@gmail.com

Резюме. Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) – заболевание, характеризующееся наличием воспаления в кишечнике. Основными представителями этой группы заболеваний являются неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). По данным Министерства здравоохранения Украины, в 2015 году заболеваемость НЯК составила 21,1 на 100 тыс. населения.

Проведен ряд патоморфологических исследований с использованием иммуногистохимических методов фенотипирования клеточного инфильтрата и определения состояния перикрипальных миофибробластов, а также PAS-реакции для оценки функции слизиобразования и определения активных нейтрофилов. При исследовании выявлено характер и тяжесть патологических изменений в слизистой оболочке толстой кишки у паци-

ентов с неспецифическим язвенным колитом различной степени активности.

Использование этих методов позволяет нам установить диагноз НЯК, определять степень обострения активности, оценивать полноту ремиссии болезни, выявлять ослабление неспецифической резистентности (состояние муцина) или преобладание иммунных механизмов (клеточный фенотип), что поможет оценить ход заболевания и выбрать дальнейшую тактику лечения.

Ключевые слова: патоморфологическая диагностика, неспецифический язвенный колит, слизистая оболочка толстой кишки.

UDC616.345-002.44-091

THE SIGNIFICANCE OF MORFOLOGICAL RESEARCH IN THE DIAGNOSIS OF ULCERATIVE COLITIS

P.P.Snisarevskiy, O.O.Dyadyk, A.E.Dorofeyev, T.P.Snisarevskaya

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, ORCIDID: 0000-0002-4454-3678, ORCIDID:0000-0002-9912-4286, e-mail: sneip78@gmail.com

Abstract. The inflammatory bowel disorder (IBD) is a disease with characterized of inflammation in the colon and small intestine. Nonspecific ulcerative colitis (NUC) and Crohn's disease (CD) are the main disease of this group. The incidence of NUC was 21.1 per 100 000 according to the Ministry of Healthcare of Ukraine in 2015 year.

Pathomorphological studies were carried out with immunohistochemical methods of phenotyping the cellular infiltrates, determining the state of pericriptal myofibroblasts and PAS-reactions for evaluating the mucus function and determining active neutrophils. The study revealed the nature and severity of pathological changes in the mucosa of the colon in patients with ulcerative colitis of varying degrees of activity.

These methods allow the diagnosis of NUC, determine the degree of exacerbation of the activity, assess the completeness of remission of the disease, identify a decrease in nonspecific resistance (mucin condition) or the prevalence of immune mechanisms (cellular phenotype). This will help assess the course of the disease and choose further treatment tactics.

Keywords: pathomorphological diagnosis, nonspecific ulcerative colitis, mucous membrane of the colon.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2018 р

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ МАТЕРЕЙ НА МЕРТВОРЖДЕННОСТЬ ПО ОЦЕНКЕ АРХИВНОГО МАТЕРИАЛА ПРОЗЕКТУРЫ ХАРЬКОВСКОГО ГОРОДСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Сорокина И.В.¹, Щукин Д.В.¹, Товажнянская В.Д.^{1,2}, Пинский Л.Л.³

¹ Харьковский национальный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, г. Харьков, Украина,

² Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии, г. Харьков, Украина,

³ Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, г. Киев, Украина,
ORCID ID: 0000-0002-5945-2605, ORCID ID: 0000-0002-2335-6101, ORCID ID: 0000-0002-4340-9186,
e-mail: docpathomorph@gmail.com

Резюме. Многочисленными исследованиями установлено, что многие заболевания, возникшие в разные периоды онтогенеза, являются результатом нарушений, происходящих во внутриутробном периоде. Материнские факторы (соматические заболевания, патологические состояния во время беременности, патологическое течение родов) приводят к росту частоты встречаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела, влияют на степень развития патологий в последующей постнатальной жизни, а также на ход адаптации новорожденного к внеутробному существованию. Многие авторы отмечают, что при выраженном внимании врачей всего мира к проблеме невынашивания беременности и выхаживания недоношенных, значительно возросли потери среди доношенных детей. Среди причин смертности новорожденных за последние годы внутриутробное инфицирование плода занимает ведущее место, обуславливая от 11% до 45% смертей. Диагностика и профилактика заболеваний матери невозможны без знаний особенностей структуры материнско-плодовых взаимоотношений.

Ключевые слова: материнская инфекция, плоды, экстрагенитальная патология, генитальная патология, осложнения беременности, внутриутробная гипоксия.

Вступ. Современная наука совершила прогресс в снижении детской (от 0 до 5 лет) смертности, с 93 на каждую 1000 детей в 1990г. – до 41 на 1000 в 2016г. Несмотря на это в 2016г. в мире ежедневно погибало 15000 детей [1]. По данным ВОЗ, 450 новорожденных детей умирают каждый час, главным образом, по предотвратимым причинам. В 2015 году на каждые 1000 рождений 18,4 ребенка были мертворожденными, в основном в странах с низким и средним уровнем дохода [2]. Из данных Global Health Statistics об уменьшении числа жизнеспособных мертворождений известно, что в 2016 году мертворожденными были 2,6 миллиона младенцев, из которых 1,3 миллиона умерли интранатально [3]. Три четверти случаев смерти новорожденных происходят в первую неделю, а самый высокий риск наблюдается в первый день жизни [2,4].

Основными прямыми причинами смерти являются преждевременные роды, тяжелые инфекции и асфиксия. Низкий вес при рождении является важной косвенной причиной смерти. Материнские осложнения в родах имеют высокий риск смерти новорожденных [4,5]. Внутриутробная инфекция является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, что связано с устойчивой тенденцией к ухудшению здоровья детей, росту числа инфекционных заболеваний [6].

В настоящее время до 70% новорождённых имеют различную перинатальную патологию [7]. В мировой литературе отмечаются широкие колебания показателей внутриутробного инфицирования плода от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей [5,6,8]. Доля ВУИ составляет от 2 до 65,6% в структуре перинатальной смертности. Такие показатели можно объяснить трудностями диагностики этой патологии, которая часто маскируется такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма [7,8]. Наиболее частным спутником инфекционной патологии матери является хроническая внутриутробная гипоксия (ХВГ), которая может привести к развитию хронических заболеваний, к ухудшению качества жизни ребенка, а иногда к инвалидизации и летальному исходу [9].

Несмотря на важность проблемы, до настоящего времени не существует прямых методов диагностики, доказывающих наличие активного инфекционного процесса у плода, и только постнатальная диагностика позволяет получить достоверные данные. В связи с этим представляют интерес любые исследования, посвященные как механизмам реализации инфекции у плода, так и диагностике внутриутробного инфицирования.

Учитывая актуальность данной проблемы, целью статистического исследования было определить распространенность и влияние патологии матерей на мертворожденность в г. Харькове.

Материалы и методы. Нами был оценен архивный материал прозекуры КЗОЗ «Харьковского городского перинатального центра» за период 2012-2016гг.

Архивный материал представлял собой протоколы вскрытий ante- и интранатально погибших плодов, умерших в сроке гестации 22-42 недели и копии историй беременности и родов их матерей (n=271). При проведении анализа все наблюдения были разделены на три группы: контрольная группа (n=30), группа хронической внутриутробной гипоксии – ХВГ (n=148) и группа плодов от инфицированных матерей (n=93). При этом изучалась частота обнаружения внутриутробного инфицирования среди умерших плодов, а также динамика изменения этого показателя на протяжении последних пяти лет. Другой конечной точкой работы было исследование возможных корреляционных связей между внутриутробным инфицированием и различными характеристиками матери и плода.

Были проанализированы различные параметры, имеющие возможное влияние на смертность плодов. Все они были разделены на две категории: факторы, связанные с плодом (гестационный возраст, пол, антропометрические данные), и факторы, связанные с матерью (воз-

раст, наличие генитальной и экстрагенитальной патологии, количество родов, наличие абортов).

Полученные данные подвергались статистическому анализу с использованием пакета прикладных программ компании Microsoft Excel. Рассчитывались значения показателей Me (медиана) $\pm me$ (ошибка медианы), также нижний Q_{25} и верхний Q_{75} квартиль. Для определения динамики изменений были созданы линии тренда. Для определения полиномиальной группы ХВГ использовалась формула $y = -1,6429x^2 + 6,2171x + 52,54$, $R^2 = 0,4211$. Для определения полиномиальной группы Инфекций – $y = 0,2714x^2 + 6,3886x + 18,74$, $R^2 = 0,7388$. Достоверность отличий была рассчитана по критерию Манна-Уитни [10,11].

Результаты и обсуждения. Во всей изученной выборке преобладала смертность, связанная с хронической внутриутробной гипоксией – 54,6%. Наличие инфекций у матерей, приведших к внутриутробному инфицированию и связанной с ним смертью плодов, было зафиксировано в 34,4% случаев среди всех наблюдений.

Отмечено, что доля смертности от хронической внутриутробной гипоксии в течение изученного периода оставалась стабильной и составляла в большинстве точек измерения более 50%. Обращает на себя внимание, что на протяжении последних двух лет было выявлено отчетливое увеличение смертности плодов из-за внутриутробного инфицирования (рис.1).

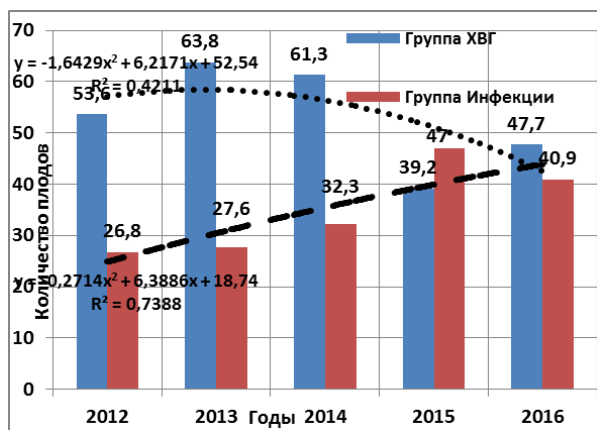


Рис. 1. Динамика изменений количества мертворожденных плодов за период с 2012 по 2016 годы с полиномиальными линиями тренда

В структуре всех наблюдений количество антенатальных смертей отчетливо доминировало над количе-

ством интранатальных (87,8% по сравнению с 12,2%, $p < 0,001$). Эта тенденция прослеживалась во всех временных точках исследования. Основные причины летальности были представлены острым нарушением маточно-плацентарного кровообращения из-за преждевременной отслойки нормально и неправильно расположенной плаценты, а также патологией пуповины (оболочечное прикрепление пуповины, обвитие ее вокруг шеи и тела плода, истинные и ложные узлы пуповины).

При анализе показателей, связанных с плодом, было продемонстрировано достоверное преобладание в изученной выборке плодов мужского пола (59,0% по сравнению с 41,0%, $p < 0,001$). Эта тенденция была объективной при оценке плодов из групп хронической внутриутробной гипоксии и инфекции ($p < 0,05$). В нашем исследовании гестационный возраст плодов варьировал от 22 до 42 недель и составлял в среднем $38,5 \pm 0,8$ недель. По сравнению с другими возрастными периодами мертворождения наиболее часто наблюдались в подгруппе, включающей гестационный возраст 38-40 недель (рис. 2).

Рассмотрение роли фактора гестационного возраста 38-40 недель в различных группах выявило, что он преобладал только в группе контроля, хотя распределение гестационного возраста умерших при сравнении всех выборок достоверно не отличалось.

При проведении субанализа плодов мужского пола по гестационному возрасту было обнаружено, что наибольшее количество плодов погибло в возрасте 38-40 недель и 22-29 недель. Сравнительная оценка данных факторов в зависимости от встречаемости в изученных группах не зафиксировала каких-либо достоверных различий. Исследование гестационного возраста погибших плодов женского пола зафиксировало аналогичные результаты.

Изучение массы тела, роста, окружности головы и грудной клетки всех мертворожденных детей представило наличие статистически значимых отличий при сравнении групп инфекции и контроля, а также групп инфекции и ХВГ (таблица 1). При этом плоды из группы инфекции имели достоверно меньшие значения всех исследованных параметров. Объективных различий при сравнении группы ХВГ и контроля выявлено не было.

При отдельной оценке антропометрических данных только у доношенных или только недоношенных плодов также определялась сходная тенденция к снижению массы тела, роста и окружностей головы и грудной клетки в группе инфекции, однако она не была статистически достоверной.

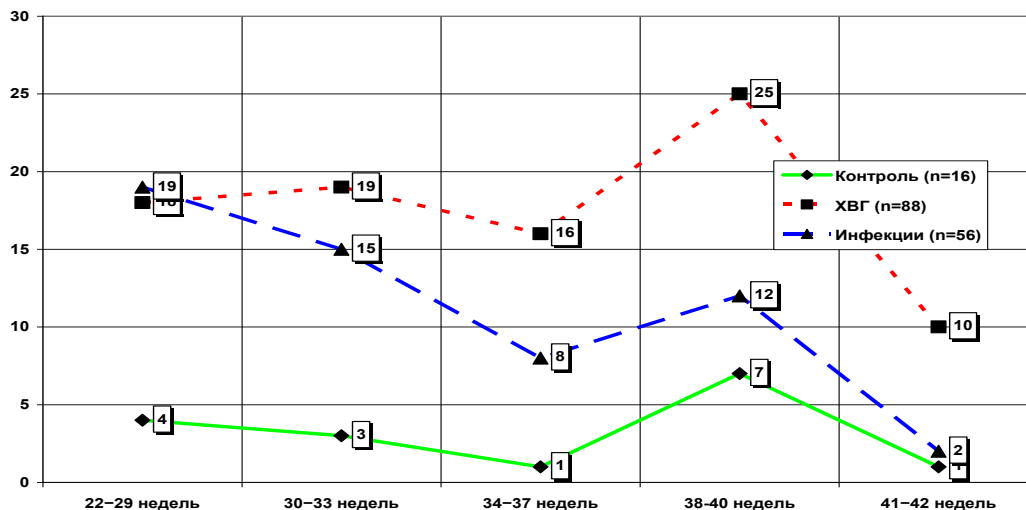


Рис. 2. Распределение групп наблюдений соответственно гестационному возрасту

Таблица 1

Антропометрические данные мертворожденных детей

Группа Показатель	Общая группа (n=271)	Группа контроля (n=30)	Группа ХВГ (n=148)	Группа инфекции (n=93)	Р 1	Р 2	Р 3	Р 4
Масса тела, $\times 10^{-3}$ кг	$1995,0 \pm 16,6$ 960 - 2795	$2635,0 \pm 36,5$ 2230,0 - 3300,0	$2425,0 \pm 22,5$ 1475,0 - 3150,0	$1570,0 \pm 27,0$ 750,0 - 2550,0	<0,001	>0,064	<0,001	<0,001
Длина тела, $\times 10^{-2}$ м	$43,0 \pm 0,1$ 35 - 51	$50,5 \pm 0,3$ 41,0 - 53,0	$48,0 \pm 0,2$ 40,5 - 52,0	$42,0 \pm 0,2$ 32,0 - 50,0	<0,001	>0,127	<0,001	<0,001
Окружность головы, $\times 10^{-2}$ м	$29,0 \pm 0,08$ 24 - 32	$32,0 \pm 0,2$ 29,0 - 35,0	$31,0 \pm 0,1$ 27,0 - 33,0	$28,0 \pm 0,14$ 22,0 - 33,0	<0,003	>0,151	<0,002	<0,003
Окружность грудной клетки, $\times 10^{-2}$ м	$27,0 \pm 0,08$ 21 - 30	$30,0 \pm 0,2$ 35,0 - 32,0	$29,0 \pm 0,1$ 23,0 - 32,0	$25,0 \pm 0,16$ 20,0 - 31,0	<0,002	>0,111	<0,004	<0,005

Примечание. Р1 – достоверность отличий общей группы и группы контроля. Р2 – достоверность отличий групп ХВГ – контроль. Р3 – достоверность отличий групп инфекции – контроль. Р4 – достоверность отличий групп ХВГ – инфекции

Таблица 2

Антропометрические данные мертворожденных детей у абортариев в анамнезе

Показатель Группа	Масса тела, $\times 10^{-3}$ кг ($Me \pm me$; Q_{25-75})	Длина тела, $\times 10^{-2}$ м ($Me \pm me$; Q_{25-75})	Окружность грудной клетки, $\times 10^{-2}$ м ($Me \pm me$; Q_{25-75})	Окружность голо- вы, $\times 10^{-2}$ м ($Me \pm me$; Q_{25-75})
Контроль	$2635 \pm 36,5$ $Q_{25-75} = 2230-3300$	$50,5 \pm 0,3$ $Q_{25-75} = 41-53$	$32 \pm 0,1$ $Q_{25-75} = 30-33$	$30 \pm 0,1$ $Q_{25-75} = 29-32$
ХВГ	$2315 \pm 49,3$ $Q_{25-75} = 1530-3300$ $P_{1-2} > 0,187$ $P_{2-3} > 0,325$	$48,0 \pm 0,4$ $Q_{25-75} = 41-52$ $P_{1-2} > 0,164$ $P_{2-3} > 0,666$	$32,0 \pm 0,2$ $Q_{25-75} = 29-34$ $P_{1-2} > 0,764$ $P_{2-3} > 0,693$	$29,0 \pm 0,2$ $Q_{25-75} = 26-32$ $P_{1-2} > 0,415$ $P_{2-3} > 0,978$
Инфекции	$2085 \pm 54,0$ $Q_{25-75} = 930-2690$ $P_{1-3} < 0,011$	$49,5 \pm 0,5$ $Q_{25-75} = 42-52$ $P_{1-3} > 0,468$	$32,5 \pm 0,3$ $Q_{25-75} = 28-33$ $P_{1-3} > 0,934$	$29,5 \pm 0,3$ $Q_{25-75} = 25-32$ $P_{1-3} > 0,468$

Примечание. Р₁₋₂ – достоверность отличий между группой контроля и хронической внутриутробной гипоксии. Р₂₋₃ – достоверность отличий между группой хронической внутриутробной гипоксии и инфекций. Р₁₋₃ – достоверность отличий между группой контроля и инфекций

Таблица 3

Антропометрические данные мертворожденных детей у абортариев в анамнезе при сравнении по группам

Группа Показатель	Группа контроля (n=30)	Группа Инфекции (n=93)	Группа Инфекции без аборт- тов (n=71)	Группа Инфекции с абортами (n=22)	Р 1	Р 2	Р 3	Р 4
Масса тела, $\times 10^{-3}$ кг	$2635,0 \pm 36,5$ 2230,0 - 3300,0	$1570,0 \pm 27,0$ 750,0 - 2550,0	$1420,0 \pm 30,9$ 740 - 2350	$2085,0 \pm 54,0$ 930,0 - 2690,0	<0,001	<0,001	<0,011	>0,155
Длина тела, $\times 10^{-2}$ м	$50,5 \pm 0,3$ 41,0 - 53,0	$42,0 \pm 0,2$ 32,0 - 50,0	$40,0 \pm 0,3$ 32 - 48	$49,5 \pm 0,48$ 42,0 - 52,0	<0,001	<0,001	>0,468	<0,006
Окружность головы, $\times 10^{-2}$ м	$32,0 \pm 0,2$ 29,0 - 35,0	$28,0 \pm 0,14$ 22,0 - 33,0	$26,0 \pm 0,16$ 22 - 32	$32,5 \pm 0,26$ 28,0 - 33,0	<0,002	<0,001	>0,502	<0,014
Окружность грудной клетки, $\times 10^{-2}$ м	$30,0 \pm 0,2$ 35,0 - 32,0	$25,0 \pm 0,16$ 20,0 - 31,0	$23,0 \pm 0,18$ 20 - 30	$29,5 \pm 0,30$ 25,0 - 32,0	<0,003	<0,001	>0,776	<0,010

Примечание. Р1 – достоверность отличий групп инфекции – контроль. Р2 – достоверность отличий групп инфекции без абортотв – контроль. Р3 – достоверность отличий групп инфекции с абортами – контроль. Р4 – достоверность отличий групп инфекции без абортотв – с абортами

В категорию изученных факторов, связанных с матерью, вошли такие параметры, как возраст матерей, количество абортотв и родов в анамнезе, наличие гени-тальной и экстрагенитальной патологии, осложнений беременности и вид родоразрешения.

При исследовании анамнестических данных женщин всех трех групп было выявлено, что у 18,8% (n=51) из них имели место абортотв в прошлом. Абортотв были зафиксированы только в группах ХВГ (20,9% (n=30)) и инфекции (22,6% (n=21)).

Мы также проанализировали наличие и выраженность других факторов. Так, у 7 (2,6%) пациенток из всей изученной выборки ранее отмечались случаи антенатальной гибели плода. Еще в 7 (2,6%) случаях у матерей ранее имели место многоплодные беременности, а 11 (4,1%) пациенткам выполнялось экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако, учитывая малое количество наблюдений, данные признаки не были включены в подробный анализ.

При сравнительной оценке данных мертворожденных плодов от матерей, которые переносили аборт в анамнезе, в различных группах не было обнаружено достоверных различий (табл.2). Исключение составляли лишь плоды из группы инфекции, у которых отмечалась достоверно меньшая масса тела по сравнению с группой контроля.

Раздельный анализ значения абортов в анамнезе по группам показал, что в группе ХВГ не было выявлено достоверных различий при сравнении в выборках с абортами или без них. Тем не менее, в подгруппе плодов, у которых матери имели аборты в анамнезе, наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению массы тела. В группе инфекции напротив были продемонстрированы достоверные различия, при сравнении антропометрических данных у плодов от матерей с абортами в анамнезе и без (табл.3). Различия не были объективными только при оценке массы плодов. Обращает на себя внимание, что в отличие от группы ХВГ, длина тела, окружность головы и грудной клетки мертворожденных от матерей, переносивших аборты, были достоверно выше.

При включении в анализ антропометрических параметров мертворожденных, матери которых не переносили абортов в прошлом, достоверные различия были получены по всем исследуемым признакам при сравнении групп инфекции и контроля, а также групп ХВГ и инфекции (табл.4).

Возраст матерей варьировал от 16-44 лет и составлял в среднем $30,3 \pm 0,4$ лет. Нужно отметить, что средние значения возраста матерей были сходны во всех исследованных группах: $31,2 \pm 1,3$ лет в группе контроля, $30,2 \pm 0,5$ лет в группе ХВГ и $30,4 \pm 0,6$ лет в группе инфекции. При оценке распределения различных значений материнского возраста по группам исследования было выявлено, что наиболее часто мертворождения имели место в возрастном интервале 26-30 лет.

В 72-ти случаях (26,6%) по медицинским показаниям пациенткам выполнялось кесарево сечение. Соответственно, у 199 женщин (73,4%) роды проходили через естественные родовые пути. В группе контроля роды с помощью кесарева сечения произошли в 30,0% ($n=9$) наблюдений, а в группе ХВГ в 38,4% ($n=57$), при этом в группе инфекций было отмечено значительно большее число родов с помощью оперативных вмешательств – 60,6% ($n=56$).

У 55,0% женщин всей изученной популяции данная беременность была первой. Количество родов варьировало от 1 до 8 и составляло в среднем $2,4 \pm 0,34$. Распределение числа перенесенных родов имело сходные показатели во всех исследованных группах (табл.5).

При анализе архивного материала обнаружено, что по клиническим данным все беременные женщины из группы контроля были здоровы. Беременность у них протекала физиологически и не сопровождалась какими-либо осложнениями. В историях болезни не было упоминаний об абортах и ante- или интранатальной гибели плода при предыдущих беременностях. В группе ХВГ и группе инфекций у матерей выявлялась различная экстрагенитальная и генитальная патология, а также осложнения беременности и родов (таблицы 6 и 7). При сравнении этих двух групп в отношении наличия экстрагенитальной патологии и вредных привычек было обнаружено, что они встречались более, чем у 50% пациенток, как первой, так и второй выборки (Таблица 6).

Таблица 4

Антропометрические данные мертворожденных детей у матерей, которые не переносили абортов

Группа Показатель	Группа контроля (n=30)	Группа ХВГ без абортов (n=118)	Группа Инфекции без абортов (n=71)	P 1	P 2	P 3
Масса тела, $\times 10^{-3}$ кг	$2635,0 \pm 36,5$ 2230,0 - 3300,0	$2450,0 \pm 25,3$ 1450,0 - 3100,0	$1420,0 \pm 30,9$ 740 - 2350	>0,064	<0,001	<0,001
Длина тела, $\times 10^{-2}$ м	$50,5 \pm 0,3$ 41,0 - 53,0	$48,0 \pm 0,2$ 40,0 - 52,0	$40,0 \pm 0,3$ 32 - 48	>0,154	<0,001	<0,001
Окружность головы, $\times 10^{-2}$ м	$32,0 \pm 0,2$ 29,0 - 35,0	$31,0 \pm 0,1$ 26,0 - 33,0	$26,0 \pm 0,16$ 22 - 32	>0,097	<0,001	<0,001
Окружность грудной клетки, $\times 10^{-2}$ м	$30,0 \pm 0,2$ 35,0 - 32,0	$29,0 \pm 0,1$ 23,0 - 31,0	$23,0 \pm 0,18$ 20 - 30	>0,060	<0,001	<0,001

Примечание. P1 – достоверность отличий групп ХВГ без абортов – контроль. P2 – достоверность отличий групп инфекции без абортов – контроль. P3 – достоверность отличий групп инфекции без абортов – ХВГ без абортов

Таблица 5

Распределение первородящих и повторнородящих женщин

Число родов	1	2	3	4	8
Группы					
Группа контроля (n=30)	19(63,3%)	6 (20,0%)*	4 (13,3%)*	1 (3,4%)*	0*
Группа ХВГ (n=148)	79(53,4%) $P_{1-2} > 0,322$ $P_{2-3} > 0,705$	49(33,1%)* $P_{1-2} > 0,159$ $P_{2-3} > 0,627$	15 (10,1%)* $P_{1-2} > 0,605$ $P_{2-3} > 0,679$	4 (2,7%)* $P_{1-2} > 0,833$ $P_{2-3} > 0,809$	1 (0,7%)* $P_{1-2} > 0,137$ $P_{2-3} < 0,011$
Группа инфекции (n=93)	52(55,9%) $P_{1-3} > 0,477$	28(30,1%)* $P_{1-3} > 0,284$	11(11,8%)* $P_{1-3} > 0,827$	2 (2,2%)* $P_{1-3} > 0,715$	0* $P_{1-3} > 0,011$
Всего (n=271)	150(55,4%)	83(30,6%)*	30(11,0%)*	7 (2,6%)*	1 (0,4%)*

Примечание. P_{1-2} – достоверность отличий между группой контроля и хронической внутриутробной гипоксии. P_{2-3} – достоверность отличий между группой хронической внутриутробной гипоксии и инфекций. P_{1-3} – достоверность отличий между группой контроля и инфекций

Таблица 6

Распределение женщин с учетом вредных привычек и экстрагенитальной патологии в исследуемых группах

Название патологии	Группа ХВГ (n=148) (%)	Группа инфекций (n=93) (%)	P
Табакокурение	1 (0,7)	5 (5,4)	< 0,024
Инъекционная наркомания	0	1 (1,1)	> 0,203
Ожирение	19 (12,8)	13 (13,9)	> 0,806
Гипертоническая болезнь	13 (8,8)	6 (6,5)	> 0,520
Диффузный зоб	14 (9,5)	2 (2,1)	< 0,026
Нейроциркуляторная дистония	17 (11,5)	3 (3,2)	< 0,024
Патология почек и мочевых путей	2 (1,4)	21 (22,6)	< 0,001
Миопия	18 (12,2)	4 (4,3)	< 0,040
Варикозное расширение вен нижних конечностей	6 (4,1)	1 (1,1)	> 0,181
Хронический панкреатит	1 (0,7)	4 (4,3)	> 0,058
Сахарный диабет	10 (6,8)	0	< 0,011
Всего	101 (68,2)	60 (64,5)	> 0,553

Таблица 7

Распределение женщин исследуемых групп соответственно генитальной патологии

Название патологии	Группа ХВГ (n=148) (%)	Группа инфекций (n=93) (%)	P
Инфекция половых путей	0	42 (45,2)	<0,001
Фибромиома матки	13 (8,8%)	6 (6,5)	>0,520
Эрозия шейки матки	0	7 (7,5)	<0,001
Истмико-цервикальная недостаточность	0	8 (8,6)	<0,001
Всего	13 (8,8)	63 (67,7)	<0,001

Таблица 8

Результаты дискриминантного анализа клинико-анамнестических показателей при прогнозировании ранней антенатальной смертности

Показатель \ Значение	Значение дискриминантного коэффициента F	Достоверность дискриминантного коэффициента F
Возраст матери от 26 до 30 лет	7,912	<0,005
Низкая масса тела плода	7,236	<0,008
Первая беременность матери	6,127	<0,014
Ожирение у матери	4,811	<0,029
Мужской пол плода	4,398	<0,037
Наличие генитальной инфекции у матери	0,640	>0,425
Патология почек и мочевых путей у матери	0,001	>0,976

Хотя обе группы не являлись однородными в отношении этого параметра, между ними не было продемонстрировано достоверных различий в общем уровне экстрагенитальной патологии ($p > 0,05$). В выборке материнской инфекции уровни заболеваний почек и мочевых путей были достоверно выше, чем у матерей из группы ХВГ ($p < 0,001$). С другой стороны, у женщин, плоды которых имели внутриутробную гипоксию, отмечался объективно более высокий уровень диффузного зоба, нейроциркуляторной дистонии, миопии и сахарного диабета.

Оценка генитальной патологии показала, что она достоверно чаще встречалась в группе инфекции ($p < 0,001$) (Таблица 7). При исключении из анализа случаев генитальной инфекции эти различия не были столь очевидными, но оставались статистически значимыми ($p < 0,05$). В выборке инфекции обнаруживался значительно более высокий уровень эрозий шейки матки и истмико-цервикальной недостаточности. Последние чаще всего были связаны с хламидиями, уреаплазмами и

гарднереллами. Нужно отметить, что у большинства женщин имело место сочетание нескольких патологий – как генитальной, так и экстрагенитальной.

Общий уровень осложнений беременности был гораздо выше в группе хронической внутриутробной гипоксии. Данные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). У пациенток из выборки ХВГ отчетливо преобладали случаи преэклампсии, в частности преэклампсии легкой степени тяжести ($p < 0,0011$). Достоверных различий в отношении частоты встречаемости анемии или резус-конфликта в обеих группах обнаружено не было.

Для уточнения прогностического значения полученных данных было решено воспользоваться методом дискриминантного прогнозирования развития ранней антенатальной смертности.

Таким образом, при низкой массе тела плода, возрасте матери старше или моложе 26-30 лет, не первой беременности матери и наличии ожирения прогнозируется высокий риск развития антенатальной смертности.

Выводы. Анализ вскрытий мертворожденных плодов и историй беременностей и родов их матерей в городе Харькове за 2012-2016 гг. демонстрирует, что с каждым годом количество мертворождений у инфицированных беременных увеличивается. Инфекционная патология матерей за пятилетний период составила 34,4%, с тенденцией к повышению такого осложнения беременности и доминированием антенатальной гибели плодов над интранатальной (87,5% к 12,5%). Среди факторов риска мертворождения, связанных с плодом, прогностическое значение в данной группе имеют такие параметры, как мужской пол плода ($F=4,398$, $p<0,037$) и низкая масса тела ($F=7,236$, $p<0,008$). Факторы прогноза мертворождения, связанные с матерью, включают возраст матери ($F=7,912$, $p<0,005$), наличие первой беременности ($F=6,127$, $p<0,014$) и ожирения ($F=4,811$, $p<0,029$).

References:

1. World Development Indicators [online database]. Washington (DC): World Bank (<http://data.worldbank.org/data-catalog/worlddevelopment-indicators>, accessed 20 March 2017).
2. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016–2030). Survive, thrive, transform. Every Woman Every Child; 2015 (see: <http://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>).
3. WHO methods and data sources for global causes of death 2000–2011. Global Health Estimates Technical Paper WHO/ HIS/HSI/GHE/2013.3. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/healthinfo/statistics/GHE_TR2013-3_COD_MethodsFinal.pdf, accessed 3 April 2017).
4. Based on data reported to the WHO Mortality Database (http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/) as of 12 October 2016. 8. Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html, accessed 22 March 2017).
5. Our common future. Report of the United Nations World Commission on Environment and Development. Geneva: United Nations World Commission on Environment and Development (www.un-documents.net/our-common-future.pdf, accessed 13 March 2017).
6. Klinichnyy protokol MOZ Ukrainy z akushers'koyi dopomohy «Pernatal'ni infektsiyi» № 906 vid 27.12.2006.
7. Profilaktika perinatal'nykh infektsiy i ikh posledstviy u beremennykh / YU.V. Davydova // Reproduktyvnaya endokrinologiya. – 2013. – № 3 (11). – S. 17–35.
8. Sravnitel'naya otsenka zabolavayemosti i ranney neonatal'noy smertnosti Khar'kovskoy oblasti dlya nauchnogo obosnovaniya modeli optimizatsii pomoshchi novorozhdennym // G.I.Gubina-Vakulik (i dr.) // Tavricheskiy mediko-biologicheskii zhurn. – 2013 - №2 – s.57-61.
9. Pretorius, C. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth /text. / C. Pretorius, A. Jagatt, R. F. Lamont // J. Perinat. Med. -2007. Vol. 35, № 2. - P. 93 - 99.
10. Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinlin V.I. [Prikladnaya meditsinskaya statistika] Sankt-Peterburg: Foliant, 2003. 432p.
11. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskoy issledovanii s ispol'zovaniyem Excel - K.: MORION, 2001. - 408p.

УДК 616-053.18:519.23 (477.54)

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ МАТЕРІВ НА МЕРТВОНАРОДЖУВАНІСТЬ ЗА ОЦІНКОЮ АРХІВНОГО МАТЕРІАЛУ ПРОЗЕКТУРИ ХАРКІВСЬКОГО МІСЬКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРУ ЗА П'ЯТИРІЧНИЙ ПЕРІОД

Сорокіна І.В.¹, Щукін Д.В.¹, Товажнянська В.Д.^{1,2}, Пінський Л.Л.³

¹ Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії, м. Харків, Україна,

² Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра патологічної анатомії, м. Харків, Україна,

³ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-5945-2605, ORCID ID: 0000-0002-2335-6101, ORCID ID: 0000-0002-4340-9186, e-mail: patanat@med.edu.ua

Резюме. Численними дослідженнями встановлено, що багато захворювань, що виникли в різні періоди онтогенезу, є результатом порушень, що відбуваються у внутрішньоутробному періоді. Материнські фактори (соматичні захворювання, патологічні стани під час вагітності, патологічний перебіг пологів) призводять до зростання частоти народження новонароджених з екстремально низькою масою тіла, впливають на ступінь розвитку патологій в подальшому постнатальному житті, а також на хід адаптації новонародженого до позаутробного існування. Багато авторів відзначають, що при вираженій увазі лікарів усього світу до проблеми невиношування вагітності та виходжування недоношених, значно зросли втрати серед доношених дітей. Серед причин смертності новонароджених за останні роки внутрішньоутробне інфікування плода займає провідне місце, обумовлюючи від 11% до 45% смертей. Діагностика та профілактика захворювань матері неможливі без знань особливостей структури материнсько-плодових взаємовідносин.

Ключові слова: материнська інфекція, плоди, екстрагенітальна патологія, генітальна патологія, ускладнення вагітності, внутрішньоутробна гіпоксія.

UDC 616-053.18:519.23(477.54)

PREVALENCE AND INFLUENCE OF MATERNAL PATHOLOGY ON STILLBIRTH ACCORDING TO ARCHIVAL MATERIAL OF PROJECTURE OF KHARKIV CITY PERINATAL CENTER FOR A FIVE- YEAR PERIOD

I.V. Sorokina¹, D.V. Shchukin¹, V.D. Tovazhnianska^{1,2}, L.L. Pinskyi³

¹ Kharkov National Medical University, Ukraine

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

³National Medical University, Kiev, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-5945-2605, ORCID ID: 0000-
0002-2335-6101, ORCID ID: 0000-0002-4340-9186,
e-mail: patanat@med.edu.ua

Abstract. Numerous studies have established that many diseases that have arisen in different periods of ontogenesis are result of violations occurring in intrauterine period. Maternal factors (somatic diseases, pathological conditions during pregnancy, pathological birth) lead to increase in frequency of occurrence of newborns with extremely low body weight, affect degree of pathologies development in postnatal life, and adaptation of newborn to extra uterine existence. Many authors note that with all attention of doctors around the world to the problem of miscarriage and nursing of preterm, the losses among full-term children increased significantly.

The global under-five mortality rate in 2015 was 43 per 1000 live births, while the neonatal mortality rate was 19 per 1000 live births – representing declines of 44% and 37% respectively compared to the rates in 2000. Nonetheless, every day in 2016, 15 000 children died before reaching their fifth birthday. Children face the highest risk of dying in their first month of life, with 2.6 million newborns dying in 2016 – the majority of these deaths occurring in the first week of life. Prematurity, intrapartum-related events such as birth asphyxia and birth trauma, and neonatal sepsis accounted for almost three quarters of all neonatal deaths. Among children aged 1– 59 months, acute respiratory infections, diarrhea and

malaria were the leading causes of death in 2016. Among the causes of neonatal mortality in recent years, intrauterine infection of fetus takes the leading place, causing from 11% to 45% of deaths. With more young children now surviving, improving the survival of older children (aged 5 – 14 years) is an increasing area of focus. About 1 million such children died in 2016, mainly from preventable causes.

Far too many women still suffer and die from serious health issues during pregnancy and childbirth. In 2015, an estimated 303 000 women worldwide died due to maternal causes. 303 000 women died due to complications of pregnancy or childbirth in 2015. Almost all of these deaths occurred in low- and middle-income countries (99%). Reducing maternal mortality crucially depends upon ensuring that women have access to quality care before, during and after childbirth.

Diagnosis and prevention of the mother's diseases are impossible without knowledge of the structure of the mother- fetus relationship.

Keywords: maternal infection, fetuses, extra genital pathology, genital pathology, complications of pregnancy, intrauterine hypoxia.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2018 р.

МОРФОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СТРАВОХОДУ БАРРЕТТА ПРИ СКРИНІНГОВОМУ ЕНДОСКОПІЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ

Терещенко Т.В.¹, Курик О.Г.^{1,2}

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра патологічної анатомії №1, м. Київ, Україна, ORCID ID: /0000-0002-9031-7647, e-mail: tereshchenkotanya3@gmail.com

²Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами, науковий відділ малоінвазивної хірургії, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0003-3093-4325-0000, e-mail: O_Kurik@ukr.net

Резюме. Морфологічною основою стравоходу Барретта (СБ) є циліндричний епітелій, з якого можливий розвиток аденокарциноми. Діагноз СБ встановлюється за умов морфологічного підтвердження.

Мета – аналіз частоти виявлення СБ за результатами морфологічного дослідження із визначенням типу метапластичних і ступеня диспластичних змін при скринінговій езофагогастроскопії.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз випадків діагностики СБ за 2011–2016 роки із визначенням типів метаплазії і ступенів дисплазії. Представлений 95 % довірчий інтервал.

Результати дослідження. СБ діагностований у 241 (4,2 %) випадку з 5686 (100%) ЕГДС з біопсією; відношення шансів – 95 % (241/5686), довірчий інтервал – 3,7–4,7 %. Гістологічно кардіальна метаплазія виявлена у 84 (34,9 %) пацієнтів; фундальна – у 50 (20,7 %); спеціалізована кишкова метаплазія у 107 (44,4 %) пацієнтів. У 44 (18,3 %) випадках виявлено дисплазію епітелію. У 44 (18,3 %) випадках виявлено дисплазію епітелію (відношення шансів 95 % (44/241); довірчий інтервал 13,4–23,2 %). У 12 (27 %) випадках з 44 (100 %) дисплазія була високого ступеня, в 32 (73 %) випадках – низького ступеня. Випадків аденокарциноми стравоходу не спостерігалось.

Висновки. Морфологічне заключення є основним об'єктивним критерієм верифікації СБ. СБ діагностований у 4,7 % скринінгової ЕФГДС, що співпадає з частотою виявлення СБ в популяції (2–7 %). Визначається високий відсоток дисплазії епітелію у СБ (18,3 %), що підтверджує потенційний ризик його малігнізації.

Ключові слова: стравохід Барретта, ендоскопічна діагностика, морфологічна діагностика, метаплазія, дисплазія.

Вступ. Стравохід Барретта (СБ) визначається як ускладнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що проявляється метаплазією епітелію стравоходу у відповідь на дію хімічно агресивного шлункового або дуоденального рефлюктату. Метапластичні зміни епітелію стравоходу – це заміщення багатошарового плоского епітелію циліндричним стовпчастим епітелієм, який є морфологічною основою стравоходу СБ. СБ вважається потенційно передраковим захворюванням, з багатоетапною неопластичною прогресією і через певний час може призвести до аденокарциноми стравоходу. Сучасні ендоскопічні дослідження дозволяють діагностувати метаплазію, а також виявити безструктурні ділянки епітелію, що вказує на наявність дисплазії або пухлинного процесу. Разом з тим, діагноз СБ встановлюється лише за умов морфологічного підтвердження.

На сьогоднішній день існують розбіжності у трактуванні поняття СБ, зумовлені відмінностями в поглядах на роль різних типів метаплазії в розвитку аденокарциноми стравоходу. Включення в поняття «стравохід

Барретта» не тільки кишкової, але і шлункової метаплазії слизової оболонки стравоходу відображає сучасні уявлення про патогенез захворювання, як у стадійному процесі, і дозволяє включити в групу спостереження пацієнтів з будь-якими типами змін, які несуть потенційний ризик розвитку аденокарциноми [1, 2].

Статистичний ризик виникнення аденокарциноми стравоходу при циліндроклітинній кишкової метаплазії становить 0,2–0,8 % в рік, ризик малігнізації за наявності у сегменті стравоходу Барретта дисплазії зростає від 0,9 до 7 % в рік [3, 4].

З сучасних позицій розвиток альтерації і метаплазії плоского епітелію як основних проявів СБ пов'язують з дією жовчних кислот, які при рН від 3 до 6 знаходяться в іонізованому стані і здатні проникати крізь мембрану епітеліальних клітин і спричиняти токсичну дію на органи [5]. Також вважають, що однією з причин ініціації дуодено-гастро-езофагеального рефлюкса, а в подальшому і диспластичних механізмів в метаплазованому епітелії стравоходу є *Helicobacter pylori* [6, 7].

Розвиток СБ в наш час пов'язують не з проксімальною міграцією циліндричного епітелію з кардіального відділу шлунка, а з багатоетапним процесом порушення диференціювання стовбурових клітин багатошарового плоского незроговілого епітелію стравоходу, а також езофагеальних залоз і їх проток під впливом гастроєзофагеального рефлюксу на фоні хронічного рефлюкс-езофагіту і певної генетичної схильності [8, 9].

Доведено, що кислота діє в основному як «ключ», що руйнує міжклітинні контакти і «дозволяє» доступ багатьом молекулам до стовбурових клітин базального шару плоского епітелію. На роль молекул, що мають вплив на диференціювання, претендують насамперед холева і дигідрохолева жовчні кислоти, які збільшують активність промоторів генів *Cdx1* та *Cdx2* і продукцію білків *CDX1* та *CDX2* кератиноцитами стравоходу [10]. Доведено, що саме кишкова метаплазія стравоходу є найбільш чутливим типом слизової оболонки до дії канцерогенних речовин рефлюктата, і саме в ній виникають фокуси дисплазії [11].

Впровадження нових ендоскопічних технологій дозволило підвищити ефективність діагностики СБ [12, 13]. Ендоскопічне дослідження в білому світлі може бути доповнене хромоскопією, при якій використовують такі барвники, як розчин Люголя, індигокармін, розчин метиленового синього і розчин оцтової кислоти, генціан-фіолет. Розчин Люголя використовують для уточнення границь регенерації епітелію у пацієнтів із СБ. Розчин метиленового синього активно поглинається тканинами тонко- і товстокишкового епітелію, при цьому плоский епітелій стравоходу і залозистий шлунковий епітелій не забарвлюються. Ділянки епітелію з дисплазією або неоплазією виглядають більш світлими на синьому фоні кишкової метаплазії. Розчин оцтової кислоти забезпечує

підсилення структури поверхні слизової. При контакті з оцтовою кислотою виникає зворотня денатурація білків слизової оболонки, яка набухає, ділянки метаплазії стають більш контурними. Індигокармін затікає у проміжки між клітинами, в ямки, і підкреслює малюнок слизової оболонки [14].

Вузькоспектральна ендоскопія (NBI) дає можливість здійснювати огляд у вузькому спектрі світлової хвилі (415 нм), яка проникає переважно у слизовий і частково в підслизовий шари стінки стравоходу, покращує візуалізацію поверхневих структурних змін слизової оболонки. Також світлова хвиля краще поглинається гемоглобіном, що дозволяє детально дослідити судини поверхневих шарів стінки і визначити ділянки з порушенням судинного малюнка. При NBI дослідженні виділяють різні типи «ямкового малюнка» слизової оболонки при СБ, характерні для метаплазії по кардіальному типу – округлі овальні ямки; по фундальному типу – прямі овальні ямки; по типу спеціалізованої кишкової метаплазії – видовжені гострокінцеві ямки у вигляді мозкових борозд або ворсин [15]. При великому збільшенні по краю ворсин спостерігається феномен «світло-блакитних гребнів» (Light blue crest – LBC), що відповідає циліндричному епітелію. Відсутність чіткого ямкового малюнка, безструктурність можуть свідчити про наявність дисплазії [16].

Основним і об'єктивним критерієм верифікації СБ є морфологічне заключення після вивчення біопатів слизової оболонки дистального відділу стравоходу, взятих при ендоскопічному дослідженні. При цьому слід враховувати, що прогностичне значення має не лише факт метаплазії слизової оболонки стравоходу, але й поширеність цих змін [17]. Встановлено, що вірогідність розвитку диспластичних порушень і малігнізації прогресивно зростає із збільшенням сумарної площі зони метаплазії, тобто необхідно оцінювати зміни епітелію не лише у вертикальному, але й у поперечному (циркулярному) напрямку, згідно з класифікацією C&M (Прага, 2004) [18].

Діагностика СБ потребує систематичної біопсії зміненої слизової оболонки для підтвердження метаплазії і дисплазії. Забір матеріалу необхідно проводити прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж всього сегмента метаплазії [19].

За гістологічною класифікацією виділяють три типи епітелію, що може заміщувати плоский епітелій стравоходу: I – кардіальний тип епітелію, що має фовеоларну поверхню з наявністю муцин-продукуючих клітин; II – фундальний, при якому, окрім муцин-продукуючих клітин, наявні специфічні головні і обкладочні клітини; III – циліндроклітинний – з муцин-продукуючими клітинами, що утворює ворсинчасті складки з включенням келихоподібних клітин – спеціалізована стовпчаста кишкова метаплазія (СКМ) – тип, найбільш схильний до малігнізації [20].

Обґрунтування дослідження. Не дивлячись на те, що в останні десятиліття СБ активно вивчається у світі, питання його визначення і діагностичні підходи постійно дискутуються, і хоча і не кардинально, але змінюються.

У 1990-х роках СБ визначали як заміщення слизової стравоходу шлунковим епітелієм з переміщенням зубчастої лінії догори відносно стравохідно-шлункового переходу більше 3 см. Діагностували СБ ендоскопічно, морфологічне підтвердження не вважали обов'язковим.

З кінця 1990-х до 2010 року діагноз СБ встановлювали при гістологічному дослідженні, але лише в тих випадках, коли мала місце спеціалізована кишкова метаплазія, незалежно від довжини сегмента метаплазії [21].

У 2010-2015 роках, у зв'язку із змінами тенденцій у світовій гастроентерології і світовій діагностиці, до СБ стали відносити обидва типи метаплазії слизової – кишкової і шлункової. Морфологічна верифікація келихоподібних клітин як ознака кишкової метаплазії більше не є обов'язковою складовою діагностики СБ [22].

Враховуючи ці дані, є доцільним провести аналіз діагностики СБ згідно з сучасними підходами.

Мета дослідження – аналіз частоти виявлення СБ за результатами морфологічного дослідження із визначенням типу метапластичних і ступеня диспластичних змін при скринінговій езофагогастроудоденоскопії (ЕГДС).

Матеріали і методи. Проведений ретроспективний аналіз випадків діагностики СБ за даними протоколів ендоскопічних досліджень і патогістологічних висновків за 2011-2016 роки на базі Центрального госпіталю військово-медичного управління Служби безпеки України, м. Київ. ЕГДС з біопсією проводилась апаратом Olympus EVIS EXERA II, у режимі вузькосмугового дослідження (NBI), із збільшенням 115. Взяття матеріалу проводили згідно з прийнятими на сьогоднішній день протоколами, а саме прицільно з усіх підозрілих на метаплазію ділянок і чотирьох квадрантів стінки стравоходу через кожні 2 см вздовж всього сегмента метаплазії. Біоптати фіксувалися у 10 % розчині нейтрального формаліну, далі матеріал проводили згідно з загальноприйнятими методиками. Гістологічні препарати зафарбовували гематоксиліном – еозинном. По гістологічних препаратах визначена кількість випадків різних типів метаплазії і ступенів дисплазії. Представлений 95 % довірчий інтервал (CI).

Результати. СБ був діагностований у 241 (4,2 %) випадку з 5686 (100 %) ЕГДС з біопсією; відношення шансів – 95 % (241/5686), довірчий інтервал – 3,7-4,7 %. При використанні відеоезофагогастроскопії з функцією покращеної візуалізації спостерігали п'ять підтипів ендоскопічної картини слизової оболонки нижньої третини стравоходу при СБ: 1) круглі ямки, регулярна мікроваскуляризація; 2) овальні ямки, регулярна мікроваскуляризація; 3) ворсинчасті/зморшковаті (мозкоподібні) ямки, регулярна мікроваскуляризація; 4) відсутність ямок, регулярна мікроваскуляризація; 5) зруйновані ямки, нерегулярна мікроваскуляризація. 1-й тип відповідає фундальному типу епітелію при гістологічному дослідженні, 2-й – кардіальному, 3-й – спеціалізованій кишкової метаплазії (рис. 1), 4 та 5 типи відповідають дисплазії епітелію дистальної частини стравоходу.

Гістологічно кардіальна метаплазія була виявлена у 84 (34,9 %) пацієнтів; фундальна – у 50 (20,7 %) випадках; спеціалізована кишкова метаплазія (рис. 2) – у 107 (44,4 %) пацієнтів. В 44 (18,3 %) випадках виявлено дисплазію епітелію (рис. 3) (відношення шансів 95 % (44/241); довірчий інтервал 13,4-23,2 %). У 12 (27 %) випадках з 44 (100 %) дисплазія була високого ступеня, в 32 (73 %) випадках – низького ступеня. Випадків аденокарциноми стравоходу не спостерігалось.

Обговорення. Донедавна перші два типи шлункової метаплазії не вважали передраковими станами і не включали в групи спостереження. Лише кишковий тип метаплазії – спеціалізований циліндричний епітелій був віднесений до облігатних передраків. Однак в останні роки в літературі з'явилися повідомлення, що перші два типи метаплазії епітелію стравоходу є перехідною фазою до спеціалізованого циліндричного епітелію, а в подальшому до дисплазії і аденокарциноми стравоходу [23].

Дисплазія циліндричного епітелію стравоходу низького ступеня характеризується папілярними виростами слизової оболонки з подовженими ямками.

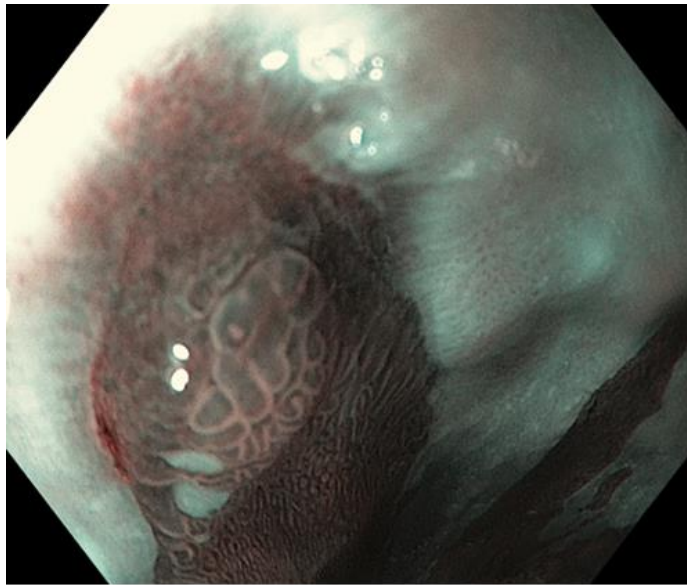


Рис. 1. СБ - ендоскопічна картина. Мозковидний ямковий малюнок, властивий спеціалізованій кишковій метаблазії. Огляд у режимі вузькосмугового дослідження (NBI) і збільшення 115

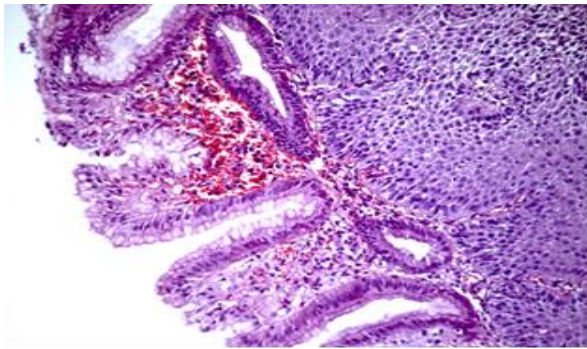


Рис. 2. СБ - спеціалізована стовпчаста кишкова метаблазія епітелію стравоходу. Заб. гематоксиліном-еозином. 36.x200

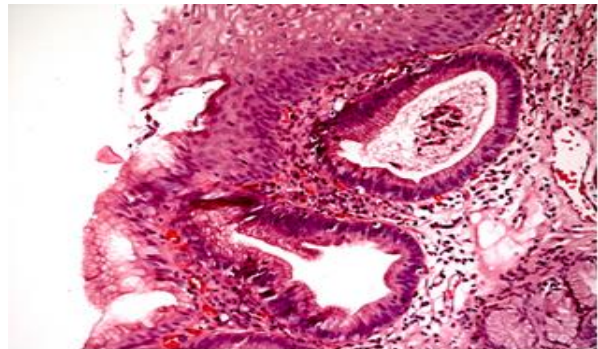


Рис. 3. СБ – дисплазія залозистого епітелію низького ступеня. Заб. гематоксиліном-еозином. 36.x200

Відмічається виражена проліферація клітин камбіального шару. На світловому рівні визначається слабка атипія епітелію: гіперхроматоз ядер і збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Ядра виглядають витягнутими, поляризованими, розташованими базально. Має місце слабка або помірна мітотична активність. Разом з тим загальна архітектоніка епітелію не порушується. Багаторядне розташування клітин практично не зустрічається [24].

При дисплазії високого ступеня відзначаються більш виражені ознаки клітинної атипії: анізокаріоз, гіперхроматоз ядер, різке збільшення ядерно-цитоплазматичних співвідношень, висока мітотична активність з фігурами патологічних мітозів [25].

Інтраепітеліальна карцинома відрізняється від неоплазії високого ступеня інвазією за межі базальної мембрани у власну пластинку слизової оболонки. Визначення відмінностей між цими стадіями канцерогенезу на світловому рівні являє значні труднощі [26].

На сьогоднішній день вважають, що саме наявність дисплазії і її ступінь визначають тактику лікування СБ [27,28].

Висновки. 1) Морфологічне заключення є основним об'єктивним критерієм верифікації СБ, що має важливе значення у виборі тактики лікування і певне значення у визначенні прогнозу захворювання. 2) СБ діагностований у 4,7 % скринінгової ЕФГДС, що співпадає з частотою виявлення СБ в популяції (2-7 %). 3) Визначається високий відсоток дисплазії епітелію у СБ

(18,3 %), що підтверджує потенційний ризик його малигнізації.

References:

1. Bhat S., Coleman H.G., Yousef F. et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-57.
2. Bhat S.K., McManus D.T., Coleman H.G. et al. Oesophageal adenocarcinoma and prior diagnosis of Barrett's esophagus: a population-based study. *Gut* 2015; 64: 20 – 25.
3. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M. et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
4. Spechler S.J. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA* 2013;310:627-36.
5. Quante M., Bhagat G., Abrams J.A. et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell* 2012; 21:36-51.
6. Fischbach L.A., Graham D.Y., Kramer J.R. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus: a case-control study. *Am Gastroenterol* 2014; 109: 357 – 68.
7. Rubenstein J.H., Inadomi J.M., Scheiman J. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastro esophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:239 – 45.
8. Watanabe N., Shimizu M., Kochi T. et al. Esophageal carcinogenesis. *Op J Pathol* 2014; 4: 151-170.

9. Ek W.E., Levine D.M., D'Amato M. et al. Germline genetic contributions to risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1711 – 8.
10. Levine D.M., Ek W.E., Zhang R. et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet* 2013; 45: 1487 – 93.
11. Burke Z.D., Tosh D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2012; 22: 494-9.
12. Sharma P., Hawes R.H., Bansal A. et al. Standard endoscopy with random biopsies vs. narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's esophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut* 2013; 62: 15 – 21.
13. Qumseya B.J., Wang H., Badie N. et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1562 – 70.
14. Yakovenko V.O., Kuryk O.G. Stravohid Barretta. *Ukrainskiy zhurnal maloinvazyvnoi i endoscopichnoi chirurgii*. 2012; 16(3):17–22. [in Ukrainian].
15. Boerwinkel D.F., Swager A.F., Curvers W.L., Bergman J.J. The clinical consequences of advanced imaging techniques in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2014; 146:622-9.
16. Sami S.S., Dunagan K.T., Johnson M.L. et al. A randomized comparative effectiveness trial of novel endoscopic techniques and approaches for Barrett's esophagus screening in the community. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 148 – 58.
17. Kariyawasam V.C., Bourke M.J., Hourigan L.F. et al. Circumferential location predicts the risk of high-grade dysplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011; 75: 938 – 44.
18. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–1399.
19. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42.
20. Chandrasoma P.T. Histologic definition of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:460-7.
21. Godzhello T.A., Khrustalyova M.V., Bulganina N.A. et al. Pischevod Barretta – predvestnik neoplazii ili net? *Klinicheskaya i eksperimentalnaya chirurgia* 2017; 2:21-28 [in Russian].
22. Khandwalla H.E., Graham D.Y., Kramer J.R. et al. Barrett's Esophagus suspected at endoscopy but no specialized intestinal metaplasia on biopsy, what's next. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 : 178 – 82.
23. Bandla S., Peters J.H., Ruff D. et al. Comparison of cancer-associated genetic abnormalities in columnar-lined esophagus tissues with and without goblet cells. *Ann Surg* 2014; 260 : 72 – 80.
24. Horvath B., Singh P., Xie H. et al. Risk for esophageal neoplasia in Barrett's esophagus patients with mucosal changes indefinite for dysplasia. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 30: 262 – 7.
25. Duits L.C., Phoa K.N., Curvers W.L. et al. Barrett's esophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015; 64: 700 – 6.
26. Singh S., Manickam P., Amin A.V. et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-

grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 897 – 909

27. Vologgi L., Montgomery E., Lam-Himlin D. A Clinical and Histopathologic Focus on Barrett Esophagus and Barrett-Related Dysplasia *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:1249–1260.

28. Gupta N., Gaddam S., Wani S.B. et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 531 – 8.

УДК 616.329 – 007.21

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА ПРИ СКРИНИНГОВОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Терещенко Т.В.¹, Курик Е.Г.^{1,2}

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9031-7647, e-mail: tereshchenkotanya3@gmail.com

²ГНУ «Научно-профилактический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0003-3093-4325-0000, e-mail: O_Kurik@ukr.net

Резюме. Морфологической основой пищевода Барретта (ПБ) является цилиндрический эпителий, из которого возможно развитие аденокарциномы. Диагноз ПБ устанавливается при условии морфологического подтверждения.

Цель – анализ частоты выявления ПБ по результатам морфологического исследования с определением типа метапластических и степени диспластических изменений при скрининговой эзофагогастроскопии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев диагностики ПБ за 2011-2016 годы с определением разных типов метаплазии и степени дисплазии. Представлен 95 % доверительный интервал.

Результаты исследования. ПБ диагностирован в 241 (4,2 %) случае из 5686 (100 %) эзофагогастроскопий; отношение шансов 95 % (241/5696), доверительный интервал 3,7-4,7 %. Гистологически – кардиальная метаплазия обнаружена 84 (34,9 %) из 241 пациентов, фундальная – в 50 (20,7 %) случаях; специализированная кишечная метаплазия – в 107 (44,4 %). Диагноз дисплазии установлен в 44 (18,3 %) случаях (отношение шансов 95 % (44/241); доверительный интервал 13,4-23,2 %). В 12 (27%) случаях из 44 (100 %) дисплазия была высокой степени, в 32 (73 %) – низкой степени. Случаев аденокарциномы ПБ не наблюдалось.

Выводы. Морфологическое заключение является основным объективным критерием верификации ПБ. ПБ диагностирован у 4,7 % скрининговой эндоскопии, что совпадает с частотой выявления его в популяции (2-7 %). Определяется высокий процент дисплазии эпителия ПБ (18,3 %), что подтверждает потенциальный риск его малигнизации.

Ключевые слова: пищевод Барретта, эндоскопическая диагностика, морфологическая диагностика, метаплазия, дисплазия.

UDC 616.329 – 007.21

MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC OF BARRETT'S ESOPHAGUS IN SCREENING ENDOSCOPY EXAMINATION

T.V. Tereshchenko ¹, O.G. Kuryk ^{1,2}

1Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9031-7647, e-mail: tereshchenkotanya3@gmail.com
1,2State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0003-3093-4325-0000, e-mail: O_Kurik@ukr.net

Abstract. Barrett's esophagus (BE) is characterized by the replacement of the normal stratified squamous epithelium lining of the esophagus by simple columnar epithelium. The medical significance of Barrett's esophagus is its strong association with progression from intestinal metaplasia to low-grade dysplasia, high-grade dysplasia and finally to esophageal adenocarcinoma. The main method of diagnostic of BE is an endoscopy, but the diagnosis of BE must be confirmed by morphological examination.

The Aim is to analyze the frequency of detection of BE according to the results of morphological study with the definition of the type of metaplastic and the degree of dysplastic changes in screening esophagogastrosocopy.

Materials and methods. A retrospective analysis of cases of diagnosis of BE for the years 2011-2016 with the definition of different types of metaplasia and degrees of dysplasia was conducted. 95% confidence interval is presented.

Results. BE was diagnosed in 241 (4.2%) cases of 5686 (100%) esophagogastrosocopies; the odds ratio is 95% (241/5696), the confidence interval is 3.7-4.7%. Five subtypes of endoscopic features of the esophagus mucosa in BE were found: 1) circular fosses, regular fosses; 2) oval fosses, regular microvascularisation; 3) villous/ wrinkled fosses, regular microvascularisation; 4) absence of fosses, regular microvascularisation; 5) destroyed fosses, irregular microvascularisation. 1st st type corresponds fundus type of epithelium histologically, 2nd nd – cardiac type, 3rd - specialized intestinal metaplasia, 4th and 5th types correspond to the types of epithelial dysplasia of epithelium of distal part of esophagus.

Histologically cardiac metaplasia was detected in 84 (34.9%) of 241 patients, fundal metaplasia in 50 (20.7%) cases; specialized intestinal metaplasia in 107 (44.4%) patients. The diagnosis of dysplasia was established in 44 (18.3%) cases (odds ratio 95% (44/241), confidence interval 13.4-23.2%). In 12 (27%) cases of 44 (100%) dysplasia was high grade, in 32 (73%) cases it was low grade. There were no cases of adenocarcinoma from BE.

Conclusions. Morphological conclusion is the main objective criterion for the verification of the BE, which is important in choosing treatment tactics and a certain value in determining the prognosis of the disease. BE was diagnosed in 4.7% of the screening endoscopy, which coincides with the frequency of detection of PB in the population (2-7%). A high percentage of dysplasia of the epithelium PB (18.3%) is determined, which confirms the potential risk of malignancy.

Keywords: Barrett's esophagus, endoscopic diagnostics, morphological diagnostics, metaplasia, dysplasia.

Стаття надійшла до редакції 02.07.2018 р

ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ М'ЯКИХ ТКАНИН ОБЛИЧЧЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ НЕХІРУРГІЧНОЇ ЛІГАТУРНОЇ КОРЕКЦІЇ ВІКОВИХ ЗМІН ШКІРИ

Туркевич М.О., Поспішіль Ю.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра патологічної анатомії та судової медицини, м. Львів, Україна, ORCID ID: 0000-0002-7934-9074, ORCID ID: 0000-0003-4771-963X, e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Резюме. Мета. Встановити доцільність застосування лігатурної корекції шляхом введення резорбуючих та перманентних імплантатів на підставі вивчення патоморфологічних змін у шкірі.

Матеріали та методи. Дослідження виконані на 130 статевозрілих білих щурах-самцях лінії «Вістар» масою 100-130 г.

Результати. При дослідженні морфологічних змін в періімплантній зоні виявлено, що у всіх групах піддослідних щурів на різних хронологічних етапах утворюється колаген з різним терміном біодеградації та у різних кількостях.

Висновки: 1. Експеримент показав, що в періімплантних ділянках в обох групах піддослідних на різних хронологічних етапах утворюється колаген з різним терміном біодеградації та у різних кількостях.

2. Встановлено, що за рахунок структури ниток (пружинки), а також наявності полімолочної кислоти, колагеногенез стимулюється в значній мірі.

3. Наявність полімолочної кислоти у складі нитки не є індикаторним фактором ефективності колагеногенезу. У більшій мірі, вочевидь, впливає власне структура лігатури.

4. Імуногістохімічне дослідження показало, що в обох групах піддослідних в періімплантній ділянці утворився колаген 1 типу, що свідчить про тривалий ефект після імплантації.

Ключові слова: колаген, колагеногенез, перманентний імплантат, резорбуючий імплантат, лігатурна корекція.

Вступ. Протягом останніх 10 років все більше розвивається така галузь медицини, як естетична дерматологія. Одним із ключових завдань останньої є боротьба із візуальними та структурними змінами в шкірі внаслідок процесів старіння. Більшість методів, які використовуються в естетичній дерматології, є інвазивними, тобто передбачають травмування шкіри та підшкірної жирової клітковини. Використовуються такі матеріали як гіалуронова кислота, колаген, філери та нитки – перманентні та резорбуючі.

Обґрунтування дослідження. Більшість виробників абсолютно безпідставно, оскільки це не підтверджено жодними даними доказової медицини, декларують про те, що їхні імплантати чи імпланти викликають стимуляцію утворення колагену. У зв'язку з цим ми вирішили перевірити, чи утворюється колаген при використанні одного з найбільш агресивних методів косметичної дерматології, а саме імплантаційних ниток, як резорбуючих, так і перманентних.

Мета. Встановити доцільність застосування лігатурної корекції шляхом введення резорбуючих та перманентних імплантатів на підставі вивчення патоморфологічних змін в шкірі.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконані на 130 статевозрілих білих щурах-самцях лінії «Вістар» масою 100-130 г.

Експериментальних тварин розподілено на 2 групи в залежності від виду імплантованих ниток.

Щурів усіх груп (14, 30, 90, 180, 365 та 540 день) були розділені на 3 підгрупи по 10 особин. Усім 10-ти щурам кожної з підгруп імплантувався однотипний шовний матеріал. Для роботи використовувались нитки виробництва Aptos, а саме: Nano Spring (NS - 30 % капролактон + 70 % полімолочна кислота, час біодеградації ≥ 365 днів) – це нитки-пружинки, закріплені на голці-провіднику, що також мають здатність набухати) та Light Lift Spring – LLS – довга нитка-пружинка, містить - 50 % капролактон + 50 % полімолочна кислота, час біодеградації ≥ 365 днів) – виготовляється з капролаку, що є біосинтетичним матеріалом. Розсмоктування нитки відбувається протягом року, а ефект від її використання зберігається до 2-х років. Вказані нитки мають у своєму складі L-ізомер молочної кислоти, що має ревіталізаційні властивості і сповільнює процес старіння. Окрему контрольну групу становили 10 щурів, яким проводилась імплантація такого ж шовного матеріалу з наступним його видаленням одразу після маніпуляції.

Усіх тварин утримували в умовах віварію. Тварин виводили з досліду шляхом передозування ефірного наркозу (експозиція 5-7 хвилин) на 14-й, 30-й, 90-й, 180-й, 365-й та 540-й день експерименту.

Для морфологічного дослідження використовувались фрагменти шкіри з підшкірною жировою клітковиною з ділянки спини [1]. З кожного фрагменту виготовлялись парафінові блоки, проводилось гістологічне фарбування рутинним методом, гістохімічне фарбування за Малорі та імуногістохімічне дослідження. Для візуалізації результатів імуногістохімічного (ІГХ) дослідження застосовували систему візуалізації “ab127055 Mouse on mouse polymer IHC kit” (Abcam). Фонове забарвлення блокували гідрогенпероксидазою. В якості хромогену було використано діамінобензидин (DAB).

Результати дослідження. У першій групі піддослідних використовувалась косметологічна нитка Nano Spring. При вивченні некропатів на 14-й день від моменту початку дослідження у 8 із 10 піддослідних було виявлено слабо виражені вогнищеві мононуклеарні інфільтрати.

У всіх випадках ангіогенез був досить незначним.

Кількість фібробластів у всій групі утримувалась на однаковому рівні і була здебільшого незначною (рис. 1).

При фарбуванні зразка шкіри гістохімічним методом за Малорі було виявлено помірний рівень колагенізації періімплантних зон. Волокна колагену формували тонкі звивисті видовжені пучки із незначним ступенем анастомозування. Целюлярність колагенових пучків була помірною, представлена фібробластами (рис. 2).

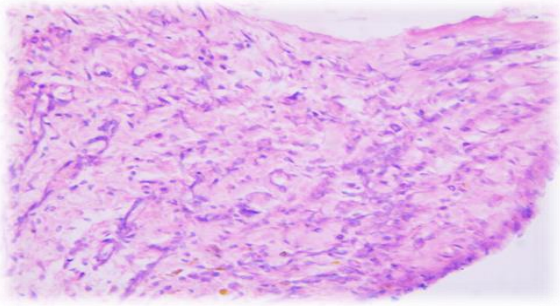


Рис. 1. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Nano Spring на 14-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X400

При дослідженні некропатів шкіри білих щурів з імплантатом NS на 30-й день з моменту початку дослідження було виявлено тенденцію до зменшення рівня інтенсивності запальної інфільтрації в місцях імплантації.

Кількість судин в ділянках навколо імплантів зберігалась такою ж, як і на 14-й день.

Варто відмітити появу дещо більшої кількості фіброblastів в зонах імплантації, а також стратифікацію їх у впорядковані пучки у порівнянні із 14-м днем дослідження (рис. 3).

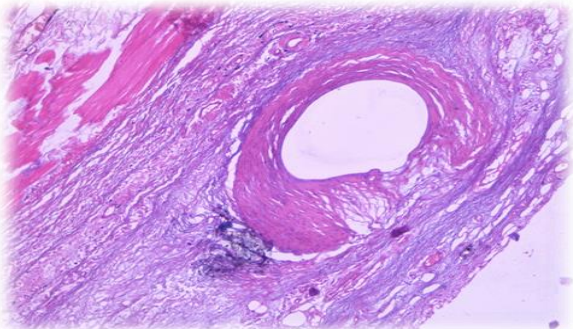


Рис. 3. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Nano Spring на 30-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

Гістохімічне фарбування зразків виявило більш грубі колагенові пучки в періімплантних зонах, однак їх кількість збереглась на рівні 14-и днів без будь-якої тенденції до збільшення. Слід зазначити, що ступінь анастомозування між пучками був вищим, ніж на попередньому етапі (рис. 4).

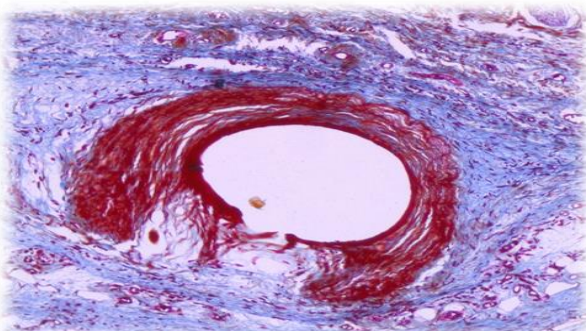


Рис. 4. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Nano Spring, 30-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

На 90-й день експерименту у 4 із 10 зразків некропатів шкіри з імплантатом NS все ще зберігалась незначна фокальна лімфоплазмодитарна інфільтрація із домішкою еозинофілів.

В періімплантних ділянках сформувались артерії та венули, однак кількість їх була досить незнач-

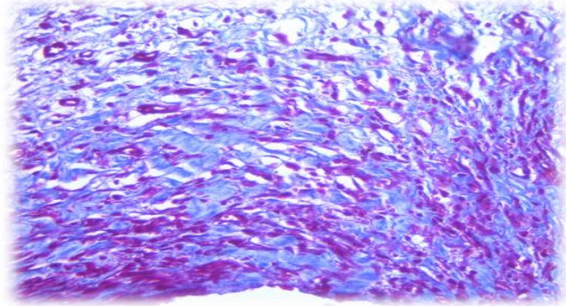


Рис. 2. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Nano Spring, 14-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X400

ною. У 2 із 10 випадків відмічалось зниження кількості судин.

Фіброblastи на даному етапі дослідження формували чіткі стратифіковані пучки, проте кількість їх була незначною і зменшилась в порівнянні із 30-м днем експерименту (рис. 5).

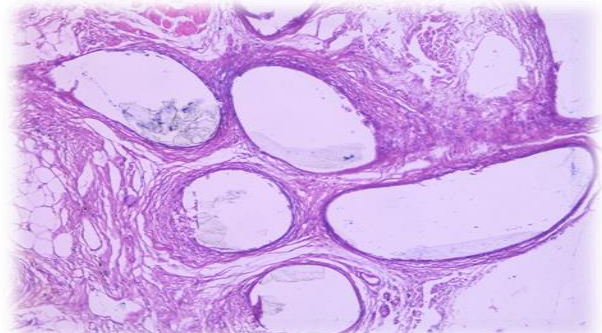


Рис. 5. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Nano Spring на 90-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

При перегляді некропату, що був зафарбований гістохімічним методом за Малорі виявлено, що ступінь колагенізації залишився таким, як і був на попередніх етапах: кількість колагенових волокон дещо зменшилась, останні сформували грубі пучки із ступенем анастомозування, як і на етапі 30 днів (рис. 6).

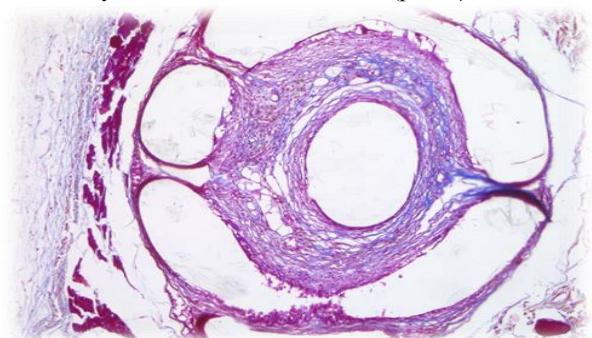


Рис. 6. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Nano Spring, 90-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

На 180-й день з моменту імплантації NS: елементи шовного матеріалу оточені багатокамерною капсулою з нерівномірною товщиною стінки та вираженими ознаками ексцентричного склерозу з переважною локалізацією в міжімплантних зонах. Ступінь колагенізації високий. Ділянки склерозу локалізовані виключно в періімплантних зонах. Запальноклітинний інфільтрат представлений поодинокими лімфоцитами та макрофагами, обмежений перикапсулярними структурами. Наявні поодинокі гемосидерофаги. Ступінь ангиогенезу досить високий (рис. 7).

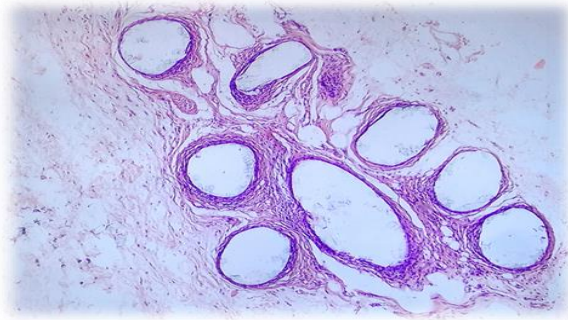


Рис. 7. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Nano Spring на 180-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

При перегляді некропату, що був зафарбований гістохімічним методом за Малорі, виявлено, що ступінь колагенізації залишився таким, як і був на попередніх етапах: кількість колагенових волокон значна, частково формують тяж між двома витками імплантату, а також спільну «муфту» періімплантної ділянки. Значна кількість колагенових волокон також розташована дифузно у підшкірній жировій клітковині (рис. 8).

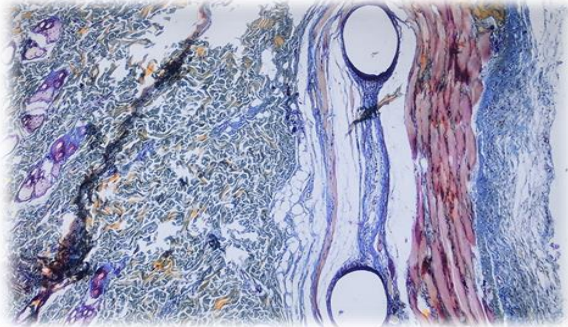


Рис. 8. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Nano Spring, 180-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X40

На п'ятому етапі дослідження (365 день, NS імплантат) філаменти шовного матеріалу інкапсульовані, розділені прошарками сполучної тканини, на 4-5 комірків. Товщина сполучнотканинної капсули неоднакова, однак потовщена на всьому протязі. Ступінь колагенізації помірно виражений. Оточуюча підшкірна жирова клітковина заміщена склерозованою сполучною тканиною. Присутні поодинокі лімфо-макрофагальні інфільтрати з домішкою гемосидерофагів (у 6 з 10 піддослідних) (рис. 9).

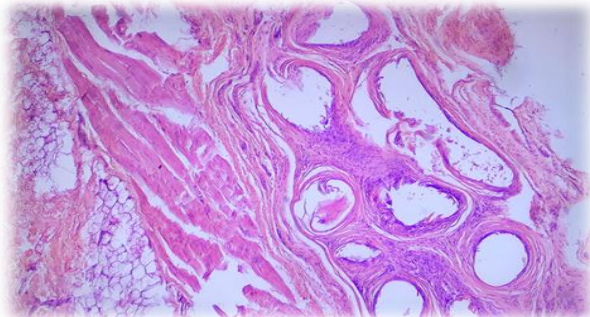


Рис. 9. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Nano Spring на 365-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X40

Гістохімічне фарбування за Малорі не показало значних змін у порівнянні із попереднім етапом дослідження: значне накопичення грубих колагенових волокон як між витками імплантату, так і дифузно в періімплантній ділянці. Визначаються поодинокі дрібні

судини, еластичні волокна присутні в незначній кількості (рис. 10).

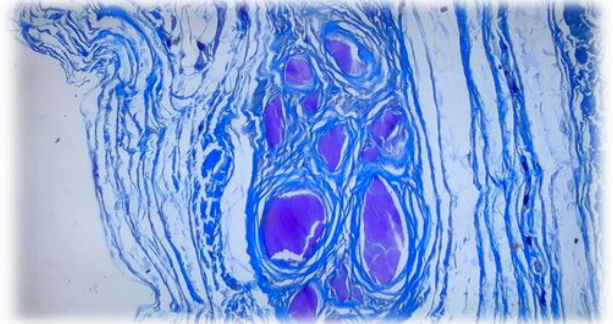


Рис. 10. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Nano Spring, 365-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X40

На 540-й день (6 етап дослідження, нитка NS) при вивченні некропатів шкіри виявлено: у ділянці імплантації наявні фрагменти шовного матеріалу, обмежені спільною сполучнотканинною капсулою, розділені прошарками сполучної тканини на 12-15 комірків. Ступінь колагенізації капсули, як і целюлярність, високі. Товщина капсули однорідна на всьому протязі. Періімплантно ділянки склерозу тяжисто поширюються в оточуючу сполучну тканину. В одному з 10 досліджуваних некропатів присутній мононуклеарний інфільтрат та гемосидерофаги (рис. 11).

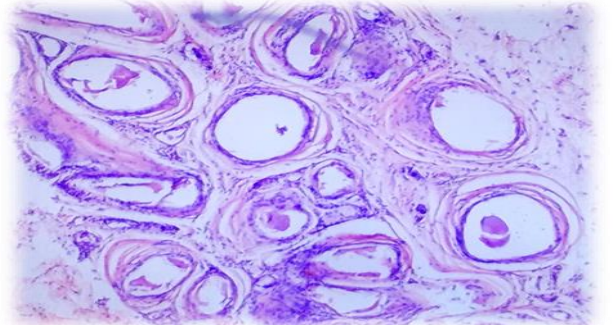


Рис. 11. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Nano Spring на 540-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X40

Гістохімічне забарвлення препарату за методикою Малорі показало наявність, як і на попередніх етапах, значної кількості грубих колагенових волокон і фактичну відсутність еластичних. Колагенові волокна мали високий ступінь анастомозування, формували навколо кожного витку імплантату-пружини досить товсті «муфти» (рис. 12).

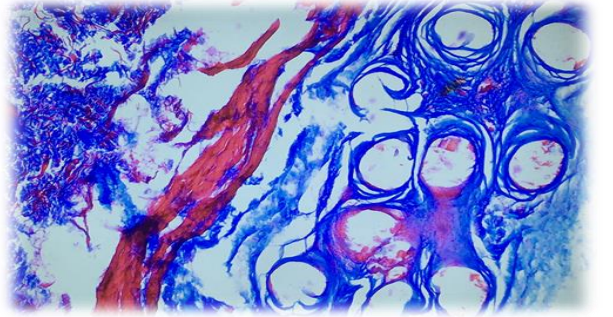


Рис. 12. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Nano Spring, 540-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X40

Імуногістохімічне дослідження зразків шкіри, отриманих на 540 день (імплантат NS), показало високу

експресію колагену I типу та незначну експресію колагену III типу.

Як видно на рис. 13, хромоген профарбував частково лише поодинокі фібробласти, а також судинну стінку дрібних артеріол. В періімплантній зоні – фактично повна відсутність реакції DAB з вторинними антитілом.

Також слід відмітити, що ділянка із сформованою сполучною тканиною, яка розташована між двома нитками, також не зреагувала на предмет наявності колагену III типу.

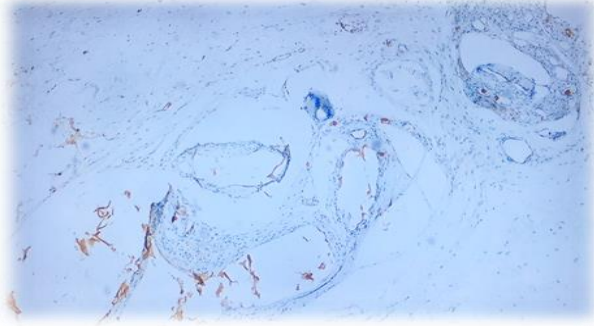


Рис. 13. Імплантація NS в експерименті, 540 доба (Anti-Collagen IIIa). Виражена експресія в періімплантній ділянці x40 (NS)

Протилежна картина спостерігалась при використанні антитіла до колагену I типу. При детальному розгляді мікропрепарату звертало увагу виражене нагромадження хромогену в капсулі, що сформувалась навколо місця імплантації (більше 90 % об'єму). Поряд із значною кількістю фібробластів можна було спостерігати домінуючу експресію антитіла до колагену типу I в екстрацелюлярному матриксі. Причому локація колагенових пучків, як видно на рис. 14, була центральною та інтрамуральною.

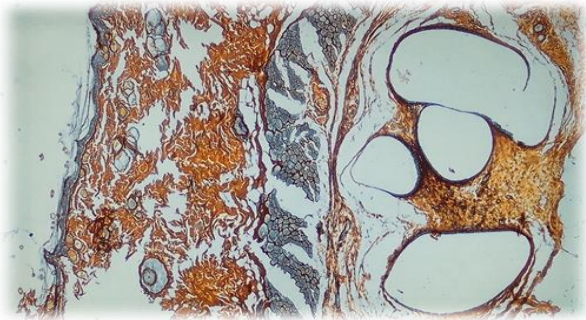


Рис. 14. Імплантація NS в експерименті, 540 доба (Anti-Collagen Ia). Виражена експресія в періімплантній ділянці x100

Для другої групи піддослідних шурів було використано косметологічний шовний матеріал Light Lift Spring. При використанні косметологічної нитки вже на першому етапі дослідження (14-й день) в усіх десяти некроптатах було виявлено лімфоплазмодитарні інфільтрати в періімплантних зонах; у 8 із 10 тварин характер розповсюдження інфільтратів був дифузний. У двох випадках визначались вогнищеві домішки еозинофілів.

Інтенсивність ангиогенезу в усієї групи піддослідних зберігалась на однаковому рівні і була досить інтенсивною – формувались множинні судини капілярного типу.

Кількість фібробластів в періімплантних ділянках значно збільшена, однак останні розташовувались здебільшого невідповідно. Лише в зоні періімплантної сполучнотканинної «муфти» фібробласти формували стратифіковані пучки (рис. 15).

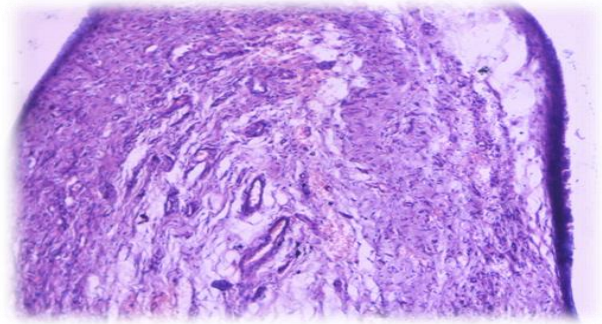


Рис. 15. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Light Lift Spring на 14-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

При гістохімічному фарбуванні препарату шкіри за методом Малорі виявлено досить високий ступінь колагенізації. Колагенові волокна формували тонкі колагенові пучки із незначним ступенем анастомозування. Целюлярність колагенових пучків була досить високою за рахунок великої кількості фібробластів (рис. 16).

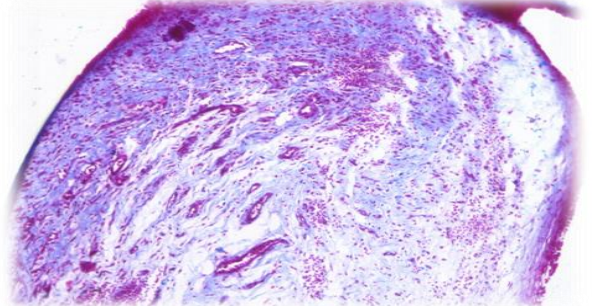


Рис. 16. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Light Lift Spring, 14-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

Вже на 30-й день з моменту початку експерименту інтенсивність запальної реакції в місці імплантації LLS значно зменшилась: лише у 4 із 10 піддослідних збереглись вогнищеві інфільтрати, що були представлені лімфоцитами, макрофагами, моноцитами та поодинокими еозинофілами.

Кількість судин навколо зон імплантації незначно зменшилась. При переважній більшості судин капілярного типу почали з'являтися поодинокі артеріоли та вени.

Слід також відмітити зменшення кількості фібробластів в періімплантних ділянках. Однак в останніх на даному етапі з'явилась тенденція до формування пучків (рис. 17).

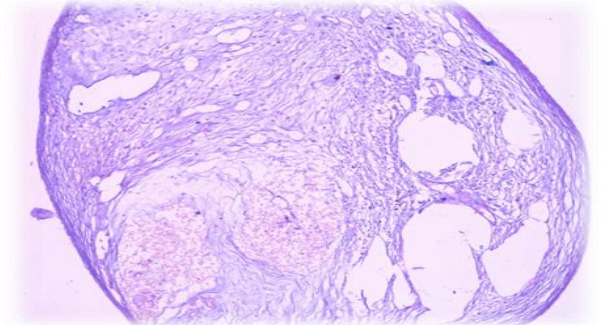


Рис. 17. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Light Lift Spring на 30-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

Морфологічна картина некроптів при гістохімічному фарбуванні за Малорі фактично не відрізнялась від такої на 14-й день. Кількість колагенових волокон залишилась на попередньому рівні, волокна в переважній своїй більшості залишилися тонкими, ступінь анастомозування – низький. Варто лише зауважити дещо нижчу целюлярність колагенових пучків за рахунок зменшення кількості фібробластів (рис. 18).

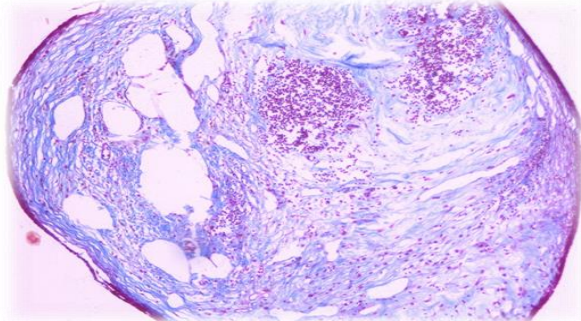


Рис. 18. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Light Lift Spring, 30-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

На третьому етапі експерименту (90 днів) з використанням імплантату LLS було встановлено фактично повну відсутність будь-яких інфільтратів в ділянці розташування імплантатів. Лише в 2 із 10 випадків збереглась незначна вогнищева лімфоплазмочитарна інфільтрація.

При визначенні рівня ангіоматозу досліджуваної ділянки встановлено, що кількість судин залишилась досить незначною, сформувались поодинокі артеріоли та венули.

Варто додатково відзначити подальше, в порівнянні з попередніми етапами, зменшення кількості фібробластів. Останні сформували чітко стратифіковані пучки в навколоімплантних ділянках (рис. 19).

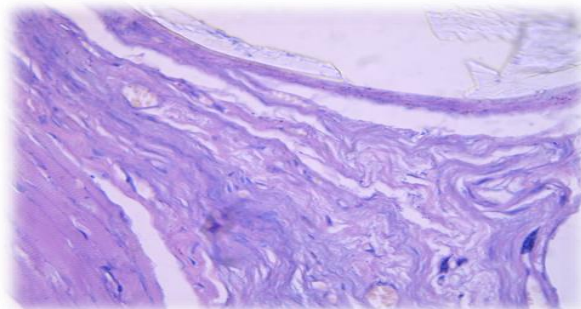


Рис. 19. Морфологічна картина некроптів шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Light Lift Spring на 90-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X400

Гістохімічне фарбування за Малорі показало, що ступінь колагенізації залишився на попередньому рівні, волокна колагену не деградували і сформували грубі колагенові пучки. Однак ступінь анастомозування незначно збільшився, а целюлярність колагенових пучків прогресивно зменшилась (падіння кількості фібробластів) (рис. 20).

На 4-ому етапі дослідження з ниткою LLS спостерігалась наступна морфологічна картина: шовний матеріал розташований у вигляді 4-6 овальних структур, кожна з яких має свою сполучнотканинну капсулу, що не однакова за товщиною та розмірами. Ступінь колагенізації та целюлярність навколо ділянки імплантації високі. Ділянки склерозування дифузно поширюються у підшкірну жирову клітковину.

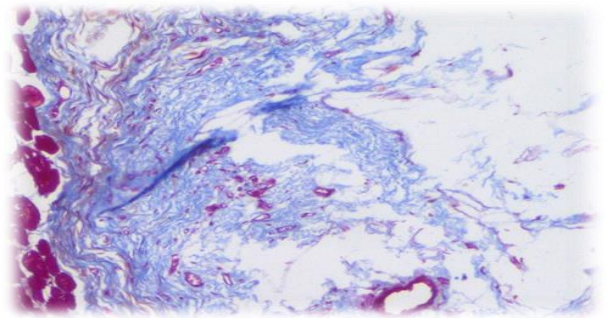


Рис. 20. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Light Lift Spring, 90-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

Міжфасцикулярно та періімплантно присутній змішаноклітинний інфільтрат, що складається з поодиноких макрофагів та лімфоцитів (4 із 10 піддослідних), еозинофілів (2 із 10). Також періімплантно наявні поодинокі артеріоли та венули, просвіти яких дилатовані, стінки дещо склерозовані (рис. 21).

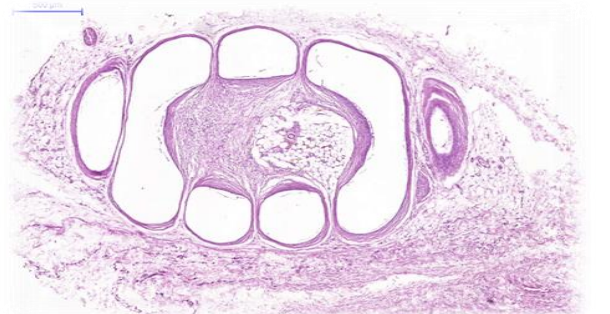


Рис. 21. Морфологічна картина некроптів шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Light Lift Spring на 180-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

При гістохімічному фарбуванні за Малорі можна побачити значну кількість грубих колагенових пучків, за фактично повної відсутності еластичних волокон в періімплантній ділянці. Ступінь целюлярності зберігся на високому рівні, кількість анастомозуючих між собою пучків колагену також висока. Шовний матеріал представлений монофіламентними фрагментованими гомогенними структурами. Також присутня незначна ділянка жирової тканини в перифасцикулярних проміжках (рис. 22).

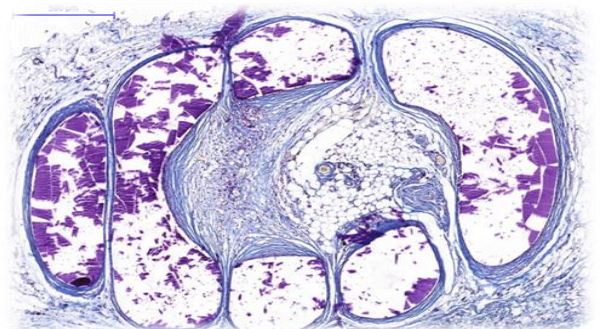


Рис. 22. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Light Lift Spring, 180-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

На 365 день експерименту (5 етап дослідження, нитка LLS) філаменти шовного матеріалу інкапсульовані, дрібні фрагменти сторонніх тіл розміщені у сполучній тканині зони інкапсуляції. Ступінь колагенізації досить значний, поширюється в оточуючу сполучну тканину на незначну глибину. Сполучна тканина формує папілярне вип'ячування в просвіт імплантату із формуванням до-

даткової зони колагенізації. У складі інфільтрату помітний домішок еозинофілів та тучних клітин (2 з 10 досліджуваних) (рис. 23).

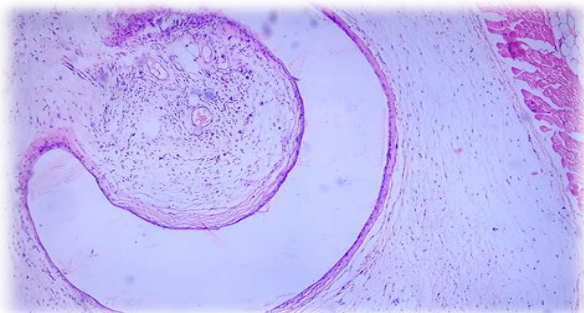


Рис. 23. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Light Lift Spring на 365-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X100

Гістохімічна методика фарбування за Малорі показала наявність значної кількості колагенових волокон як грубих, так і незначної кількості тонких. Ступінь анастомозування зберігся на високому рівні. Еластичні волокна були присутніми лише по краю тканини, що прилягала до шовного матеріалу. Разом з тим, сформувались артеріоли та венули; целюлярність залишилась на попередньому рівні (рис. 24).

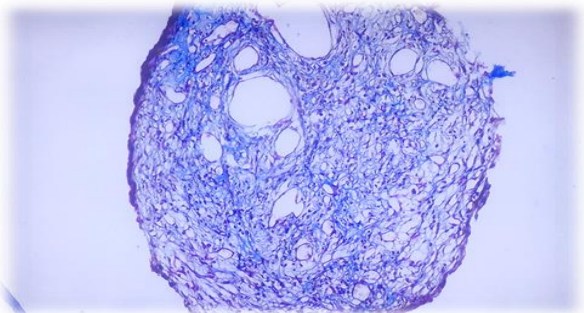


Рис. 24. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Light Lift Spring, 365-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X100

На 540-й день некропат шкіри в місці імплантації LLS виглядав наступним чином: філаменти шовного матеріалу інкапсульовані, товщина капсули однорідна. Ступінь колагенізації досить значний, поширюється в оточуючу сполучну тканину на незначну глибину, у вигляді поодиноких тяжів. Наявний запальноклітинний інфільтрат у 2 із 10 досліджуваних, що розташований навколо періімплантних комірок. У складі інфільтрату мононуклеари та поодинокі гемосидерофаги (рис. 25).

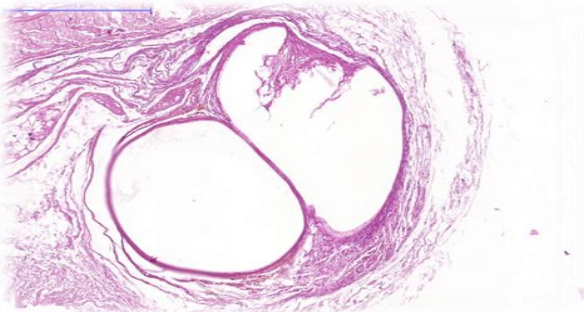


Рис. 25. Морфологічна картина некропату шкіри в місці імплантації косметологічної нитки Light Lift Spring на 540-й день експерименту. Забарвлено гематоксилін-еозином. X40

При гістохімічному фарбуванні за Малорі на 540-й день дослідження встановлено наявність помірної кількості колагенових волокон, представлених як тонкими, так і грубими пучками, практично відсутні еластичні

волокна, лише по периферії капсули. Ступінь целюлярності знижується, та все ж фібробласти ще залишаються. Наявний незначний набряк періімплантної ділянки (рис. 26).

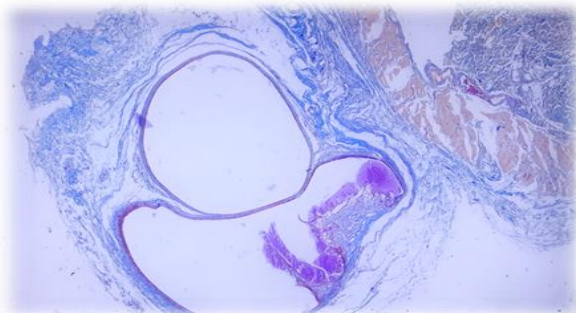


Рис. 26. Колагеногенез в періімплантній ділянці (Light Lift Spring, 540-й день); забарвлено гістохімічним методом за Малорі, X40

При імуногістохімічному дослідженні зрізів некропатів шкіри на 540-у добу експерименту (нитка LLS) з використанням антитіла до колагену I типу встановлено наявність високої кількості однойменних колагенових волокон як в періімплантній ділянці, так і між витками імплантату: профарбувались хромогеном грубі колагенові пучки; більш тонкі залишились інтактними до антитіла, так само як і волокна, що прилягають безпосередньо до імплантату (гістохімічно-еластичні волокна). Разом з тим DAB профарбував судинну стінку дрібних артеріол та венул, що свідчить про якісно поставлену реакцію (внутрішній контроль реагування первинного антитіла) (рис. 27).

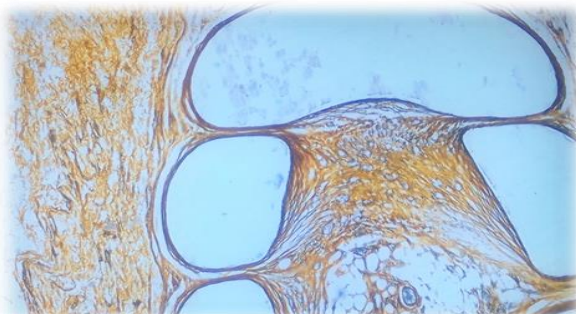


Рис. 27. Імплантація LLS в експерименті, 540 доба (Anti-Collagen Ia). Виражена експресія в періімплантній ділянці x40

Водночас, при постановці аналогічної імуногістохімічної реакції з антитілом до колагену III типу, не відбулось фарбування хромогеном періімплантної ділянки – спостерігались лише поодинокі вогнищеві екстрацелюлярні накопичення барвника, здебільшого в більш дистальних відділах некропату, що лише частково прилягають до елементів шовного матеріалу (рис. 28).

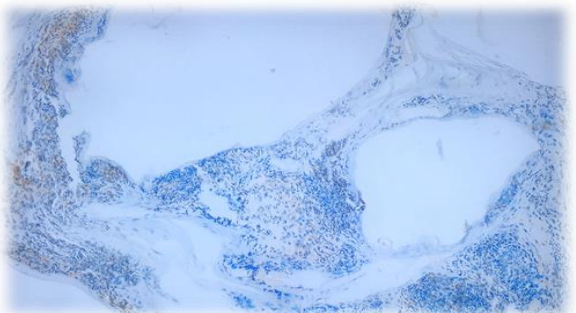


Рис. 28. Імплантація LLS в експерименті, 540 доба (Anti-Collagen IIIa). Виражена експресія в періімплантній ділянці x40

Таблиця 1

Зведені результати морфологічних змін у шкірі періімплантних зон на різних хронологічних етапах

	Інфільтрація		Склад інфільтрату		Ангіоматоз		Ступінь колагенізації	
	NS	LLS	NS	LLS	NS	LLS	NS	LLS
14-й день	B+	D++	L+ П+	L++ E+ Мф++	K+	K++	ЦКП++ ТКП++	ЦКП++ ТКП++
30-й день	B+	B+	L+ E+ Мф+	L++ E+ МФ+	K+	K+	ЦКП++ ГКП ++	ЦКП+
90-й день	B+	B+	L+ E+ Мф+	L+ МФ+	AB+	AB+K	ЦКП++ ГКП+	ЦКП+ ТКП++
180-й день	B+	B+	L+ МФ+	L+ Мф+	AB+	K+	ЦКП++ ГКП++	ЦКП++ ТКП+
365-й день	B+	B+	L+ Мф+	L+	AB+	K+	ЦКП++ ГКП ++	ЦКП++ ТКП+
540-й день	-	-	-	-	AB+	AB+	ЦКП++ ГКП++	ЦКП+ ТКП+

Примітка: Д – дифузний; В – вогнищевий; Л – лімфоцити; Е – еозинофіли; Мф – макрофаги; ППГТ – початкові прояви грануляційної тканини; К – капіляри; АВ – артеріоли та венули; ЦКП – целюлярність колагенових пучків; ТКП – тонкі колагенові пучки; ГКП – грубі колагенові пучки

Обговорення результатів. Виходячи з вищеведених результатів встановлено, що на колагеногенез впливає не лише наявність полімолочної кислоти у нитках, але й у більшій мірі структура та рельєфність косметичної нитки (табл. 1).

У результаті проведеного аналізу результатів патогістологічних досліджень виявлено, що у імплантатів NS інтенсивність запальної інфільтрації прогресивно зменшувалась, і вже на 540-й день фактично не визначалась. Ангіоматоз представлений артеріолами та венулами. Колагенові волокна формують грубі пучки з високим ступенем целюлярності.

При дослідженні імплантатів LLS встановлено, що запальноклітинна інфільтрація на 540-й день була відсутня.

Ступінь ангіоматозу не мав широкої варіабельності і був представлений артеріолами та венулами. Колагенові пучки формували тонкі волокна з помірним ступенем целюлярності.

Висновки: 1. При дослідженні морфологічних змін в періімплантній зоні виявлено, що у всіх групах піддослідних щурів на різних хронологічних етапах утворюється колаген з різним терміном біодеградації та у різних кількостях.

2. Встановлено, що в залежності від типу імплантаційної нитки (хімічний склад та структура) колагеногенез стимулюється неоднаково.

3. Станом на 365-й день експерименту резорбуюча нитка не деградувала повністю, що не суперечить інформації, яка подана виробником про час розпаду 365 днів, та доцільність використання даних косметичних ниток в естетичній дерматології з метою тривалої ліфтингової корекції шкіри.

4. Наявність полімолочної кислоти у складі нитки не є індикаторним фактором ефективності колагеногенезу. У більшій мірі, вочевидь, впливає власне структура лігатури.

5. Імуногістохімічне дослідження показало, що в обох групах піддослідних в періімплантній ділянці утворився колаген I типу, що свідчить про тривалий ефект після імплантації.

References:

1. Borys R.YA. Histohichne doslidzhennya shariv shkiry biloho shchura pry eksperymental'nomu tsukrovomu diabeti. *Praktychna medytsyna*. 2011 №2 (vol. XVII): 51-56.

2. Vozdvizhenskiy I., Sulamanidze M.A., Sulamanidze G., Kadzhaya A., Sulamanidze K. Novyy metod elastichnoy nitevoy podtyazhki litsa. *Esteticheskaya meditsina*. 2010 № 3: 275-280.

3. Sulamanidze M., Vozdvizhenskiy I., Sulamanidze G., Sulamanidze K. Nash opyt provedeniya omolazhivayushchikh operatsiy i manipulyatsiy v sredney zone litsa. *Esteticheskaya meditsina*. 2011 №3: 449-457.

4. Sulamanidze M.A., Sulamanidze G.M. Lifting myagkikh tkaney sredney zony litsa: staraya filosofiya, novyy podkhod - metod vnutrennego proshivaniya (APTOS NEEDLE). *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2005 №1: 15-29.

5. Kadzhaya A., Sulamanydye H., Paykydye T., Sulamanydye K. Sovremennyy podkhod k modelirovaniyu lytsa: nyty Aptos Excellence Visage v rukakh dermatokosmetoloha. *Esteticheskaya meditsyna*. 2012 №4: 505-512.

6. James W. Patterson. *Weedon's Skin Pathology*. fourth ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2016. 1262 p.

7. Bologna J.L., Jorizzo J.J., Schaffer J.V., Callen J.P., Cerroni L., Heymann W.R. et al. *Dermatology*, 3rd edition. London: Elsevier, 2012. 2808 p.

8. Calonje E., Brenn T., Lazar A., McKee P.H. *McKee's pathology of the skin: with clinical correlations*. 4th ed. ed. Elsevier/Saunders, 2012. 1803 p.

УДК 616.58-007.119-091.7:615.468.6

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕХИРУРГИЧЕСКОЙ ЛИГАТУРНОЙ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Туркевич М.А., Поспишил Ю.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра патологической анатомии и судебной медицины, г. Львов, Украина, ORCID ID: 0000-0002-7934-9074, ORCID ID: 0000-0003-4771-963X, e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Резюме. Цель: установить целесообразность применения лигатурной коррекции путем введения резорбируемых и перманентных имплантатов на основе изучения патоморфологических изменений в коже.

Материалы и методы: исследования выполнены на 130 половозрелых белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 100-130 г.

Результаты. При исследовании морфологических изменений в периимплантной зоне обнаружено, что во всех группах подопытных крыс на разных хронологических этапах образуется коллаген с разным сроком биодegradации и в разных количествах.

Выводы: 1. Эксперимент показал, что в периимплантных участках в обеих группах испытуемых на разных хронологических этапах образуется коллаген с разным сроком биодegradации и в разных количествах.

2. Установлено, что за счет структуры нитей (пружинки), а также наличия полимолочной кислоты, коллагеногенез стимулируется в значительной степени.

3. Наличие полимолочной кислоты в составе нити не является индикаторным фактором эффективности коллагеногенезу. В большей степени, очевидно, влияет собственно структура лигатуры.

4. Иммуногистохимическое исследование показало, что в обеих группах испытуемых в периимплантном участке образовался коллаген I типа, что свидетельствует о длительном эффекте после имплантации.

Ключевые слова: коллаген, коллагеногенез, перманентный имплантат, резорбирующий имплантат, лигатурная коррекция.

UDC 616.58-007.119-091.7:615.468.6

PATHOMORPHOLOGICAL INVESTIGATION OF SOFT FACIAL TISSUE IN THE APPLICATION OF NON SURGICAL LIGATURAL CORRECTION OF AGE SKIN CHANGES

M.O. Turkevych, Yu.O. Pospishil

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Department of pathological anatomy and forensic medicine, Lviv Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-7934-9074, ORCID ID: 0000-0003-4771-963X, e-mail: office@meduniv.lviv.ua

Abstract. Aim. To establish expediency of use of ligature correction by introduction of resorbing and permanent implants on the basis of study pathomorphological changes in a skin.

Materials and methods. The studies were performed on 130 mature white male rats of the "Vistar" line weighing 100-130 g.

Experimental animals were divided into 2 groups depending on the type of implanted threads.

The rats of all groups (14, 30, 90, 180, 365 and 540 days) were divided into 3 subgroups each of them consisting from 10 individuals. For all 10 rats of each subgroup, the same type of suture material was implanted. The following Aptos threads were used during the experiment: Nano Spring (NS) and Light Lift Spring (LLS)

- Nano Spring (NS - 30% caprolactone + 70% polychloric acid, biodegradation time 365 days) - these are

springs, fastened on the needle-conductor, which also have the ability to swell)

- Light Lift Series (Light Lift Spring – LLS –long thread-spring,) made from caprolactone, which is a biosynthetic material. The resorption of the thread occurs during the year, and the effect of its use persists up to 2 years.

A separate control group was made up of 10 rats, which carried out impalation of the same suture material, followed by its removal immediately after manipulation.

Used mainly in patients under the age of 40 years who have an initial stage of ovate of the face.

The specified threads have in their composition the L-isomer of lactic acid, which has revitalizing properties and slows down the aging process.

All animals were kept in the vivarium of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; experiments were conducted in accordance with the provisions of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986), Council Directive 86/609/EEC (1986), Law of Ukraine No. 3445-IV "On the Protection of Animals from Cruelty". Animals were removed from the experiment by overdose of etheric anesthesia (5-7 min. exposure) on the 14th, 30th, 90th, 180th, 365th and 540th day of the experiment.

Fragments of skin with subcutaneous fatty tissue from the back area [1] were used for the morphological study. Paraffin blocks were made from each fragment; histologic staining by routine method and Malory histochemical staining were performed.

Results. During study of morphological changes in the perimplant zone, it was found that in all groups of experimental rats, on different chronological stages the collagen with different biodegradation time and in different quantities is formed. Dependence between type of implantation thread (structure) and stimulation of collagenogenesis has been established.

Conclusions: 1. While studying morphological changes in the perimplant zone, it was found that in all groups of experimental rats, collagen with different term of biodegradation and in different quantities on various chronological stages is formed.

2.It was established that collagenogenesis is stimulated unevenly, depending on the type of implantation thread (chemical composition and structure).

3.On the 365th day of the experiment, the resorbing thread did not completely degrade, which does not contradict the information provided by the manufacturer about the period of disintegration (365 days), and the expediency of using these cosmetic threads in aesthetic dermatology for the purpose of prolonged lifting skin correction.

4.The presence of polylactic acid in the filament is not an indicator of the effectiveness of collagenogenesis. To a greater extent, obviously, the actual structure of the ligature influences itself.

5.Immunohistochemical staining showed that in both groups of subjects collagen type 1 was formed in the perimplant area, , indicating a long-term effect after implantation.

Keywords: collagen, collagenogenesis, permanent implants, resorbing implants, ligatural correction.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2018 р

УДК 616.36-002.3-089:615.28

ВИБІР АНТИСЕПТИКІВ ДЛЯ МІСЦЕВОЇ САНАЦІЇ АБСЦЕСІВ ПЕЧІНКИ

Шапринський В.О.¹, Макаров В.М.¹, Назарчук О.А.², Сулейманова В.Г.¹¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра хірургії №1 з курсом урології²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Вінниця, Україна, ORCID ID: 0000-0002-3890-6217, ORCID ID: 0000-0003-2100-1398, ORCID ID: 0000-0001-7581-0938, ORCID ID: 0000-0001-8591-3105, e-mail: surgery1@vnnmu.edu.ua

Резюме. Санацією розчином антисептика порожнини абсцесу печінки у післяопераційному періоді досягається швидке пригнічення мікробної активності і її ліквідації у гнійному осередку, а відтак, і швидше одужання хворого.

Мета. Вивчення і порівняння ефективності місцевих антисептичних засобів для комплексного лікування хворих з абсцесами печінки.

Матеріали і методи. Проведене порівняльне вивчення протимікробної ефективності розчинів для місцевої санації абсцесів печінки, а саме: декаметоксин 0,02 %, повідон-йод 10 %, гідроксиметилхіноксиліндіоксид 1 % (діоксидин), октенідин 0,1 %. У дослідження увійшли 60 хворих з абсцесами печінки, які були розділені на 4 групи по 15 пацієнтів у кожній, відповідно до застосування антисептика. Протимікробну активність оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) та індексом активності антисептика (ІАА).

Результати дослідження. Найбільшу чутливість до розчину декаметоксину 0,02 % визначали у бактерій родів *Staphylococcus* і *Enterococcus*. Значно нижчу чутливість дані мікроорганізми проявили до діоксидину. Так, навіть бактеріостатичні концентрації цього препарату щодо *Staphylococcus* перевищували такі в декаметоксині у 56 разів, *Enterococcus* – в 47,2 рази ($p < 0,05$). Бактеріостатичну дію на *Escherichia coli* визначали в присутності 8,92 мкг/мл декаметоксину і 10,42 мкг/мл октенідину. Для *Klebsiella spp.* МІК становила 11,31 та 18,87 мкг/мл відповідно. Діоксидин згідно з одержаними результатами чутливості стафілококів та ентерококів за ефективністю поступався такій дії декаметоксину ($p < 0,05$) та октенідину ($p < 0,001$). Повідон-йод володів значно меншою ефективністю щодо *Staphylococcus*, ніж октенідин ($p < 0,001$) та декаметоксин ($p < 0,05$). Малоєфективним виявився повідон-йод і щодо *Enterococcus* у порівнянні з октенідиним та декаметоксиним ($p < 0,001$). Значно резистентнішими до дії антисептиків виявилися бактерії *Pseudomonas aeruginosa*. Проте було встановлено, що достатньою бактеріостатичною дією на синьогнійну паличку володіли розчини октенідину, декаметоксину, повідон-йоду. Щодо діоксидину, то бактеріостатична дія даного препарату на *Pseudomonas aeruginosa* була в 3,7 разів нижча, ніж у октенідину, і в 3,2 рази нижча від такого ефекту декаметоксину ($p < 0,05$). При застосуванні декаметоксину на третю добу від хворих виділяли ентерококи та грамнегативні мікроорганізми (синьогнійну паличку та протей), а через сім діб лікування в одиничних випадках визначали лише *Pseudomonas aeruginosa* і *Proteus vulgaris*.

Обговорення результатів. Проведені дослідження дозволили вважати всі досліджувані засоби для місцевої санації абсцесів печінки ефективними. Високу антимікробну дію щодо *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* мають антисептичні лікар-

ські розчини декаметоксину та октенідину. Меншу чутливість вказані мікроорганізми виявляють до діоксидину та повідон-йоду.

Висновки. Встановлена найвища ефективність розчину декаметоксину 0,02 % для місцевої санації абсцесів печінки в порівнянні з іншими місцевими антисептиками на основі октенідину, повідон-йоду та діоксидину.

Ключові слова: абсцес печінки, декаметоксин, октенідин, антисептик, санація.

Вступ. Згідно з даними літератури, внутрішньочеревні абсцеси трапляються у 6-7 % хворих з ургентною абдомінальною патологією [1], серед яких абсцеси печінки (АП) становлять 18-33 % [1, 2]. Найефективнішою хірургічною тактикою при цьому є використання мініінвазивних хірургічних підходів, зокрема черезшкірних пункційно-дренуючих методик під контролем ультразвукового дослідження у поєднанні з комплексною інтенсивною консервативною терапією та обов'язковою санацією порожнини абсцесу антисептиками [2, 3, 4]. Після місцевого застосування антисептичних розчинів значно знижується кількість збудників у гнійному осередку, які вже не здатні підтримувати запальний процес у зв'язку з підпороговою інфікуючою концентрацією і слабкою вірулентністю [5].

Обґрунтування дослідження. Однією з головних умов успішного лікування пацієнтів з АП є ефективне пригнічення та знищення мікробного збудника безпосередньо в ділянці гнійно-запального осередку. Широке, але не завжди обґрунтоване призначення антибіотиків, особливо в недостатніх дозах, сприяє зростанню резистентності бактерій до антибактеріальних препаратів, що змушує клініцистів збільшувати дозування лікарських засобів, використовуючи все нові і нові антимікробні препарати з більш широким спектром дії. Проте не може бути виключений черговий етап адаптації мікробної флори як до вищих доз, так і до нових антибіотиків. Тому зростає інтерес до обов'язкового використання місцевих антисептичних засобів, антисептикотерапії і антисептикопрофілактики інфекції. Сануючи порожнину абсцесу, можна досягти швидкого пригнічення мікробної активності і її ліквідації, а відтак, і більш швидкого одужання пацієнта [6, 7]. Тому надзвичайно актуальним сьогодні є порівняння і пошук найоптимальнішого засобу для місцевої санації гнійних порожнин, в т. ч. і абсцесів печінки, про що буде викладено нижче.

Мета дослідження. Вивчення і порівняння ефективності місцевих антисептичних засобів для комплексного лікування хворих з абсцесами печінки.

Матеріали і методи. Для досягнення мети дослідження було проведено *in vitro* порівняльне вивчення протимікробної ефективності антисептичних засобів для місцевої санації АП, які найчастіше застосовують в хірургічній практиці, а саме: розчин декаметоксину 0,02 % (декасан), розчин повідон-йоду 10 %, розчин гідроксime-

тилінооксидію 1 % (діоксидин), розчин октенідину 0,1 %.

Розчин декаметоксину 0,02 % (декасан) – антисептик для зовнішнього і внутрішньопорожнинного застосування. Однією з головних його переваг є властивість згубно діяти тільки на мікробні клітини. Даний препарат не діє на клітини людини. Механізм дії полягає в підвищенні проникності клітинної стінки, цитоплазматичної мембрани мікробної клітини і її деструкції, інактивації екзотоксину, пригніченні синтезу білка мікроорганізмів і їх ділення. Бактеріостатична (фунгістатична) концентрація препарату близька до бактеріцидної (фунгіцидної). Препарат проявляє активність по відношенню до коринебактерій, сальмонел, стафілококів, ешерихій, стрептококів, псевдомонад, дріжджів, плісняви, грибів, вірусів, в т.ч. до мікроорганізмів, стійких до пеніциліну, тетрацикліну, хлорамфеніколу, новобіоцину, олеандоміцину, цефалоспоринов, фторхінолонів та ін. [6, 7].

Розчин повідон-йоду 10 % – бактеріцидний препарат, протимікробний ефект якого пов'язаний із виділенням вільного йоду, який вступає в реакцію з SH-чи OH-групами амінокислотних ланцюгів ферментів та структурних білків мікробних тіл, інактивуючи їх.

Розчин гідроксиметилхінооксидію 1 % (діоксидин) – синтетичний антибактеріальний препарат, що є похідним хіноксаліну. Він має бактеріцидний ефект, механізм якого полягає в порушенні синтезу ДНК у клітинах бактерій.

Розчин октенідину 0,1 % – має широкий спектр антимікробної, фунгіцидної та вірусцидної дії за рахунок взаємодії з цитоплазматичними мембранами патогенних мікроорганізмів.

У наше дослідження увійшло 60 хворих з АП, які були прооперовані і розділені на 4 групи по 15 пацієнтів в кожній, відповідно до застосування антисептика. Виділені групи були співставні за статтю, віком, причинами виникнення, локалізацією, кількістю, розмірами абсцесів, наявною супутньою патологією та проведеними хірургічними втручаннями. Головним критерієм оцінки груп, які ми порівнювали, були строки зниження мікробної контамінації порожнин абсцесів.

З використанням загальноприйнятих мікробіологічних методів було досліджено чутливість до антисептичних засобів провідних збудників гнійно-запального процесу, виділених від пацієнтів з АП. Протимікробну активність оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактеріцидної концентрації (МБЦК) основної діючої речовини кожного із досліджуваних антимікробних засобів (в мкг/мл). Оцінку протимікробної ефективності проводили за індексом активності антисептика за А. П. Красильниковим (ІАА), який представляє собою відношення вихідної концентрації основної діючої речовини готової лікарської форми антисептика до його МІК. Ефективним вважали антисептичний засіб, в якого ІАА становив 4 і вище. Збільшення показника ІАА вказувало на вищу протимікробну ефективність досліджуваного засобу.

За допомогою вказаних антисептичних препаратів в післяопераційному періоді виконували промивання порожнин абсцесів через дренажі, а при необхідності – санацію жовчних протоків або біліоназального зонду. Проводили мікробіологічний контроль ефективності застосування розчинів, що вивчалися. Матеріал для мікробіологічного дослідження забирали під час розкриття абсцесу, а також на третю і сьому добу після промивання його антисептиками. Висівали одержаний матеріал на живильні середовища з метою виділення та мікробіологічної ідентифікації збудника, визначення кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) мікроорганізмів у 1 мл для оцінки ступеня мікробної контамінації ділянки абс-

цесу. Ступінь мікробної контамінації АП оцінювали загальною кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату, вираженою в десяткових логарифмах (lg).

Результати дослідження. В результаті дослідження були встановлені показники чутливості збудників з АП до антисептичних лікарських препаратів. Чутливість кожної з бактерій, що вивчалися, була оцінена за значеннями мінімальних інгібуючої та бактеріцидної концентрацій препарату. Так, найвищу чутливість більшої частини мікроорганізмів визначали до розчинів декаметоксину та октенідину. Причому достовірної різниці мінімальних бактеріостатичної та бактеріцидної концентрацій даних препаратів щодо кишкової палички та клебсіел встановлено не було ($p > 0,05$).

Найбільшу чутливість до розчину декаметоксину 0,02 % визначали у грампозитивних бактерій родів *Staphylococcus* і *Enterococcus*, про що свідчили низькі мінімальні бактеріцидні концентрації препарату, які, відповідно, не перевищували 2,72 і 3,94 мкг/мл. Мінімальні бактеріцидні концентрації октенідину щодо стафілококів і ентерококів також суттєво не відрізнялись від дії декаметоксину, оскільки їх відповідні значення становили 3,35 і 5,09 мкг/мл. Варто зазначити, що стафілококи виявили дещо вищу чутливість до декаметоксину, в той час як октенідин проявив кращі бактеріцидні властивості щодо ентерококів. Проте значно нижчу чутливість *Staphylococcus* і *Enterococcus* проявили до діоксидину. Так, навіть бактеріостатичні концентрації цього препарату щодо *Staphylococcus* і *Enterococcus* перевищували такі в декаметоксині у 56 і 47,2 рази ($p < 0,05$). Також було встановлено за показниками МІК, що протимікробна дія діоксидину була відповідно 35,8 і 51,2 ($p < 0,05$).

Високу чутливість до декаметоксину і октенідину було встановлено *in vitro* в кишкової палички та клебсіел. Так, бактеріостатичну дію на *Escherichia coli* визначали в присутності 8,92 мкг/мл декаметоксину і 10,42 мкг/мл октенісепту; на *Klebsiella spp.* в присутності МІК препаратів – 11,31 та 18,87 мкг/мл відповідно. Бактеріцидну дію встановлено в присутності нижчих концентрацій декаметоксину щодо обох видів бактерій, що свідчило про деякі його переваги в порівнянні з октенідіном. Варто зазначити, що грамнегативні мікроорганізми *Escherichia coli* та *Klebsiella spp.* проявляли достатню чутливість до діоксидину, хоча МІК і МБЦК даного препарату щодо цих видів бактерій були відповідно в 3,8 і 2,5 рази вищими, ніж в декасані, а також в 3,2 і 1,5 рази вищими в порівнянні з октенісептом.

Значно резистентнішими до дії антисептиків виявилися грамнегативні неферментуючі бактерії *Pseudomonas aeruginosa*, які володіють природною стійкістю до ряду протимікробних засобів. Проте було встановлено, що достатньою бактеріостатичною дією на синьогнійну паличку володіли розчини октенідину, декаметоксину, повідон-йоду. Щодо діоксидину, то бактеріостатична дія даного препарату на *Pseudomonas aeruginosa* була в 3,7 разів нижча, ніж у октенідині, і в 3,2 рази нижча від такого ефекту декасану ($p < 0,05$).

Проведення порівняльного аналізу протимікробної ефективності повідон-йоду з іншими досліджуваними розчинами за показниками їх бактеріостатичної та бактеріцидної дії було не доцільним у зв'язку зі значною різницею робочих концентрацій діючої речовини даного препарату. Проте було доведено достатню його ефективність щодо клінічних ізолятів бактерій, які за зниженням чутливості до цього антисептика розташовувались в наступній послідовності: *Staphylococcus spp.* > *Escherichia coli* > *Enterococcus spp.* > *Pseudomonas aeruginosa* > *Klebsiella spp.*

З врахуванням різної концентрації діючих речовин у досліджуваних антисептичних препаратах було додатково проведено порівняльний аналіз їх активності за ІАА. Так, була виявлена висока протимікробна ефективність декаметоксину і октенідину щодо грампозитивних бактерій родів *Staphylococcus* і *Enterococcus*. Високий індекс активності діоксидину засвідчив його прогнозовану достатню протимікробну ефективність, проте згідно одержаних результатів чутливості стафілококів, даний антисептик за ефективністю поступався дії декаметоксину ($p < 0,05$) та октенідину ($p < 0,001$). За протимікробною активністю щодо ентерококів діоксидин суттєво поступався октенісепту ($p < 0,001$) та декаметоксину ($p = 0,05$). Повідон-йод володів значно меншою ефективністю щодо *Staphylococcus*, ніж октенідин ($p < 0,001$) та декаметоксин ($p < 0,05$). Малоефективним виявився повідон-йод і щодо *Enterococcus* spp. у порівнянні з октенідином та декаметоксином ($p < 0,001$ в обох випадках).

Проте достовірної різниці у перевазі декаметоксину над октенідином не було отримано (3 доба), хоча і виявлялося дещо швидше зниження мікробної контамінації при застосуванні декаметоксину в порівнянні з октенідином: на 3 добу – ($5,35 \pm 0,14$) lg і ($5,86 \pm 0,26$) lg, на сьому – ($2,88 \pm 0,14$) lg і ($3,25 \pm 0,23$) lg, відповідно, $p > 0,05$. Незважаючи на проведення санації гінійно-запального вогнища антисептиками (повідон-йодом та діоксидином), на сьому добу кількість мікроорганізмів в осередку запалення зберігалась на рівні ($3,46 \pm 0,13$) lg та ($4,06 \pm 0,19$) lg. При застосуванні декаметоксину на третю добу від хворих виділяли ентерококи та грамнегативні мікроорганізми (синьогнійну паличку та протей), які володіють природною стійкістю до більшості антисептиків, а через сім діб лікування в одиничних випадках визначали лише *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*.

При застосуванні розчину октенідину 0,1 % спостерігали поступове зниження кількості мікроорганізмів в ділянці АП, але через три доби спектр був пред-

ставлений як грампозитивними (*Staphylococcus aureus*), грамнегативними (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) бактеріями, так і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Через сім діб спостереження поодинокі виділяли лише синьогнійну паличку і *Candida* spp.

Досить різноманітним був спектр мікроорганізмів при лікуванні пацієнтів повідон-йодом та діоксидином як на третій, так і на сьомий день. При застосуванні повідон-йоду через три доби в ділянках АП переважали золотистий стафілокок, ентерококи, клебсієли, протей та синьогнійна паличка, при цьому кількість мікроорганізмів залишалась дещо завищеною. Через сім діб спостереження було встановлено, що при застосуванні повідон-йоду в незначній кількості виділяли ентерококи, клебсієли та синьогнійну паличку.

Місцеве введення пацієнтам діоксидину характеризувалося персистенцією на третю добу завищеної кількості грампозитивних (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.) та грамнегативних (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) бактерій та *Candida* spp. Через сім діб санацією діоксидину кількість мікроорганізмів в осередку АП суттєво зменшилась до ($4,06 \pm 0,19$)lg, але все ще відмічали різноманітність спектру мікроорганізмів (*Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp.). Вищенаведені дані представлені в таблиці.

Обговорення результатів. Встановлена *in vitro* протимікробна активність антисептиків щодо грамнегативних бактерій дала підстави вважати всі досліджувані антисептичні засоби як ефективні. Проте були деякі відмінності в протимікробній активності препаратів в залежності від видів мікроорганізмів, одержаних від пацієнтів з АП. Так, аналіз діоксидину згідно значення ІАА показав його найвищу ефективність щодо *Escherichia coli* в порівнянні з іншими препаратами, проте його ефективність поступалась октенідину у відношенні клебсієл ($p < 0,05$).

Таблиця

Мікробіологічна характеристика ефективності застосування антисептичних препаратів у хворих з АП

Антисептик	Загальна кількість умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату, виражена в lg (КУО*/мл)		
	До застосування антисептика	Третя доба Санації	Сьома доба санації
Розчин дека-метоксину 0,02 %	7,02±0,18	5,35±0,14	2,88±0,14
Домінуючі види	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus vulgaris</i>
Розчин октенідину 0,1 %	7,16±0,11	5,86±0,26	3,25±0,23
Домінуючі види	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.
p**	>0,05	>0,05	>0,05
Розчин повідон-йоду 10 %	7,09±0,21	6,35±0,30	3,46±0,13
Домінуючі види	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus vulgaris</i>	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
p**	>0,05	<0,05	<0,01
Розчин діоксидину 1 %	7,13±0,11	6,30±0,29	4,06±0,19
Домінуючі види	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Candida</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.
p**	>0,05	<0,05	<0,001

Примітка: *- колонієутворюючі одиниці; ** - в порівнянні з декасаном

Декаметоксин виявив вищу протимікробну активність щодо грамнегативних бактерій роду *Klebsiella*, ніж повідон-йод ($p=0,05$). Октенідин також в 4,5 рази ($p<0,001$) переважав за ІАА щодо клебсієл повідон-йод. Проте в порівнянні з іншими антисептичними препаратами, повідон-йод в концентрації 10 % продемонстрував найвищу антисиньогінну активність, про що тут свідчив найвищий показник ІАА. Діоксидин також мав виражену дію на клінічні ізоляти *Pseudomonas aeruginosa*. За ІАА даний препарат проявляв меншу (в 3,2 рази) протимікробну активність на синьогінну паличку, ніж повідон-йод, хоча достовірної різниці встановлено не було ($p>0,05$). Незважаючи на високі показники ІАА повідон-йоду, які перевищували такі в октенідину в 4,4 рази, статистичний аналіз засвідчив відсутність достовірної різниці в антипсевдомонадній активності даних препаратів ($p>0,05$).

Низькі мінімальні бактеріостатичні і бактеріцидні концентрації декаметоксину щодо *Pseudomonas aeruginosa*, а також ІАА, свідчать про достатні антисептичні властивості даного препарату. Доцільність його використання в боротьбі з інфекцією при АП вважаємо абсолютною обґрунтованим, особливо за умов комбінованої протимікробної терапії даної патології.

Таким чином, проведені дослідження ефективності антисептичних препаратів щодо патогенних бактерій, виділених з АП, стали теоретичним обґрунтуванням доцільності застосування антисептиків у комплексній терапії хворих з АП. Високу антимікробну дію щодо грампозитивних умовно-патогенних мікроорганізмів родів *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. мають антисептичні лікарські розчини для місцевого застосування на основі декаметоксину та октенідину. Меншу чутливість вказані мікроорганізми виявляють до діоксидину та повідон-йоду. З урахуванням етіологічної структури збудників АП та високої чутливості провідних представників мікробного спектру до місцевих антисептиків, які вивчалися, емпіричне локальне використання в комбінованій терапії антисептичних розчинів є мікробіологічно обґрунтованим і доцільним для ефективної боротьби з інфекцією при даній патології.

В результаті проведеного аналізу можна зробити висновок, що в групах, в яких ми застосовували діоксидин і повідон-йод, зниження ступеня мікробної колонізації проходило повільніше, ніж в групах, де використовували декаметоксин і октенідин.

Висновки. На основі мікробіологічних, лабораторних та клінічних спостережень встановлено найвищу клінічну ефективність розчину декаметоксину 0,02 %. Визначено, що даний лікарський препарат дозволяє найкращим чином санувати порожнину абсцесу печінки, швидше зменшуючи кількість мікроорганізмів в ділянці гнійно-запального процесу в порівнянні з іншими розчинами октенідину, повідон-йоду та діоксидину.

References:

1. Rusak P.S. Treatment of intraabdominal abscesses with laparoscopy. *Surgery of Ukraine*. 2013; 3: 71-76. [In Ukrainian].
2. Shevchuk I.M., Shevchuk M.H., Dronyak M.M. The surgical tactics in treating patients with abdominal sepsis and abdominal cavity abscesses of different localization. *Hospital surgery*. 2009; 1: 44-46. [In Ukrainian].
3. Cristina S., Chiara E., Christian B., Gianluca R., Fulvio P., Alberto S. Characteristics and management of pyogenic liver abscess: A European experience. *Medicine*. 2018 May; 97(19):e0628. doi: 10.1097/MD.0000000000001062

4. Smith F., Dryburgh N., Donaldson J., Mitchell M. Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; Vol. 2: 37-42.
5. Fuss J., Pali V., Voloboyeva A. Evaluating the Effectiveness of Antiseptic Solution Decasan in Treatment of Necrotic Soft Tissue Diseases. *Pol Przegl Chir.* 2016 Oct; 88(5): 233-237. doi: 10.1515/pjs-2016-0058.
6. Ratchyk V.M., Orlovsky D.V., Tropko L.V., Prolom N.V. Decamethoxin 0,02% solution use in minimally invasive puncture-draining surgery for pancreatic liquid formations and liver abscesses. *Surgery of Ukraine*. 2014; 3: 62-66. [In Russian].
7. Fuss Yu.O., Pali V.G., Cheplyaka O.M., Voloboeva A.O. Optimization of diagnostics and complex treatment of patients with diabetic foot syndrome, complicated by purulent necrotic diseases. *Kharkiv surgical school*. 2016; 2 (77): 84-89. [In Ukrainian].

УДК 616.36-002.3-089:615.28

ВЫБОР АНТИСЕПТИКОВ ДЛЯ МЕСТНОЙ САНАЦИИ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ

Шапринский В.А.¹, Макаров В.М.¹, Назарчук А.А.², Сулейманова В.Г.¹

¹Винницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, кафедра хірургії №1 з курсом урології,

²кафедра мікробіології, вірусології та імунології, г. Вінниця, Україна, ORCID ID: 0000-0002-3890-6217, ORCID ID: 0000-0003-2100-1398, ORCID ID: 0000-0001-7581-0938, ORCID ID: 0000-0001-8591-3105, e-mail: surgery1@vnmdu.edu.ua

Резюме. Санацией раствором антисептика полости абсцесса печени в послеоперационном периоде достигается быстрое подавление микробной активности и ее ликвидация в гнойном очаге, а значит, и более быстрое выздоровление больного.

Цель. Изучение и сравнение эффективности местных антисептических средств для комплексного лечения больных с абсцессами печени.

Материалы и методы. Проведено сравнительное изучение противомикробной эффективности растворов для местной санации абсцессов печени, а именно: декаметоксина 0,02 %, повідон-йода 10 %, гидрокси-метилхиноксалиндиоксида 1 % (диоксидина), октенідину 0,1 %. В исследование вошли 60 больных с абсцессами печени, которые были разделены на 4 группы по 15 пациентов в каждой, в соответствии с использованием антисептика. Противомикробную активность оценивали по показателю минимальной ингибирующей концентрации (МИК), минимальной бактерицидной концентрации (МБЦ), индексу активности антисептика (ИАА).

Результаты исследования. Наибольшую чувствительность к раствору декаметоксина 0,02 % определяли у бактерий родов *Staphylococcus* и *Enterococcus*. Значительно более низкую чувствительность данные микроорганизмы проявили к диоксидину. Так, даже бактериостатические концентрации этого препарата в отношении *Staphylococcus* превышали таковые у декаметоксина в 56 раз, *Enterococcus* - в 47,2 раза ($p<0,05$). Бактериостатическое действие на *Escherichia coli* определяли в присутствии 8,92 мг/мл декаметоксина и 10,42 мг/мл октенідину. Для *Klebsiella* spp. МИК составляла

11,31 и 18,87 мкг/мл соответственно. Диоксидин согласно полученных результатов чувствительности стафилококков и энтерококков по эффективности уступал такому действию декаметоксина ($p < 0,05$) и октенидина ($p < 0,001$). Повидон-йод владел значительно меньшей эффективностью к *Staphylococcus*, чем октенидин ($p < 0,001$) и декаметоксин ($p < 0,05$). Малоэффективным оказался повидон-йод и к *Enterococcus* по сравнению с октенидином и декаметоксином ($p < 0,001$). Значительно более резистентными к действию антисептиков оказались бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Однако было установлено, что достаточным бактериостатическим действием на синегнойную палочку владели растворы октенидина, декаметоксина, повидон-йода. Что касается диоксида, то бактериостатическое действие данного препарата на *Pseudomonas aeruginosa* было в 3,7 раза ниже, чем у октенидина, и в 3,2 раза ниже такого же эффекта декаметоксина ($p < 0,05$). При применении декаметоксина на третьи сутки от больных выделяли энтерококки и грамотрицательные микроорганизмы (синегнойную палочку и протей), а через семь суток лечения в единичных случаях определяли только *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*.

Обсуждение результатов. Проведенные исследования позволили считать все исследуемые средства для местной санации абсцесса печени эффективными. Высоким антимикробным действием в отношении *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. обладают антисептические лекарственные растворы декаметоксина и октенидина. Меньшую чувствительность указанные микроорганизмы проявляют к диоксидину и повидон-йоду.

Выводы. Установлена наиболее высокая эффективность раствора декаметоксина 0,02 % для местной санации абсцессов печени по сравнению с другими местными антисептиками на основе октенидина, повидон-йода и диоксида.

Ключевые слова: абсцесс печени, декаметоксин, октенидин, антисептик, санация.

UDC 616.36-002.3-089:615.28

CHOICE OF ANTISEPTICS FOR LOCAL SANITATION OF LIVER ABSCESES

V.O. Shaprynskiy¹, V.M. Makarov¹, O.A. Nazarchuk, V.G.², Suleimanova¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Department of Surgery №1 with course of urology

²Department of Microbiology, Virology and Immunology, Vinnytsya, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-3890-6217, ORCID ID: 0000-0003-2100-1398, ORCID ID: 0000-0001-7581-0938, ORCID ID: 0000-0001-8591-3105, e-mail: surgery1@vnmua.edu.ua

Abstract. Antiseptic sanitation of liver abscess cavity in postoperative period leads to fast suppression of bacterial activity, liquidation of microorganisms in purulent focus and more rapid recovery of the patient.

Aim. To investigate and compare the local antiseptics for complex treatment of patients with liver abscesses.

Materials and methods. A comparative study was performed to investigate antimicrobial efficacy for next antiseptics: Decamethoxin 0,02%, Povidone-iodine 10%, Dioxydine 1%, Octenidin 0,1%. 60 patients with liver abscesses were included into the study. They were divided into 4 groups of 15 patients each, according to the use of antiseptic. Antimicrobial activity was assessed according to the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBcC) in µg/ml of the main antiseptic active ingredient. Antimicrobial efficacy was determined by the index of antiseptic activity (IAA).

Results. The greatest sensitivity to Decamethoxin 0.02% was determined in the bacteria of the genera *Staphylococcus* and *Enterococcus*. Dioxydine showed significantly lower sensitivity to these microorganisms. Thus, even the bacteriostatic concentrations of Dioxydine against *Staphylococcus* were 56 times greater than those of Decamethoxin, and *Enterococcus* 47.2 times ($p < 0.05$). The bacteriostatic effect on *Escherichia coli* was determined in the presence of 8.92 µg/ml Decamethoxin and 10.42 µg/ml Octenidin. For *Klebsiella* spp. MIC was 11.31 and 18.87 µg/ml, respectively. According to the results of the *Staphylococci* and *Enterococci* sensitivity, Dioxydine showed lower effectiveness to Decamethoxin ($p < 0.05$) and Octenidin ($p < 0.001$). Povidone-iodine had significantly less efficacy against *Staphylococcus* than Octenidin ($p < 0.001$) and Decamethoxin ($p < 0.05$). Povidone-iodine was found as less effective to *Enterococcus* than Octenidin and Decamethoxin ($p < 0.001$). *Pseudomonas aeruginosa* has a natural resistance to a number of antimicrobial agents and it was significantly more resistant to the influence of antiseptics. However, it was found that Octenidin, Decamethoxin and Povidone-iodine possessed by a sufficient bacteriostatic effect on *Pseudomonas aeruginosa*. The bacteriostatic effect of Dioxydine on *Pseudomonas aeruginosa* was in 3.7 times lower than the same Octenidin effect, and in 3.2 times lower than the same Decamethoxin effect ($p < 0.05$). Applying Decamethoxin on the third postoperative day, *Enterococci* and Gram-negative microorganisms (*Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus*) were isolated from the patients, and after seven days of treatment, only *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus vulgaris* were detected in single cases.

Discussion. The carried out researches became the theoretical justification of expediency of antiseptic application in complex therapy of patients with liver abscesses. Finally, all investigated solutions for local sanitation of purulent cavities are considered as effective. High antimicrobial activity against *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. was found in Decamethoxin and Octenidin. The microorganisms exhibited a lower sensitivity to Dioxydine and Povidone-iodine.

Conclusions. Decamethoxin 0.02% showed the highest efficiency for local sanitation of liver abscesses in comparison with other local antiseptics based on Octenidin, Dioxydine and Povidone-iodine.

Keywords: liver abscess, Decamethoxin, Octenidin, antiseptic, sanitation.

Стаття надійшла до редакції 10.07.2018 р

UDC 616.381-002-022+[616.94-06:616.831]-07

SEPSIS ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY AND ABDOMINAL SEPSIS: CURRENT STATE OF PROBLEM

T.V. Shuliatnikova, V.O. Shavrin

Zaporizhzhia State Medical University, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-0196-9935, ORCID ID: 0000-0001-7019-702X, e-mail: rosnitsa@gmail.com

Abstract. The aim of the work is to analyze literature data on the current status of sepsis and sepsis associated encephalopathy (including against background of abdominal sepsis). For this purpose, 59 scientific publications of PubMed, Google Scholar and Research Gate scientific platforms were retrospectively analyzed.

Results of the study: Sepsis-Associated Encephalopathy (SAE) is a syndrome of general cerebral dysfunction, due to the systemic response of the body to the infection, with exception of direct CNS infection and other types of encephalopathies. In view of absence of unambiguous specific clinical criteria for SAE, its diagnosis is based on exclusion method that use a complex of instruments, including EEG, MRI, laboratory determination of NSE and S100b in blood. In surgical ICU, abdominal sepsis ranks second in levels of mortality. In accordance with the changes in sepsis nomenclature in 2016 and tactical approaches to the management of septic patients, the SOFA scale, which includes a systemic assessment of organ failure, including cerebral insufficiency, based on the GCS, is an optimal tool in assessing the condition of patients with suspected abdominal sepsis. At the same time, the GCS itself is considered to be the most optimal in assessing the severity of SAE. The degree of peritonitis severity is usually assessed separately, using the Mannheim Peritonitis Index. Data on the pathobiology of abdominal sepsis and SAE are based primarily on experimental studies and do not reflect a complete picture of the processes. Taking into account modern ideas about the "compartmentalization of the immune response" for sepsis, we should take a more balanced view of the interpretation of pathophysiological stereotypic reactions developing in different organs, and for clinical and experimental comparisons it is optimal to use similar conditions for the development of the septic process – for example, the abdominal source of sepsis.

Conclusion: Despite the significant contribution of abdominal sepsis and sepsis-associated pathology to the overall mortality rate of surgical ICU patients, as well as a large number of studies in this field, there is still no unambiguous opinion on the mechanisms of the development of a septic condition, and in particular, complications such as SAE. From the literature it is known that the triggering factor in the development of a septic cascade of events is the hyperactivation of inflammatory cytokines system, which has disadaptive nature and leads to the development of "cytokine storm". SAE is a consequence of this process. Damage to the CNS appears to be a complex process based on a complex system of neuro-immune-endocrine signals. In SAE morphogenesis a large number of white spots remain. In experimental studies, the role of damage of BBB, the reactivation of neuroglia as well as ischemic damage are emphasized. However, the deficiency of clinical-anatomical studies causes a certain discrepancy between the scientific concepts of sepsis, based on experimental models, and real clinical studies. "CLP" is recognized as the "gold standard" of the experimental animal model of sepsis and SAE, during which ani-

mals can recreate a close to the clinical picture of abdominal sepsis with cerebral dysfunction. Further clinical-anatomical and simultaneous experimental studies of abdominal sepsis and SAE will help to determine the thinner links of pathogenesis and morphogenesis of the sepsis-associated pathology of the CNS.

Keywords: sepsis associated encephalopathy, abdominal sepsis.

The topicality and the validity of the study. Sepsis is the main pathology treated in intensive care units (ICU), accounting up to 75% of all cases, and the leading cause of high mortality in these departments. According to J.A. Frontera, the mortality rate due to sepsis and its complications in the US reaches 750,000 cases per year [1]. The number of sepsis cases continues to grow and amounts approximately 10-14% of all incoming patients in the ICU in the countries of the Western world [2]. Despite the high rates of morbidity and mortality from sepsis, today there is still no clear understanding of the pathogenesis and pathobiology of this critical condition.

In the list of sepsis-associated syndromes, sepsis associated encephalopathy (SAE) is one of the most significant for predicting the course of the disease and planning of treatment interventions. During the development of sepsis, the central nervous system (CNS) is one of the first systems of the body that is involved in the pathological process [3]. SAE is the most common cause of delirium in ICU patients and is described in about 50% of patients with sepsis [4]. The clinical symptomatology of SAE has a potentially reversible character and in the acute period of development and can include a decrease in the level of consciousness, from delirium and sopor to coma, a decrease in cognitive abilities, impaired perception and memory, convulsive activity, and even focal neurologic symptoms. In some cases, the syndrome can have long-term effects in the form of a prolonged postseptic cognitive impairment [5-7]. Despite the significant relevance of SAE problem, the pathogenesis of acute cerebral dysfunction against the background of sepsis is still poorly understood and is the subject of scientific disputes [8].

Abdominal sepsis occupies a special place in the problem of septic states, which is characterized by high morbidity and mortality, being the second most frequent cause of sepsis-associated mortality in ICU departments [9]. In addition to the features of pathogenesis, this type of sepsis differs in that it is most often used as an interpretation of the "gold standard" of the animal model of sepsis and SAE.

Due to changes in the nomenclature, the classification of sepsis and new recommendations on the management of septic patients, proposed by the world scientific community in 2016 [10], there was an urgent need to revise some of the notions of mechanisms for the development of sepsis, the revision of definitions and tools for assessing the clinical course of sepsis associated pathologies.

The aim is to analyze the data of modern scientific literature on the concept of sepsis associated encephalopathy (including against the background of abdominal sepsis), as

well as experimental models proposed to reproduce this state in animals.

Materials and methods. Search of literature was conducted in the databases of PubMed, Google Scholar and Research Gate scientific platforms using the keywords: «sepsis associated encephalopathy», «sepsis classification», «abdominal sepsis», «delirium», «animal models» in various combinations. In retrospect, 59 scientific publications were analyzed. Scientific articles were analyzed and interpreted in accordance with the research objectives.

Results of the study and their discussion.

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a syndrome characterized by general cerebral dysfunction due to the systemic response of the body to infection, with the exclusion of clinical and laboratory signs of direct infection of the CNS, its macroanatomical damage (cerebro-vascular pathology, craniocerebral trauma, etc.), as well as the presence of other types of encephalopathies (hepatic, alcoholic, renal, respiratory, diabetic, exotoxic, etc.) [11].

There are two most common names for cerebral disorders that accompany the septic process: sepsis-associated encephalopathy and sepsis-associated delirium. Despite the wide use of both terms in foreign literature, they should not be considered synonymous, since the neurocognitive pathological complex accompanying the septic state may include delirium only as one of its stages of development. Thus, in accordance with DSM-5, delirium is defined as an acute and unstable disturbance of attention and awareness that can not be explained by pre-existing neurological pathology and is not a manifestation of a severe disturbance of consciousness such as coma [12]. Encephalopathy, as a more general concept, in its understanding covers a wide range of neuropsychiatric pathology and is more suitable for use in this case. It should be noted that, in accordance with modern ideas of indirect CNS damage in the background of the septic state, the use of the term "septic encephalopathy" is incompetent, since this term should be understood as direct damage to the brain tissue by an infectious agent [11].

Diagnostic aspects of SAE. Due to the high probability of severe consequences of SAE, early detection of it helps to identify patients with a more unfavorable prognosis that require more rapid medical care and intensive care. The clinical symptomatology of SAE can vary widely and is nonspecific, which is explained by the fact that ICU patients are mainly under the influence of sedative therapy, and the decrease in cognitive abilities, delirium and coma may be manifestation of number other pathological conditions. The foregoing means that SAE is a diagnosis of exclusion and requires the detection of brain dysfunction, using clinical, electrophysiological and biochemical criteria. The most commonly used clinical scales are Glasgow Coma Scale, Confusion Assessment Method for the ICU, and GCS can also be applied to sedated patients [13]. Eidelman L.A. and co-authors in 1996 in their studies showed that the use of the GCS allows us to reliably predict the outcome of SAE, which caused the recognition of this scale to be the most optimal for use in the diagnostic algorithm for patients with SAE, as well as including it in the algorithm for assessing the course of sepsis in general [14,10].

The most sensitive method for diagnosing cerebral dysfunction under these conditions is an electroencephalography which changes have prognostic qualities with respect to the severity of SAE flow [15, 16]. The use of CT, MRI, MRS is also extremely effective in diagnosis, and in particular, in the differential diagnosis of SAE, since it allows one to diagnose foci of infarctions, tissue edema and foci of leukoencephalolysis and other more specific patterns [17,18].

Despite the common belief that biomarkers neuron-specific enolase (NSE) and S100 beta are promising in constructing an effective diagnostic algorithm, given the significant increase in their level in the blood and CSF in most

cases of SAE [19], this fact is still ambiguous, because firstly, these molecules are themselves of little specificity, and secondly, their diagnostic value does not have unified confirmatory data and interpretations results in various studies [13].

Nomenclature of sepsis. The development of SAE, of course, presupposes the patient's sepsis.

In accordance with the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock-2016 (Sepsis-3), sepsis should be considered as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection [10]. Thus, the concept of "severe sepsis" disappeared from the classification of sepsis, which previously designated a continuing sepsis-induced arterial hypotension that does not respond to adequate infusion support.

Septic shock, according to new formulation, should be defined as a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular metabolism abnormalities are profound enough to substantially increase mortality rates of more than 40%. Clinically, septic shock can be established when it is necessary to inject vasopressors to maintain a mean arterial pressure within 65 mm Hg. and more and plasma lactate level more than 2 mmol / l (> 18 mg / dL) in the absence of hypovolemia. It is known that about 50% of patients with sepsis diagnosis do not have signs of a syndrome of systemic inflammatory reaction (SIRS). In this connection, new definition of sepsis does not emphasize the severity of the symptoms of SIRS, which was previously part of the definition of sepsis. According to the 1991 nomenclature, sepsis was considered as a systemic inflammatory response to infection, not necessarily an inadequate response, not necessarily life-threatening, but which had the potential to transform into heavier forms such as severe sepsis and septic shock. Now the septic process, in fact, has only two degrees of severity of its manifestations: actually sepsis and septic shock, which significantly limits the diagnosis of septic status at earlier stages of its development, to the development of organ failure, and this can lead to a more severe course of the disease and its complications [20]. In addition, sepsis as such, if considered in accordance with new criteria, can sometimes take the form of a hidden state, since there are examples where signs of organ failure are not apparent, despite the presence of SIRS symptoms in patients with infection in disease clinical picture [21].

Some aspects of the immunological response in the pathogenesis of septic states. Sepsis can have multiple manifestations, and its pathophysiology is very complex. It is not a disease, but rather the syndrome, the implementation of which depends on conditions such as source of infection, age, sex, and concomitant comorbidities and other [10, 22, 23].

Over the past decades, a huge number of experimental studies devoted to elucidating the mechanisms of the immune response during sepsis [24-27].

The immune system of the body has general principles of reactivity regardless of the nature of the damaging factor, whether it is infectious agents or factors of non-infectious origin. In the conditions of infectious inflammation in the first stages of the process, there is a binding of microorganisms to superficial phagocytic Toll-like receptors (TLRs), which leads to the release of cytokines by the latter [23]. Thus Gram-negative bacteria lipopolysaccharide (LPS) and endotoxins have a tropism for TLR-4 receptor type, in turn, the cell walls of Gram-positive bacterial cell wall antigens (peptidoglycans and lipoteichoic acid) exhibit reactivity against TLR-2 type [28]. Toll-like receptors are a family of special pattern recognition receptors (PRRs) of cellular membranes of immunocompetent cells. TLRs play a key role in maintaining the functions of innate immunity and are responsible for recognizing not only infectious agents but also internal signaling molecules released by damaged cells. In addition to participating in the immune response, these cell

receptors are responsible for the realization of a number of other homeostatic functions, in particular, neurogenesis. It is known that under normal conditions in the brain TLRs are expressed by microglial cells, astrocytes, oligodendrocytes and neurons [29].

Such components of infectious pathogens as, for example, LPS or bacterial DNA are collectively referred to as pathogen associated molecular patterns (PAMPs) and are recognized by PRRs. Some endogenous molecules, such as the high-mobility group box (HMGB-1), hyaluronan and HSPs, can also be recognized by PRRs and can initiate activation of immune reactions [27]. These endogenous signaling molecules, which are termed alarmins, are analogous to exogenous PAMPs, but in their essence are normal components of cells that can be released into the extracellular space either during necrosis or during stress reactions. The last observation in 2002 formed the basis for the arguments for the development of the systemic inflammatory response of the organism in the absence of a significant effect of infectious pathogens [30]. Together, PAMPs and alarmins are put together in one group; called damage associated molecular patterns (DAMPs) [28].

Resident forms of macrophages and polymorphonuclear leukocytes initiate the primary immune response of the organism to infection, activating and involving in the process all new populations of phagocytic cells. Cytokines released by macrophage forms are the main regulators of the directivity and strength of the immune response. Among the proinflammatory cytokines IL-1, TNF- α , HMGB-1 and IL-8 should be stood out. Anti-inflammatory properties have IL-1 receptor antagonist (IL-1-ra) and IL-10. IL-6 has properties of both directions. Interacting with target cell membrane receptors, cytokines trigger a cascade of reactions leading to functional changes in the genetic apparatus of cells and their phenotypic qualities [31]. The most revealing of this is the overexpression of early response genes by the nuclear factor- κ B (NF- κ B). And, finally, NF- κ B is able to directly activate the transcription of the family of interleukins, in particular, IL-1, 2, 6, 12, as well as TNF- α .

Also, cytokines cause the expression of adhesion molecules on the surface of endothelial cells, promoting leukodiapedesis, which in turn is enhanced by the action of chemokines. In modulating the inflammatory process, matrix metalloproteinases (MMPs) play an important role [32]. MMPs potentiate pro-inflammatory reactions, on the one hand, carrying out proteolysis and activation of cytokines, and on the other - inducing the release of biologically active soluble adhesion molecules that modulate the binding of leukocytes to membrane adhesive molecules [33].

Previously, sepsis was considered a manifestation of hyperproduction of proinflammatory mediators, and the presence of these factors in the blood - the condition necessary to maintain the pro-inflammatory focus of the process as a whole. However, modern data indicate the duality of the pathogenesis of sepsis, in which anti-inflammatory mediators play an equally significant role in the complex immunopathological cascade, which has become known as the "cytokine storm" [34]. It is known that in the experimental models of sepsis, as well as in humans in septic state, the complement system is activated. Peter A. Ward, using such experimental models of sepsis as infusion of endotoxin and cecal ligation and puncture, has shown a dominant role of activation products one of this system factors, in particular C5 (C5a anaphylatoxin and the membrane attack complex, C5b-9) and the receptors to them - C5aR and C5L2 in the development of "cytokine storm" and multiorgan failure (MOF) in animals. In addition to MOF, other consequences of activation of this factor indicate the loss of congenital immunity functions by polymorphonuclear leukocytes, apoptotic death of lymphoid cells, disseminated intravascular coagulation and cardiomyopathy [35].

In accordance with modern concepts of septic state, the inflammatory response has its pathophysiological characteristics depending on the place where it unfolds - the concept of compartmentalization of inflammation [36]. In addition, studies in recent years indicate that analysis of the profile of plasma inflammatory mediators and signaling molecules can be used to formulate strategy for early detection of patients with bacteremia, identify the nature of the infection, and also to predict the clinical outcome of sepsis [21, 37].

The exact causes of organ failure development and death in patients with sepsis remain not completely clear, as pathohistological examination of the tissues of most organs indicates an insignificant percentage of cell death [27].

Pathophysiological basis of SAE. Precise mechanisms for the development of SAE are not unambiguous.

It is considered that CNS damage in this state is an indirect process, and encephalopathy itself is the result of metabolic changes and cellular signaling caused by components of the inflammatory response.

In general, in the pathogenesis of SAE, three principal categories of homeostatic disorders are distinguished: diffuse neuroinflammation, ischemic damage, and excitotoxicity [8, 38]. Among the total number of factors that are of cardinal importance in the mechanisms of encephalopathy development, such as an increase in the levels of cytokines and pro-inflammatory factors are indicated [39], damage to the BBB and impaired its permeability [40], endothelial dysfunction and vascular endothelial reactivation [41], oxidative stress [42], hemodynamic cerebral disorders [43], neurotransmitter imbalance [44], change in the levels of amino acids [45, 46], a violation of calcium homeostasis [45], mitochondrial insufficiency [47], penetration of bacterial endotoxins through the BBB [45], reactive changes in neuroglia, necrosis and apoptosis of neurons [8], cytotoxic and vasogenic edema of nervous tissue [45].

Of particular interest are studies aimed at identifying the reactions and features of individual regions of the brain involvement in the implementation of a systemic inflammatory response. It is known that in conditions of BBB safety, there are 2 main ways of inflating signals to the brain: vagal delivery to stem autonomous nuclei [48] and the activity of brain circumventricular structures (pineal body, subcommissural organ and subfornical organ, organum vasculosum, median eminence, neurohypophysis) devoid of barrier and being direct communicators between the immune system and brain tissue [49]. The third variant of the receipt of signaling information in CNS is the situation of the compromised BBB, when the activation and /or destruction of endotheliocytes is observed with the possibility of direct flow from systemic bloodstream into the brain tissue of immunocompetent cells, inflammatory mediators and neurotoxic substances. Under the conditions of infectious load, all three possible pathways are activated, and it seems that the vagus influence is crucial, affecting both autonomic and neuroendocrine systems, and through periventricular structures vagal effect spreads to the rest of the barrier-protected areas of the brain [48].

It is known that in cases of sepsis, there is a brainstem insufficiency, which may be a consequence of neuroinflammation due to an increased influx of inflammatory mediators into the brainstem tissue through area postrema. An excessive level of inflammatory mediators triggers the initiation of the processes described above, which morphologically can manifest in form of stem nuclei neuronal apoptosis, necrotizing leukoencephalopathy, and different degrees tissue edema [8, 38]. Also interesting are studies on the involvement of certain brain structures such as the hypothalamus, pituitary gland, amygdala, locus coeruleus, hippocampus, frontal cortex, white matter in the pathophysiology of SAE, where pathohistological, immunohistochemical and molecular-genetic traits are described in various, mostly experi-

mental, studies have shown the development in these areas of ischemic necrosis, apoptosis of neurons, their axonal damage, signs of microglial activation, reactive astrogliosis, neuroinflammation. It should be noted more frequent indications in studies on apoptotic changes in neurons in the autonomic centers of the brain such as the amygdala, nucleus solitarius and locus coeruleus [8, 38]. At the same time, the damage of these structures has a clear correlation with clinical symptomatology both in ICU and in postseptic patients.

It was experimentally shown that diffusely in the whole brain, in the microcirculatory vessels there are signs of separation of the neurovascular complex due to endothelial insufficiency, increased expression of aquaporin-4 in astrocytes, followed by their edema and an increase BBB permeability. Also, possible mechanisms for reducing the function of BBB in systemic inflammation, shown in experimental studies, include dysfunction of interendothelial tight junction protein complexes, such as occludin, ZO-1, ZO-2, claudin-3, claudin-5 [50].

It is assumed that a special role in the pathogenesis of SAE is played by astrocytic glia, which under normal conditions is responsible for a huge list of homeostatic functions ("homeostatic glia") in the brain. In conditions of brain tissue damage, it is also widely involved in the realization of many, often antagonistic, processes [51]. Also astroglia plays a major role in regulating the concentration of neurotransmitters in the brain tissue (primarily glutamate, GABA and glycine). In this regard, with astrogliosis development, as well as damage to vascular astrocytic processes and all astrocytic syncytium, as shown in experimental studies, neurotransmitter imbalance develops. On the other hand, high levels of cytokines, nitric oxide, and prostaglandins change the characteristics of neurotransmission, especially with respect to β -adrenergic, central muscarinic, glutamatergic, monoaminergic systems, GABAergic synapses, corticotropin releasing factor, vasopressin, adrenocorticotrophic hormone and neurotrophic factors. Due to increased influx of aromatic amino acids into the brain tissue and their predominance over amino acids with branched side chain, there is an accumulation of false neurotransmitters and decrease in levels of nore-

pinephrine, dopamine and serotonin with an unchanged level of GABA [13]. Also, concomitant metabolic disorders and drug toxicity in septic patients should be considered, which also leads to neurotransmitter imbalance.

Particular qualities of sepsis clinical diagnosis.

For the clinical intrahospital determination of organ dysfunction in patients with suspected or confirmed infection, it is common to use the SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) scale (Table 1), an increase of 2 points or more indicates organ failure and increases the risk intrahospital mortality by more than 10% [10].

For patients admitted to ICU with suspected infection at the initial stages of complex diagnostics for rapid prognosis of the disease course, as well as planning of treatment activities, it is recommended to use the abridged SOFA (quick SOFA, qSOFA) scale, which does not require laboratory diagnostics. qSOFA includes the diagnosis of impaired consciousness, systolic blood pressure of 100 mm Hg or less, and respiratory rate of 22/min or greater.

Abdominal sepsis. In accordance with recommendations of the World Society of Emergency Surgery-2017 (WSES guidelines for management of intra-abdominal infections-2017), abdominal sepsis is a systemic inflammatory response of the body to intra-abdominal infection (IAIs) [52]. It should be noted that intra-abdominal infection is considered in two versions: uncomplicated and complicated intra-abdominal infection (cIAIs). Exactly latter variant, in which the infection goes beyond one organ, spreading to the peritoneum is the initial factor in the development of abdominal sepsis. In fact, a complicated intra-abdominal infection is represented by peritonitis (most often secondary), when an acute abdominal infection is caused by violation of the integrity of the gastrointestinal tract [52]. According to the WSES (World Society of Emergency Surgery) cIAIs Score Study (WISS Study-2015) data, an international multicenter observational study involving 4533 patients conducted in 54 countries and 132 medical institutions for 4 months (10.2014-02.2015), the main sources of intra-abdominal infection were the following (Table 2).

Table 1

SOFA Score	
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	SOFA score
<400	1
<300	2
<200 and mechanically ventilated	3
<100 and mechanically ventilated	4
Glasgow coma scale	SOFA score
13-14	1
10-12	2
6-9	3
<6	4
Mean arterial pressure (MAP) or administration of vasopressors required	SOFA score
MAP <70 mm/Hg	1
Dop ≤5 or Dop (any dose)	2
Dop >5 or Epi ≤0,1 or Nor ≤0,1	3
Dop >15 or Epi >0,1 or Nor >0,1	4
Bilirubin (mg/dl) [μmol/L]	SOFA score
1,2-1,9 [20-32]	1
2,0-5,9 [33-101]	2
6,0-11,9 [102-204]	3
>12,0 [204]	4
Platelets x 10 ³ /μl	SOFA score
<150	1
<100	2
<50	3
<20	4
Creatinine (mg/dl) [μmol/L] (or urine output)	SOFA score
1,2-1,9 [110-170]	1
2,0-3,4 [171-298, 305]	2

3,5-4,9 [300-440] (or <500 ml/d)	3
>5,0 [440] (or <200 ml/d)	4

Table 2

Sources of IAIs In accordance with WISS Study [52]

Source of infection	Number (%)
Appendicitis	1553 (34.2)
Cholecystitis	837 (18.5)
Post-operative	387 (8.5)
Colonic non-diverticular perforation	269 (5.9)
Gastro-duodenal perforations	498 (11)
Diverticulitis	234 (5.2)
Small bowel perforation	243 (5.4)
Others	348 (7.7)
Pelvic inflammatory disease	50 (1.1)
Post traumatic perforation	114 (2.5)
Total	4533 (100)

Table 3

WSES sepsis severity score for patients with complicated Intra-abdominal infections (Range: 0–18) [53]

Clinical condition at the admission	
Severe sepsis (acute organ dysfunction) at the admission	3 score
Septic shock (acute circulatory failure characterized by persistent arterial hypotension. It always requires vaso-pressor agents) at the admission	5 score
Setting of acquisition	
Healthcare associated infection	2 score
Origin of the IAIs	
Colonic non-diverticular perforation peritonitis	2 score
Small bowel perforation peritonitis	3 score
Diverticular diffuse peritonitis	2 score
Post-operative diffuse peritonitis	2 score
Delay in source control	
Delayed initial intervention [Preoperative duration of peritonitis (localized or diffuse) > 24 h]	3 score
Risk factors	
Age>70	2 score
Immunosuppression (chronic glucocorticoids, immunosuppressant agents, chemotherapy, lymphatic diseases, virus)	3 score

According to the WISS Study-2015, the WSES sepsis severity score was considered optimal for assessing the severity of sepsis in patients with cIAIs (Table 3).

However, given the new determinations of sepsis of 2016, this scale loses its uniqueness, since it contains items that do not correspond to the new nomenclature. In view of this fact, in order to assess the severity of the patient's condition and predict the clinical course of disease, there is again a need to use more universal, generally accepted scales that assess separately the severity of peritonitis (Peritonitis-Specific (Surgical) scores) and the severity of multiorgan failure associated with sepsis (General Organ Failure Severity scoring systems). Based on the data of most modern studies, the most optimal scale for assessing the severity of peritonitis is the Mannheim Peritonitis Index (MIP). Among the general scales for assessing the degree of organ failure in ICU patients, the SOFA scale is the most optimal for predicting the course of disease and development of a tactical management plan for patients with suspected abdominal sepsis [54].

It is known that, in spite of the fact that sepsis is a systemic reaction of the organism to infection; the features of the pathophysiological cascade of reactions can vary considerably depending on the localization of the primary septic focus. This issue has been very poorly studied and requires more in-depth study. The views on the main pathobiological mechanisms of abdominal sepsis are largely identical to those for sepsis in general; however, separate experimental and clinical studies indicate a primary temporal isolation of the immune response in the abdominal cavity at the initial stage of abdominal sepsis represented by secondary

peritonitis. This is indicated by a combination of high levels of IL-1, TNF α , IL-6, IL-10 and IFN γ in the peritoneal fluid of patients with peritonitis and significantly lower concentrations of these cytokines in blood plasma [9].

SAE Experimental Models. To date, the most used models of sepsis and SAE are: 1) the introduction of infectious agents; 2) inducing endotoxemia; 3) cecal ligation and puncture (CLP).

The simplest method for simulating an inflammatory response in animals, similar to that in humans is induction of endotoxemia by intravenous or intraperitoneal administration of LPS. This method of studying the mechanisms of SAE differs in that, to a certain extent, it is permissible even in humans' studies [55]. However, as shown by the results of studies, temporal characteristics of cytokine profile changes in animals comparative to real conditions in patients with sepsis have significantly limits the interpretative possibilities of this model.

Intravenous or intraperitoneal administration of live infectious agents, usually bacterial ones (*Escherichia coli* - for Gram $^-$ sepsis and *Staphylococcus*, *Pseudomonas* - Gram $^+$ -sepsis), allows to investigate the influence of certain strains of microorganisms, their dose and site of primary infection for systemic immune response. However, this model requires the introduction of high doses of microorganisms and its implementation may depend on the individual sensitivity of the animal's organism to a specific infectious strain [56].

Currently, the CLP model is most often used [57], which suggests cecal ligation with subsequent perforation and the development of secondary polymicrobial peritonitis and abdominal sepsis [58]. This model is the "gold standard"

of sepsis and SAE reproduction, as it includes the effects of both necrotic and ischemic-altered intestinal tissue and fecal, polymicrobial peritoneal cavity colonization in animals to development of metabolic, vascular and systemic immunological reactions in many respects similar with those that develop in patients with abdominal sepsis [59].

Conclusions. Despite the significant contribution of abdominal sepsis and sepsis-associated pathology to the overall mortality rate of surgical ICU patients, as well as a large number of studies in this field, there is still no unambiguous opinion on the mechanisms of the development of septic state, and in particular, such complications as SAE. From the literature it is known that triggering factor in the development of septic cascade events is the hyperactivation of inflammatory cytokines system, which has disadaptive nature and leads to the development of a "cytokine storm". SAE is a consequence of this process. In this case, damage of CNS appears to be a complex process based on compound system of neuro-immune-endocrine signals. In SAE morphogenesis, a large number of white spots remain. In experimental studies, the role of BBB damage, the reactivation of neuroglia, as well as ischemic damage of brain tissue are emphasized. However, the deficit of clinical-anatomical studies causes a certain discrepancy between the scientific concepts of sepsis and its complications based on experimental models and real clinical studies, as well as trials of new therapeutic approaches that are not effective enough. "CLP" is recognized as the "gold standard" of the experimental animal model of sepsis and SAE, during which animals can recreate close to the clinical picture of abdominal sepsis. Further clinical-anatomical and simultaneous experimental studies of abdominal sepsis and SAE will help to determine the thinner links of pathogenesis and morphogenesis of the sepsis-associated pathology of the CNS.

References:

1. Frontera J. (2012). Metabolic Encephalopathies in the Critical Care Unit. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 18, pp.611-639. <http://dx.doi.org/10.1212/01.CON.0000415431.07019.c2>
2. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. (2013). Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*; 41:1167-74; PMID:23442987; <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c09f8>
3. Dal-Pizzol F., Tomasi C.D. & Ritter C. (2014). Septic encephalopathy: does inflammation drive the brain crazy? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(3), 251-258. Epub June 11, 2014. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1233>
4. Piva S., McCreadie V.A., Latronico N. (2014). Neuroinflammation in Sepsis: Sepsis Associated Delirium. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. Volume 15, Issue 1, 2015. <http://doi.org/10.2174/1871529X15666150108112452>
5. Calsavara A.J.C., et al. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: A systematic review. (2017). *Aust Crit Care*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2017.06.001>
6. Barichello T., Sayana P., Giridharan V.V. et al. (2018). Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review. *Mol Neurobiol*. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1048-2>
7. Schuler A., Wulf D.A., Lu Y., Iwashyna Th.J., Escobar G.J., Shah N.H., Liu V. X. (2018). The impact of acute organ dysfunction on long-term survival among sepsis survivors. *Crit Care Med*. Jun; 46(6): 843-849. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003023>
8. Heming N., Mazeraud A., Verdonk F., Bozza F. A., Chrétien F., & Sharshar T. (2017). Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Critical Care*, 21, 65. <http://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>
9. Sartelli M., Catena F., Di Saverio S., Ansaloni L., Malangoni M., Moore E. E., Kirkby-Bott J. (2014). Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 9, 22. <http://doi.org/10.1186/1749-7922-9-22>
10. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Angus D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
11. Chaudhry N., & Duggal A. K. (2014). Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine*, 2014, 762320. <http://doi.org/10.1155/2014/762320>
12. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association Publishing.
13. Ziaja M. (2013). Septic Encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(10), 383. <http://doi.org/10.1007/s11910-013-0383-y>
14. Eidelman L.A., Putterman D., Putterman C., Sprung C.L. (1996). The Spectrum of Septic Encephalopathy: Definitions, Etiologies, and Mortalities. *JAMA*; 275(6): 470-473. <http://doi.org/10.1001/jama.1996.03530300054040>
15. Semmler A., Widmann C.N., Okulla T., et al. (2013). Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(1):62-9. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302883>
16. Azabou E., Magalhaes E., Braconnier A., Yahiaoui L., Moneger G., Heming N., Groupe d'Explorations Neurologiques en Réanimation (GENER). (2015). Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PLoS ONE*, 10(10), e0139969. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0139969>
17. Bozza F.A., Garteiser P., Oliveira M. F., Doblas S., Cranford R., Saunders D., Castro-Faria-Neto H.C. (2010). Sepsis-associated encephalopathy: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30(2), 440-448. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.215>
18. Wen M., Lian Z., Huang L., Zhu S., Hu B., Han Y., Zeng H. (2017). Magnetic resonance spectroscopy for assessment of brain injury in the rat model of sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(5), 4118-4124. <http://doi.org/10.3892/etm.2017.5034>
19. Zenaide P.V. & Gusmao-Flores D. (2013). Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25(1), 56-62. <http://doi.org/10.1590/S0103-507X2013000100011>
20. Sartelli M., Coccolini F., Catena F., Ansaloni L. (2016). Sepsis is a dynamic syndrome. *Journal of Peritoneum (and other serosal surfaces)*; volume 1:23, p.5-6; <http://doi.org/10.4081/joper.2016.23>
21. Mosevoll K. A., Skrede S., Markussen D.L., Fanebust H. R., Flaatten H.K., Aßmus J., Bruserud Ø. (2018). Inflammatory Mediator Profiles Differ in Sepsis Patients With and Without Bacteremia. *Frontiers in Immunology*, 9, 691. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00691>
22. Angus, Derek C., van der Poll, Tom (2013) Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 369:9, 840-851, <http://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
23. Wiersinga, W. J., Leopold, S. J., Cranendonk, D. R., & van der Poll, T. (2014). Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, 5(1), 36-44. <http://doi.org/10.4161/viru.25436>
24. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., et al. (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228. <http://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
25. Pierrakos C., Vincent J.L. (2010) Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*, 14(1):R15. <http://doi.org/10.1186/cc8872>
26. Faix J.D. (2013) Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* Jan-Feb;50(1):23-36. <http://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
27. Surbatovic M., Veljovic M., Jevdjic J., Popovic N., Djordjevic D. & Radakovic S. (2013). Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma. *Mediators of Inflammation*, 2013, 362793. <http://doi.org/10.1155/2013/362793>
28. Gao W., Xiong Y., Li Q., & Yang H. (2017). Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling as a Promising Therapy for Inflammatory Diseases: A Journey from Molecular to Nano Therapeutics. *Frontiers in Physiology*, 8, 508. <http://doi.org/10.3389/fphys.2017.00508>
29. Kaul D., Habbel P., Derkow K., Krüger C., Franzoni E., Wulczyn F.G., et al. (2012) Expression of Toll-Like Receptors in the Developing Brain. *PLoS ONE* 7(5): e37767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037767>
30. Matzinger P. (2002) The danger model: a renewed sense of self. *Science*, vol. 296, no. 5566, pp. 301–305. <http://doi.org/10.1126/science.1071059>
31. Djordjevic D., Surbatovic M., Ugrinovic D. et al. (2012). New aspects of sepsis pathophysiology in critically ill. *Vojnosanitetski Pregled*, vol. 69, pp. 58–68. <http://doi.org/10.2298/VSP1201058D>
32. Martin G., Asensi V., Montes A.H., Collazos J., Alvarez V., Carton J.A., Valle-Garay E. (2014). Role of plasma matrix-metalloproteases (MMPs) and their polymorphisms (SNPs) in sepsis development and outcome in ICU patients. *Scientific Reports*, 4, 5002. <http://doi.org/10.1038/srep05002>
33. Becker-Pauly C., Rose-John S. (2013). TNF- α cleavage beyond TACE/ADAM17: matrix metalloproteinase 13 is a potential therapeutic target in sepsis and colitis. *EMBO Mol Med* 5:902–4. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302899>
34. Tisoncik J.R., Korth M. J., Simmons C. P., Farrar J., Martin T.R., & Katze M.G. (2012). Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*: *MMBR*, 76(1), 16–32. <http://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>
35. Ward P.A. (2010). Role of C5 Activation Products in Sepsis. *The Scientific World Journal*, 10, 2395–2402. <http://doi.org/10.1100/tsw.2010.216>
36. Collange O., Charles A.L., Lavaux T., Noll E., Bouitbir J., Zoll J., Chakfé N., Mertes M., Geny B. (2015). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Jan;49(1):60-5. <http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.10.022>
37. Surbatovic M., Popovic N., Vojvodic D., Milosevic I., Acimovic G., Stojicic M., Radakovic S. (2015). Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Scientific Reports*, 5, 11355. <http://doi.org/10.1038/srep11355>
38. Adam N., Kandelman S., Mantz J., Chrétien F. & Sharshar T. (2014) Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 11:2, 211–221, <http://doi.org/10.1586/eri.12.159>
39. Gomes A.P., Miguel P.S.B, Alves D.L.S, Inoue V.H., de Paiva Oliveira A., et al. (2016) Pro-Inflammatory Cytokines in Sepsis: Biological Studies and Prospects From In Silico Research. *Biol Syst Open Access* 5:158. <http://doi.org/10.4172/2329-6577.1000158>
40. Kuperberg S.J. & Wadgaonkar R. (2017). Sepsis-Associated Encephalopathy: The Blood–Brain Barrier and the Sphingolipid Rheostat. *Frontiers in Immunology*, 8, 597. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00597>
41. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T., Gomez H., Kellum J.A., Ospina-Tascón, G. A., De Backer, D. (2016). THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock* (Augusta, Ga.), 45(3), 259–270. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
42. Berg R. M. G., Møller K. & Bailey D. M. (2011). Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(7), 1532–1544. <http://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.48>
43. De Backer D., Orbegozo Cortes D., Donadello K., & Vincent J.-L. (2014). Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*, 5(1), 73–79. <http://doi.org/10.4161/viru.26482>
44. Viviani B, Boraso M, Marchetti N, Marinovich M. (2014). Perspectives on neuroinflammation and excitotoxicity: A neurotoxic conspiracy? *Neurotoxicology*; 43:10–20. <http://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.03.004>
45. Zampieri F.G., Park M., Machado F. S. & Azevedo L.C.P. (2011). Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics*, 66(10), 1825–1831. <http://doi.org/10.1590/S1807-59322011001000024>
46. Berg R.M., Taudorf S., Bailey D. M., Lundby C., Larsen F.S., Pedersen B.K., & Møller K. (2010). Cerebral net exchange of large neutral amino acids after lipopolysaccharide infusion in healthy humans. *Critical Care*, 14(1), R16. <http://doi.org/10.1186/cc8873>
47. Azevedo L.C. (2010). Mitochondrial Dysfunction During Sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*; Sep;10 (3):214–23.
48. Reyes E.P., Abarzúa S., Martin A., Rodríguez J., Cortés P.P., Fernández R. (2012). LPS-induced c-Fos activation in NTS neurons and plasmatic cortisol increases in septic rats are suppressed by bilateral carotid chemodenervation. *Adv Exp Med Biol*.758:185–90. http://doi.org/10.1007/978-94-007-4584-1_26
49. Sharshar T., Hopkinson N. S., Orlikowski D. & Annane D. (2005). Science review: The brain in sepsis – culprit and victim. *Critical Care*; 9(1), 37–44. <http://doi.org/10.1186/cc2951>
50. Erickson M.A. & Banks W.A. (2018). Neuroimmune Axes of the Blood–Brain Barriers and Blood–Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 278–314. <http://doi.org/10.1124/pr.117.014647>
51. Verkhratsky A., Matteoli M., Parpura V., Mothet J. & Zorec R. (2016). Astrocytes as secretory cells of the central nervous system: idiosyncrasies of vesicular secretion. *The EMBO Journal*, 35(3), 239–257. <http://doi.org/10.15252/embj.201592705>
52. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F. M., Hardcastle T., Abu-Zidan F.M., Adesunkanmi A.K., Catena F. (2017). The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 12, 29. <http://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6>
53. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Catena F., Griffiths E.A., Di Saverio S., Coimbra, R., Ansaloni L. (2015). Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 10, 61. <http://doi.org/10.1186/s13017-015-0055-0>
54. Sartelli M., Catena F., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L., Biffl W.L., Boermeester M.A., Moore E.E. (2017). Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 12, 22. <http://doi.org/10.1186/s13017-017-0132-7>
55. Schedlowski M., Engler H., Grigoleit J.S. (2014). Endotoxin-induced experimental systemic inflammation in humans: a model to disentangle immune-to-brain

communication. *Brain. Behav. Immun.* 35:1–8. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.015>.
 56. Lewis A.J., Seymour C.W., & Rosengart M.R. (2016). Current Murine Models of Sepsis. *Surgical Infections*, 17(4), 385–393. <http://doi.org/10.1089/sur.2016.021>
 57. Ziaja M. (2012). Sepsis and septic encephalopathy: characteristics and experimental models. *Folia Neuropathol.* 50(3):231–9. <http://doi.org/10.5114/fn.2012.30523>.
 58. Toscano M.G., Ganea D. & Gamero A.M. (2011). Cecal Ligation Puncture Procedure. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (51), 2860. Advance online publication. <http://doi.org/10.3791/2860>
 59. Fink M.P. (2014). Animal models of sepsis. *Virulence*, 5(1), 143–153. <http://doi.org/10.4161/viru.26083>

УДК 616.381-002-022+[616.94-06:616.831]-07

СЕПСИС АСОЦІЙОВАНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ТА АБДОМІНАЛЬНИЙ СЕПСИС: ПОТОЧНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Шулятник Т.В., Шаврін В.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна, ORCID ID: 0000-0002-0196-9935, ORCID ID: 0000-0001-7019-702X, e-mail: rosnitsa@gmail.com

Резюме. Із метою аналізу даних літератури щодо сучасного стану питань сепсису і сепсис асоційованої енцефалопатії (в тому числі на тлі абдомінального сепсису) проаналізовано 59 наукових публікацій наукових платформ PubMed, Google Scholar та Research Gate.

Результати дослідження: Сепсис асоційована енцефалопатія (САЕ) – синдром загальної церебральної дисфункції, обумовлений системною відповіддю організму на інфекцію при виключенні прямого інфекційного ураження ЦНС і інших енцефалопатій. Діагностика САЕ неспецифічна і заснована на методі виключення з використанням комплексу інструментів, включаючи ЕЕГ, МРТ, лабораторне визначення NSE і S100b. У хірургічних ВІТ абдомінальний сепсис займає друге місце за рівнем смертності. Відповідно до рекомендацій з ведення сепсису 2016р. оптимальним інструментом оцінки стану хворих з абдомінальним сепсисом є шкала SOFA, що включає в себе посистемну оцінку органної недостатності, в тому числі і недостатності ЦНС, засновану на ШКГ. При цьому ШКГ саму по собі прийнято вважати найбільш оптимальною в оцінці тяжкості САЕ. Ступінь тяжкості перитоніту прийнято оцінювати окремо, використовуючи Мангеймський індекс перитоніту.

Висновки: Патогенез сепсису і його ускладнень залишається предметом суперечок. Пусковим фактором у розвитку септичного каскаду подій і САЕ є «цитокіновий шторм». Пошкодження ЦНС видається комплексним процесом, заснованим на складнопідрядній системі нейро-імунно-ендокринних сигналів, але в морфогенезі САЕ залишається велика кількість білих плям. В експериментальних дослідженнях показана роль пошкодження ГЕБ, реактивізації нейроглії і ішемічного ушкодження. «Цекальне лігування з пункцією» визнано «золотим стандартом» експериментальної тваринної моделі сепсису і САЕ, в ході якої у тварин відтворюється близька до клінічної

картина абдомінального сепсису з церебральною дисфункцією.

Ключові слова: сепсис асоційована енцефалопатія, абдомінальний сепсис.

УДК 616.381-002-022+[616.94-06:616.831]-07

СЕПСИС АССОЦИИРОВАННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Шулятник Т.В., Шаврин В.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина, ORCID ID: 0000-0002-0196-9935, ORCID ID: 0000-0001-7019-702X, e-mail: rosnitsa@gmail.com

Резюме. С целью анализа данных литературы о современном состоянии вопросов сепсиса и сепсис ассоциированной энцефалопатии (в том числе на фоне абдомінального сепсиса) проанализировано 59 научных публикаций научных платформ PubMed, Google Scholar та Research Gate.

Результаты исследования. Сепсис ассоциированная энцефалопатия (САЭ) – синдром общей церебральной дисфункции, обусловленный системным ответом организма на инфекцию при исключении прямого инфекционного поражения ЦНС и других энцефалопатий. Диагностика САЭ неспецифична и основана на методе исключения с применением комплекса инструментов, включая ЭЭГ, МРТ, лабораторное определение NSE и S100b. В хирургических ОИТ абдомінальный сепсис занимает второе место по уровню смертности. В соответствии с рекомендациями по ведению сепсиса 2016г. оптимальным инструментом оценки состояния больных с абдомінальным сепсисом является шкала SOFA, включающая в себя посистемную оценку органной недостаточности, в том числе и недостаточности ЦНС, основанную на ШКГ. При этом ШКГ саму по себе принято считать наиболее оптимальной в оценке тяжести САЭ. Степень тяжести перитонита принято оценивать отдельно, используя Мангеймский индекс перитонита.

Выводы. Патогенез сепсиса и его осложнений остается предметом споров. Пусковым фактором в развитии септического каскада событий и САЭ является «цитокиновый шторм». Повреждение ЦНС представляется комплексным процессом, основанным на сложноподчиненной системе нейро-иммунно-эндокринных сигналов, но в морфогенезе САЭ остается большое количество белых пятен. В экспериментальных исследованиях показана роль повреждения ГЭБ, реактивации нейроглии и ишемического повреждения. «Цекальное лигирование и пункция» признано «золотым стандартом» экспериментальной животной модели сепсиса и САЭ, в ходе которой у животных воссоздается близкая к клинической картина абдомінального сепсиса с церебральной дисфункцией.

Ключевые слова: сепсис ассоциированная энцефалопатия, абдомінальный сепсис.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2018 р

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ГАНГРЕНИ ФУРНЬЄ: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Хазанов О.П., Филенко Б.М., Старченко І.І., Ройко Н.В., Проскурня С.А.

Українська медична стоматологічна академія, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом, м. Полтава, Україна, ORCID ID: 0000-0002-8659-2267, ORCID ID: 0000-0002-6666-1448, ORCID ID: 0000-0001-7478-0773, ORCID ID: 0000-0003-2675-9843, e-mail: pat_anatom@umsa.edu.ua

Резюме. Вивчення рідкісних захворювань різного генезу дає можливість удосконалити їх діагностику, лікування, прогноз та попередити виникнення ускладнень. Гангрена Фурньє – це специфічна форма некротизуючого фасциїту з прогресуючим некрозом тканин статевих органів і промежини внаслідок синергічної полімікробної інфекції. Патоморфологічні зміни при ГФ описані в незначній кількості публікацій, що відображають дані біопсій або післяопераційного матеріалу з наявністю патогномонічних та неспецифічних проявів. Наведено випадок летального випадку гангрені Фурньє з патоморфологічною верифікацією. ГФ навіть у сучасних умовах при ранньому виявленні хвороби залишається захворюванням з високим рівнем летальності. Прогноз при ГФ, насамперед, залежить від поширеності процесу, етіології та термінів надання медичної допомоги. При діагностиці даного захворювання на ранній стадії необхідно звертати увагу на патогномонічні макроскопічні та мікроскопічні прояви хвороби, що допоможе вчасно постановити діагноз та, відповідно, надати невідкладну хірургічну допомогу.

Ключові слова: гангрена Фурньє, патологічна анатомія, випадок з практики.

Вступ. Вивчення рідкісних захворювань різного генезу дає можливість удосконалити їх діагностику, лікування, прогноз та попередити виникнення ускладнень [1]. Одним із таких захворювань є гангрена Фурньє, смертність від якої складає від 31% до 80% відсотків залежно від площі, локалізації уражень та розвитку ускладнень [2].

Гангрена Фурньє (ГФ, хвороба Фурньє, спонтанна гангрена калитки, субфасціальна флегмона і гангрена статевих органів, епіфасціальний некроз, гангренозне запалення калитки, блискавична гангрена калитки) – це специфічна форма некротизуючого фасциїту з прогресуючим некрозом тканин статевих органів і промежини внаслідок синергічної полімікробної інфекції [3, 4, 5].

Це захворювання не має ендемічних регіонів та сезонних коливань, проте відмічена вища захворюваність в країнах Африки та Азії у порівнянні з Європою та США. Так, в США частота захворюваності складає 1,6 випадків на 100 тис. населення. Хворіють частіше чоловіки, пік захворюваності припадає на віковий період між 50 та 79 роками життя. Проте, це захворювання зустрічається у різних вікових групах, в тому числі в жінок та новонароджених. Співвідношення хворих чоловіків та жінок – 10:1 [6, 7]. Аналіз літератури показує, що частка ГФ серед гострих хірургічних захворювань складає від 0,09% до 0,35% та постійно підвищується [8,9,10]. Тому рівень захворювання зростає з кожним роком.

Етіологія ГФ неоднозначна. У 95-97% випадків вдається виявити збудника захворювання та вхідні ворота [11,12]. Якщо виявити причину хвороби не вдається, то гангрена Фурньє вважається ідіопатичною. Проте, це спростовується дослідженнями деяких науковців, які вважають, що збудника неможливо виявити при несвоєчасному діагностуванні захворювання на пізніх етапах

його розвитку та внаслідок використання широкого спектру антибіотиків [5,13].

Інфекційний агент проникає в клітковину зовнішніх статевих органів і промежини при пошкодженні захисного бар'єру шкіри калитки і статевого члена, при захворюваннях сечостатевого тракту або колоректальної зони [14]. Виділяють три основних групи причин розвитку ГФ [13,14, 15]:

1) захворювання та пошкодження сечостатевих органів (інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи (уретрит, простатит, епідидиміт, орхіт, бульбоуретрит, в тому числі і при тривалій катетеризації сечового міхура), травми уретри, включаючи ятрогенні травми та генітальний пірсинг;

2) захворювання та пошкодження прямої кишки (періанальні, периректальні і сіднично-ректальні абсцеси, анальні тріщини і перфорації, колоректальний рак, проктит, дивертикули, анальний статевий акт);

3) захворювання та пошкодження шкіри і підшкірної клітковини зовнішніх статевих органів, промежини, періанальної області (травми калитки, недостатня гігієна промежини, баланопостит).

Абсцеси вульви і бартолінових залоз, септичний аборт, пірсинг і епіляція геніталій; травматичні та інфекційні ускладнення пангістеректомії; перінеотомії і симфізіотомії є додатковими причинами розвитку ГФ у жінок. У дітей частіше причинами можуть бути опіки та травми зовнішніх статевих органів, циркумцизія, укуси комах [13, 14, 16, 17].

Важливе значення у розвитку гангрені Фурньє мають сприяючі фактори, які знижують клітинний і гуморальний імунітет, призводять до порушення мікроциркуляції та репаративних процесів. До них відносяться цукровий діабет, метаболічний синдром, алкоголізм; артеріальна гіпертензія, паління, похилий вік, зловикористання новотворення, в тому числі гемобластози, аутоімунні та імуносупресивні захворювання [18,19, 20, 21].

У наш час за численними даними підтверджено полімікробну етіологію гангрені Фурньє. Проте, є повідомлення про розвиток цього захворювання, при якому вдається виділити лише один збудник. Найбільш розповсюдженим аеробним збудником ГФ була *Escherichia coli*, домінуючим анаеробом – *Bacteroides fragilis*. Крім того, виявляють грам негативні, грампозитивні мікроорганізми та їх асоціації: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *B. fragilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Clostridium* sp. [22, 23, 24].

Життєдіяльність мікроорганізмів супроводжується продукцією екзотоксинів та ферментів лецитинази, колагенази, гіалуронідази, які викликають тромбоз судин шкіри і підшкірної клітковини, лізис м'яких тканин, газоутворення. Це сприяє швидкому поширенню гнійно-некротичного процесу за ходом поверхневої фасції промежини і зовнішніх статевих органів. Середня швидкість ураження тканин приблизно складає 2-3 см на годину [13,25,26]. Залучення у процес яєчок і статевого члена

спостерігається лише в 10-30% випадків, так як вони мають інше кровопостачання [27].

Патоморфологічні зміни при ГФ описані в незначній кількості публікацій, що відображають дані біопсій або післяопераційного матеріалу. Відповідно до клінічного перебігу виділяють ранні та пізні патоморфологічні зміни [4, 13, 21].

Ранні ознаки ГФ виявляють в перші чотири доби від початку захворювання (найбільш часто впродовж перших 24 годин). Ранні макроскопічні прояви ГФ характеризуються набряком та індурацією шкіри, підшкірної клітковини і поверхневої фасції. Необхідно відзначити, що в цю стадію не спостерігається некроз шкіри, проте виявляють некроз підшкірної клітковини та поверхневої фасції, які на розрізі мають сіруватий колір, при натисканні виділяється екссудат кольору «м'ясних помий». Легке відшарування підшкірної жирової клітковини і поверхневої фасції від підлеглих м'язів та їх власної фасції є патогномонічною макроскопічною ознакою ГФ в ранню стадію. Мікроскопічно в цю стадію при ГФ виявляють шість основних ознак: 1) некроз поверхневої фасції у вигляді скупчень детриту; 2) лейкоцитарну поліморфноклітинну інфільтрацію глибоких шарів дерми; 3) тромбоз венул і артеріол підшкірної клітковини; 4) фібриноїдний некроз стінок судин підшкірної клітковини і поверхневої фасції; 5) скупчення мікробів в уражених тканинах; 6) інтактність власної (глибокої) фасції і м'язів. У деяких випадках у підшкірній клітковині мікроскопічно можна виявити осередки геморагічного некрозу. Тромбоз судин шкіри і підшкірної клітковини в системі зовнішніх і внутрішніх соромітних артерій і вен є патогномонічною мікроскопічною ознакою гангрені Фурньє. Необхідно підкреслити, що нерідко навіть при значних патогістологічних змінах глибоких тканин, шкіра при ГФ тривалий час залишається інтактною. Це необхідно враховувати при диференціальній діагностиці ГФ на ранній стадії та інших гострих гнійних захворювань аногенітальної області.

Пізні патоморфологічні ознаки виникають після чотирьох днів від початку захворювання та характеризуються значними некрозами підшкірно-жирової клітковини, дерми та епідермісу. Макроскопічно пізня стадія проявляється наявністю масивних некрозів шкіри, підшкірної клітковини, поверхневої та глибокої фасції з гнійною інфільтрацією. Мікроскопічно виявляється масивний коагуляційний некроз дерми і епідермісу, підшкірної клітковини, поверхневої і глибокої фасції, що в деяких випадках поширюється на підлегли м'язи.

Донині немає єдиної думки щодо факту облігатного ураження регіонарних (пахових) лімфовузлів і лімфатичних судин при ГФ. Згідно з даними одних авторів, ознаки регіонарного лімфаденіту і лімфангіту зустрічаються вкрай рідко, що відрізняє ГФ від банального гнійно-запального ураження м'яких тканин. Причинами цього є ранній тромбоз підшкірних лімфатичних судин [4, 19], переважно ураження поверхневої фасції і підшкірної клітковини (при відносній інтактності шкіри) на ранній стадії ГФ. За даними інших авторів, ураження регіонарних лімфовузлів є облігатним, при цьому в лімфовузлах часто виявляються вогнища гнійного розпаду, що вимагає виконання пахової лімфаденектомії при ГФ в обов'язковому порядку [5, 6, 21].

Матеріали і методи дослідження. Наводимо випадок летального випадку гангрені Фурньє з патоморфологічною верифікацією.

Хворий Л., 54 років, госпіталізований до хірургічного відділення Центральної клінічної районної лікарні з діагнозом при надходженні: Флегмона Фурньє, пролежень верхньої третини стегна, SIRS, інтоксикація.

З анамнезу відомо, що за медичною допомогою хворий звернувся на другу добу від початку захворювання, коли з'явилось почорніння шкіри калитки та статево-

го члена, підвищилась температура тіла до 38,4⁰С, чому передував набряк калитки.

При об'єктивному огляді виявили, що калитка різко збільшена у розмірі, тістоподібної консистенції, болісна при пальпації. Шкіра в цій ділянці сірого кольору з чорними ділянками без чітких меж з переходом на шкіру статевого члена, який різко набряклий. У ділянці великого вертлюга правого стегна виявляється пролежень округлої форми до 5 см в діаметрі, вкритий струпом чорного кольору.

У стаціонарі обстежений інструментально та лабораторно. В загальному аналізі крові – Hb 125 г/л; еритроцити – 4,4 x10¹²/л, лейкоцити – 12,8x10⁹/л, швидкість осідання еритроцитів – 28 мм/г, паличкоядерні нейтрофіли – 9%, сегментоядерні нейтрофіли 83%, еозинофіли – 2%, лімфоцити – 4%, моноцити – 2%.

На основі проведеного огляду та результатів дослідження був встановлений клінічний діагноз: гангрена Фурньє, швидкопрогресуюча форма з ураженням калитки та гнилісним ураженням м'яких тканин. Інтоксикація. Хворому проведено оперативне втручання в ургентному порядку за життєвими показаннями: некректомія тканин калитки і статевого члена, санація та дренування гнійника, некректомія, санація та дренування пролежня. У зв'язку з дефектом уретри накладена епіцистостома. При бактеріологічному дослідженні післяопераційного матеріалу виділено *Escherichia coli* та гемолітичний *Acinetobacter*.

Незважаючи на проведене хірургічне та консервативне лікування стан хворого залишався тяжким і хворий через 24 дні помер.

Результати дослідження та їх обговорення.

При проведенні патоморфологічного дослідження тіла померлого виявили дефект шкірних покривів в ділянці промежини та калитки з переходом на статевий член, тканини на дні дефекту з гнійною інфільтрацією. Мікроскопічно в цих ділянках спостерігались некрози м'яких тканин з набряком та вираженою нейтрофільною інфільтрацією.

Крім того, у верхній третині правого стегна в ділянці великого вертлюга виявили рану 9×7см, на дні якої визначалися інфільтровані м'які тканини та м'язи, в попереково-крижовій ділянці – пролежень 12×15 см. При мікроскопічному дослідженні тканин з цих ділянок в поверхневих шарах спостерігалась виражена лейкоцитарна інфільтрація, під якою визначалась м'язова тканина з дистрофічними змінами, міжм'язовим набряком.

Під час розтину взято кров для бактеріологічного дослідження, в результаті чого виявлено *Escherichia coli* та *Acinetobacter*.

При патоморфологічному дослідженні секційного матеріалу клінічний діагноз підтвердився, основне захворювання – флегмона промежини, калитки, статевого члена. Ускладненнями основного захворювання були виражена паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів, набряк легенів, набряк головного мозку, пролежні попереково-крижової ділянки, бактеріємія. Тому, безпосередньою причиною смерті необхідно вважати інтоксикацію.

Отже, гангрена Фурньє залишається потенційно небезпечним захворюванням, що супроводжується токсемією та бактеріємією з високим рівнем смертності. У померлого спостерігалась розповсюджена форма ГФ, яка характеризувалась блискавичним та швидкопрогресуючим перебігом, значним ураженням калитки та статевого члена. Тісні зв'язки фасціальних просторів калитки, статевого члена, медіальних поверхонь стегна сприяють швидкому поширенню інфекції на сусідні анатомічні ділянки [28]. Хворий госпіталізований в розгорнуту клінічну стадію ГФ, що відповідала пізній стадії патоморфологічних проявів, тому труднощі у діагностиці цього захворювання не виникло. Проте, ймовірно, ключову роль в летальному наслідку відіграла комбінація збудни-

ків, що викликали захворювання та їх резистентність до антибіотиків.

Таким чином, ГФ навіть у сучасних умовах при ранньому виявленні хвороби залишається захворюванням з високим рівнем летальності. Прогноз при ГФ, насамперед, залежить від поширеності процесу, етіології та термінів надання медичної допомоги. При діагностиці цього захворювання на ранній стадії необхідно звертати увагу на патогномонічні макроскопічні та мікроскопічні прояви хвороби, що допоможе вчасно постановити діагноз та, відповідно, надати невідкладну хірургічну допомогу.

References:

1. Syndrom Laiiella: випадок iz praktyky / P. I. Nasonov, N. V. Roiko, S. A. Proskurnia [ta in.] // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2014. – Vyp. 3, T. 1 (110). – S. 252–255.
2. Horoliuk A. Yu. Hanhrena furne, oslozhnennaiia paraproktytom / A. Yu. Horoliuk // Klinichna khirurhiia. – 2014. – № 9. – S. 70–71.
3. Wroblewska M. Fournier's gangrene – current concepts / M. Wroblewska, B. Kuzaka, T. Borkowski [et al.]. // Polish J. of Microbiol. – 2014. – Vol. 63, №3. – P. 267–273.
4. Prokhorov A. V. Sovremennyy vzgliad na hanhrenu Furne / A. V. Prokhorov // TMZh. – 2017. – № 1. – S.5–9.
5. Tenório C. E. L. Risk factors for mortality in fournier's gangrene in a general hospital: use of simplified founier gangrene severe index score (SFGSI) / C. E. L. Tenório, S. V. C. Lima, A. V. Albuquerque [et al.] // International Braz. J. Urol. – 2018. – Vol.44 (1). – P. 95–101.
6. Sorensen M. D. Fournier's Gangrene: population based epidemiology and outcomes / M. D. Sorensen, J. N. Krieger, F. P. Rivara [et al.] // J Urol. – 2009. – № 181. – P. 2120–2126.
7. Benjelloun El. B. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality / El. B. Benjelloun, T. Souiki, N. Yakla [et al.]. // WJES. – 2013. – Vol. 8, №13. – P. 1–5.
8. Tymerbulatov V.M. Hanhrena Furne. / V.M. Tymerbulatov, A.H. Khasanov, M.V. Tymerbulatov // Khyrurhiya. – 2009. – № 3. – S. 26–28.
9. Altarac S. Fournier's gangrene: etiology and outcome analysis of 41 patients / S. Altarac, D. Katusin, S. Crnica [et al.] // Urol Int. – 2012. – Vol. 88, № 3. – P. 289–293.
10. Eskitaşcıoğlu T. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the etiopathogenesis. / T. Eskitaşcıoğlu, I. Özyazgan, A. Coruh[et al.] // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 265–274.
11. Eke N. Fournier's gangrene, still an enigma. / N. Eke // J Postgrad. Med. – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 83–84.
12. Cherepanyn A.Y. Druhoi vzgliad na «bolezni Furne v praktyke khyrurha». / A.Y. Cherepanyn, K.V. Svetlov, A.F. Chernov, E.V. Barmyn // Khyrurhiya. – 2009. – № 10. – S. 47–50.
13. Prokhorov A.V. Hanhrena Furne. Ystoryia voprosa, terminolohiya, epidemiolohiya, predispolahaiushchye faktory, etyolohiya y patohenez: obzor lyteratury / A.V. Prokhorov // Eksperymentalnaia y klynicheskaiia urolohiya. – 2015. – №4. – <https://euro.ru/article/gangrena-furne-istoriya-voprosa-terminologiya-epidemiologiya-predispolagayushchie-factory-e>.
14. Dashchuk A. M. Henitalnyi pirsynh ta hanhrena Furne / A. M. Dashchuk, N. O. Pustova // Aktualni problemy dermatolohii, venerolohii ta VIL/SNID-infektsii : materialy naukovo-praktychnoi konferentsii (z mizhnarodnoiu uchastiu), prysviachenoi 170-richchiu z dnia narodzhennia pryvat-dotsenta V. H. Porai-Koshytsa, Kharkiv, 15 lystopada 2017 r. – Kharkiv : Vodnyi spektr, 2017. – S. 62–69.
15. Schultz D. Unusual foreign body in the sigmoid colon, chronic alcohol abuse, and Fournier gangrene: a case report. / D.

- Schultz, C. S. Mohor, C. Solovan // Clin Interv Aging. – 2015. – Vol. 31, № 10. – P. 673–677.
16. Rouzrokh M. Fournier's gangrene in children: report on 7 cases and review of literature. / M. Rouzrokh, A. Tavassoli, A. Mirshemirani // Iran J Pediatr. – 2014. – Vol. 24, № 5. – P. 660–666.
17. Sinha R. Fournier gangrene in pregnancy. / R. Sinha, A. Arachchi, P. Lee, K. Marwan // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125, № 6. – P. 1342–1344.
18. Morpurgo E. Fournier's gangrene. / E. Morpurgo, S. Galandiuk // Surg Clin North Am. – 2002 – № 82. – P.1213–24.
19. Eskitaşcıoğlu T. Experience of 80 cases with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the etiopathogenesis. / T. Eskitaşcıoğlu, I. Özyazgan, A. Coruh, [et al.] // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2014. – №20. – P.265–74.
20. Tang, L.M. The evaluation of microbiology and prognosis of fournier's gangrene in past five years / L.M. Tang, Y.J. Su, Y.C. Lai. // SpringerPlus. – 2015. – № 4. – P. 83–88.
21. Singh B. A clinicopathological study of Fournier's gangrene and its management:early debridement better prognosis / B. Singh, A. Singh, A.K. Patel // J. Evolution Med. Dent. Sci. – 2016. – №5(15). – P. 688–691.
22. Gopi A. Fournier's gangrene: a microbiological overview / A. Gopi, S. Vinoba, N. S. Murthy [et al.] // J Evolution Med Dent Sci. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 234–241.
23. Yilmazlar T. Microbiological aspects of Fournier's gangrene / T. Yilmazlar, B. Gulcu, O. Isik // International Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 40. – P. 135 – 138.
24. Puckett Y. Clinical comparison of fournier's gangrene to other necrotizing soft tissue infections / Y. Puckett, B. Fisher, S. Dissanaika // Res J Infect Dis. – 2015. – № 3. – <http://dx.doi.org/10.7243/2052-5958-3-1>.
25. Wroblewska M. Fournier's gangrene – current concepts / M. Wroblewska, B. Kuzaka, T. Borkowski [et al.]. // Polish J. of Microbiol. – 2014. – Vol. 63, №. 3. – P. 267–273.
26. Hakkarainen T. W. Necrotizing soft tissue infections; review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes / T.W. Hakkarainen, N.M. Kopare, B. Fellow, H.L. Evans // Curr. Probl. Surg. – 2014. – Vol. 51, № 8. – P. 344–362.
27. Martinschek A. Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients / A. Martinschek, B. Evers, L. Lampl [et al.]. // Urol. Int. – 2012. – Vol. 89. – P. 173–179.
28. Barmyn E. V. Eshche raz o trudnostiakh dyahnostyky y lecheniya hanhreny furne / E. V. Barmyn, A. Yu. Byriukov, Y. B. Mylenyna // Klynicheskaiia y eksperymentalnaia khyrurhiya. – 2016. – №2 (12). – S. 110–115.

УДК [616.353+616.67]-002.4

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАНГРЕНЫ ФУРЬЕ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Хазанов А.П., Филенко Б.Н., Старченко И.И.,
Ройко Н.В., Проскурня С.А.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, г. Полтава, Украина,
ORCID ID: 0000-0002-8659-2267, ORCID ID: 0000-0002-6666-1448, ORCID ID: 0000-0001-7478-0773, ORCID ID: 0000-0003-2675-9843,
e-mail: pat_anatom@umsa.edu.ua

Резюме. Изучение редких заболеваний различного генеза дает возможность усовершенствовать их диагностику, лечение, прогноз и предупредить возникновение осложнений. Гангрена Фурнье – это специфическая форма некротизирующего фасциита с прогрессирующим некрозом тканей половых органов и промежности вследствие синергической полимикробной инфекции. Морфологические изменения при ГФ описаны в незначительном количестве публикаций, отражающих данные биопсии или послеоперационного материала с наличием патогномоничных и неспецифических проявлений. Приведен случай летального исхода гангрены Фурнье с патоморфологической верификацией. ГФ даже в современных условиях при раннем проявлении болезни остается заболеванием с высоким уровнем летальности. Прогноз при ГФ, в первую очередь, зависит от распространенности процесса, этиологии и сроков оказания медицинской помощи. При диагностике данного заболевания на ранней стадии необходимо обращать внимание на патогномоничные макроскопические и микроскопические проявления болезни, что поможет вовремя поставить диагноз и, соответственно, оказать неотложную хирургическую помощь.

Ключевые слова: гангрена Фурнье, патологическая анатомия, случай из практики.

UDC [616.353+616.67]-002.4

CLINICO-MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF Fournier's GANGRENE: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

O.P. Khazanov, B.M. Filenko, I.I. Starchenko,
N.V. Roiko, S.A. Proskurnia

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Pathological Anatomy with Autopsy Course, Poltava, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8659-2267, ORCID ID: 0000-0002-6666-1448, ORCID ID: 0000-0001-7478-0773, ORCID ID: 0000-0003-2675-9843, e-mail: pat_anatom@umsa.edu.ua

Abstract. The study of rare diseases of various geneses enables to improve their diagnosis, treatment and prognosis, preventing its complications. One of such disease is Fournier's gangrene, which mortality rate is accounted for 31% to 80% depending on the area, localization of lesions and development of complications.

Fournier's gangrene (FG, Fournier's disease, spontaneous gangrene of the scrotum, subfascial phlegmon and gangrene of the genitalia, epifascial necrosis, gangrenous inflammation of the scrotum, fulminant gangrene of the scrotum) is a specific form of necrotizing fasciitis with progressive necrosis of the tissues of genitalia and perineum resulting from synergistic polymicrobial infection.

The etiology of the FG is unknown. The pathogen of the disease and the site of entry can be identified in 95-

97% of cases. If the cause of the disease is non-identifiable, then Fournier's gangrene is considered to be idiopathic.

There is a dearth of publication describing pathomorphological changes in FG, reporting about the findings of biopsy or postoperative material study. Early and late pathomorphological changes are determined according to the clinical course of the disease.

A lethal case of Fournier's gangrene with pathomorphologic verification has been reported. The 54-year-old patient L. taken to the Surgical Unit of Central Clinical Hospital with the admission diagnosis of Fournier's phlegmon, bed sore of the upper third of the femur, SIRS, intoxication. Based on the physical examination and results of the laboratory test a clinical diagnosis of Fournier's gangrene, fast-progressive form with the lesions of the scrotum and putrid lesions of soft tissue, intoxication, has been made. The patient underwent urgent surgery on life indications: necrectomy of scrotum tissues and penis, sanation and drainage of abscess, necrectomy, sanation and drainage of bed sore. Epi-cystostomy was performed with regard to the defect of the urethra. The bacteriological study of the postoperative material revealed *Escherichia coli* and hemolytic *Acinetobacter*. Despite the surgery and conservative treatment the overall state of the patient was critical and he died within 24 days.

Pathomorphological study of the autopsy material confirmed the clinical diagnosis: the underlying disease is phlegmon of the perineum, scrotum and penis. The underlying disease was complicated with marked parenchymal dystrophy of internal organs, pulmonary edema, brain edema, bed sores of the lumbosacral area, bacteremia. Consequently, intoxication was the direct cause of death.

Therefore, Fournier's gangrene remains a potential life-threatening disease that is accompanied with toxemia and bacteremia with a high mortality rate. A widespread form of FG with fulminant and fast progressive clinical course, significant lesions of the scrotum and penis, was revealed in the deceased. The close relationship of the fascial spaces of the scrotum, penis, medial surfaces of the femur contribute to the rapid spread of infection to the adjacent anatomical areas. The patient has been hospitalized in the full-scaled clinical stage of the FG, which corresponded to the advanced stage of pathomorphological manifestations, thus, with no difficulties in the diagnosis. However, apparently, combination of pathogens causing the disease and its antibiotic resistance played a key role in lethal outcome.

To sum it up, Fournier's gangrene is considered to be a disease with high level of lethality even at early detection of the disease. The prognosis for FG primarily depends on the prevalence of the process, etiology and terms of providing medical care. Noteworthy, pathognomonic macroscopic and microscopic manifestations are crucial in the early diagnosis of the disease, providing with prompt diagnosis and surgical care.

Keywords: Fournier's gangrene, pathological anatomy, case report.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2018 р.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ КРИТЕРІЇВ СТРОМИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАКОВИХ КЛІТИН

Яковцова І.І., Івахно І.В., Ткаченко П.В., Олійник А.Є.

Харківська медична академія післядипломного навчання, кафедра патологічної анатомії, м. Харків, Україна, ORCID ID: 0000-0002-5229-0068, e-mail: docspathomorph@gmail.com

Резюме. Серед клініко-морфологічних критеріїв прогнозування перебігу раку передміхурової залози (РПЗ) на сьогодні відсутні рекомендації міжнародними організаціями щодо використання імуногістохімічного методу. Мета роботи – удосконалити морфологічні критерії прогнозу РПЗ шляхом дослідження імуногістохімічних маркерів і значення стромального компоненту у формуванні агресивного фенотипу пухлини. Імуногістохімічне дослідження проводили на 40 випадках РПЗ з використанням моноклональних антитіл до TGF- β , Е-кадгерину, рецепторів андрогенів (РА), VEGF, віментину, CD34, CD4, CD8, CD3, CD20, CD68, гладком'язовий актин-альфа (ГМА- α). Показана роль неоангіогенезу, стромальної експресії віментину, макрофагальної інфільтрації, як можливих прогностичних маркерів РПЗ. Досліджена епітеліально-мезенхімальна трансформація (EMT) ракових клітин. Встановлено, що поява епітеліальної експресії віментину й зниження Е-кадгерину характерна для РПЗ із СГ 8–10 ($p < 0,05$ і $p < 0,03$ відповідно). Показана залученість CD68+ клітин у процеси неоваскуляризації, EMT та реалізації агресивного фенотипу РПЗ.

Ключові слова: рак передміхурової залози, строма, прогноз, епітеліально-мезенхімальна трансформація.

Вступ. РПЗ в Україні серед онкологічних захворювань чоловічого населення посідає друге місце й перше в осіб, старших ніж 75 років. Щорічне зростання показника захворюваності на РПЗ в Україні становить в середньому 14,5%, а п'ятирічна виживаність хворих – на рівні 32,5% [1].

Одним із основних завдань у терапії РПЗ є попередження рецидивування й прогресування захворювання. На сьогодні запропоновано і активно використовується безліч клінічних, морфологічних і молекулярних маркерів щодо діагностики та визначення прогнозу перебігу РПЗ. До них відносяться, насамперед, біохімічні рецидивування, стадія захворювання за системою TNM, сума за Глісоном (СГ), маркер проліферації Ki-67 та інші імуногістохімічні критерії [2,4, 5,10,11]. Проте РПЗ залишається без рекомендованого міжнародними організаціями використання молекулярно-біологічних критеріїв для прогнозу й вибору лікувальної тактики [10,11]. Однією з альтернатив в оцінюванні агресивності пухлини є дослідження реактивних змін у безпосередньо пов'язаній з раковими клітинами стромі.

Обґрунтування дослідження. Доведено роль строми в рості й прогресуванні пухлин різної локалізації та РПЗ зокрема [12]. Дослідження стромально-судинного компоненту пухлини дозволяє виявити початкові ознаки інвазивного росту, судинну інвазію, оцінити неоангіогенез та епітеліально-мезенхімальні взаємовідносини. Робити, присвячених дослідженню впливу строми на клінічну поведінку РПЗ і реалізацію тих чи інших генетичних програм ракового епітелію у науковій літературі відносно небагато, та вони часто носять суперечливі дані [3, 4, 7, 8, 13, 14]. Має науковий інтерес дослідження впливу строми на фенотип ракових клітин, виявлення механізмів, що призводять до більш агресивної біологіч-

ної поведінки. Становить також практичний інтерес визначення молекулярно-біологічних критеріїв, які дозволять отримати характеристику біологічної агресивності, інвазивного й метастатичного потенціалу РПЗ, створити основу для визначення індивідуального прогнозу перебігу захворювання і розробки адекватних схем терапії.

Мета роботи – удосконалити морфологічні критерії прогнозу РПЗ шляхом дослідження імуногістохімічних маркерів і значення стромального компоненту у формуванні агресивного фенотипу пухлини.

Робота є фрагментом НДР кафедри патологічної анатомії ХМАПО «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу» (№ державної реєстрації 0117U000594).

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження стали оперативно видалені передміхурові залози пацієнтів Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Імуногістохімічне дослідження проводили на 40 випадках РПЗ з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) до TGF- β , Е-кадгерину, рецепторів андрогенів (РА), VEGF, віментину, CD34, CD4, CD8, CD3, CD20, CD68, гладком'язовий актин-альфа (ГМА- α). МКАТ фірми ThermoScientific і DAKO (Данія), Ready-to-Use. Для оцінки ступеня вираженості імуногістохімічної мітки використовували напівкількісну шкалу: «+» – слабка, «++» – помірна, «+++» – виражена реакція. Підрахунок щільності мікросудин (ЩМС) здійснювався в ділянці найбільшого рівня васкуляризації (hot spot) в полі зору мікроскопа на зб. $\times 200$, що становить 0,56 мм².

Матеріал розподілено на групи з урахуванням показника суми за Глісоном (СГ) [6]: ≤ 6 , 7 (3+4), 7 (4+3), 8, 9-10 – по 8 випадків. Також сформовані групи дослідження за ознакою ризику рецидивування відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (2016 р.) [11]: I група – низького ризику (рівень ПСА крові до 10 нг / мл при стадії cT1-2a і СГ 2-6) – 4 випадки РПЗ; II група – проміжного ризику (рівень ПСА крові 10-20 нг/мл, або СГ 7, або cT2b) – 10 випадків РПЗ; III група – високого ризику (СГ 8-10, або ПСА більше 20, або cT2c) – 26 випадків РПЗ.

Взаємозв'язок між ознаками визначали за допомогою непараметричного критерію χ^2 -Пірсона. Методи непараметричної рангової статистики (критерій Спірмана та Манна-Уїтні) використовували при обробці даних імуногістохімічного дослідження. Відмінності вважали статистично достовірними при рівні надійності 0,05 й вище.

Результати дослідження та їх обговорення. Нормальна строма ПЗ складалася з гладком'язових клітин, що експресують гладком'язовий актин-альфа (ГМА- α), у її складі низький вміст фібробластів і сполучнотканинних волокон, що було видно при забарвленні Г+Е.

Таблиця 1

Рівень експресії імуногістохімічних маркерів РПЗ

Маркер, експресія	Сума за Глісоном					Достовірність
	≤6 n=8	7(3+4) n=8	7(4+3) n=8	8 n=8	9-10 n=8	
ГМА-α						
Відсутня-слабка	1	1	3	3	2	$\chi^2=8,6$, $p=0,7$
Помірна-виражена	7	7	5	5	6	
Віментин строми						
Відсутня-слабка	5	5	3	1	0	$\chi^2=22$, $p<0,05$
Помірна-виражена	3	3	5	7	8	
Віментин епітелію						
Відсутня-слабка	8	8	8	4	6	$\chi^2=21,5$, $p=0,05$
Помірна-виражена	0	0	0	4	2	
Е-кадгерин						
Відсутня-слабка	0	0	1	4	5	$\chi^2=26,1$, $p=0,03$
Помірна-виражена	8	8	6	4	3	
ЩМС	62,3±22	79,7±20	97,8±37 ¹	104,2±43 ¹	94,8 ±29,3 ¹	
ПМС	572±114	537±123 ⁴	505±150 ^{2,4}	356±109 ^{1,2,3}	495±42	
VEGF						
Відсутня-слабка	8	7	4	2	3	$\chi^2=13$, $p<0,01$
Помірна-виражена	0	1	4	6	7	
CD68+	13,3±1,5	15,7±1	19,1±1 ¹	20,5 ±1,8 ^{1,2}	24,2 ±1,6 ^{1,2,3}	

Примітка: вірогідність різниці ($p<0,05$) показника між групою РПЗ із відповідною СГ: ¹ РПЗ із СГ<6; ² РПЗ із СГ<7 (3+4); ³ РПЗ із СГ (4+3)

Строма РПЗ була або первинною, що складалася з гладеньком'язових клітин, або представлена реактивним фіброзом (десмоплазією) різного ступеня вираженості. Наявність забарвлення ГМА-α відзначено також у міофібробластах, що відрізняло їх від фібробластів, а, з огляду на появу цих клітин виключно в раковій стромі, визначено їх як пухлиноасоційовані фібробласти (ПАФ). Простежувалася тенденція до зниження рівня експресії ГМА-α зі зниженням диференціювання РПЗ, проте достовірно значущої залежності не виявлено (табл. 1).

Гладком'язові клітини строми ПЗ не мали реакції забарвлення на віментин. Наявні в реактивній раковій стромі фібробласти різного ступеня зрілості та ПАФ характеризувалися експресією віментину. Простежено залежність рівня експресії стромального віментину й СГ ($\chi^2=22$, $p<0,05$). Для РПЗ із СГ <6 і 7 (3+4) характерна слабка експресія віментину строною ($\chi^2=8$, $p<0,01$), для РПЗ із СГ 8 і 9 – виражена ($\chi^2=13,6$, $p<0,001$) (табл. 1). Виявлено також залежність між експресією віментину строною та приналежністю пацієнтів до груп ризику. Виразена експресія маркера асоціювалася з високим ризиком ($p<0,01$).

Для РПЗ на відміну від доброякісної патології та нормальної ПЗ в деяких випадках була характерна поява реакції епітелію на віментин, що характеризує ЕМТ ракових клітин. Простежено зміну рівня експресії віментину епітелієм залежно від диференціювання РПЗ ($\chi^2 = 21,5$, $p<0,05$) (табл. 1) і приналежності до груп ризику ($U = 24$, $p<0,05$). Підвищення експресії віментину відзначено найбільшою мірою в структурах, які визначаються згідно з градацією за СГ як нечіткі залози з погано сформованим просвітом, що належать до 4 градації та часто зустрічаються в РПЗ із СГ 7 (4+3), 8 і 9. Ракові клітини, які експресують віментин, не набували витягнутої форми й не були схожими на клітини мезенхіми, як це відбувається під час ЕМТ у раках деяких локалізацій (товста кишка, молочна залоза, щитоподібна залоза). Однак у РПЗ ЕМТ супроводжувалася поліморфізмом ракових клітин, порушенням будови ацинусів, більш

вираженими інвазивними властивостями, частковою втратою міжклітинних зв'язків.

Втрату міжклітинних контактів, здатність до клітинного відокремлення й метастазування пов'язують зі зниженням експресії Е-кадгерину [9]. У РПЗ експресія маркера була переважно вираженою, інтенсивною, в середньому у 67,0%±31,6 клітин, залежала від диференціювання пухлини. Втрата Е-кадгерину була наявна переважно в структурах пухлини солідної будови, із розсипним розташуванням ракових клітин, із відокремленням їх однієї від одної, що притаманне для 5 ступеня за градацією Глісона. Значне зниження ІМ спостерігалося в групі високого ризику (середнє значення 53,4%±30) порівняно як з групою слабого ризику ($U=11,5$, $p<0,01$), так і з групою проміжного ризику ($U=38$, $p<0,01$), що може визначити Е-кадгерин як додатковий прогностичний критерій перебігу захворювання.

Виявлено зворотню кореляційну залежність між Е-кадгерином і віментином ($r=0,3$, $p<0,05$), що вказує на спільність процесів втрати епітеліального фенотипу й появи мезенхімального фенотипу. Проте не спостерігалося єдності змін експресії Е-кадгерину й віментину згідно з диференціюванням РПЗ.

Підтверджена роль TGFβ у процесах ЕМТ через регуляцію маркерів епітеліального й мезенхімального фенотипу, що вказує на спільність молекулярно-біологічних проявів ЕМТ і на залученість в її процес TGFβ. Простежено залежність між експресією раковим епітелієм TGFβ і віментину ($r=0,32$, $p<0,05$) та між експресією TGFβ і Е-кадгерину ($r=0,31$, $p<0,05$). Проте не встановлена роль TGFβ у прогнозуванні перебігу захворювання, а саме не виявлено залежності також у результаті порівняння рівня експресії TGFβ з приналежністю РПЗ до груп ризику.

Інтерес дослідження прогностичного значення експресії РА обумовлений літературними даними про регуляторний вплив андрогенної стимуляції на ріст та розвиток нормального епітелію ПЗ та проліферативну активність клітин РПЗ, які реалізується через РА як епітелію, так і строми [7, 13]. Проте виявлено відсутність

зв'язку між експресією РА епітелієм та строми і СГ та приналежності РПЗ до груп ризику. У результаті зіставлення експресії стромального РА й цитокератину, РА й віментину, РА й Е-кадгерину, РА й TGFβ залежності не виявлено за жодним з маркерів ($r=0,12$, $p>0,05$, $r=0,18$, $p>0,05$, $r=0,2$, $p>0,05$, $r=0,25$, $p>0,05$ відповідно).

Невід'ємною частиною строми є судинний компонент. ЩМС, що визначалася із застосуванням маркера CD34, у РПЗ складала $80,1 \pm 41$ і коливалася в широких межах від 10 до 210. Простежено зворотний взаємозв'язок між ЩМС та їх площею ($p<0,05$), а низький показник площі судин, як і велика їх кількість є критеріями неоангіогенезу. Простежено залежність між ІМ VEGF строми й ЩМС ($r=0,9$, $p<0,001$) і площі судин ($r=-0,4$, $p<0,03$). Показники ангіогенезу є прогностичними критеріями РПЗ, що визначається зменшенням показника площі мікросудин і збільшенням показника ЩМС зі зростанням ризику рецидивування й СГ (табл. 1). Площа мікросудин у раках високого ризику менша, ніж у раках низького ризику ($p<0,0001$), ЩМС у раках високого ризику більша, ніж низького ($p<0,001$) і проміжного ризику ($p<0,05$).

Виявлено, що з досліджених клітин імунотітинного інфільтрату (CD68 +, CD20 +, CD3 +, CD4 +, CD8 +) лише макрофаги залучені у формування агресивного фенотипу РПЗ, що здійснюється через процеси неоваскуляризації, ЕМТ і асоціюється з пухлинною прогресією. Так абсолютне число макрофагів в зонах найбільшої імунотітинної інфільтрації зростало в РПЗ із СГ 9-10 ($p<0,05$) (табл. 1), було більшим у групі високого ризику ($p<0,05$). У ділянках РПЗ поблизу імунотітинної інфільтрації периферії пухлини число CD68+ клітин асоціювалося із підвищенням ЩМС ($p<0,05$), експресією VEGF ($p<0,05$), TGF-β ($p<0,05$), появою віментину ($p<0,05$), зниженням Е-кадгерину ($p<0,05$), тенденцією до збереження і підвищення експресії РА ($p>0,05$) в макрофагах. Однак слід зазначити, що в результаті зіставлення абсолютного числа макрофагів у ділянках найбільшої імунотітинної інфільтрації з ІМ маркерів у цілому в усій пухлині залежності не виявлено.

Таким чином, показана ключова роль строми в прогресії РПЗ, формуванні агресивної біологічної поведінки пухлини з її участю в процесах зниження диференціювання й клональної селекції ракових клітин, які обумовлюють гетерогенність раку й виникнення вогнищевої ЕМТ.

Залишається актуальною проблема дослідження значення мікрооточення РПЖ, а саме імунних клітинних реакцій, неоангіогенезу, сполучнотканинного компоненту на молекулярно-біологічному рівні, що надасть можливість більш точного прогнозу РПЖ у виборі адекватної лікувальної тактики.

Висновки. 1. Зі зниженням диференціювання і посиленням агресивної клінічної поведінки РПЗ строма характеризувалася підвищенням експресії віментину (за рахунок збільшення числа пухлиноасоційованих міофібробластів), зростанням неоангіогенезу й інфільтрації CD68+ макрофагами.

2. ЕМТ у вигляді появи епітеліальної експресії віментину й зниження Е-кадгерину характерна для РПЗ із СГ 8–10 ($p<0,05$ і $p<0,03$ відповідно). Виявлено зворотну кореляційну залежність між експресією віментину й Е-кадгерину ($p<0,05$); взаємозв'язок TGFβ з віментином ($p<0,05$) й Е-кадгеріном ($p<0,05$), що вказує на спільність молекулярно-біологічних проявів ЕМТ і на залученість в її процес фактора росту TGFβ.

3. Виявлений взаємозв'язок числа CD68+ макрофагів із ЩМС ($p<0,05$), експресією VEGF ($p<0,05$), TGFβ ($p<0,05$), появою епітеліальної експресії віментину ($p<0,05$), зменшенням Е-кадгерину ($p<0,05$) вказує на

залученість CD68+ клітин у процеси неоваскуляризації та ЕМТ і реалізації агресивного фенотипу РПЗ.

References:

1. Fedorenko Z. P. Rak v Ukraini, 2006–2016 [Tekst] / Z.P.Fedorenko, L.O.Hulak, YE.L.Horokh [ta in.] // Byul. Natsional'noho kantser-reestru Ukrainy. – 2006-2017. – T. 6-19. <http://www.ncru.inf.ua/>
2. Berney D. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study / D.M. Berney, A. Gopalan, S. Kudahetti [et al.] // British Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 100. – P. 888–893.
3. Bills Athanase. Adenocarcinoma on needle prostatic biopsies: Does reactive stroma predicts biochemical recurrence in patients following radical prostatectomy? // A.Billis, L. Meirelles, L. Freitas [et al.] // Int. Braz. J. Urol. - 2013. - Vol.39, № 3. - P. 40-56.
4. Esfahani M. Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis // M. Esfahani, N. Ataei, M. Panjehpour. // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. - 2015. Vol. 16 (7). - P. 2601-11.
5. Fisher G. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort / G. Fisher, Z. H. Yang, S. Kudahetti [et al.] // British Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 108. – P. 271–277.
6. Gordetsky J. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System / J. Gordetsky, J. Epstein // Am. J. Surg. Pathol. – 2016. – Vol. 40(2). – P. 244-52.
7. Izumi K. Androgen receptor and immune inflammation in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer / K. Izumi, Lei Li, C. Chang // Clin. Investig. (Lond.). – 2014. – Vol. 4(10). – P. 935–949.
8. Jinlu Dai. Immune mediators in the tumor microenvironment of prostate cancer / D. Jinlu, Yi Lu, Hernan Roca [et al.] // Chin. J. Cancer. - 2017. - 36:29. - 8 p.
9. Khan M.I. Role of Epithelial Mesenchymal Transition in Prostate Tumorigenesis / M. I. Khan, A. Hamid, V. M. Adhami [et al.] // Curr. Pharm Des. – 2015. – Vol. 21(10). – P. 1240–1248.
10. Mohler J. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer / J. Mohler, R. Bahnson, B. Boston [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2010. – Vol. 8. – P. 162–200.
11. Mottet N. EAU–ESTRO–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent / N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // Eur. Urol. – 2017. – Vol. 71 (4). – P. 618-629.
12. Tarin D. Role of the host stroma in cancer and its therapeutic significance / D. Tarin. // Cancer and Metastasis Reviews. - 2013. - Vol. 32., Issue 3-4. - P. 553 – 566.
13. Wikstrom P. Low stroma androgen receptor level in normal and tumor prostate tissue is related to poor outcome in prostate cancer patients. P. Wikstrom, J. Marusic, P. Stattin, A. Bergh. – Prostate. – 2009. – Vol. 69. – P. 799–809.
14. Wu Jian-Ping. Intensity of stromal changes is associated with tumor relapse in clinically advanced prostate cancer after castration therapy / Jian-ping Wu, Wen-Bin Huang, Hui Zhoe [et al.] // Asian J Androl. – 2014. – Vol. 16(5). – P. 710–714.

УДК 616.65-006.66-091.8

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СТОМЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА МОЛЕКУ-

ЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Яковцова И.И., Ивахно И.В., Ткаченко П.,
Олейник А.Е.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии, м. Харьков, Украина, ORCID ID: 0000-0002-5229-0068, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Резюме. Среди клинико-морфологических критериев прогнозирования течения рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время отсутствуют рекомендации международными организациями по использованию иммуногистохимического метода. Цель работы – усовершенствовать морфологические критерии прогноза РПЖ путем исследования иммуногистохимических маркеров и значения стромального компонента в формировании агрессивного фенотипа опухоли. Иммуногистохимическое исследование проводили на 40 случаях РПЖ с использованием моноклональных антител к TGF- β , E-кадгерину, рецепторам андрогенов (РА), VEGF, виментина, CD34, CD4, CD8, CD3, CD20, CD68, гладкомышечных актин-альфа (ГМА - α). Показана роль неоангиогенеза, стромальной экспрессии виментина, макрофагальной инфильтрации, как возможных прогностических маркеров РПЖ. Исследована эпителиально-мезенхимальная трансформация (EMT) раковых клеток. Установлено, что появление эпителиальной экспрессии виментина и снижение E-кадгерина характерно для рака предстательной железы с СГ 8-10 ($p < 0,05$ и $p < 0,03$ соответственно). Показана вовлеченность CD68+ клеток в процессы неоваскуляризации, EMT и реализации агрессивного фенотипа РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, строма, прогноз, эпителиально-мезенхимальная трансформация.

UDC 616.65-006.66-091.8

PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNO-HISTOCHEMICAL MARKERS IN STROMA FOR PROSTATE CANCER AND THEIR INFLUENCE ON MOLECULAR AND BIOLOGICAL FEATURES OF CANCER CELLS

I.I. Yakovtsova, I.V. Ivakhno, P.V. Tkachenko,
A.Ye. Oleinik

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Pathological Anatomy, Kharkiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-5229-0068, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Abstract. Prostate cancer (PC) in Ukraine is the second leading malignancy and the most common cancer among men aged 75. In 2006-2016, the morbidity rate of prostate cancer is expected to increase by an average of 14,5% per year.

One of the main task in treatment of PC is to prevent the recurrence and disease progression. It requires searching for the prognostic features of the cancer. But PC still

remains without International Organization recommendations of molecular biological markers for prognosis and treatment choice. One of the alternation property in estimation of the tumor behavior is the study of reactive changes which is linked to stroma's cells.

The aim of the current study is to improve morphological criteria of prognosis PC by studying the immunohistochemical markers and significance of the stromal component in the molded aggressive phenotype of tumor.

The basis of morphological and molecular studies have made histological specimens of 40 patients with surgery for PC. Immunohistochemistry using the following monoclonal antibodies TGF- β , E-cadherin, androgen receptor (PA), VEGF, vimentin, CD34, CD4, CD8, CD3, CD20, CD68, smooth muscle actin (α -SMA). PC were distributed into five groups according to Gleason Score (2016) ≤ 6 , 7 (3+4), 7 (4+3), 8, 9-10, and into three groups on the basis of the risk of recurrence (according to recommendations of the European Association of Urologists, 2016).

With decrease of differentiation and increase of aggressive clinical behavior of the PC, the stroma was characterized by increase expression of the vimentin (mostly caste by high number of tumor-associated myofibroblasts), increase neoangiogenesis and infiltration of CD68+ macrophages.

The epithelial-mesenchymal transition (EMT) of the cancer cells was investigated. Determined that the appearance of epithelial expression of vimentin and reduction of E-cadherin are characteristics for PC with GS 8-10 ($p < 0,05$ and $p < 0,03$ respectively). The following data are revealed: inverse correlation between expression of vimentin and E-cadherin ($p < 0,05$), interrelation between TGF β and vimentin, and E-cadherin, which indicates the unity of the molecular biological manifestations of EMT and the involvement of the TGF β in its process.

We also demonstrated that from all immunocompetent cells (CD68+, CD20+, CD3+, CD4+, CD8+) only macrophages are involved in the formation of aggressive phenotype of PC and it is carried out by the neovascularization, EMT, and associated with tumor progression. Thus higher absolute numbers of CD68+ macrophages in the areas of the greatest infiltration were associated with GS 9-10 ($p < 0,05$) and with group of high risk ($p < 0,05$). In the sites near immunocompetent cells infiltration in the periphery of PC the absolute numbers of CD68+ associated with rise of microvascular density ($p < 0,05$), expression of VEGF ($p < 0,05$), TGF- β ($p < 0,05$), appearance of vimentin ($p < 0,05$), reduction of E-cadherin ($p < 0,05$), tendency for preservation and rise of expression of androgen receptor ($p < 0,05$) in macrophages. However, it should be noted that because of comparison absolute numbers of CD68+ in the sites of the high immunocompetent cells infiltration and expression of the markers in all tumor no association was found.

In this way, a key role of PC stroma in the tumor progression and in formation of its aggressive biological behavior is shown, the participant of stroma in the processes of differentiation decrease and clonal selection of cancer cells, which determine the heterogeneity of cancer and appearance of the focal EMT.

Keywords: prostate cancer, stroma, prognosis, epithelial-mesenchymal transformation.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2018 р.

Медицина реабілітація:

УДК 615.825:616.728.3

МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Андрійчук О.Я.

Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, кафедра здоров'я людини та фізичної терапії, м. Луцьк, Україна, ORCID ID: 0000-0003-4415-4696, e-mail: andrijchuk.olga@eenu.edu.ua

Резюме. Виникнення дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату зумовлені незворотними змінами, які мають хронічний, прогресуючий перебіг, сприяють зниженню працездатності та якості життя хворих. З кожним роком кількість таких осіб збільшується, причому основна маса – особи працездатного віку. Така ситуація вимагає уваги науковців до розробки дієвих механізмів впливу. Саме фізична терапія направлена на відновлення (максимальну компенсацію) функціональних порушень, призупинення патологічного процесу та подовження періоду ремісії. Планування та організація програми фізичної терапії повинна базуватись на дидактичних принципах всебічного навчання пацієнтів, постійній психологічній підтримці хворих та їх рідних. Тільки усвідомлення пацієнтом особливостей своєї недуги, сприйняття ситуації, що склалась у зв'язку з хворобою та наявності можливих шляхів її розв'язання, допоможе досягнути позитивних результатів лікування та реабілітації. Комплекс фізичних вправ, як базова складова фізичної активності хворих, формується з дотриманням правил та методичних прийомів щодо дозування фізичного навантаження за принципом індивідуального підходу та використання засобів оптимізації процесу фізичної терапії.

Ключові слова: фізична терапія, дегенеративно-дистрофічні процеси.

Вступ. Дегенеративно-дистрофічні захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) протягом багатьох років були і залишаються нагальною проблемою, яка спричиняє значні економічні витрати для кожного окремого пацієнта та країни загалом, а також знижує якість життя хворих (А. І. Альошина, 2017). Саме дегенеративно-дистрофічні захворювання є найбільш частими причинами тимчасової непрацездатності та інвалідності серед осіб працездатного віку (С. М. Афанасьєв, 2018) [2]. В основі захворювання лежить первинне руйнування гіалінового хряща суглобових поверхонь, що призводить до погіршення функції суглобів. Пусковими факторами виникнення та розвитку дистрофічного процесу можуть бути різні агенти: травма, інфекція, професійні особливості тощо. Прогресування дегенеративного процесу веде до стійкої втрати функції суглоба (В. М. Чорний, О. П. Москальов, В. В. Малишев, В. Ю. Юрків, 2014) [7]. У зв'язку з вищенаведеним актуальним питанням постає розробка методів відновного лікування хворих, у яких діагностовано дегенеративно-дистрофічні процеси з метою подовження періоду ремісії та призупинення патологічного процесу.

Обґрунтування дослідження. Понад століття тому Джон Спендер (John Kent Spender (1829–1916)) писав: «Мало що може викликати таку сонливість і відчай, як конференція, присвячена проблемі обговорення остеоартриту. Область настільки безплідна? Результат – мінімальний...» [5]. У даний час зусилля науковців направлені на вивчення патогенетичних механізмів дегенеративно-дистрофічних змін у тканинах суглобів (О. В. Синяченко, М. В. Ермолаєва, І. А. Гейко, Г. С. Такташов, Т. С. Ютовець, 2016), особливостей обміну речовин

при артрозах (Л. О. Волошина, 2016), причин розвитку клінічних та діагностичних проявів дегенеративно-дистрофічних змін (С. С. Страфун, С. В. Тимошенко, 2016; Б. А. Пустовойт, Е. Б. Пустовойт, В. І. Купин, О. А. Збукар, 2015), можливості корекцій за допомогою мінеральної води системних порушень, викликаних артрозами (Б. А. Насибуллин, К. В. Павленко, О. Я. Олешко, Е. І. Платонова, С. Г. Гуца, 2016); особливостей хірургічного лікування (А. І. Канзюба, В. Г. Климовицький, М. А. Канзюба, 2015) та медикаментозного супроводу (В. В. Михайленко, І. В. Герасимова, Л. І. Вишневіська, 2015; Д. С. Носівець, 2013) [4]. Незважаючи на різновекторність досліджуваних напрямків щодо розкриття дегенеративно-дистрофічних процесів, залишається багато відкритих питань. Так, на нашу думку, важливою проблемою у боротьбі з прогресуванням дегенеративно-дистрофічних процесів та відновлення працездатності хворих є комплексність застосування на всіх етапах лікування та реабілітації доступних та дієвих засобів фізичної терапії.

Мета дослідження. Обґрунтувати методичні основи фізичної терапії хворих на дегенеративно-дистрофічні захворювання опорно-рухового апарату.

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленого завдання були використані методи дослідження теоретичного рівня, а саме: аналіз, узагальнення та систематизація даних науково-методичного та фахової літератури. Дослідження документальних матеріалів здійснювалося для з'ясування фактичних передумов постановки проблеми, складання й тлумачення отриманого матеріалу.

Результати дослідження. Згідно з рекомендаціями OARSI, 2014 [9] найбільше значення в лікуванні, реабілітації й попередженні прогресування дегенеративно-дистрофічних процесів в суглобах мають підвищення рівня обізнаності та поінформованості пацієнтів про потенційні фактори ризику розвитку патологічних змін, про механізми розвитку й принципи профілактики, лікування, реабілітацію [1].

Таким чином, однією з успішних методичних основ побудови програми фізичної терапії хворих на дегенеративно-дистрофічні процеси є організація *освітньо-психологічної підтримки*, яка передбачає безпосередні індивідуальні та малогрупові бесіди, роз'яснювальні консультації, вивчення друкованої продукції, технічне навчання. Роботу рекомендовано проводити як із хворими, так і з їхніми родичами. До переліку тем, які бажано включити до розгляду, належать питання правильного харчування та питтєвого режиму. Мета підбору продуктів – не лише збалансування добового раціону, який би сприяв зменшенню маси тіла, а й використання «корисних» для суглобів речовин. Доведено, що при одночасному застосуванні фізичних вправ із дієтотерапією можна досягнути набагато кращих результатів, ніж поодиночі [8]. Враховуючи прихильність пацієнтів до української народної медицини, є виправданим використовувати її рекомендації при дегенеративно-дистрофічних процесах.

Психологічна допомога, як важлива складова частина фізичної терапії, потрібна всім категоріям пацієнтів як із психічними, так і із соматичними захворюваннями, у яких наявні невротичні, психосоматичні розлади, характерологічні й особистісні відхилення. Проведення психологічної підтримки направлене на підвищення соціально-психологічної компетентності пацієнтів та їх родичів, мета якої досягнути лікувального, реабілітаційного й профілактичного ефекту.

Оцінюючи стан здоров'я хворого, потрібно враховувати комплекс з об'єктивного та суб'єктивно-психологічного складників хвороби. Щодо об'єктивного, то існує низка загальноприйнятих методик й інструментальних методів дослідження. Суб'єктивний психологічний складник хвороби – це її внутрішня картина, яку може уявити хворий, враховуючи власні знання та відчуття, пов'язані зі своєю недугою. Побудова внутрішньої картини захворювання істотно залежить від загального культурного рівня хворого і його індивідуальних якостей.

Під час проведення психотерапевтичних сеансів, індивідуальних або групових, велику увагу бажано надавати необхідності збалансування харчування, нормалізації маси тіла, необхідності дослідження гормональної функції, відмові під паління, важливості систематичного заняття фізичними вправами, самомасажем, періодичному консультуванню з лікарем та фізичним терапевтом.

Навчання хворих основних методів самоконтролю, розуміння ситуації, яка склалась у зв'язку з хворобою, значно підвищує ефективність фізичної терапії, покращує якість життя, побутову й виробничу адаптацію. Під час навчання пацієнтів важливим є дотримання основних принципів: науковості (будь-яка інформація, яку подає лікар, фізичний терапевт, середній медичний персонал повинна бути як науково обґрунтованою, так і зрозумілою для хворого та його оточення); систематичності та послідовності; доступності; принцип зв'язку навчання із життям (навчати тих елементів, прийомів, вправ, які хворий легко самостійно може виконувати в домашніх умовах); принцип усвідомлення й активної участі в навчанні; наочності; міцності засвоєння знань, умінь і навичок; принцип індивідуального навчання. На сьогодні поширення набули методи інформаційної підтримки, а саме: інформація в Інтернеті, по радіо й телебаченню, телефони підтримки й консультації [10], друкована інформація в різному вигляді та різного рівня науковості (від популярних видань – до фахових).

Зрозуміло, що науково організоване та сплановане навчання (групове або індивідуальне) буде успішним у тому чи іншому обсязі, проте ефективність буде залежати як від внутрішніх, так і від зовнішніх факторів. Внутрішні фактори безпосередньо пов'язані з пацієнтом як особистістю, а зовнішні, як і будь-яке навчання, підлягають загальним закономірностям педагогіки. А саме: цілей навчання, що залежать від рівня розвитку й можливостей фізичної терапії на сучасному етапі розвитку суспільства; мотивів навчання, які залежать від внутрішніх стимулів хворого та зовнішніх спонукань (затребуваний у сім'ї, роботі, суспільстві); змісту навчання, які прямо пропорційні індивідуальним характеристикам хворого; методів навчання, що обумовлені професійною підготовкою фізичних терапевтів та матеріально-технічним забезпеченням лікувально-профілактичної установи, відділення; управління навчанням, що залежать від взаємозв'язку лікар–пацієнт–фізичний терапевт; результатів навчання, які є інтегральним показником усіх попередніх закономірностей та проявляються в результатах наявних і віддалених.

Ще П. Ф. Лесгафт звертав увагу на особливості навчання фізичного виховання, створив методи «слова» та «показу». Він вимагав, щоб кожна вправа була попередньо чітко і лаконічно пояснена. Людина повинна виконувати її свідомо, а не механічно. Він також наголошував на необхідності правильного підбору вправ

залежно від вікових, статевих та індивідуальних особливостей людини [6, с. 21-23].

Згідно з сучасними дидактичними рекомендаціями, потрібно дотримуватися *загальновизнаних принципів при навчанні хворих фізичним вправам*: свідомість і активна участь хворого (повне усвідомлення мети занять і завдань тренування), соціальна спрямованість (ефективне повернення хворого до повсякденного життя й трудового процесу), усебічність (заняття, направлені на тренування всебічно-гармонійного розвитку особистості), наочність (виконання вправ постійно супроводжувалося поясненнями, за необхідності, проводиться демонстрація виконання руху), доступність, індивідуальний підхід, систематичність (важливість повторних проведення комплексу вправ для закріплення рухових навичок і підтримання досягнутого рівня функціональних можливостей), безперервність протягом усіх етапів реабілітації, поступовість (поетапно, поступово збільшення кількості вправ, збільшення обсягу й інтенсивності фізичного навантаження), повторність (виконання необхідної кількості повторень кожного руху, вправи із почерговою зміною з елементами відпочинку), комплексне застосування всіх доступних і необхідних засобів фізичної терапії, моніторинг за станом здоров'я хворих під час та після застосування засобів фізичної терапії, використання методів контролю адекватності навантажень й ефективності реабілітації.

Виділять основні *принципи формування програми лікувальної фізичної культури* при дегенеративно-дистрофічних процесах в суглобах:

1. Використання різноманітних фізичних вправ (до комплексу фізичних вправ повинні входити загальнорозвивальні та спеціальні вправи).
2. Усі вправи слід чергувати із вправами на розслаблення, заняття не повинно стомлювати хворого, а має викликати приплив сил, бадьорості, покращення настрою.
3. Інтенсивність фізичних навантажень повинна наростати поступово - це лежить в основі підвищення вимог до хворого та розвитку загальної тренуваності організму й відновлення рухової активності. Під загальною тренуваністю розуміємо комплекс, який включає рівень здоров'я, функціональний стан і функціональні можливості, фізичну й волюву підготовленість людини.
4. Темп виконання вправ; дозування потрібно підбирати індивідуально, ураховуючи супутню патологію, вік, стать, психологічну налаштованість пацієнта, ефективність (наявність) попередніх курсів реабілітації і, звичайно, стадію захворювання, період та етап реабілітації.
5. Набір фізичних вправ повинен бути доступним для використання в домашніх умовах.
6. Здійснювати оптимальну кількість повторень кожної вправи.
7. Не допускати посилення больових відчуттів під час виконання фізичних вправ.
8. Проводити регулярні та систематичні заняття фізичними вправами.

Усі принципи є основоположними, взаємозалежними й взаємообумовленими.

При добір дозування фізичного навантаження слід керуватися *методичними прийомами*: вибір найбільш вигідного вихідного положення; залучення необхідних м'язових груп у виконанні вправи; чергування м'язових груп; різний ступінь складності вправ; вибір кількості та характеру виконання вправ; вибір оптимальної амплітуди рухів; зміна темпу виконання вправ і кількості повторень кожного руху; ступінь м'язового напруження; обов'язкове включення вправ для розслаблення, пауз для відпочинку; створення позитивної атмосфери під час занять. Крім того, у процесі навчання виконання фізичних вправ важливим є дотримання правил: від простішого до складнішого; від легшого до складнішого; від відомого до невідомого.

Розрізняють декілька методів дозування фізичного навантаження хворим на дегенеративно-дистрофічні процеси: за вихідним положенням; за підбором комплексу

су вправ; за обсягом (кількістю повторень, тривалістю виконання вправ, ваговим навантаженням); за інтенсивністю (швидкістю виконання вправ, ритмом, інтервалом відпочинку між повтореннями вправ); за суб'єктивними відчуттями; за відносною потужністю.

Вихідне початкове положення тіла є важливим елементом під час виконання фізичних вправ. Так, наприклад, при дегенеративно-дистрофічних ураженнях колінних суглобів основним завданням є виключення осового навантаження на уражений суглоб. Тому рекомендується більшість вправ виконувати в положенні сидячи чи лежати, стоячи з опорою.

Ритм рухів при виконанні фізичних вправ повинен бути правильно підбраний, адже тільки в такому випадку можна відтермінувати настання стомлення й зменшення навантаження на нервову систему за рахунок вироблення автоматизму. Як правило, на стаціонарному етапі фізичної терапії застосовують повільний і середній темпи, а на амбулаторному та санаторному – як повільний, середній, так і швидкий.

Величину фізичного навантаження під час виконання фізичних вправ можна регулювати зміною амплітуди рухів, ступенем зусиль хворого й ступенем складності вправ. Наприклад, при гонартрозі амплітуда рухів у коліні повинна бути такою, щоб хворий не відчував болю, тобто до болювого порога, зі зменшенням болю амплітуда збільшується. Рекомендовано поступово збільшувати навантаження при виконанні вправ залежно від міри оволодіння ними й зростання функціональних можливостей організму.

Щільність фізичного навантаження також має велике значення. Вона визначається відношенням тривалості фактичного часу, затраченого на виконання вправ, до тривалості всього заняття. На заняттях у стаціонарних умовах щільність навантаження становить 50–60 %, у санаторно-курортних умовах – 75 % і більше. Включення дихальних вправ, вправ на розслаблення м'язів, вправ, у яких задіяні різні групи м'язів, має за мету підтримку високої щільності заняття, зниження стомлюваності.

Під час виконання фізичних вправ виконується м'язова робота, яка викликає зміни в діяльності всіх систем організму. Фізіологічні зміни в центральній нервовій системі проявляються формуванням у головному мозку моделі кінцевого результату фізичної терапії та програми майбутньої поведінки.

До педагогічних засобів оптимізації процесу фізичної терапії належать: обов'язковий первинний лікарський контроль перед заняттями фізичними вправами; об'єднання в групи хворих однакової підготовленості, одного віку, статі; повноцінне матеріально-технічне забезпечення занять, естетичне оформлення приміщення; створення позитивного емоційного фону на заняттях; повноцінне страхування і самострахування під час виконання фізичних вправ; організація раціонального режиму харчування і рекреації.

Обговорення результатів. Дегенеративно-дистрофічні зміни опорно-рухового апарату належать до хронічних прогресуючих процесів. Наукові доробки фахівців різних галузей медицини направлені на вивчення етіопатогенезу, діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних механізмів вирішення проблем, які виникають у хворих. При організації процесу фізичної терапії тематичних хворих, окрім загальноприйнятих засобів, рекомендовано звертати увагу на проведення освітньо-психологічної підтримки (при необхідності психологічної консультації), навчання хворих та їх найближчого оточення. При цьому необхідно дотримуватись загальноприйнятих дидактичних принципів навчання, науково-обґрунтованих принципів та методичних прийомів дозування фізичного навантаження. Тільки синергізм всіх доступних засобів фізичної терапії допоможе досягнути бажаного ефекту у лікуванні та фізичній терапії хворих на дегенеративно-дистрофічні процеси.

Перспективними планами у вирішенні піднятого питання є розробка концепції фізичної терапії тематичних хворих.

Висновки. Боротьба з дегенеративно-дистрофічними процесами опорно-рухового апарату – комплексне питання, одним з базових складових якого є фізична терапія. До основних завдань фізичного терапевта віднесено психолого-педагогічну співпрацю з хворими та їх родичами, адже реабілітація в медицині – це система не лише соціально-економічних і медичних заходів, які направлені на відновлення (компенсацію) порушень функцій організму й повернення хворих та осіб з інвалідністю до суспільно корисної праці, а й педагогічні заходи, направлені на підтримку, роз'яснення та навчання.

References:

1. Andriychuk O. YA. Fizychna rehabilitatsiya khvorykh na honartroz: monohrafiya / Ol'ha Yaroslavivna Andriychuk . – Luts'k: Volyn. nats. un-t im. Lesi Ukrainky, 2012. – 344 s.
2. Afanas'yev S. M. Teoretyko-metodychni osnovy fizychnoyi rehabilitatsiyi osib z funktsional'nymy porushennyamy i deheneryativno-dystrofichnymy zakhvoryuvannyamy oporno-rukhovoho aparatu. – Kvalifikatsiyna naukova pratsya. – Kyiv. - 2018. – 505 s.
3. Holod N. R. Metod otsinky rukhovoyi diyezdatnosti / N. R. Holod // Art of medicine. – 2017. - № 4. – S. 60-68
4. Nosivets' D. S. Farmakolohiya khondroprotektoriv / D. S. Nosivets' // Visnyk problem biolohiyi i medytsyny – 2013 – Vyp. 4, Tom 1 (104). – S. 57-63
5. Povoroznyuk V. V. Hlyukozamin i khondroytin u likuvannya osteoartruzu: dani literatury ta rezul'taty vlasnykh doslidzhen' / V. V. Povoroznyuk // Problemy osteolohiyi. – 2006. – № 1. – S. 3–8.
6. Khudoliy O. M. Zahal'ni osnovy teorii i metodyky fizychnoho vykhovannya : navch. posib. – 2-e vyd., vypr. / O.M. Khudoliy. – KH. : OVS, 2008. – 406 s
7. Chornyy V. M. Likuval'no-diahnostychna taktyka pry poshkodzhennyakh suhlobovoho khryashcha u khvorykh iz deformuyuchym artrozom kolynnoho suhlobo / V. M. Chornyy, O. P. Moskal'kov, V. V. Malyshev, V. YU. Yurkiv // Travma. - 2014. - 15, № 2. - S. 114-116.
8. Messier S. P. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: The arthritis, diet, and activity promotion trial / S. P. Messier, R. F. Loeser, G. D. Miller // Arthritis & Rheumatism . – 2004. – № 50. – P. 1501–1510.
9. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 22: 363–388.
10. Vivienne Wu S. Effects of an osteoarthritis self-management programme / S.-F. Vivienne Wu, M.-J. Kao, M.-P. Wu // Journal of Advanced Nursing. – 2011. – № 67. – P. 1491–1501.

УДК 615.825:616.728.3

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НА ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Андрійчук О.Я.

Восточноевропейский национальный университет имени Леси Украинки, кафедра здоровья человека и физической терапии, г. Луцк, Украина,
ORCID ID: 0000-0003-4415-4696,
e-mail: andrijchuk.olga@eenu.edu.ua

Резюме. Возникновение дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата обусловлены необратимыми изменениями, которые имеют хроническое, прогрессирующее течение, способствуют снижению работоспособности и качества жизни больных. С каждым годом количество таких лиц увеличивается, причем основная масса – лица трудоспособного возраста. Такая ситуация требует внимания ученых к разработке действенных механизмов влияния. Именно физическая терапия направлена на восстановление (максимальную компенсацию) функциональных нарушений, приостановления патологического процесса и удлинение периода ремиссии. Планирование и организация программы физической терапии должна базироваться на дидактических принципах всестороннего обучения пациентов, постоянной психологической поддержке больных и их родных. Только осознание пациентом особенностей своего недуга, восприятие ситуации, сложившейся в связи с болезнью и наличие возможных путей ее решения, поможет достичь положительных результатов лечения и реабилитации. Комплекс физических упражнений, как базовая составляющая физической активности больных, формируется с соблюдением правил и методических приемов по дозировке физической нагрузки по принципу индивидуального подхода и использованием средств оптимизации процесса физической терапии.

Ключевые слова: физическая терапия, дегенеративно-дистрофические процессы.

UDC 615.825:616.728.3

METHODOLOGICAL BASES OF PHYSICAL THERAPY OF PATIENTS WITH DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF MUSCULOSKELETAL APPARATUS

O.Ya. Andriichuk

Lesya Ukrainka Eastern European National University, Department of Human Health and Physical Therapy, Lutsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-4415-4696, e-mail: andrijchuk.olga@eenu.edu.ua

Abstract. The emergence of degenerative-dystrophic diseases of the musculoskeletal system caused by irreversible changes that have a chronic, progressive course, contribute to the reduction of working capacity and a quality of life of patients. Every year the number of such people increases and the majority of them are people of working age. Such a situation requires the attention of scientists to develop

effective mechanisms of influence. Physical therapy is aimed at the restoration (maximum compensation) of functional disorders, the pausing of the pathological process and the extension of the remission period. The planning and organization of the program of physical therapy should be based on the didactic principles of comprehensive training of patients, the constant psychological support of patients and their relatives. Only the awareness of the patient of the peculiarities of his illness, the perception of the situation that has developed in connection with the illness and the possible ways of its solution, will help to achieve positive results of treatment and rehabilitation. The complex of physical exercises, as the basic component of physical activity of patients, is formed in compliance with the rules and methodical methods for the dosage of physical activity on the principle of an individual approach and the use of means for optimizing the process of physical therapy.

Degenerative-dystrophic changes in the musculoskeletal system are among the chronic progressive processes. Scientific developments of specialists of various branches of medicine are aimed at studying etiopathogenesis, diagnostic, treatment and prophylactic and rehabilitation mechanisms for solving problems that arise in patients. When organizing the process of physical therapy of thematic patients, in addition to the generally accepted means, it is recommended to pay attention to the educational and psychological support (if necessary, psychological counseling), the training of patients and their immediate environment. In this case, it is necessary to adhere to the generally accepted didactic principles of teaching, scientifically based principles and methodical methods of dosage of physical activity. Only the synergy of all available means of physical therapy will help to achieve the desired effect in the treatment and physical therapy of patients with degenerative-dystrophic processes. Perspective plans for solving the raised issue is the development of the concept of physical therapy for thematic patients.

Coping with degenerative-dystrophic processes of the musculoskeletal system is a complex issue, one of the basic components of which is physical therapy. The main tasks of the physical therapist include psychological and pedagogical cooperation with the sick and their relatives. Rehabilitation in medicine is a system of not only socio-economic and medical measures aimed at restoring (compensating) violations of the functions of the organism and returning patients and people with disabilities to socially useful work, but also pedagogical measures aimed at supporting, clarifying and teaching.

Keywords: physical therapy, degenerative-dystrophic processes.

Стаття надійшла до редакції 19.07.2018 р

КОРЕКЦІЯ ТЮТЮНОВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ З ПРИВОДУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ НИЖНІХ КІНЦІВОК У РАМКАХ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ПРОГРАМИ

Голод Н.Р.

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, кафедра фізичної реабілітації, Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фізичної реабілітації, ерготерапії та фізичного виховання, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-0996-6920, e-mail: natasha_777@i.ua

Резюме. Мета дослідження: розробка тактики корекції тютюнової залежності у пацієнтів після оперативних втручань з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок у рамках реабілітаційної програми.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 59 медичних карт хворих після оперативних втручань при облітеруючому атеросклерозі нижніх кінцівок. Критерій виключення – хворі з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок з цукровим діабетом. Аналіз та синтез наукових джерел, аналіз медичних карт. Дослідження проводилось на базі Івано-Франківської центральної міської лікарні № 1, у хірургічному відділенні.

Результати дослідження. Розробляючи програму реабілітації для пацієнтів після оперативних втручань з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок, усі працівники задіяні у цьому процесі повинні повною мірою усвідомлювати своє значення у боротьбі з палінням; їх зусилля мають бути спрямовані на усунення 3 основних перешкод у відмові від паління: недостатня інформованість пацієнта про наслідки паління; відсутність особистої мотивації на відмову від паління; сформована нікотинова залежність. У сьогоднішній системі охорони здоров'я України відсоток пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок, які отримали реабілітаційну допомогу, є дуже мізерним.

Висновки. Такі хворі потребують реабілітаційного втручання в залежності від стадії захворювання, типу оперативного втручання уже у ранньому післяопераційному періоді та в амбулаторних умовах. На даний час не розроблені програми реабілітації з індивідуальним мультидисциплінарним підходом, спрямовані на відновлення активностей, програми, які враховують фактори ризику, супутню патологію та, в першу чергу, причини даного захворювання.

Ключові слова: облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, тютюнова залежність, реабілітація.

Вступ. Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок є одним із найчастіших проявів атеросклерозу, який залишається серед головних проблем медицини третього тисячоліття. У США реалізація державних програм призвела до помітного зниження кількості хворих із закупорками артерій [4], а в Україні за останні роки констатовано їх збільшення, особливо серед осіб працездатного віку. В нашій країні щорічно виконується понад 5000 оперативних втручань, направлених на відновлення рециркуляції крові в басейні черевного відділу аорти та артерій нижніх кінцівок у хворих з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок.

Сучасне вітчизняне хірургічне лікування хворих з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок є на високому рівні, проте ефективність від виконання таких операцій залежить від багатьох факторів: від стадії захворювання, локалізації та довжини оклюзії, ступеня ішемії кінцівки, супутніх захворювань, способу життя пацієнта, наявності шкідливих звичок, зокрема паління.

В Україні і надалі залишаються дуже високі показники виконання первинних ампутацій нижніх кінцівок і висока смертність даного контингенту хворих у перші 5 років після оперативних втручань [4]. Можливо, причиною цьому є майже повна відсутність кваліфікованої і своєчасної реабілітаційної допомоги таким пацієнтам, відсутність просвітницької та профілактичної роботи, спрямованої на упередження даного захворювання та супутніх захворювань.

Обґрунтування дослідження. Україну відносять до країн з високою розповсюдженістю паління. В наш час палять 51 % чоловіків працездатного віку в міській і 60 % - в сільській місцевості. За 20-річний період поширеність паління серед міських жінок працездатного віку зросла від 5 до 20 % [5].

Найбільша частота паління реєструється серед чоловіків віком 20-29 років (60 % в місті і 70 % в сільській місцевості). Розрахунки показують, що із цієї когорти молодих чоловіків 25 % помруть передчасно внаслідок хвороб, пов'язаних з палінням, тобто із 3,5 мільйонів молодих людей зазначеного віку 587 тисяч не доживуть до 70 років [5, 6].

За даними ВООЗ Україна в абсолютних цифрах знаходиться на 17 місці серед усіх країн по споживанню сигарет, що складає 1,5 % всіх сигарет у світі. В той же час, населення України складає не більше 0,85 % населення Землі. Якщо в усьому світі на кожну людину припадає в середньому 870 випалюваних за рік сигарет, то в Україні – 1500-1800 або біля 4,5 сигарети в день, тобто приблизно в 2 рази більше, ніж в середньому на земній кулі [5].

Куріння – один з головних факторів ризику серцево-судинних хвороб. Основною отруйною речовиною, що завдає шкоди серцю і судинам, є оксид вуглецю, або чадний газ. Вступаючи в контакт з гемоглобіном, він порушує процес постачання киснем тканин, що викликає кисневе голодування і ускладнює роботу органів і систем, перш за все, серця і головного мозку. Задишка, що з'являється у хронічних курців навіть при невеликих фізичних навантаженнях, – характерний симптом кисневого голодування. Не менш небезпечним для серцево-судинної системи є монооксид вуглецю, що міститься в тютюновому димі і має властивість пошкоджувати стінки артерій і сприяти їх закупорці. Дія нікотину виражається у звуженні судин, через що підвищуються кров'яний тиск і частота серцевих скорочень. Наслідками отруєння тютюновим димом є такі хвороби серця і судин: артеріальна гіпертензія; атеросклероз; тромбоз; ішемічна хвороба серця; інфаркти та інсульти; порушення периферичного кровообігу. Особливо небезпечно куріння для серцево-судинної системи, якщо її супроводжують серйозні хвороби. Наприклад, при наявності діабету загроза інфаркту міокарда для курця зростає в 2 рази [6].

Саме у курців зустрічається і таке захворювання, як облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок. Це

захворювання є наслідком звуження судин нижніх кінцівок через наявність на стінках судин холестеринових бляшок. Таке захворювання сприяє розвитку так званої переміжної кульгавості – тимчасовими виникненням болю в ногах при ходьбі. І відбувається це також внаслідок спазму судин, порушення кровопостачання, викликаного ніотином. [1, 4, 6].

Механізм розвитку патологічних змін судинного русла під впливом тютюнопаління зображений на рис.1.

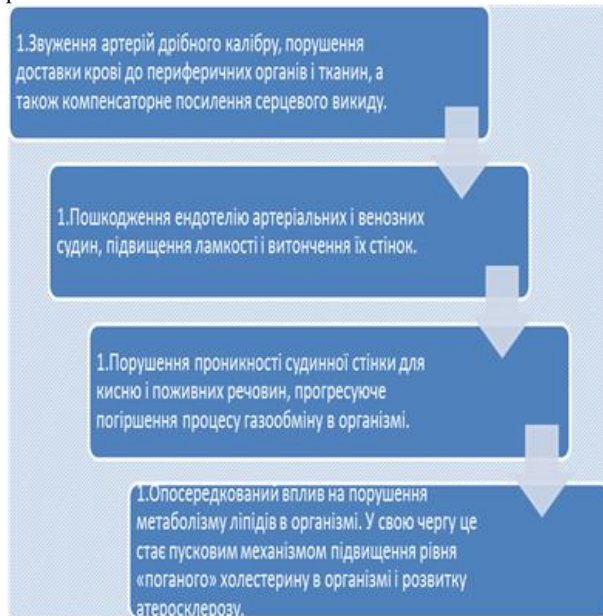


Рис. 1. Механізм розвитку патологічних змін судинного русла під впливом тютюнопаління

Варто відзначити, що куріння і нікотин негативно впливають на всі судини в людському організмі. Однак перш за все при згубній звичці страждають органи, які потребують регулярному надходженні великих обсягів кисню і поживних речовин – серце, головний мозок, а також м'які тканини кінцівок, що знаходяться на периферії.

Відмова від куріння – важливий крок, який допоможе призупинити прогресування супутніх хронічних захворювань пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок та зменшить прогресування даного захворювання, що відповідно дозволить зменшити відсоток смертності даних пацієнтів. Без усунення цього важливого фактору реабілітаційний процес буде неповним та неефективним.

Мета дослідження. Розробка тактики корекції тютюнової залежності у пацієнтів після оперативних втручань з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок у рамках реабілітаційної програми.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 59 медичних карт хворих після оперативних втручань при облітеруючому атеросклерозі нижніх кінцівок. Проаналізовано структуру втручань та їх ускладнень протягом десяти місяців 2017 року. Критерій виключення – хворі з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок з цукровим діабетом. Аналіз та синтез наукових джерел, аналіз медичних карт.

Дослідження проводилось на базі Івано-Франківської центральної міської лікарні № 1, у хірургічному відділенні.

Результати дослідження. За даними нашого дослідження, проведеного в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської лікарні, більшість пацієнтів з даним діагнозом – це чоловіки. Гендер-

ну структуру хворих, яким проводились оперативні втручання з приводу атеросклерозу нижніх кінцівок, відображено на рисунку 2.

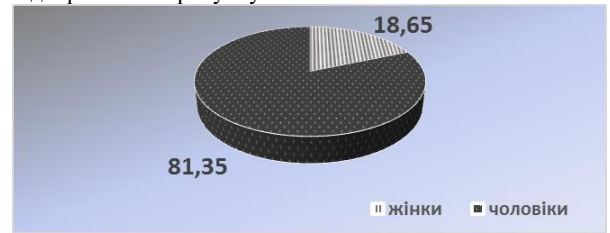


Рис. 2. Гендерна структура пацієнтів (%)

Згідно з аналізом джерел [1, 2, 3], на даний час вважається, що до розвитку атеросклерозу призводять такі основні чинники:

- куріння;
- чоловіча стать (у більшості випадків);
- гіперхолестеринемія, гіперліпідемія;
- підвищений артеріальний тиск (незалежно від причини його зростання);
- гормональний фактор (гіпотиреоз, цукровий діабет);
- соціальні фактори (емоційне перенапруження, стрес);
- ожиріння, надлишкова маса тіла;
- мала фізична активність;
- генетичні, спадкові фактори.

Споживання тютюну значно впливає на стан здоров'я людини. В тютюновому димі міститься біля 4000 хімічних компонентів, які можна поділити на наступні групи:

- нікотин;
- смоли;
- монооксид вуглецю;
- подразнюючі засоби [5].

Паління сигарети здійснює на організм людини негайний вплив і довгострокові ефекти. Негайний вплив є наслідком прямої нікотиніндукованої вазоконстрикції та збільшення рівня адреналіну в крові і полягає у збільшенні частоти серцевих скорочень на 30 %, артеріального тиску - на 5-10 мм рт. ст., уповільнення периферичного кровообігу, яке спричиняє зниження температури верхніх і нижніх кінцівок. Довгострокові медичні ефекти пов'язані з смолами, які містять 43 канцерогена й коканцерогена і спричиняють злоякісні захворювання; окисом вуглецю та окисними газами, які сприяють розвитку серцево-судинних захворювань; подразнюючими засобами і ціаністим воднем, які обумовлюють виникнення бронхіту та емфіземи. Нікотин, як такий, не відіграє провідної ролі у розвитку захворювань, однак з ним пов'язано виникнення залежності від нікотину, яка підтримує споживання тютюну і перешкоджає відмові від паління [4, 5].

Смертність від серцево-судинних захворювань серед курців в 2 рази вища, ніж серед тих, хто не палить. Паління на 30-40 % обумовлює смертність від ішемічної хвороби серця. Несмертельний інфаркт міокарда у чоловіків, що палять, в 30-49 років виникає в 5 разів, в 50-59 років - в 3 рази, а в 60-79 років – в 2 рази частіше, ніж у тих, хто не палить. У жінок, які палять і застосовують оральні контрацептивні засоби, ризик розвитку мозкового інсульту в 20 разів вище ніж у жінок, що не палять. У курців в 5-8 разів частіше розвиваються хронічні обструктивні захворювання легень [5].

Серед курців і членів їх сімей значно частіше, ніж серед тих, хто не курить, відзначається високий рівень імуноглобуліну Е, що свідчить про високу алергічну готовність цих індивідів. Діти курців мають значно гірші імунологічні показники і тому вони більш схильні до частих вірусних та бактеріальних інфекцій. Встанов-

лено, що тривале паління спричиняє стимуляцію p.vagus, сприяє збільшенню клітинної маси функціонуючих обкладкових клітин, які відповідають за продукцію соляної кислоти. У курців уповільнена евакуація хімусу, пригнічена моторика шлунку, що сприяє утворенню виразки у здорових і поганому загоєнню виразкового дефекту. У курців ризик розвитку гострого нелімфоцитарного лейкозу в 3 рази вище, ніж у тих, хто не курить. Кумулятивним впливом хронічної тютюнової інтоксикації є зменшення очікуваної тривалості життя: 35-річна жінка, що палить, проживе на 5 років, а 35-річний чоловік, що палить, - на 7 років менше, ніж їх однолітки, які не палять [5].

Отже, в наш час в Україні нараховується майже 9 мільйонів активних курців, які складають третину всього працездатного населення країни. Істотно поліпшити здоров'я цієї величезної кількості людей можливо без залучення значних матеріальних витрат, впливаючи лише на один фактор - паління. Дослідження свідчать, що більшість (65 %) дорослих курців хотіли б позбавитись цієї звички і намагались зробити це не один раз. Розвиток залежності від нікотину – одна із головних перешкод при відмові від паління. Медичні працівники первинних структур охорони здоров'я мають всі можливості для подання допомоги в цьому [5, 6].

Незважаючи на значну роль спеціалізованих установ, досвід країн, які успішно проводять боротьбу з палінням, доводить, що основний внесок у відмову від паління вносять медичні працівники первинних структур охорони здоров'я. Поради медиків, які мають авторитет, виконуються, а їх інформованість стосовно здоров'я пацієнта і/або членів його сім'ї дозволяє персоналізувати рекомендації по відмові від паління [4].

Відомо, що 2 % пацієнтів припиняють палити вже після першої кваліфікованої консультації. У сполученні з призначенням препаратів, що сприяють формуванню готовності до відмови від паління, запобігають появі або зменшують вираженість клінічних проявів синдрому відміни, питома вага курців, які відмовились від цієї звички, зростає до 5-8 %. В рекомендаціях ВООЗ підкреслюється: кожний медичний працівник несе відповідальність у боротьбі з епідемією паління; існують методи, що дозволяють медичним працівникам первинних структур охорони здоров'я подавати допомогу пацієн-

там; припинення паління – не тільки питання профілактики, його необхідно розглядати як одне із призначень пацієнту при лікуванні будь-яких захворювань та реабілітації; медичні працівники повинні бути прикладом для пацієнтів у відмові від паління [4, 5].

Мотивуючи всіх курців припинити палити і допомагаючи їм в зусиллях відмовитись від цієї звички, особливу увагу необхідно приділяти: підліткам; вагітним жінкам і жінкам, що мають наміри завагітніти; особам, у сім'ях яких є новонароджені і маленькі діти; особам з артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією, серцево-судинними захворюваннями, хворобами периферичних артерій, органів дихання і тим, хто очікує оперативного втручання.

Розробляючи програму реабілітації для пацієнтів після оперативних втручань з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок, усі працівники задіяні у цьому процесі, а в ідеалі це має бути мультидисциплінарна команда (лікар, медсестра, фізіотерапевт, ерготерапевт, психолог), повинні повною мірою усвідомлювати своє значення у боротьбі з палінням; їх зусилля мають бути спрямовані на усунення 3 основних перешкод у відмові від паління: недостатня інформованість пацієнта про наслідки паління; відсутність особистої мотивації на відмову від паління; сформована нікотинова залежність.

Важливим компонентом лікування тютюнопаління і нікотинової залежності є виявлення осіб, що палять. Працівники мультидисциплінарної команди повинні: розпитувати пацієнта про звичку паління; вносити в амбулаторну карту інформацію щодо паління пацієнта; рекомендувати курцю кинути палити; допомагати готовому відмовитись від паління пацієнту у складанні плану відвикання від цієї звички; оцінювати ступінь нікотинової залежності; пропонувати при необхідності фармакотерапію і детально інформувати пацієнта про її правильне використання; забезпечувати постійний контроль за тими, хто відмовився від паління, а у випадку повернення до нього, заохочувати пацієнта до нової спроби відмови; за бажанням пацієнта направляти його в спеціалізовані установи або на групові заняття. ВООЗ розробила рекомендації щодо тактики медичного працівника по боротьбі з палінням (рис. 3), яка, на нашу думку, може бути використаною і для пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок [5].



Рис. 3. Тактика медичного працівника по боротьбі з палінням

Згідно рекомендацій ВООЗ, якщо пацієнт не бажає відмовитись від паління, необхідно обговорювати з таким пацієнтом можливість відмови від паління щорічно. Якщо пацієнт вважає, що неготовий відмовитись зараз від паління, необхідно: з'ясувати причини, за яких відмова від паління зараз неможлива; обговорити питання відмови від паління під час наступного відвідування або раніше, якщо у пацієнта виникне мотивація на відмову; інформувати пацієнта про шкідливість паління взагалі і особисто для нього (з урахуванням анамнезу); пояснити необхідність відмови від паління незалежно від віку і стану здоров'я; докладно пояснити позитивні ефекти відмови від паління; не примушувати пацієнта відмовитись від паління, а, лише переконуючи, сформувати у нього самостійне рішення кинути палити; під час кожної розмови з пацієнтом проявляти зацікавленість до того, чи намагається він відмовитись від паління, і заохочувати його відмову. Спілкуючись з цією групою курців, необхідно застосовувати принципи "5 R's": Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition [Treating Tobacco Use and Dependence. Quick Reference Guide for Clinicians Roockville, MD: U.S. 2000] [5]. Отже, розглянемо кожен аспект.

Relevance – актуальність. Пацієнту потрібно роз'яснити, чому припинення паління актуально особисто для нього. Інформація має важливе значення для підвищення мотивації, якщо вона пов'язана з хворобами пацієнта або ризиком їх виникнення, сімейними або соціальними обставинами (наявність дітей, очікуване народження дитини).

Risk – ризик. Необхідно інформувати пацієнта про можливий ризик, пов'язаний з палінням, особисто для нього та його близьких. Виділяють:

- найближчі наслідки: задишка, загострення бронхіальної астми, шкода під час вагітності, безплідність, тахікардія, підвищення артеріального тиску та ін.;
- віддалені наслідки: інфаркт міокарда, мозковий інсульт, рак легень та інших органів, хронічні обструктивні захворювання легень (хронічний бронхіт та емфізема), стійка втрата працездатності і необхідність сторонньої допомоги;
- ризик для присутніх: підвищення ризику розвитку раку легень і серцево-судинних захворювань у дружи-

ни/чоловіка; підвищення ризику розвитку дітей з недостатньою вагою; синдром раптової дитячої смерті, респіраторні інфекції, хвороби середнього вуха в сім'ях, де палить один із батьків. Необхідно підкреслити, що вживання сигарет з низьким вмістом нікотину або використання інших форм тютюну (сигари, трубки) не усуває ці ризики [5].

Rewards – винагороди. Обговорюючи з пацієнтом можливі переваги відмови від паління, слід виділяти найважливіші для кожної людини моменти з урахуванням її віку і мотиву паління, підкреслюючи, що, припинивши палити, пацієнт:

- буде почувати себе краще, бадьоріше, енергійніше;
- буде легше і повніше дихати, припиниться кашель;
- збереже кошти (помірний курець щорічно витрачає на сигарети від 4000 до 5000 гривень);
- проживе довше здоровішим;
- буде прикладом для своїх дітей;
- поліпшить нюх і підсилить здатність відчувати смак;
- зможе позбутися неприємного запаху одягу, волосся, дихання;
- буде краще переносити фізичні навантаження;
- поліпшить стан зубів, шкіри, уповільнить появу нових зморшок.

Roadblocks – перешкоди. Необхідно обговорити з пацієнтом фактори, що заважають йому відмовитись від паління. При наявності в анамнезі відомостей про попередні невдалі спроби відмови або повернення до шкідливої звички після тривалого утримання від неї – з'ясувати причини. Найтипівіші фактори, що перешкоджають відмові від паління [5]:

- клінічні прояви синдрому відміни;
- депресія;
- задоволення від паління;
- збільшення ваги;
- страх зазнати невдачі;
- відсутність підтримки родичів і друзів.

При формуванні мотивації відмови від паління необхідно враховувати вік і причини паління пацієнта (табл. 1) [5].

Таблиця 1

Основні причини паління і мотивація відмови в залежності від віку пацієнта

Вік, роки	Причини паління	Мотивація відмови
13-19	- виглядати дорослим; - вплив однолітків, що палять; - оточення, реклама; - паління членів сім'ї.	- звернути увагу на безпосередні негативні ефекти: дорого, знижує показники в спорті і фізичній культурі, неприємний запах із рота; - показати зв'язок між палінням і гострими захворюваннями (алергія, синусит, бронхіт);
20-39	- поліпшення ситуації спілкування; - стереотип поведінки; - антистресовий ефект паління; - незалежність, мода, привабливість; - фізична залежність; - оточення, реклама.	- звернути увагу на психологічні аспекти, допомогти вибрати здорову альтернативу; - пояснити зв'язок між палінням і гострими захворюваннями; - вказати на імовірність розвитку хронічних хвороб; - інформувати про лікування нікотинної залежності;
40-59	- ті, що в 20-39 років; - додатково: - збільшення фізичної залежності; - розчарування від попередніх спроб відмови від паління;	- ті, що для 20-39 років; - додатково: - вказати на існуючі ефективні медикаментозні засоби лікування тютюнозалежності; - запевнити пацієнта в тому, що він здатний відмовитись від паління.
60 років і більше або особи з ознаками захворювань	- ті, що в 40-59 років; - додатково: - відчуття, що шкода здоров'ю вже нанесена і вона непоправна;	- ті, що в 40-59 років; - додатково: - вказати на безпосередні позитивні наслідки відмови (зменшення кашлю, застуд, поліпшення смаку, збереження коштів); - зменшення подальшої шкоди для здоров'я.

Repetition – повторення. Припинення паління – тривалий і складний процес. Підхід до кожного пацієнта повинен бути індивідуальним і залежати від того, на якій стадії відмови перебуває курець. Готовність пацієнта може і повинна формуватись поступово, послідовно і не в категоричній формі. У випадку неготовності пацієнта до відмови від паління необхідно періодично (не менше 1 разу на рік) повертатись до обговорення цього питання.

У випадку, коли пацієнт бажає відмовитись від паління, дії медиків регламентуються міжнародними принципами “5 A’s”: Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange*. [Treating Tobacco Use and Dependence. Quick Reference Guide for Clinicians Rockville, MD: U.S. 2000] [5].

Ask - питання. Для подання кваліфікованої допомоги необхідно з’ясувати анамнез паління, а саме:

- стаж паління;
- кількість випалюваних щодня сигарет;
- попередні спроби відмови від паління;
- причини повернення до шкідливої звички.

Відповіді на ці запитання допоможуть діагностувати тип паління і ступінь тютюнової залежності, а також передбачити труднощі, пов’язані з синдромом відміни або з тими соціальними факторами, які спричинили зрив при попередніх спробах відмови [5].

Advise - порада. Необхідно підтримати пацієнта у відмові від паління і зміцнити його бажання зробити це найближчим часом (наприклад, в межах наступних 15-30 днів). Порада має бути зрозумілою (“Я вважаю, що для Вас важливо кинути палити саме зараз і я можу допомогти Вам”), суворою (“Як лікар, я зобов’язаний попередити Вас, що відмова від паління – найважливіший засіб для Вас, здатний захистити Ваше здоров’я сьогодні і в майбутньому”) та індивідуалізованою (показати зв’язок паління з станом здоров’я і/або хвороби, соціальними наслідками та економічними втратами). Необхідно підкреслити, що медичні працівники в змозі допомогти пацієнту у відмові від паління.

Assess – оцінка готовності зробити спробу кинути палити. Потрібно визначити готовність пацієнта до відмови від паління. Позитивна відповідь на питання “Ви готові визначити дату відмови від паління протягом наступних 30 днів?” свідчить про його високу готовність.

Assist - допомога. Визначальними факторами успішної відмови від паління у мотивованій (готової до відмови) людини є:

- самозобов’язання (день відмови);
- наявність стратегічного плану;
- підтримка (в т.ч. медикаментозна);
- наявність контролю.

Всі ці фактори повинні враховуватись [5].

Arrange - виконання. Відмова від паління – процес тривалий. При кожному відвідуванні пацієнта необхідно заохочувати його спробу припинити палити, цікавитись успіхами і труднощами, які виникають під час відмови, висловлювати переконаність у його спроможності кинути палити і бути готовим надати необхідну допомогу. Визначте день відмови від паління. Пацієнт повинен визначити день, коли він припинить палити. Частіше цей термін коливається від 2 тижнів до одного місяця. Сплануйте стратегію. Ефективна відмова від паління потребує змін в поведінці пацієнта. Паління здебільшого пов’язано з впливом різних факторів (стрес, водіння автомобіля, вживання алкогольних напоїв, спілкування в компанії). Спільно з пацієнтом необхідно визначити ці фактори і порадити, по можливості, уникати ситуацій, що підвищують ризик рецидиву паління. Найціннішим щодо цього є попередній досвід курця, пов’язаний із спробами відмови. Потрібно розглянути фактори, які допомагали йому протягом періоду припинення паління, і ті, що сприяли рецидиву [5].

Пацієнт зобов’язаний знати, що:

- навіть одна затяжка буде провокувати подальше паління і зробить його припинення труднішим;
- алкогольні напої спричиняють виникнення рецидиву і слід обмежувати їх вживання в період відмови від паління;
- наявність інших курців в домі перешкоджає припиненню паління; бажано, щоб члени сім’ї, які палять, разом з пацієнтом відмовились від паління або не курили в його присутності [5].

Підтримка. Людина, яка припиняє палити, потребує підтримки членів сім’ї, друзів, колег, медичних працівників. Останні можуть допомогти розробити соціальну підтримку в намірі курця. У випадку контакту з сім’єю пацієнта необхідно інформувати їх про його спробу відмови від паління. Лікар зобов’язаний рекомендувати особам з середнім і високим ступенем нікотинової залежності застосовувати ефективні засоби фармакотерапії, пояснюючи, як ці препарати допомагають у відмові від паління і зменшують прояви синдрому відміни [5].

Наявність контролю. Необхідно також розпитувати пацієнта про труднощі, що виникають в процесі відмови, цікавитись досягнутими успіхами. Необхідно пам’ятати, що в Міжнародній класифікації хвороб (ICD-10) тютюнова залежність включена до рубрики “Психічні і поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин”, а паління класифікується як захворювання (код F17). В тютюновій залежності виділяють елементи психологічної і фізичної (нікотинової) залежності. Нікотинна залежність повинна розглядатись як патологічний стан, що потребує діагностики і відповідного лікування [5].

В іонізованому стані нікотин подібний до нейромедіатора ацетилхоліна і має здатність безпосередньо взаємодіяти з ацетилхолінергічними рецепторами. Тривале паління спричиняє значні розлади діяльності холінергічної системи. Відмова від паління призводить до кількісного дисбалансу між медіатором і рецепторами. Починається процес ренейроадаптації, для якого характерна надмірна кількість рецепторів і гіперхолінергічна активність. Біологічний процес ренейроадаптації клінічно проявляється синдромом відміни. Медичні працівники зобов’язані знати його ознаки і частоту їх виникнення: неспокій – 87 %; труднощі концентрації – 73 %; розлади сну – 84 %; непосидючість – 71 %; роздратованість – 80 %; голод – 53 %; депресія – 78 %; шлунково-кишкові проблеми – 33 %; нетерпимість – 76 %; головний біль – 24 % [5].

Для розробки індивідуальної програми відмови від паління і подання медикаментозної допомоги курцю важливого значення набуває визначення ступеня нікотинової залежності. В наш час існують різні методи її діагностики: визначення: тіюціонату в крові, рівня СО у видихуваному повітрі, концентрації нікотину, котініну або їх метаболітів в крові, сечі або слині. Найчастіше використовують тест Фагерстрема (таблиця 2) [5]. Ступінь залежності оцінюється в балах від 0 до 10: 0-3 бали – низький рівень залежності. При відмові від паління основну увагу треба зосередити на психологічних факторах. 4-5 балів – середній рівень залежності. Рекомендується застосування медикаментозної терапії. 6-10 балів – високий рівень залежності. Необхідно використовувати медикаментозну терапію.

Для швидкої перевірки залежності дозволяється задати пацієнту лише три питання, які потребують відповіді “так” або “ні”.

1. Чи випалюєте Ви понад 20 сигарет щодня?
2. Чи палите Ви протягом перших 30 хвилин після пробудження?
3. Чи відчували Ви сильний потяг до паління або симптоми відміни під час попередньої спроби кинути палити?

Тест Фагерстрема

1. Через який проміжок часу після пробудження Ви запалюєте сигарету?	
протягом 5 хвилин	3 бали
від 6 до 30 хвилин	2 бали
від 31 до 60 хвилин	1 бал
більш ніж через 60 хвилин	0 балів
2. Чи важко Вам утриматись від паління у заборонених місцях?	
так	1 бал
ні	0 балів
3. Від якої сигарети найважче утриматись?	
ранішньої	1 бал
наступної	0 балів
4. Скільки сигарет щодня Ви випалюєте?	
понад 30	3 бали
від 21 до 30	2 бали
від 11 до 20	1 бал
10 або менше	0 балів
5. Коли найбільше палите?	
вранці	1 бал
протягом дня	0 балів
6. Чи палите Ви під час захворювання, коли повинні дотримуватись ліжкового режиму?	
так	1 бал
ні	0 балів

Позитивна відповідь на 3 запитання дозволяє діагностувати високий ступінь ніотинової залежності.

Орієнтовно про високий ступінь ніотинової залежності свідчить також індекс куріння: кількість випалюваних за добу сигарет множать на 12 (кількість місяців у році). Індекс, що перевищує 200, дозволяє констатувати високу залежність від ніотину.

Індекс курця = кількість випалюваних сигарет / добу x 12 місяців

В наш час існують ефективні методи лікування тютюнозалежності, які надають реальну можливість поліпшити якість життя пацієнтів. Використання медикаментозних засобів – ключовий момент багатокомпонентної допомоги пацієнтам при лікуванні тютюнозалежності. До сучасних лікарських засобів терапії тютюнопаління відносять препарати нікотин-замісної терапії.

Нікотинзамісна терапія (НЗТ). Цей вид лікування вже більше 20 років широко використовується для повної відмови від паління. Препарати НЗТ, підтримуючи базальний рівень нікотину в крові і зменшуючи тяжкість проявів синдрому відміни, дозволяють спрямувати сили курця на подолання психологічної залежності і, таким чином, підвищують імовірність відмови від паління. Препарати НЗТ не утворюють характерних для паління високих концентрацій нікотину в крові, загальна доза якого коливається від третини до половини тієї, що отримується з сигаретою. Форма випуску: жувальна гумка (2 і 4 мг), нашкірний пластр (7 мг на 24 години; 14 мг на 24 години; 21 мг на 24 години; 15 мг на 16 годин), інгалятор, назальний спрей, таблетки. Добова доза: залежить від форми препаратів НЗТ. Для жувальної гумки середня добова доза складає 10-15 штук. Показання до застосування: рекомендується особам середнього і високого ступеня ніотинової залежності. Термін застосування: 2-12 тижнів (підтримуюча терапія – до 6 місяців). Безпечність: тривалими проспективними дослідженнями доведена безпечність препаратів НЗТ навіть у осіб з серцево-судинними захворюваннями. Побічні ефекти: місцева подразнююча дія (в залежності від форми препарату) обумовлена порушеннями інструкції по застосуванню; диспепсія. Протипоказання: вагітність, нестабіль-

на стенокардія, недавній інфаркт міокарда, вік до 18 років. Доступність: інгалятор і назальний спрей – рецептурна форма продажу; жувальна гумка і нашкірний пластр – вільний продаж.

Під час кожної наступної зустрічі з курцем необхідно рекомендувати йому подальше утримання від паління. Якщо пацієнт повідомляє про збереження сильного бажання запалити, необхідно розглянути питання про збільшення терміну застосування фармакотерапії або призначити комбінацію препаратів для зменшення проявів синдрому відміни [5].

Якщо пацієнт скаржиться на збільшення маси тіла, необхідно:

- рекомендувати збільшення фізичних навантажень;
- підкреслити важливість здорового харчування;
- рекомендувати ніотинову жувальну гумку (особи, які приймають цей препарат, мають мінімальне збільшення маси тіла).

При зменшенні мотивації на відмову від паління необхідно:

- запевнити пацієнта, що цей стан – тимчасовий і більшість справляється з ним;
- підкреслити, що відновлення паління зробить відмову від нього в подальшому значно труднішою;
- рекомендувати звернутися до центру психологічної підтримки відмови від паління [4, 5].

Обговорення результатів. У сьогоdnішній системі охорони здоров'я відсоток пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок, які отримали реабілітаційну допомогу, є дуже мізерним. Після виписування зі стаціонару хворі тривалий час підлягають диспансерному нагляду. Цей нагляд, як правило, носить формальний характер. Не проводиться вторинна профілактика даного захворювання і недооцінюється значення профілактичних заходів, спрямованих на усунення причин захворювання і профілактику подальших ускладнень. Не проводиться оцінка ефективності наданих реабілітаційних послуг, як правило, вся реабілітація зводиться до «відпущення певних процедур».

Тютюнозалежність – хронічне захворювання, що потребує лікування. Досвід багатьох країн, які досяг-

ли значних успіхів у зниженні захворюваності і смертності від хронічних неінфекційних захворювань, довів, що саме зменшення поширеності паління вірогідно позитивно впливає на показники здоров'я. Працівники первинних структур охорони здоров'я – терапевти, сімейні лікарі, фельдшери, медичні сестри, реабілітологи – найчастіше контактують з пацієнтами, тому без їх активної участі у профілактиці і лікуванні паління неможливо досягти поставленого ВООЗ для всіх країн завдання: збільшити кількість осіб, що не палять, до 80 % і зменшити споживання тютюну на 50 % [5].

Висновки. 1. Тютюнозалежність – хронічний стан, який здебільшого потребує повторного лікування. В наш час існують ефективні засоби, що дозволяють подолати цю залежність і досягти певної відмови від паління.

2. В установах структур охорони здоров'я необхідно послідовно виявляти, реєструвати і лікувати кожного курця. Існує виражена залежність між інтенсивністю консультативно-методичної допомоги та її ефективністю. Медичні працівники повинні будувати тактику своєї роботи з пацієнтом, що палять, в залежності від його готовності відмовитись від паління. Існують засоби фармакотерапії, які істотно підвищують ефективність відмови від паління. При відсутності протипоказань вони можуть призначатись усім пацієнтам, які намагаються перестати палити. Призначення медикаментозних засобів потребує врахування ступеня нікотинної залежності пацієнта [5].

3. Такі хворі потребують реабілітаційного втручання в залежності від стадії захворювання, типу оперативного втручання уже у ранньому післяопераційному періоді та в амбулаторних умовах. На даний час не розроблені програми реабілітації з індивідуальним мультидисциплінарним підходом, спрямовані на відновлення активностей, програми, які враховують фактори ризику, супутню патологію та, в першу чергу, причини даного захворювання. Таким чином, у зв'язку зі збільшенням кількості хворих на атеросклеротичні оклюзії артерій нижніх кінцівок та невтішні результати їх лікування, перспективою подальших досліджень вбачаємо розробку реабілітаційних заходів для хворих після оперативних втручань та для профілактики подальших ускладнень від основного та супутніх захворювань, у тому числі і лікування тютюнозалежності, підвищення якості життя даної категорії пацієнтів.

References:

1. Bereznytskyi Ya.S., Zakharash M.P., Myshalov V.H. and others. Surgery. The basic textbook for surgery (in five books), an electronic version.
2. P.Ya. Chumak, A.Ya. Kuznietsov, M.O. Rudyi, O.P. Kovalov Surgical diseases. Pidruchnyk. - Ternopil: TDMU, 2006. – p. 488.
3. Cherniak V.A., Kostromin G.A., Uzhanov O.H., Koshevskyi Yu.I. Conservative therapy of patients with obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities in the state of critical ischemia in combination with ischemic heart disease: International. Symposium 'Hemostasis - Problems and Prospects' (November 5-6, 2002, Kyiv). K., 2002. – No. 31. – P. 342-345.
4. <http://www.thecochranelibrary.com>
5. http://health-ua.com/pics/pdf/2010_02/34-36.pdf
6. <https://healthapple.info/zdorovya-ta-organizm/kurinnya-chomu-neobkhidno-vidmovyatsya-vid-shkidlyvoyi-%E2%80%8B%E2%80%8Bzvychky/>

УДК 613.84+616 – 089+616.13 – 044.6

КОРРЕКЦИЯ ТАБАЧНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРА-

ТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В РАМКАХ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ

Голод Н.Р.

Прикарпатский национальный университет имени Василия Стефаныка, кафедра физической реабилитации,

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра физической реабилитации, эрготерапии и физического воспитания, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-0996-6920, e-mail: natasha_777@i.ua

Резюме. Цель исследования: разработка тактики коррекции табачной зависимости у пациентов после оперативных вмешательств по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей в рамках реабилитационной программы.

Материалы и методы. Проведен анализ 59 медицинских карт больных после оперативных вмешательств при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. Критерий исключения – больные с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с сахарным диабетом. Анализ и синтез научных источников, анализ медицинских карт. Исследование проводилось на базе Ивано-Франковской центральной городской больницы № 1, в хирургическом отделении.

Результаты исследования. Разрабатывая программу реабилитации пациентов после оперативных вмешательств по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей все работники, задействованы в этом процессе, должны в полной мере осознавать свое значение в борьбе с курением; их усилия должны быть направлены на устранение 3 основных препятствий в отказе от курения: недостаточная информированность пациента о последствиях курения; отсутствие личной мотивации на отказ от курения; сформирована никотиновая зависимость. В современной системе здравоохранения Украины процент пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, которые получили реабилитационную помощь, очень минимальный.

Выводы. Такие больные нуждаются в реабилитационном вмешательстве в зависимости от стадии заболевания, типа оперативного вмешательства уже в раннем послеоперационном периоде и в амбулаторных условиях. В настоящее время не разработаны программы реабилитации с индивидуальным мультидисциплинарным подходом, направленные на восстановление активностей, программы, которые учитывают факторы риска, сопутствующую патологию и, в первую очередь, причины данного заболевания.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, табачная зависимость, реабилитация.

UDC 613.84+616 – 089+616.13 – 044.6

CORRECTION OF TOBACCO ADDICTION IN PATIENTS AFTER SURGERIES FOR OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITHIN A REHABILITATION PROGRAM

N.R. Golod

*Vasyl Stefanyk precarpathian national university,
Department of Physical Rehabilitation,
Ivano-frankivsk national medikal university,
Department of Physical Rehabilitation, Ergotherapy
and Physical Education, Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0003-0996-6920,
e-mail: natasha_777@i.ua*

Abstract. Ukraine belongs to countries with a high prevalence of smoking. In our time, 51% of men of working age are smoking in urban areas and 60% in rural ones. Over the 20-year period, the prevalence of smoking among urban women of working age has increased from 5 to 20%.

Such a disease as obliterating atherosclerosis of the lower extremities can be observed in smokers. This disease is a consequence of the narrowing of the vessels of the lower extremities due to the presence of cholesterol plaques on the walls of the vessels. Such a disease promotes the development of the so-called intermittent lameness, the temporary occurrence of leg pain in walking. And this happens as a result of vascular spasm, a disruption of the blood supply caused by nicotine.

The purpose of the study: development of tactics for correction of tobacco addiction in patients after surgical interventions for obliterative atherosclerosis of the lower extremities within the framework of the rehab program.

Materials and methods. The analysis of 59 medical records of patients after surgical interventions with obliterating atherosclerosis of the lower extremities has been performed. The structure of interventions and their complications during the ten months of 2017 has been analyzed. Exception criterion is patients with obliterative atherosclerosis of the lower extremities with diabetes mellitus. Analysis and synthesis of scientific sources, analysis of medical records. The research has been conducted on the basis of the Ivano-Frankivsk city hospital No. 1, in the surgical department.

Results of the study. According to our research, most patients with this diagnosis are males. When developing a rehab program for patients after surgical interventions for obliterative atherosclerosis of the lower extremities, all the staff, involved in this process, and ideally it should be a multidisciplinary team (a physician, a nurse, a physiotherapist, an ergotherapist, a psychologist), should fully understand their importance in combating smoking; their efforts should be aimed at eliminating 3 main obstacles to smoking cessation: insufficient patient awareness of the consequences of smoking; lack of personal motivation to quit smoking; formed nicotine addiction. In today's Ukrainian health care system, the percentage of patients with obliterative atherosclerosis of the lower extremities who have received rehabilitation assistance is extremely low. After leaving the hospital, patients are subjected to dispensary supervision for a long time. This supervision, as a rule, is of a formal nature. There is no secondary prevention of this disease and the importance of preventive measures, aimed at eliminating the causes of the disease and preventing further complications are underestimated. The effectiveness of provided rehabilitation services is not being evaluated.

Conclusions. Such patients need rehabilitation interventions, depending on the stage of the disease, the type of surgical intervention in the early postoperative period and under hospital care. At present, rehab programs with an individual multidisciplinary approach, aimed at restoring activities, as well as programs that take into account risk factors, concomitant pathology and, above all, the causes of the disease have not been developed.

Keywords: obliterating atherosclerosis of the lower extremities, tobacco addiction, and rehabilitation.

Стаття надійшла до редакції 19.07.2018 р

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД КУРОРТУ МОРШИН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Заболотна І.Б.^{1,2}, Насібуллін Б.А.¹, Гуша С.Г.¹, Драгомирецька Н.В.^{1,2}, Михайленко В.Л.²

¹ Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України, м. Одеса, Україна, ORCID ID: 0000-0003-3097-5258, e-mail: irina_b_z@ukr.net

² Одеський національний медичний університет, кафедра реабілітаційної медицини, м. Одеса, Україна

Резюме. У статті представлено експериментальне обґрунтування ефективності застосування мінеральних вод курорту Моршин (Нинівське родовище) малої та середньої мінералізації на щурах з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки. У результаті проведених експериментальних досліджень доведено поліпшення морфологічної картини печінки під впливом курсового питного прийому мінеральних розведених вод.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, мінеральна вода, курорт Моршин.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у XXI сторіччі сягнула масштабів епідемії [1]. Залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної приналежності частота НАЖХП серед дорослого населення складає від 17 до 46 %, а у загальній популяції становить 25,24 % [2, 3]. При цьому НАЖХП трапляється не тільки в хворих на ожиріння та метаболічний синдром, але й у 7 % осіб з нормальною масою тіла, в основному в жінок молодого віку з нормальним рівнем печінкових ферментів, у яких хвороба печінки може прогресувати [3, 4].

Наслідком зростання НАЖХП є збільшення печінкової та серцево-судинної захворюваності та смертності, адже аналіз смертності хворих на НАЖХП визначив три основні причини: серцево-судинні події (13 – 38%), зловикористання новотворення (6 – 28%) та патологія печінки (2,8 – 19,0%). Тобто прогноз у пацієнтів з НАЖХП визначається саме станом серцево-судинної системи [1, 4].

На сьогодні завдяки складності етіопатогенезу НАЖХП багато механізмів етіопатогенезу залишаються не до кінця вивченими, особливо питання щодо лікування цієї хвороби залишаються відкритими [3, 5, 6]. Терапія НАЖХП ґрунтується на модифікації способу життя та медикаментозній терапії, що полягає в тривалому використанні багатьох класів препаратів, які не завжди проявляють очікувану ефективність [1, 7, 8]. Все це створює ризик поліпрагмації, сприяє розвитку побічних реакцій тощо.

Слід додати, що згідно з етичними та моральними аспектами, основним методом досліджень механізмів патогенезу залишається експеримент на піддослідних тваринах, який дозволяє отримати відповіді на питання щодо розвитку уражень на системному, органному та клітинному рівнях та дослідити ефективність запропонованого лікувального засобу. Тобто з'ясувати, чи запропонований засіб володіє коригуючою дією на різні ланки патологічного процесу.

Авторами продемонстрована багатогранність лікувальної дії МВ [9,10], які здатні впливати на тканинне дихання, стимулювати роботу ентероінсулярної вісі і виділення гастроінтестинальних гормонів, відновлювати метаболізм гепатоцитів, стимулювати процеси жовчоутворення, жовчовиділення. Ці загальні механізми лежать в основі терапевтичної дії питного лікування.

Сульфатним мінеральним водам (МВ) притаманні гепатопротекторні властивості – відновлення пігментного обміну, зменшення ознак цитолітичного синдрому, здатність поліпшувати жовчоутворення та жовчовиділення, що сприяє попередженню каменеутворення. Курсовий питний прийом таких МВ поліпшує печінкове кровопостачання, підвищує рівень обмінних, репаративних процесів, а також відновлює функціональний стан кишкового [9, 11, 12].

Між тим, майже не визначені можливості застосування мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні такого розповсюдженого дифузного захворювання печінки, як НАЖХП.

Метою роботи була оцінка ефективності внутрішнього застосування мінеральних розведених вод свердловини № 3-к (Нинівського родовища, курорт Моршин, Львівська область) із загальною мінералізацією 3-4 г/дм³ та 6,5-7,5 г/дм³ на стан щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки для обґрунтування можливості її використання в комплексі лікування хворих на НАЖХП.

Матеріали та методи. Експеримент виконано на 60 білих щурах-самцях з масою тіла 180,0-200,0 г, роботу з тваринами проведено відповідно до рекомендацій і правил, які регламентують цю діяльність [13, 14, 15]. Тварин згідно з завданнями роботи було ранжовано на 3 групи.

I група – 20 щурів, яким моделювали НАЖХП. Час відтворення моделі – 1 місяць. За цей період тваринам 2 рази на тиждень підшкірно вводили 70 % розчин хлороформу на соняшникової рафінованій олії з розрахунку 0,04 мл розчину на 100 г маси тіла. Крім того, у раціон кожної тварини, окрім стандартного раціону (повноцінний комбікорм та зернова суміш у кількості 20 г), вводили суміш з 5 г свинячого сала та з 5 г білих сухарів. Замість питної води тварини отримували 5 % розчин фруктози у режимі вільного доступу. Верифікація системних змін в організмі піддослідних тварин та структурно-функціональних змін у печінці здійснювалася на 30 добу від першого введення масляного розчину хлороформу [16].

II група (20 щурів) на тлі відтворення патологічної моделі з 15 по 30 добу досліді отримувала МВ свердловини № 3-К (сульфатну, хлоридно-сульфатно-натрієву, Нинівське родовище, Львівська область), розведену МВ (джерело № 4, ДП "СКК "Моршинкурорт") до загальної мінералізації 3,0 – 4,0 г/дм³.

III група (20 щурів) на тлі відтворення патологічної моделі з 15 по 30 добу досліді отримувала цю ж МВ, розведену до загальної мінералізації 6,5 – 7,5 г/дм³.

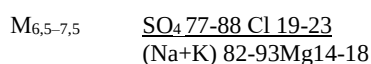
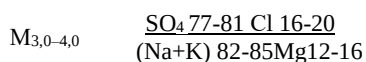
МВ вводили у стравохід тварин, м'яким зондом з оливкою, один раз на добу, у дозі 1 % від маси тіла тварини, у вечірній час (приблизно о 17.00), враховуючи особливості добового біоритму щурів.

Після завершення дослідження тварин виводили з експерименту декапітацією під ефірним наркозом. У щурів вилучали 2 шматочки печінки, об'ємом 1 см³, один шматочок проводили крізь спирти зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозіном. На отриманих зрізах проводили мікроскопічні дослідження печінки. Другий шматочок заморожували сухою вуглекислою (– 70 °C), на виготовлених зрізах проводили гістохімічні реакції з визначення активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од.) за прописом Лойди.

Методичний прийом та методики, що було використано у дослідженнях, опубліковано у «Посібнику», методичних рекомендаціях та затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009 № 692 [16, 17].

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за використанням програм щодо медико-біологічних досліджень Statistica та Excel. При усіх засобах обробки достовірними змінами вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $P < 0,05$.

Формули хімічного складу використаних МВ вод мають наступний вигляд:



Результати дослідження та їх обговорення.

Через 30 діб від початку моделювання НАЖХП візуально печінка не збільшена, поверхня гладка, блискуча, передній край гострий, тканина печінки коричнево-жовтого кольору. При гістологічному дослідженні дольчата організація печінкової тканини збережена. Центральна вена тонкостінна, застійно повнокровна. На відміну від інтактних тварин, у візуально більшій кількості часток навколо центральної вени невеликі скупчення лімфоцитів. Гепатоцити у центральній частині дольки зібрані у балках, які радіально розходяться від центральної вени. Гепатоцити середніх розмірів, цитоплазма їх слабо базофільна, грудчаста. У значній частині гепатоцитів жирові вакуолі різних розмірів. Міжбалкові простори розширені. Клітини Купфера на стінках просторів з набряклими ядрами. Щодо гепатоцитів, то серед них клітин з двома ядрами не зустрічається. Багато з великими світло забарвленими ядрами та з дрібними темними ядрами. Гепатоцити розташовані неупорядковано, у вигляді суцільного масиву не тільки на периферії частки. У більшості гепатоцитів ядра середніх розмірів, цитоплазма грудчаста, в частині клітин пренуклеарна зона вільна. У значній частині гепатоцитів можна спостерігати дрібні жирові вакуолі. Мають місце міжклітинні, еозинофільні гомогенні вклучення. Міжчасточкові пластини візуально потовщені, в них визначаються набряклі ядра фіброцитів.

Активність СДГ рівномірна на всій поверхні зрізу дольки, але знижена та складає $5,0 \pm 0,27$ ($p < 0,001$) ум. од. (при $7,0 \pm 0,12$ у здорових щурів групи контролю). Активність ЛДГ зберігається рівномірною на всій поверхні зрізу та становить $6,0 \pm 0,19$ ($p > 0,5$) ум. од. і не відрізняється від активності щурів групи контролю (при $6,0 \pm 0,15$).

Вищевказане свідчить про зниження інтенсивності функціональної активності печінки (дистрофії), вочевидь, за рахунок послаблення окисно-відновлювальних процесів енергетичних циклів та послаблення, у зв'язку з цим, інших складових метаболізму, в тому числі обміну ліпідів та білків.

При дослідженні структурних характеристик тканини печінки у щурів II групи виявлено наступне. За візуальною оцінкою стану печінки, після завершення експерименту вона має блискучу поверхню, волога, передній край її загострений, колір тканини коричневий. При мікроскопічному дослідженні визначається зберігання часткової організації структури печінкової тканини. Міжчасткові інтерстиціальні перегородки тонкі, щільні, створені з щільноупакованих фіброзних волокон та невеликої кількості фіброцитів. Виділити фіброцити візуально від волокон не уявляється можливим. Самі волокна довгі, ніжні. Судини триад тонкостінні, помірного кровонаповнення. Міжчасткові жовчні протоки такі ж. У центрі дольки розташована центральна вена, з дещо потовщеною (фіброзованою) стінкою, кровонаповнення помірне. Навкруги судин триад діapedезних лімфоцитів не виявлено. Біля центральної вени поодинокі лімфоцити зустрічаються. Гепатоцити у 2/3 центральної частини дольки зібрані у балки, в решті частини вони формують масив. Міжбалкові простори поширені. Клітини Купфера плоскі.

Цитоплазма гепатоцитів однорідна, слабо базофільна. Звертає на себе увагу, що за зрізом щільність цитоплазми різних гепатоцитів неоднакова, це обумовлює нерівномірність її забарвлення. В окремих гепатоцитах зустрічаються дрібні поодинокі вакуолі. Двохядерних клітин не виявлено. У більшості гепатоцитів ядро невелике, темно забарвлене. У частині гепатоцитів ядро округле, середніх розмірів, помірного забарвлення з нечітким краєм. Активність СДГ в гепатоцитах часточки однакова по всій її площі та складає $6,0 \pm 0,15$ ($p > 0,5$) ум. од. Активність ЛДГ також однакова по зрізу частки та становить $6,0 \pm 0,23$ ($p > 0,5$) ум. од.

При вивченні морфологічних даних щурів III групи наприкінці експерименту встановлено, що поверхня печінки гладка, блискуча, волога, передній край загострений, колір тканини коричневий.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що часткова організація структури печінкової тканини збережена. Міжчасточкові інтерстиціальні пластини щільні, складені з фіброзних волокон, що зливаються, та створені з невеликої кількості фіброblastів.

Судини триад помірного кровонаповнення, з деяким фіброзом стінки, міжчасткові жовчні протоки вільні, тонкостінні.

Гепатоцити у дольках на 2/3 її площі центру зібрані в балках, на решті простору представлені масивом. Центральна вена з фіброзом стінки, застійно повнокровна. Діapedезний вихід лімфоцитів не фіксується. Гепатоцити у балках та у масиві здебільшого середніх розмірів, хоча зустрічаються й дрібні. Цитоплазма слабо базофільна, в перінуклеарній зоні вона більш світло забарвлена, ніж по периферії, в цілому цитоплазма гомогенна. Ядра гепатоцитів в основному дрібні, темні, хоча в частині клітин вони помірно збільшені чи світлозабарвлені з нечіткими межами. Міжбалкові простори поширені. Клітини Купфера на їх стінках плоскі.

Гістоензиматичні дослідження показали, що активність СДГ однакова по всій поверхні зрізу та складає $6,0 \pm 0,17$ ($p > 0,5$) ум. од. Активність ЛДГ також монотонна по поверхні зрізу частки та становить $6,0 \pm 0,27$ ($p > 0,5$) ум. од.

Отже, результати наших досліджень продемонстрували, що розвиток НАЖХП у піддослідних тварин характеризується розвитком жирової дистрофії гепатоцитів (наявність вакуоль, грудчатість цитоплазми). Одночасно змінюється активність основних окисно-відновлювальних ферментів в тканині печінки, у частині гепатоцитів вона слабшає, у частині – зберігається на колишньому (контрольному) рівні. Використання міне-

ральні розведеної води різної концентрації має позитивний вплив на структурно-функціональну характеристику печінки. Це визначається у різкому послабленні чи зникненні ознак жирової інфільтрації, зменшенні ознак дистрофії гепатоцитів та відновленні рівномірної активності ферментів за всім зрізом часточки. При цьому сила позитивного ефекту від застосування МРВ зростала прямо пропорційно від загальної мінералізації води (осмолярності).

Такий визначений вплив на жирову дистрофію гепатоцитів можна пояснити наявністю комплексу макро- та мікроелементів у складі МРВ, які здійснюють подвійну дію на стан печінки. Опосередкована дія через активацію вегетативної нервової системи стимулює нейротрофічні реакції організму, а безпосередній вплив комплексу іонів на стан гепатоцитів обумовлює нормалізацію перебігу в них різних ланок метаболізму. Крім того, на наш погляд означені ефекти відбуваються за рахунок стимуляції синтезу гастроінтестинальних гормонів секретину та холецистокініну-панкреозиміну, в результаті чого посилюється секреторна функція печінки, холерез та холекінез, збільшується вміст жовчних кислот у жовчі та холато-холестериновий коефіцієнт [9, 11]. Це надає можливість припустити поліпшення метаболізму жовчних кислот на рівні гепатоциту, зменшення абсорбції тригліцеридів у гепатоциті, посилення використання ліпідів гепатоцитом у якості енергосубстрату [18]. Сумація наведених ефектів призводить до зменшення стеатозу.

Таким чином, отримані результати обґрунтовують доцільність використання МВ курорту Моршин у клінічних дослідженнях щодо лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки.

References:

1. Chernova V.M. Mnogofaktornost' patogezeza nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni / V.M. Chernova // Suchasna gastroenterologija [Succana gastroenterology]. — 2017. — № 6. — S. 92-102.
2. Zajchenko O.E. Terapevticheskie misheni pri nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni / O.E. Zajchenko // Suchasna gastroenterologija [Succana gastroenterology]. — 2014. — № 1. — S. 130-138.
3. Solomenceva T.A. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni pecheni i metabolicheskie narusheniya: chto pervichno? / T.A. Solomenceva // Suchasna gastroenterologija [Succana gastroenterology]. — 2017. — № 6. — S. 51-58.
4. Byrne C.D. NAFLD: a multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher // J Hepatol. — 2015. — 62 (1). — P. 47-64.
5. Perederij V.G., Tkach S.M. Prakticheskaja gastroenterologija: rukovodstvo dlja vrachej [Practical Gastroenterology: a guide for doctors]. — Vinnica: SPD A.I. Kashteljanov, 2011. — 776 s.
6. Chalasani N. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine, A.M. Diehl, E.M. Brunt, K. Cusi, M. Charlton, A.J. Sanyal // Am. J Gastroenterol. — 2012; — 55 (6). — P. 2005-2023.
7. Hallsworth K. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / K. Hallsworth, G. Fattakhova, K.G. Hollingsworth, C. Thoma, S. Moore, R. Taylor, C.P. Day, M.I. Trenell // Gut. — 2011. — Vol. 60 (9). — P. 1278-1283.
8. Mili S. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment / S. Mili, D. Stimac // Dig Dis. — 2012. — 30 (2). — P. 158-62.
9. Mineral'ni vody Ukrainy [Mineral waters of Ukraine]. Ed. by E.O. Kolesnyk, K.D. Babov. Kyiv: Kupriyanova, 2005, 576 p.
10. Fizioterapija i kurortologija [Physiotherapy and balneology] / Pod. red. V.M. Bogoljubova. Kniga I. — M.: BINOM, 2008. — 576 s.
11. Drahomyretska N.V. Rannia kurortna rehabilitatsiia ta vidnovliuvalne likuvannia v hastroenterolohii: Monografiia [Early resort reabilatatsiya ta vidnovlyuvalne likuvannia in gastroenterology: Monograph]. — Odesa, ORIDU NADU, 2007. — 176 p.
12. Zolotareva T.A., Babov K.D., Nasibullin B.A. Medicinskaja rehabilitacija [Medical rehabilitation]. Kyiv: KIM, 2012, 496 p.
13. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official Journal. — 2010. — L. 276. — P. 0033-0079.
14. Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrainy No. 249 vid 01.03.2012 r. [Order of Ministry of Education and Science, Youth and Sport of Ukraine No. 249 dated 01.03.2012] Ofitsiyniy visnik Ukrainy vid 06.04.2012 — 2012 r., No. 24, p. 82, statiya 942, kod aktu 60909/2012.
15. Kozhemiakin Yu.M., Khromov O.S., Boldireva N.E., Dobrelia N.V., Sayfetdinova G.A. Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin ta roboti z nimi: monografiya [Scientific and practical advice on keeping laboratory animals and work with them]. Kyiv: Interservis, 2017, 182 p.
16. Posibnyk po vidtvorenniu eksperymentalnykh modelei rozpovsiudzhennykh nozologichnykh form ta yikh veryfikatsiia [A guide to the reproduction of experimental models of common nosological forms and their verification]. B.A. Nasibullin, S.H. Hushcha, K.D. Babov, I.O. Trubka, O.Ia. Oleshko, O.I. Bakhholdina. — Odesa: POLIHRAF, 2018. — 82 p.
17. Nakaz MOZ Ukrainy No. 692 vid 28.09.2009 r. «Pro zatverdzhennya metodichnykh rekomendatsiy z metodiv doslidzhen' biolohichnoyi diyi pryrodnykh likuval'nykh resursiv ta preformovanykh likuval'nykh zasobiv» [Order of MOH of Ukraine No. 692 dated 28.02.2009 «On approval of the recommendations of the research methods of biological effects of natural medicinal resources and preformed remedies»].
18. Ajushieva S.C., Kovaleva L.P., Radnaeva I.Je. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya mineral'noj vody «Arshan» i fitosbora «Poligepafit» u bol'nyh s khronicheskimi diffuznymi zabelevanijami pecheni / B'ulleten' VSNC SO RAMN [Bulletin VSSC of the RAMS]. — 2010. — № 3 (73). — S. 198 — 201.

УДК 615.327.03:616.36-003.8-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД КУРОРТА МОРИШИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Заболотная И.Б.^{1,2}, Насибуллин Б.А.¹, Гуща С.Г.¹, Драгомирецкая Н.В.^{1,2}, Михайленко В.Л.²

¹ Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МОЗ Украины, г. Одесса, Украина, ORCID ID: 0000-0003-3097-5258, e-mail: irina_b_z@ukr.net

² *Одесский национальный медицинский университет, кафедра реабилитационной медицины, г. Одесса, Украина*

Резюме: В статье представлено экспериментальное обоснование эффективности применения минеральных вод курорта Моршин (Нинивское месторождение) малой и средней минерализации на крысах с моделью неалкогольной жировой болезни печени. В результате проведенных экспериментальных исследований продемонстрировано улучшение морфологической картины печени под влиянием курсового питьевого приема минеральных розведенных вод.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, структурно-функциональное состояние печени, минеральная вода, курорт Моршин.

UDC 615.327.03:616.36-003.8-092.9

EXPERIMENTAL RATIONALE OF THE USE OF MINERAL WATERS OF MORSHYN RESORT IN TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

I.B. Zabolotna ^{1,2}, B.A. Nasibullin ¹, S.H. Gushcha ¹,
N.V. Dragomiretska ^{1,2}, V.L. Mikhailenko ²

¹ *Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resorts of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-3097-5258, e-mail: irina_b_z@ukr.net*

² *Odessa National Medical University, Department of Rehabilitation Medicine, Odessa, Ukraine*

Abstract. Objective : to check the efficiency of internal use of mineral diluted water of Ninivsky well № 3-k (Morshyn resort) with a total mineralization of 3-4 g/dm³ and 6,5-7,5 g /dm³ on the condition of rats with a model of non-alcoholic fatty disease liver to substantiate the possibility of its use in the complex treatment of patients with NAFLD (non-alcohol fatty liver disease).

Materials and methods. The experiment was performed on 60 white rats, females with body weight 180,0-200,0 g. The animals according to the tasks of the work were ranked in 3 groups.

Group I - 20 rats, which was modelled with NAFLD. Group II (20 rats) which, on the background of the reproduction of the pathological model from 15 to 30 days of the experiment, received the MW of the well № 3-K (sulfate, chloride-sulfate-sodium) diluted by MW (source № 4, Morshyn resort) of Ninivsky well of Lviv region to total mineralization 3,0-4,0 g/dm³. Group III (20 rats), which on the background of reproduction of the pathological model from 15 to 30 days of the experiment received the same MW diluted to a total mineralization of 6,5-7.5 g/dm³.

Upon completion of the study, the animals were withdrawn from the experiment by decapitation under anesthesia. A small part of liver (1 cm³) was taken from the animals. One slice was rinsed with the spirits of high concentration and put into celloidine. Histological cuts were made, which were stained with hematoxylin-eosin. Microscopic examination of the liver was performed on the sections obtained. The second slice was frozen with dry carbonic acid (- 70 ° C), on the manufactured sections, histochemical reactions were performed on the determination of the activity of succinate dehydrogenase (SDH) and lactate dehydrogenase (LDH) in the standard units of optical density (unit volume density) by Loyd.

The statistical processing of the data obtained in the series of experiments was carried out using the programs of medical and biological researches Statistica and Exel. For all means of processing, the reliable changes were those that were within the probability of the Student tables P<0,05

Results and discussion. As the result of the experimental studies, an improvement in the morphological pattern of the liver was demonstrated under the influence of the mineral water drinking course. This was determined by the sharp weakening of the disappearance of signs of fatty infiltration, the reduction of signs of hepatocyte dystrophy and the restoration of uniform activity of enzymes over the entire incision of the lobe. At the same time, the strength of the positive effect of the use of MW increased in direct proportion to the total mineralization of water (osmolarity).

Conclusions. The obtained results substantiate the expediency of using of mineral water from Morshyn Health Resort in clinical trials for the treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords. Nonalcoholic fatty liver disease, structural and functional state of the liver, mineral water, Morshyn Health Resort.

Стаття надійшла до редакції 16.04.2018 р

РЕАБІЛІТАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ БІОГЕОМЕТРИЧНОГО ПРОФІЛЮ ПОСТАВИ СТУДЕНТІВ У ПРОЦЕСІ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ

Лопацький С.В., Михайленко Р.І., Морська Л.В., Коровайний В.І.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фізичної реабілітації, ерготерапії та фізичного виховання, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-2998-3605, ORCID ID: 0000-0002-9508-3042, ORCID ID: 0000-0001-5217-5273, ORCID ID: 0000-0002-0784-0366, e-mail: slopatskyi@gmail.com, mixaulenko@ukr.net

Резюме. Увага громадськості сьогодні спрямована на формування здорового способу життя студентської молоді як продовжувача трудових звершень та активного втілювача інноваційних ідей. Водночас усталені звичаї та звички не завжди відповідають сучасним вимогам суспільства, а це, у свою чергу, зумовлює пошук інноваційних педагогічних шляхів, умов і засобів формування здоров'я студентів, розвитку гармонійної особистості.

Мета дослідження: сформулювати й дослідити суб'єктивні передумови розробки технології корекції порушень біогеометричного профілю постави студентів у процесі фізичного виховання.

Результати дослідження. Результати педагогічного спостереження дозволили сформулювати й дослідити об'єктивні (тип постави, стан біогеометричного профілю, морфологічні особливості організму, характеристика гоніометрії тіла, рівень фізичної підготовленості) та суб'єктивні (якість способу життя, контроль дієздатності та захворюваності, ступінь зацікавленості заняттями фізичним вихованням, характер мотиваційно-потребової сфери, рівень теоретичних знань, самостійна оцінка потенційних факторів ризику) передумови розробки технології корекції порушень біогеометричного профілю постави студентів у процесі фізичного виховання.

Висновки. Відзначено, що майже 68,00 % студентів 1 курсу намагаються регулярно слідкувати за станом власного здоров'я, а на 4 курсі таких студентів лише 19,00 %. Результати опитування показали, що саме для студентів 1 курсу проблематика порушення постави є актуальною: майже 30,00 % респондентів були повністю не задоволені власною поставою і вважали, що мають її порушення; більше 70,00 % опитаних висловили бажання займатись профілактикою та корекцією власної постави. Студенти важко орієнтувались у відповідях на запитання щодо типів порушення постави, окремих ознак порушення постави, назви хвороб і станів, що виникають внаслідок порушення постави.

Перспектива подальших досліджень полягає в розробці технології корекції фіксованих порушень опорно-рухового апарату студентів спеціальних медичних груп у процесі фізичного виховання з урахуванням стану її біогеометричного профілю.

Ключові слова: студенти, постава, фізичне виховання, передумови.

Постановка наукової проблеми. Увага громадськості сьогодні спрямована на формування здорового способу життя студентської молоді як продовжувача трудових звершень та активного втілювача інноваційних ідей [4, 7, 8]. У зв'язку зі зниженням рівня здоров'я студентської молоді все актуальнішою стає потреба здорового способу життя, особистої активності у формуванні здоров'я та його збереження [2, 3, 9, 10]. Водночас усталені звичаї та звички не завжди відповідають сучасним вимогам суспільства, а це, у свою чергу, зумовлює пошук інноваційних педагогічних шляхів, умов і засобів форму-

вання здоров'я студентів, розвитку гармонійної особистості [15, 16].

На важливості наукового пошуку різних інноваційних підходів до організації профілактично-оздоровчих та корекційних заходів у процесі фізичного виховання студентів з порушеннями постави наголошує ряд авторів [1, 5, 6, 11, 12].

Мета дослідження. Сформулювати й дослідити суб'єктивні передумови розробки технології корекції порушень біогеометричного профілю постави студентів у процесі фізичного виховання.

Для виконання поставлених завдань було використано такі **методи дослідження:** аналіз науково-методичної літератури та документальних матеріалів; соціологічні методи дослідження; педагогічне спостереження; педагогічний експеримент (проведення констатувального та формувального експерименту); фотозйомка й визначення типу постави студентів; візуальний скринінг стану біогеометричного профілю постави; педагогічне тестування (визначення рівня загальної витривалості, силової витривалості м'язів тулуба, силової витривалості м'язів верхніх кінцівок і спини, гнучкості хребетного стовпа, рухливості тазостегнових суглобів та еластичності підколінних сухожиль, статичної рівноваги тіла); методи математичної статистики.

Виклад основного матеріалу дослідження. Результати педагогічного спостереження дозволили сформулювати й дослідити суб'єктивні та об'єктивні передумови розробки технології корекції порушень біогеометричного профілю постави студентів у процесі фізичного виховання (рис. 1).

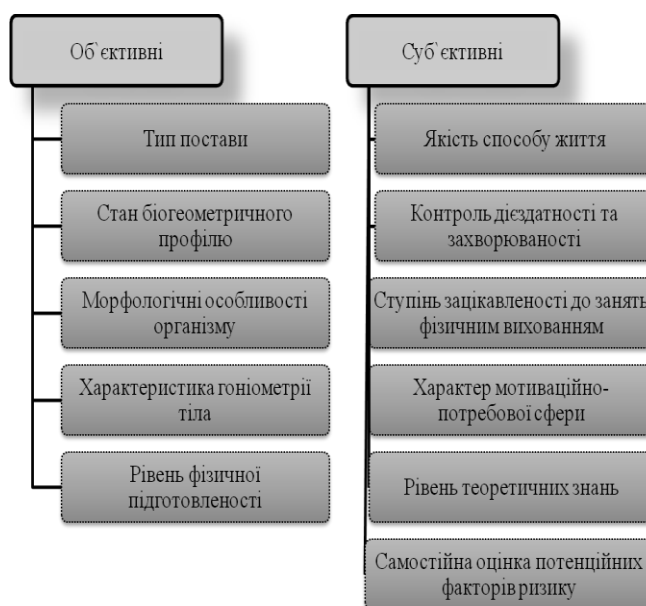


Рис. 1. Передумови розробки технології корекції порушень постави студентів у процесі фізичного виховання з урахуванням рівня стану біогеометричного профілю

Дослідження суб'єктивних передумов обґрунтування та розробки експериментальної технології включило проведення анкетного опитування студентів 1-4 курсу з порівняльним аналізом отриманих даних [13, 14].

Анкетування було проведено серед студентів 1-4 курсів, а отримані дані розглянуто і представлено з урахуванням визначених типів постави.

Відповідно до питань № 1-10, які склали модуль 1 «Загальні дані», нами була отримана і проаналізована загальна інформація стосовно віку, статі та особливостей організації і проведення навчального процесу, в тому числі і з фізичного виховання, серед обстежених студентів.

Представлені загальні дані свідчать про те, що вікові періоди обстежених студентів збігаються із середньостатистичними віковими періодами навчання на кожному курсі, а найбільша кількість студентів 1-4 курсу належить до вікового періоду 21-25 років.

Розподіл студентів за курсом навчання був майже рівний: 55,60 % студентів навчалась на 1-2 курсах і 44,40 % — на 3-4 курсах.

Вагомим є той факт, що дисципліна «Фізичне виховання» в опитаних студентів викладається на всіх чотирьох курсах і належить до переліку обов'язкових дисциплін їх індивідуального плану навчання.

Однак лише незначна кількість студентів отримала на заняттях із фізичного виховання теоретичні знання і практичні уміння щодо поняття «постава», різновидів її порушення та засобів і методів профілактики й корекції цих порушень.

Отримані відповіді на запитання № 4-10 дали змогу кількісно оцінити стан організації навчального процесу з фізичного виховання студентів з урахуванням встановлених серед них типів постави.

Результати опитування свідчать про те, що більш якісним є спосіб життя студентів 1 курсу: близько 75,00 % студентів слідкують за власним розкладом, їх робоче навантаження тільки іноді перевищує 8 годин на добу; більше 80,00 % студентів організовують для себе активний відпочинок у кінці тижня та під час канікул. Серед студентів старших курсів (3-4 курс) лише 13,00 % опитаних дотримуються розкладу дня, і майже у 36,00 % респондентів добова норма робочої діяльності не перевищує 8 годин.

Проте лише 18,00 % студентів 1 курсу дбають про регулярність власного харчування, а 23,00 % — про збалансованість, калорійність та раціон. Тільки 17,00 % студентів дотримуються режиму та добової норми сну. Не найкраща ситуація і серед студентів випускних курсів: лише 19,00-26,00 % завжди контролюють кратність, збалансованість та раціональність власного харчування, і жоден студент не слідкує за режимом сну.

Щодо ставлення студентів до шкідливих звичок слід зазначити, що кількість тих, хто регулярно або іноді палить і вживає алкогольні напої, збільшується від курсу до курсу. Студенти 1-3 курсів іноді вживають наркотичні засоби (2,00-3,00 %), і тільки на 4 курсі — не вживають наркотики зовсім.

Однак майже 68,00 % студентів 1 курсу намагаються регулярно слідкувати за станом власного здоров'я, а на 4 курсі таких студентів лише 19,00 %.

Огляд даних респондентів і їх співвідношення з встановленими типами постави допомогли визначити оцінку відповідям студентів на запитання модуля 2 «Якість способу життя».

Представлені дані засвідчують, що найкращу оцінку серед опитаних студентів згідно з аналізом їх відповідей на запитання модуля 2 мали представники студентської молоді 1 курсу, зокрема із встановленим функціональним порушенням «сколіотична постава».

Також хотілось би відзначити, що під час порівняння відповідей студентів 1 курсу з іншими курсами виявлені достовірні розходження між середніми значеннями оцінок студентів 4 курсу, що вказує на значне зниження якості їх способу життя.

Отримані дані свідчать про те, що серед студентів кожного курсу приблизно 10,00 % респондентів коли-небудь належали до спеціальної медичної групи.

Хотілось би відзначити недбале ставлення студентів до власного здоров'я, оскільки з переходом на старші курси все менше респондентів проходили повне медичне обстеження хоча б один раз на рік; частіше хворіли саме студенти 4 курсу (більше 5 разів на рік), а одразу звертатися до лікаря вони не мали намірів.

Досить важливим є той факт, що майже 80,00 % студентів на кожному курсі зазначили, що проходили у своєму житті повну або часткову діагностику стану опорно-рухового апарату (ОРА); приблизно у 30,00 % студентів кожного курсу були встановлені різні порушення ОРА; більше ніж у 20,00 % студентів початкових курсів (1-2 курс) були встановлені різні порушення постави, причому кількість таких студентів на 3 курсі збільшилась удвічі, а на 4 курсі — втричі.

Окремо слід відзначити, що від 4,00 % до 13,00 % студентів перших курсів зауважили, що мали діагноз «сколіоз». Це положення підтвердили 23,00 % студентів 3 курсу і 29,00 % опитуваних 4 курсу.

Крім того, від 2,00 % до 15,00 % студентів 1-4 курсів проходили курс лікування (корекції) порушень постави, з них приблизно 10,00 % студентів зазначили, що цей курс лікування (корекції) був для них ефективним, а майже для 8,00 % студентів — ні.

Опрацювання відповідей студентів та їх характеристика допомогли визначити рівень контролю респондентами власної дієздатності та захворюваності.

Оцінка студентами власного контролю дієздатності та захворюваності показала, що найвищий рівень у цьому напрямку відповідає студентам з нормальною поставою, а найнижчий — зі сколіотичною.

Однак незалежно від типу постави рівень модуля 3 у студентів стрімко знижується від курсу до курсу, про що свідчать достовірні розбіжності між середніми значеннями оцінки студентів 1 та 3 курсів, і, особливо, 1 й 4 курсів.

Для виявлення пріоритетних напрямів роботи в розробці технології, а також для визначення основних факторів впливу на розвиток і прояв функціональних порушень ОРА нами були переглянуті студентські відповіді, спрямовані на вивчення зацікавленості респондентів заняттями з фізичного виховання та прояву активної участі в них.

Результати опитування показали, що саме для студентів 1 курсу проблематика порушення постави є актуальною: майже 30,00 % респондентів були повністю не задоволені власною поставою і вважали, що мають її порушення; більше 70,00 % опитаних висловили бажання займатись профілактикою та корекцією власної постави, а 80,00 % студентів визначили за можливе коректувати поставу під час занять з фізичного виховання у своєму закладі вищої освіти (ЗВО).

Вагомими стали відповіді студентів щодо бажання отримати теоретичні знання та практичні уміння в напрямку корекції порушень постави у процесі занять з фізичного виховання у ЗВО. Найбільше прагнення виявили респонденти 1 курсу, які у 89,00 % випадків повністю згодні покращити свій рівень теоретичних знань і у 92,00 % випадків — рівень практичних умінь.

Саме студенти 1 курсу підтримали необхідність введення спеціального розділу за вибором щодо корекції порушень постави у процесі занять з фізичного вихован-

ня у ЗВО (65,00 % опитаних), висловили своє бажання обрати цей курс (73,00 % опитаних) і відзначили першочерговість питань корекції порушень постави як завдання процесу фізичного виховання (64,00 %).

Однак студенти 2-3 курсів були менш активними і менш зацікавленими у визначених питаннях модуля 4 нашої системи опитування, а представники 4 курсу виявили повну байдужість.

Співвідношення відповідей студентів 1-4 курсу з урахуванням фактору порушення типу їх постави визначило середні значення оцінки рівня зацікавленості респондентів у напрямку корекції порушень постави у процесі занять з фізичного виховання у ЗВО.

Розподіл опитуваних згідно з отриманими балами за відповіді на запитання № 31-40 розробленої нами модульної системи анкетування продемонстрував, що студенти 1 курсу мали найвищий рівень зацікавленості з питань корекції порушень постави у процесі занять з фізичного виховання у ЗВО незалежно від типу постави.

Порівняння середніх значень оцінки рівня зацікавленості студентів 1 курсу з даними студентів 2-4 курсів показало наявність достовірних розходжень між представленими значеннями: як вже було зазначено, студенти 1 курсу мали високий рівень зацікавленості, тоді як серед студентів 3 курсу рівень зацікавленості був середнім, а серед студентів 4 курсу з нормальною поставою та з такими встановленими типами її порушення, як плоска спина і круглоувігнута спина, рівень зацікавленості взагалі знизився до найнижчих показників.

Під час формування модульної системи анкетування нами були сформульовані та включені запитання, які допомогли визначити основні мотиви до занять з фізичного виховання та залучення до організованої рухової активності, до контролю стану постави та розуміння її значення для власного здоров'я, а саме:

- оздоровчий мотив – зумовлює спрямованість студентів на власне оздоровлення: підвищення рівня здоров'я та покращення функціонального стану організму завдяки заняттям з організованої рухової активності, а також методам та засобам фізичного виховання;
- естетичний мотив – передбачає прагнення студентів до власного самовдосконалення: корекція тілобудови й постави, поліпшення зовнішнього вигляду, функціонального стану організму завдяки заняттям з організованої рухової активності, а також методам та засобам фізичного виховання;
- емоційний мотив – поєднав у своєму змісті бажання студентів самостверджуватися, отримувати емоційне задоволення від занять з фізичного виховання та організованої рухової активності;
- комунікативний мотив – визначив прагнення студентів до взаєморозуміння й вільного спілкування з друзями, одногрупниками під час занять з фізичного виховання та залучення до організованої рухової активності;
- професійно обов'язковий мотив – передбачає підхід студентів до занять з фізичного виховання та організованої рухової активності виключно з позиції обов'язків студента або майбутніх професійних зобов'язань.

Представлені мотиви були ранжовані студентами як варіант відповіді на запитання № 41-45 модульної системи анкетування.

Встановлено, що серед студентів 1 курсу домінують оздоровчий (30,60 % опитаних), естетичний (27,50 % опитаних) і емоційний (18,50 % опитаних) мотиви. Серед студентів 2 курсу основним стало прагнення покращити свій зовнішній вигляд – естетичний мотив (22,90 % опитаних).

Нами визначено, що студентів 3 курсу мотивують до занять з фізичного виховання та організованої

рухової активності насамперед обов'язки студента (професійно обов'язковий мотив – 41,60 % опитаних) і можливість зустрічі й вільного спілкування з друзями та одногрупниками (комунікативний мотив – 26,20 %). Одночасно знижується значимість оздоровчого та естетичного мотивів: лише 9,10 % і 10,30 % опитаних 3 курсу відзначили їх вагомість для себе.

Визначена тенденція поглиблюється під час розгляду структури мотивів студентів 4 курсу, де однозначну перевагу отримали професійно-оздоровчий (51,70 % опитаних) і комунікативний (22,70 % опитаних) мотиви. Водночас досить вагомим залишився для представників студентської молоді 4 курсу емоційний мотив (16,50 % опитаних) і майже втратили своє значення оздоровчий (4,00 % опитаних) та естетичний (5,10 % опитаних) мотиви.

Окремо було розглянуто потреби студентів у напрямку визначення основних можливих причин порушення постави.

Аналіз відповідей на поставлені запитання засвідчив, що найбільше потребують змін студенти саме 1 курсу: майже 70,00 % опитаних погодилися, що сучасні темп та умови життя є однією з головних причин появи порушень постави, тому потребують постійного контролю; 95,00 % респондентів зазначили, що навчальне навантаження та умови навчання сучасної студентської молоді можуть спричинити порушення постави, що визначає необхідність профілактики та корекції; більше 80,00 % студентів визнали, що їх побутові умови можуть спричинити порушення постави, тому потребують змін.

Проте майже всі студенти 1-4 курсів були однакостайні у своїх відповідях на запитання щодо впливу стану постави на рівень здоров'я і потреби постійного контролю та профілактики в даному напрямку, давши свою згоду у 80,00 %, а іноді, й більше, ніж у 90,00 % випадках. Також досить чисельною стала підтримка студентів 1-3 курсів потреби у знаннях та вміннях з питань порушення постави та засобів і методів їх корекції. І лише студенти 4 курсу залишили це запитання без значної уваги, висловивши свою думку неоднозначно.

Розглянуті відповіді були нами також проаналізовані з урахуванням визначених типів постави респондентів з подальшим розрахунком оцінки рівня мотиваційно-потребової сфери студентів.

Отримані результати свідчать про те, що мотиви і потреби студентів 1 курсу знаходяться на високому рівні незалежно від визначеного їх типу постави.

Слід додати, що оцінка рівня мотиваційно-потребової сфери студентів 1 курсу з нормальною поставою була нижча у своєму середньому значенні, ніж студентів з плоскою і круглоувігнутою спиною, особливо з круглою спиною і сколіотичною поставою, де середнє значення оцінки рівня мотивів і потреб було максимальним.

Одночасно необхідно відзначити і той факт, що у студентів з плоскою спиною та сколіотичною поставою високий рівень оцінки мотиваційно-потребової сфери залишився майже незмінним під час порівняння даних респондентів 1 курсу з даними представників 2-4 курсів. Серед інших респондентів спостерігалось зниження рівня оцінки мотивів і потреб студентів старших курсів порівняно з даними опитаних молодших курсів. Значно помітною така тенденція була серед студентів з нормальною поставою. Під час порівняння результатів опитування були встановлені достовірні розбіжності між середнім значенням оцінки мотиваційно-потребової сфери студентів 1 курсу, що була вищою за середнє значення студентів 3 курсу і особливо 4 курсу.

Опираючись на результати аналізу спеціальної науково-методичної літератури та інформаційних дже-

рел, а також використовуючи дані педагогічного спостереження, нами був включений до модульної системи анкетування модуль 6 «Рівень теоретичних знань», що складався з 10 тестових запитань із трьома варіантами відповідей.

Огляд анкет студентів дозволив визначити рівень їх теоретичних знань (зокрема, і щодо типу їх постави) та представити порівняльний аналіз даних респондентів різних курсів навчання.

Оцінка відповідей на запитання № 51-60 студентів 1-4 курсів показала однотипний розподіл рівня теоретичних знань респондентів незалежно від типу їх постави. У студентів 1 курсу був встановлений найвищий рівень теоретичних знань: до 30,00 % студентів мали високий рівень, приблизно 40,00-45,00 % — середній рівень і майже 35,00 % — низький рівень теоретичних знань.

Серед студентів 2 курсу оцінка рівня теоретичних знань виглядала наступним чином: до 23,00 % респондентів мали високий рівень, від 32,00 % до 47,00 % опитаних — середній рівень і приблизно 45,00% — низький рівень.

Погіршення рівня теоретичних знань засвідчив аналіз даних студентів 3 і 4 курсів. Так, у студентів 3 курсу оцінка рівня теоретичних знань була такою: високий рівень — лише від 2,00 % до 18,00 % студентів, середній рівень — приблизно від 40,00 % до майже 80,00% опитаних і низький рівень — подекуди збільшився майже до 60,00 %.

У студентів 4 курсу рівень теоретичних знань розподілювався наступним чином: до 16,00 % — високий рівень, водночас серед студентів з нормальною і сколіотичною поставою відповідей за результатами тестування, відповідних високому рівню теоретичних знань, виявлено не було; майже від 40,00 % до 70,00 % студентів мали середній рівень знань, і від 30,00 % до більше 60,00 % студентів володіли низьким рівнем теоретичних знань.

Студенти важко орієнтувались у відповідях на запитання щодо типів порушення постави, окремих ознак порушення постави, назв хвороб і станів, що виникають внаслідок порушення постави.

Аналіз відповідей студентів 1-4 курсів показав, що більшість з них (40,00-60,00 % опитаних) іноді мали ослаблений стан здоров'я і ознаки хворобливості, ніколи не переносили захворювань або пошкоджень чи травм ОРА. Водночас від 60,00 % до майже 80,00 % респондентів ведуть малорухливий спосіб життя. Від 16,00 % до 28,00 % студентів різних курсів мали довжину тіла вище 170 см і масу тіла більше 80 кг.

Однак найбільш вираженими факторами ризику серед студентів усіх курсів стали неправильна поза сидячи або лежачи та носіння сумки чи рюкзака переважно на одному плечі. Визначено, що майже 90,00 % всіх студентів під час сидіння або лежання займали неправильну позу та носили постійно сумку чи рюкзак на одному з плечей.

Найбільш вагомим фактором ризику стала наявність порушення постави студентів сутулості. Так, 90,00 % респондентів підтвердили, що вони весь час сутуляться.

Оцінка факторів ризику наявності порушень постави у студентів 1-4 курсів розподілила респондентів за трьома визначеними рівнями з урахуванням типу їх постави.

Під час проведення аналізу даних нами визначено, що найнижчий рівень ризику мали студенти 1-4 курсів з нормальним типом постави (у середньому $14,30 \pm 2,85$ бали) а найвищий рівень — респонденти 1-4

курсів з типом функціонального порушення постави «сколіотична постава» ($45,20 \pm 4,71$ бали).

Відзначимо, що всі студенти, крім респондентів з нормальною поставою, незалежно від курсу навчання мали високий рівень ризику наявності порушень постави.

Отримані дані повністю співвідносяться з результатами аналізу постави студентів і виявленими та представленими нами типами постави обстежених представників студентської молоді й станом їх біогеометричного профілю.

Висновки. Відзначено недбале ставлення студентів до власного здоров'я, оскільки з переходом на старші курси все менше респондентів проходили повне медичне обстеження хоча б один раз на рік; частіше хворіли саме студенти 4 курсу (більше 5 разів на рік), а одразу звертатися до лікаря вони не мали намірів. Майже 68,00 % студентів 1 курсу намагаються регулярно слідкувати за станом власного здоров'я, а на 4 курсі таких студентів лише 19,00 %.

Досить важливим є той факт, що майже 80,00 % студентів на кожному курсі зазначили, що проходили у своєму житті повну або часткову діагностику стану ОРА; приблизно у 30,00 % студентів кожного курсу були встановлені різні порушення ОРА; більше ніж у 20,00 % студентів початкових курсів (1-2 курси) були встановлені різні порушення постави, причому кількість таких студентів на 3 курсі збільшилась удвічі, а на 4 курсі — втричі.

Результати опитування показали, що саме для студентів 1 курсу проблематика порушення постави є актуальною: майже 30,00 % респондентів були повністю не задоволені власною поставою і вважали, що мають її порушення; більше 70,00% опитаних висловили бажання займатись профілактикою та корекцією власної постави, а 80,00 % студентів визначили за можливе коректувати поставу під час занять з фізичного виховання у своєму ЗВО.

Оцінка рівня мотиваційно-потребової сфери студентів 1 курсу з нормальною поставою були нижча у своєму середньому значенні, ніж студентів з плоскою і круглоувігнутою спиною, особливо з круглою спиною і сколіотичною поставою, де середнє значення оцінки рівня мотивів і потреб було максимальним.

Студенти важко орієнтувались у відповідях на запитання щодо типів порушення постави, окремих ознак порушення постави, назв хвороб і станів, що виникають внаслідок порушення постави.

Перспектива подальших досліджень полягає в розробці технології корекції фіксованих порушень ОРА студентів спеціальних медичних груп у процесі фізичного виховання з урахуванням стану їх біогеометричного профілю.

References:

1. Alosyna A. Kontseptualni osnovy profilaktyky i korektsii funktsionalnykh porushen oporno-rukhovoho aparatu u ditei ta molodi. Molodizhnyi naukovyi visnyk Shkhidnoievropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky. Fizychnye vykhovannia i sport . Lutsk, 2015. № 18. S. 96 - 102.
2. Dutchak M.V. Paradyhma ozdorovchoi rukhovoï aktivnosti : teoretychne obgruntuvannia i praktychne zastosuvannia / M. V. Dutchak // Teoriia i metodyka fizychnoho vykhovannia i sportu. – K. : Olimpiiska literatura. – 2015.– №2. – S. 44-52.
3. Kashuba V. Innovatsiinyi vektor modernizatsii dydaktychnoho protsesu v systemi vyshchoi fizkulturnoi osvity // V. Kashuba, N. Byshevets, K. Serhienko // Sportyvnyi visnyk prydnirovia – naukovopraktychnyi zhurnal Dnipropetrovskoho derzhavnoho instytutu fizychnoi kultury i sportu. – 2006. – №1. – S. 38-41.

4. Kashuba V.A. Tekhnolohycheskye ynnovatsyy v systeme podhotovky spetsyalystov po fizycheskoi kulture y sportu / V. A.Kashuba, N.H. Byshevet // Zb. nauk. prats za red. Yermakova S.S. «Pedahohika, psykhohohiia ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu» - Kharkiv, 2007. - №5. - S. 129-131.
5. Kashuba V.A. K voprosu ispolzovaniya informatsyonnykh tekhnolohiy v protsesse fizycheskoho vospytaniya studentcheskoy molodezhi / V.A. Kashuba, S.M. Futornyi, N.L. Holovanova // Slobozhanskyi naukovospornyvnyi visnyk. - 2011. - № 04. - S. 157-163.
6. Kashuba V.A., Holub V.P., Rudnytskyi A.V. Kharakterystyka bioheometricheskoho profilya osanki studentok s razlychnym tipom teloslozheniya. Naukovyi chasopys Nats. ped. un-tu im. M.P. Drahomanova. Kyiv, 2013. Vyp. 12(39). S. 52-59.
7. Kashuba V.O. Vykorystannia veb-resursiv u protsesi fizychnoho vykhovannia studentskoi molodi / V.O. Kashuba, S.M. Futornyi, M.V. Dudko // Sportyvnyi visnyk prydniprovia - naukovopraktychnyi zhurnal Dnipropetrovskoho derzhavnoho instytutu fizychnoi kultury i sportu. - 2015. - №2. - S.69-75.
8. Kashuba V.O. Vykorystannia veb-resursiv u protsesi fizychnoho vykhovannia studentskoi molodi / V.O. Kashuba, S.M. Futornyi, M.V. Dudko // Sportyvnyi visnyk prydniprovia - naukovopraktychnyi zhurnal Dnipropetrovskoho derzhavnoho instytutu fizychnoi kultury i sportu. - 2015. - №2. - S.69-75.
9. Kashuba V. Iz dosvidu vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u protsesi zaniat fizychnym vykhovanniam riznykh hrup naselennia / V. Kashuba, S. Futornyi // Molodizhnyi naukovyi visnyk Skhidnoievropetskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky. Fizychno vykhovannia i sport : zhurnal / uklad. A. V. Tsos, A. I. Aloshyna. - Luts'k : Skhidnoievrop. nats. un-t im. Lesi Ukrainky, 2016. - Vyp. 21. - S. 81-90.
10. Kashuba V.A., Maslova E.V., Ryshok T.N., Lopatskyi S.V. Yspolzovanye multymediiynykh tekhnolohiy v protsesse fizycheskoho vospytaniya razlychnykh hrup naseleniya. Naukovyi chasopys Nats. ped. un-tu im. M. P. Drahomanova. Kyiv, 2017. Vyp. 6(88)17. S. 37-41.
11. Kashuba V., Nosova N., Kolomyets T., Kozlov Yu. Kontrol sostoiannya byoheometrycheskoho profilya osanky cheloveka v protsesse zaniaty fizycheskymy upravhenniyamy. Sportyv. visnyk Prydniprovia. № 2. 2017. S. 183 - 190.
12. Kashuba V., Lopatskyi S., Khabinets T. Prostorova orhanizatsiia tila liudyny v protsesi monitorynhovykh doslidzhen. Fizychno vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi: zb. nauk.pr. Skhidnoievrop.nats. un-tu im. Lesi Ukrainky Luts'k, 2017. № 25. S. 9-15.
13. Lopatskyi S.V., Vypasniak I.P., Vintoniak O.V. Analiz korektsiino-profilaktychnykh tekhnolohii vykorystovuvanykh u protsesi fizychnoho vykhovannia studentiv z funktsionalnymy porushenniyamy oporno-rukhovoho aparatu. Visnyk Prykarpatskoho universytetu. Seriya : Fizychna kultura. 2016. Vyp. 23. S. 3-11.
14. Lopatskyi S.V. Osoblyvosti typiv postavy studentiv v protsesi fizychnoho vykhovannia na suchasomu etapi. Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu. Fizychno vykhovannia ta sport, 2016. №1. S. 54-58.
15. Kashuba V. Modern approaches to improving the body constitution of female students in physical education classes. Journal of Physical Education and Sport. 2017 (4), Art. 277. 2472-2476.

УДК 796.011.3:616-089.882:37.011.32:57.018.7

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ БИОГЕО-

МЕТРИЧНОГО ПРОФИЛЯ ОСАНКИ СТУДЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ ФИЗИЧЕ- СКОГО ВОСПИТАНИЯ

Лопатский С.В., Михайленко Р.И., Морская Л.В.,
Коровайный В.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра физической реабилитации, эрготерапии и физического воспитания, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-2998-3605, ORCID ID: 0000-0002-9508-3042, ORCID ID: 0000-0001-5217-5273, ORCID ID: 0000-0002-0784-0366, e-mail: slopatskyi@gmail.com, mixaulenko@ukr.net

Резюме. Внимание общественности сегодня направлено на формирование здорового образа жизни студенческой молодежи как продолжателя трудовых свершений и активного воплощения инновационных идей. В то же время сложившиеся обычаи и привычки не всегда соответствуют современным требованиям общества, а это, в свою очередь, обуславливает поиск инновационных педагогических путей, условий и средств формирования здоровья студентов, развития гармоничной личности.

Цель исследования: сформулировать и исследовать субъективные предпосылки разработки технологии коррекции нарушений биометрического профиля осанки студентов в процессе физического воспитания.

Результаты исследования. Результаты педагогического наблюдения позволили сформулировать и исследовать объективные (тип осанки, состояние биометрического профиля, морфологические особенности организма, характеристика гониометрии тела, уровень физической подготовленности) и субъективные (качество образа жизни, контроль дееспособности и заболеваемости, степень заинтересованности занятий физическим воспитанием, характер мотивационно-потребностной сферы, уровень теоретических знаний, самостоятельная оценка потенциальных факторов риска) предпосылки разработки технологии коррекции нарушений биометрического профиля осанки студентов в процессе физического воспитания.

Выводы. Отмечено, что почти 68,00 % студентов 1 курса пытаются регулярно следить за состоянием собственного здоровья, а на 4 курсе таких студентов только 19,00 %. Результаты опроса показали, что именно для студентов 1 курса проблематика нарушения осанки актуальна: почти 30,00 % респондентов были полностью не удовлетворены собственной осанкой и считали, что имеют ее нарушения; больше 70,00 % опрошенных выразили желание заниматься профилактикой и коррекцией собственной осанки. Студенты трудно ориентировались в ответах на вопрос о типах нарушения осанки, отдельных признаках нарушения осанки, названиях болезней и состояний, возникающих вследствие нарушения осанки.

Перспектива дальнейших исследований заключается в разработке технологии коррекции фиксированных нарушений опорно-двигательного аппарата студентов специальных медицинских групп в процессе физического воспитания с учетом состояния ее биометрического профиля.

Ключевые слова: студенты, осанка, физическое воспитание, предпосылки.

UDC 796.011.3:616-089.882:37.011.32:57.018.7

THE REHABILITATION TECHNOLOGY OF STUDENTS' BIOGEOMETRIC PROFILE DISTURBANCES CORRECTING OF POSTURE DURING THE PROCESS OF PHYSICAL EDUCATION

S.V. Lopatsky, R.I. Mikhailenko, L.V. Morska, V.I. Korovainyi

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of physical rehabilitation, ergotherapy and physical education, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-2998-3605, ORCID ID: 0000-0002-9508-3042, ORCID ID: 0000-0001-5217-5273, ORCID ID: 0000-0002-0784-0366, e-mail: slopatskyi@gmail.com, mixaulenko@ukr.net

Abstract. Attention of the society today is aimed at creating a healthy lifestyle of student youth as a continuator of labor achievements and an active fostering of innovative ideas. At the same time, established customs and habits do not always correspond to the modern requirements of a society, which in its turn leads to the search for innovative pedagogical ways, conditions and means of forming the health of students, development of a harmonious personality.

Objectives of research: to formulate and investigate the subjective preconditions for the development of technology for correction of disturbances of biogeometric profile of a student's posture in the process of physical education.

Results. The results of pedagogical observation made it possible to formulate and investigate objective (pos-

ture type, state of biogeometric profile, morphological peculiarities of a body, characteristic of goniometry of a body, level of physical preparedness) and subjective (quality of life, control of activity and morbidity, degree of interest in physical training concernment, character of motivation and need sphere, level of theoretical knowledge, independent assessment of potential risk factors) preconditions for development of technology for correction of biogeometric profile of disturbances in students' posture during the process of physical education.

Conclusions. It is noted that almost 68 per cent of students of the first year of education try to monitor their own health regularly, and the level of the 4th-year students is only 19 per cent. The results of a survey showed that only for the first year students the problem of disturbance of posture is actual: almost 30 per cent of respondents were completely dissatisfied with their own posture and believed that they had disturbances; more than 70 per cent of the respondents expressed their desire to deal with prevention and correction of their own posture. It was very difficult for the students guide themselves in answering the questions about the types of disturbance of posture, some signs of disturbance of posture, the names of diseases and conditions arising as a result of disturbance of posture.

The perspective of further research lies in developing the technology for correction of fixed disturbances of musculoskeletal system of students of special medical groups during the process of physical training with taking into account the state of its biogeometric profile.

Keywords: students, posture, athletic gymnastics, physical education.

Стаття надійшла до редакції 12.07.2018 р

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ РУХЛИВИХ ІГОР У РЕКРЕАЦІЙНІЙ ДІЯЛЬНОСТІ

Мороз Ю.М., Остапов А.В.

Полтавський національний технічний університет імені Юрія Кондратюка, кафедра фізичного виховання, спорту та здоров'я людини, м. Полтава, Україна, ORCID ID: 0000-0003-2788-913X,
e-mail: morzev1978@gmail.com

Резюме. У статті досліджується вплив рухливих ігор на рекреаційну складову розвитку особистості. Рухлива гра є свідомою діяльністю, спрямованою на досягнення поставленої мети. Як засіб рекреації вона володіє цілим рядом якостей, серед яких найважливіше місце займає висока емоційність. Рухлива гра відноситься до таких проявів ігрової діяльності, в яких яскраво виражена роль рухів. Для рухливих ігор характерні творчі, активні рухові дії, мотивовані сюжетом. Вони спрямовуються на подолання різних труднощів на шляху до досягнення поставленої мети. Рухливі ігри, як правило, не вимагають від учасників спеціальної підготовки. Саме завдяки цій чудовій властивості рухливі ігри, особливо з елементами змагання, більше, ніж інші форми фізичного виховання, відповідають потребам організму. Під час проведення рухливих ігор формуються витримка, самовладання, правильне реагування на невдачу. Ігри з активними, енергійними, багаторазово повторюваними руховими діями сприяють вдосконаленню найважливіших систем і функцій організму.

Ключові слова: рекреація, рухова діяльність, рухливі ігри, здоров'я, здоровий спосіб життя.

Вступ. Рухлива гра – специфічний вид рухової діяльності. Вона є свідомою діяльністю, спрямованою на досягнення поставленої мети. Рухливі ігри займають провідне місце як у фізичному вихованні, так і в процесі фізичної реабілітації, рекреації, дозволяючи на високому емоційному рівні ефективно вирішувати лікувальні та виховні завдання. Рухлива гра як засіб рекреації володіє цілим рядом якостей, серед яких найважливіше місце займає висока емоційність. Емоції в грі мають складний характер. Це і задоволення від м'язової роботи у грі, від почуття бадьорості та енергії, від можливості дружнього спілкування в колективі, від досягнення поставленої у грі мети. Під час рухливої гри здійснюється комплексний вплив на моторику і нервову систему. Рухлива гра відноситься до таких проявів ігрової діяльності, в яких яскраво виражена роль рухів. Для рухливих ігор характерні творчі, активні рухові дії, мотивовані сюжетом (темою, ідеєю). Ці дії частково обмежуються правилами (загальноприйнятими, встановленими керівником). Вони спрямовуються на подолання різних труднощів на шляху до досягнення поставленої мети (виграти, оволодіти певними прийомами) [3;10]. Перевага рухливих ігор перед іншими в тому, що гра завжди пов'язана з ініціативою, фантазією, творчістю, протікає емоційно, стимулює рухову активність. У грі використовуються природні рухи здебільшого в розважальній, ненав'язливій формі [2]. Рухливі ігри, як правило, не вимагають від учасників спеціальної підготовки. Одні й ті ж рухливі ігри можуть проводитися у різноманітних умовах, з більшим чи меншим числом учасників, за різними правилами. Найважливіший результат гри – це емоційний підйом. Саме завдяки цій чудовій властивості рухливі ігри, особливо з елементами змагання, більше, ніж інші форми фізичного виховання, відповідають потребам організму [10]. Під час проведення рухливих ігор формуються витримка, самовладання, правильне реагування на невдачу. Правильно організовані рухливі ігри впливають на розвиток і зміцнення кісток, м'язової системи, на формування правильної постави. Рухливі ігри активізують діяльність

серця і легень, підвищують їх працездатність, сприяють поліпшенню кровообігу і обміну речовин в організмі. Ігри з активними, енергійними, багаторазово повторюваними руховими діями сприяють вдосконаленню найважливіших систем і функцій організму. Саме тому в іграх не повинно бути надмірних м'язових напружень і тривалих затримок дихання. Важливо, щоб ігри надавали сприятливий вплив на нервову систему. Це досягається шляхом оптимальних навантажень на пам'ять і увагу, а також такою організацією ігор, яка викликає позитивні емоції [10].

Огляд літературних джерел. Деякі автори [5; 6; 10] відзначають успішне використання рухливих ігор при окремих захворюваннях, наприклад, опорно-рухового апарату. У зарубіжній літературі є монографії [3], розділи яких присвячені використанню рухливих ігор при захворюваннях у дітей. У цих роботах відзначається позитивний лікувальний вплив ігор на дітей з порушеннями діяльності центральної нервової системи та опорно-рухового апарату. У літературі запропоновані й певні принципи угруповання рухливих ігор з різних захворювань (за місцем проведення, за тривалістю, спрямованістю, в залежності від захворювання, з використання різноманітних снарядів і приладів).

Різноманітні рухливі ігри як засіб виховання дітей високо оцінювались видатними педагогами та психологами. Підкреслюючи педагогічну спрямованість народних ігор, О.П. Усова писала: «У народних іграх немає навіть тіні педагогічної настирливості, і разом з тим усі вони цілком педагогічні» [9].

В. Скуратівський зазначає, що народні ігри відкривають історію свого народу, вчать любити народних героїв, розвивають розумові здібності. «Для багатьох дитлахів такі забави були не тільки формою дозволя, але й своєрідною школою, де засвоювалися перші абетки науки» [9].

У педагогічній концепції А.С. Макаренка чільне місце займають питання фізичного й естетичного виховання дітей. У визначенні завдань школи вчений виходив із позиції про необхідність виховання здорового покоління, здатного свідомо, енергійно та успішно брати участь у становленні нового суспільства. У педагогічній практиці вченого широко використовувалися такі засоби фізичного виховання як прогулянки, ігри, гімнастика, спорт, праця. Значне місце рухливі ігри займають у розробленій А.С. Макаренком системі сімейного виховання. Численні праці вченого з питань сімейного та суспільного виховання дали початок для теперішньої розробки і практичного втілення ідеї взаємодії сім'ї та школи із застосуванням засобів фізичного виховання (рухливих ігор). Однією із форм фізичного виховання дітей в сім'ї є ігри. А.С. Макаренко великого значення надавав іграм, зокрема, рухливим. Вчений вважав, що потрібно задовольнити бажання дитини гратися, і не просто погратися, а необхідно заповнити грою все його життя [4].

Результати наукових досліджень та публікацій (А.С. Макаренко, В.О. Сухомлинський та ін.) про виховні можливості гри свідчать, що у дитячому віці – це праця, в якій діти зростають, набуваючи необхідних умінь та навичок. Через гру можна виховати у дитини ті властивості характеру і поведінки, які потрібні дорослій люди-

ні. Саме у грі проявляються здібності і нахили дитини. Вони несуть у собі цінне та позитивне, що накопичив народ за свою багатовікову історію [4;11].

На думку В.О. Сухомлинського: «Гра – це величезне світле вікно, крізь яке в духовний світ дитини вливається живлючий потік уявлень, понять про навколишній світ. Гра – це іскра, що засвічує вогник допитливості» [11].

Гра – предмет дослідження багатьох наук: філософії, педагогіки, психології, етнографії, культурології, біології тощо. Наукові праці Л. Виготського, С. Рубінштейна, В. Сухомлинського та ін. свідчать про те, що гра в історії суспільства і в житті людини – явище соціальне [11].

В.О. Сухомлинський зазначав, що дитяча радість є могутнім стимулом формування естетичних, моральних та фізичних якостей людини. «Турбота про здоров'я – це найважливіша мета вихователя. Від життєдіяльності, бадьорості дітей залежить їх духовне життя, світогляд, розумовий розвиток, міцність знань, віра у їх сили». У педагогічній теорії В.О. Сухомлинського значне місце посідає проблема фізичного виховання, охорони здоров'я дітей. Вчений був активним пропагандистом засобів фізичного виховання та зміцнення здоров'я, запозичених з народної педагогіки: рухливі ігри, ходіння влітку босоніж, купання у відкритих водоймах, фізична праця і спання на свіжому повітрі, правильний режим харчування. Педагог багато уваги приділяв конкретним питанням фізичного виховання дітей, розглядаючи його як невід'ємну складову всебічного розвитку особистості [11]. У дослідженнях багатьох учених відзначається, що рухливі ігри – це природна біологічна необхідність, ступінь задоволення якої багато в чому визначає структурний та функціональний розвиток організму дітей. Адже правильно організована рухова активність в дитинстві створює передумови для нормальної життєдіяльності організму людини в дорослому віці. Вона виконує роль регулятора росту молодого організму, є необхідною умовою для становлення та удосконалення дитини як біологічної істоти і соціального суб'єкта [1]. Рухова діяльність – це один із основних стимулів розвитку структур і функцій організму та розвитку резервних механізмів фізіологічних систем. Рухи в значній мірі впливають на стан здоров'я і працездатність. Талановитий вчений, лікар і педагог Е. А. Покровський наголошував на необхідності спеціального вивчення рухливих ігор як окремої галузі знань. Він виступав за широке використання їх у практиці фізичного виховання і стверджував, що вони безпосередньо впливають на розвиток організму людини і можуть служити підготовкою до життя [8].

Мета дослідження – охарактеризувати вплив рухливих ігор на рекреаційну складову розвитку людини.

Завдання дослідження – дослідити значимість рухливих ігор в процесі формування рекреаційної сфери, визначити особливості та характер впливу рухливих ігор у процесі рекреаційної діяльності.

Виклад основного матеріалу. У практиці рекреаційної діяльності широко використовуються різноманітні ігри, зокрема народні рухливі ігри, які мають давню історію, та активно використовуються в рекреаційній діяльності [1]. Поняття «гра» – дуже широке і багатогранне, тому існує чимало підходів до його визначення. Узагальнюючи думки видатних науковців, погляди сучасних спеціалістів, можна констатувати, що гра розглядається як певна діяльність дитини, спрямована на задоволення її інтересів та потреб, а також – на ефективність фізичного розвитку та розвитку всебічно розвиненої особистості. Питання про роль гри, зокрема рухливої, як виду і методу навчання розкриті у багатьох працях педагогів [7].

У педагогіці гра розглядається як історично сформоване соціальне явище, особливий вид діяльності людини, де творчо прямо або посередньо відбиваються явища навколишньої дійсності (праця і побут людей,

імітація рухів тварин та ін.). Ігри, у яких яскраво виявлена роль рухів, носять загальне умовне найменування «рухливих ігор».

Рухливі ігри – складна рухова, емоційно забарвлена діяльність, зумовлена точно встановленими правилами, які допомагають виявити її кінцевий підсумок або кількісний результат. Це один із важливих засобів всебічного виховання дітей різного шкільного віку. Їх характерна особливість – комплексність впливу на організм і на всі сторони особистості дитини. У грі одночасно здійснюється фізичне, розумове, моральне, естетичне і трудове виховання. Активна рухова діяльність рухового характеру і позитивні емоції, викликані нею, підсилюють усі фізіологічні процеси в організмі, поліпшують роботу усіх органів і систем. Несподівані ситуації, що виникли під час гри, привчають дітей доцільно використовувати набуті рухові навички і уміння. У рухливих іграх створюються найсприятливіші умови для виховання фізичних якостей (сили, швидкості, витривалості, спритності, гнучкості). Наприклад, для того щоб втекти від ведучого, потрібно виявити спритність, а рятуючись від нього, бігти якомога швидше. Діти, захоплені змістом гри, можуть виконувати одні і ті ж рухи з інтересом і до того ж багато разів, не помічаючи втоми. А це, врешті решт, сприяє розвитку витривалості [7].

Під час гри діти діють відповідно до правил вимог, які обов'язкові для всіх учасників. Правила регулюють поведінку гравців і сприяють виробленню таких якостей, як взаємодопомога, колективізм, чесність, дисциплінованість. Разом з тим потреба виконувати правила, а також переборювати перешкоди, неминучі під час гри, сприяє вихованню вольових якостей – витримки, сміливості, рішучості.

В іграх виховується любов до праці. Підготовка місць для проведення ігор, роздавання і прибирання спортивного обладнання, або нескладний його ремонт, ускладнення правил гри, введення нових перешкод – усе це готує дітей до праці та інших видів діяльності.

В іграх дитині доводиться самій вирішувати, як діяти, щоб досягти певної мети. Швидка і часом несподівана зміна умов змушує дітей шукати усе нові і нові шляхи вирішення завдань, які постають перед ними. Саме це сприяє розвитку самостійності, активності, ініціативи, творчості та кмітливості.

Деякі ігри допомагають дитині розширювати та поглиблювати свої уявлення про навколишню дійсність. Виконуючи різні ролі, зображуючи різноманітні дії, діти на практиці використовують свої знання про поведінку тварин, птахів та комах, про явища природи, про засоби пересування, про сучасну техніку («Кіт та миші», «Гуси-гуси», «Естафета на лижах») [7].

При правильній організації гри діти набувають навичок культурної поведінки, у них формуються поняття про взаємини людей і почуття високої відповідальності за свої вчинки. Гра є також одним з найкращих засобів відпочинку, тобто виконує основні завдання рекреації.

Результати наукових досліджень, досвід роботи та особисті спостереження підтверджують, що рухливі ігри мають оздоровче (рекреаційне), освітнє та виховне значення.

Оздоровче (рекреаційне) значення ігор полягає в тому, що вони спрямовані на зміцнення та збереження здоров'я дитини, профілактику найбільш розповсюджених захворювань, а також:

- сприяють гармонійному розвитку організму школяра;
- формують правильну поставу;
- загартовують організм.

Великий оздоровчий ефект має проведення рухливих ігор на свіжому повітрі незалежно від пори року. Це зміцнює мускулатуру, покращує діяльність дихальної, серцево-судинної системи, збільшує рухливість суглобів і міцність зв'язок, стимулює обмінні процеси, позитивно

впливає на нервову систему, підвищує опірність організму до простудних захворювань.

Висновок. Рухливі ігри супроводжують людину протягом всього життя.

Ігри не лише піднімають емоційний стан, а й допомагають у гармонійному розвитку особистості. Вони цілюще впливають на серцево-судинну систему, дихальну, рухливі ігри допомагають закріпити та розвинути навички з бігу, стрибків, метання, орієнтування, подолання перешкод, координації рухів, поглиблюють процес навчання, тобто є важливою складовою рекреаційної сфери, саме тому вони є найпоширенішою формою активного відпочинку після тривалої розумової та фізичної праці. В рухливих іграх досить чітко виділяються індивідуальні особистості кожної людини, а це має велике значення.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямі. Проблема позитивного впливу рухливих ігор на рекреаційну складову розвитку людського організму є надзвичайно гострою і актуальною, адже рекреаційний потенціал рухливих ігор є надзвичайно великим, але мало дослідженим, та потребує більш ширшої та детальнішої характеристики, впровадження даних досліджень в практичну діяльність.

References:

1. Wilchkovsky U.S. Moving Games at Kindergarten / U.S. Vilchkovsky - K.: Soviet school, 1989.
2. Grebesheva I.I. Your child / I.I. Grebesheva. - M.: Medicine, 1990.
3. Korotkov I.M. Outdoor games. Textbook for High Schools. / I.M. Korotkov. - M.: Sports Academy. Education, 2009.
4. Makarenko A.S. From the pedagogical experience. Selected works in 3 volumes. T. 3 / A.S. Makarenko. - K.: Radianska School, 1989.
5. Pilyugina E.G. Training in sensory education / E.G. Pilyugin. - Moscow: Enlightenment, 1983.
6. Platonov V.N. Theory of Sport: a student for universities / V.N. Platonov. - K.: High school, 1987.
7. Prustyra E.N. Physical recreation. Educational manual for students of higher education of physical education and sports / E. N. Pristup. - Lviv, LDUFK, 2010.
8. Pokrovsky E.A. Children's games / E.A. Pokrovsky. - M.: Historical heritage, 1999.
9. Skuratovsky V. Ukrainian People's Calendar / V. Skuratovsky. - K.: Art, 1993.
10. Strakovskaya V.L. 300 mobile games for children's health / V.L. Strakovsky - Moscow: New School, 1999.
11. Sukhomlinsky V.O. Selected works in 5 tones - T. 3 / V.O. Sukhomlinsky - K.: Soviet school, 1977.

УДК 371.134

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОДВИЖНЫХ ИГР В РЕКРЕАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Мороз Ю.Н., Остапов А.В.

Полтавский национальный технический университет имени Юрия Кондратюка, кафедра физического воспитания, спорта и здоровья человека, г. Полтава, Украина, ORCID ID: 0000-0003-2788-913X, e-mail: morzev1978@gmail.com

Резюме. В статье исследуется влияние подвижных игр на рекреационную составляющую развития личности. Подвижная игра является сознательной деятельностью, направленной на достижение поставленной цели. Как средство рекреации она обладает целым рядом качеств, среди которых важное место занимает высокая

эмоциональность. Подвижная игра относится к таким проявлениям игровой деятельности, в которых ярко выражена роль движений. Для подвижных игр характерны творческие, активные двигательные действия, мотивированные сюжетом. Они направляются на преодоление различных трудностей на пути к достижению поставленной цели. Подвижные игры, как правило, не требуют от участников специальной подготовки. Именно благодаря этому замечательному свойству подвижные игры, особенно с элементами соревнования, больше, чем другие формы физического воспитания, соответствуют потребностям организма. Во время проведения подвижных игр формируются выдержка, самообладание, правильное реагирование на неудачу. Игры с активными, энергичными, многократно повторяющимися двигательными действиями способствуют совершенствованию важнейших систем и функций организма.

Ключевые слова: рекреация, двигательная деятельность, подвижные игры, здоровье, здоровый образ жизни.

UDC 371.134

FEATURES OF USING ACTIVE GAMES IN RECREATIVE PRACTICE

Y.M. Moroz, A.V. Ostapov

Poltava National Technical University named after Yuriy Kondratyuk, Department of Physical Education, Sport and Human Health, Poltava, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-2788-913X, e-mail: morzev1978@gmail.com

Abstract. The article deals with the influence of active games as a recreative component of personality development. An active game is a deliberate activity aimed at achieving the goal. Such games occupy a leading place both in physical education and in the process of physical rehabilitation, recreation, allowing solving effectively medical and educational tasks at a high emotional level. An active game as a recreative tool has a number of qualities, among which the most important place is high emotionality. Emotions in the game are complex. This is a pleasure from the muscular work in the game, from the feeling of vivacity and energy, from the possibility of friendly communication in the team, from achieving the goal set in the game. During an active game, complex effects on motor activity and the nervous system are realized. These games refer to such manifestations of gaming activity, in which the role of movements is clearly expressed. Such games are characterized by creative, active motor actions, motivated by the plot. They are aimed at overcoming various difficulties on the way to achieving the goal. The advantage of active games before exercises is that the game is always associated with initiative, fantasy, and creativity, proceeds emotionally, stimulates motor activity. The game uses natural movements for the most part in an entertaining, unobtrusive form. Moving games, as a rule, do not require participants of special training. The same games can be played under different conditions, with a greater or lesser number of participants, according to different rules. The most important result of the game is the emotional upsurge. It is thanks to the feature that active games, especially with the elements of the competition, more than other forms of physical education, meet the needs of the body. In the course of active games, self-control and correct response to failure are formed.

Keywords: recreation, motor activity, active games, health, healthy lifestyle.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2018 р

ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ПАРЕЗАХ

Фіщич М.В., Чурпій І.К.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фізичної реабілітації, ерготерапії та фізичного виховання, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, ORCID ID: 0000-0002-6579-699X, e-mail: marianafitsych@ukr.net

Резюме. На сьогоднішній день парези посідають провідне місце з усіх хвороб дитячої та дорослої неврології та нейрохірургії. Як показує практика вітчизняних та закордонних методик фізичної реабілітації, результативність після їх застосування не завжди дає бажаний результат та не суттєво скорочує період відновлення. У своїй практиці я дуже часто зустрічалася з парезами різного генезу. Найчастіше це були парези внаслідок пологової травми, перенесеного менінгіту, енцефаліту, некомпенсованої гідроцефалії (стан після шунтування), атланта-аксіальна нестабільність, стан після перенесеної глютенкової ацидури, наслідки ураження Тетради Фалло, інсультів, транзиторна ішемічна атака, ураження периферичних нервів тощо.

На даний час науково-технічний прогрес зробив вагомий внесок у розвиток неврології та нейрохірургії, але після проведення неврологічної та нейрохірургічної роботи обов'язковим є реабілітаційне втручання. Саме реабілітаційний етап допоможе швидше відновити стан хворого, максимально наблизити до стану абсолютного здоров'я. Відновлення при парезах здійснюється дуже великою кількістю засобів та методів фізичної реабілітації. У даній статті хочу представити дещо змінені засоби та методи фізичної реабілітації.

Метою роботи було відновити втрачені функції опорно-рухового апарату у якнайкоротший реабілітаційний період.

Методи. У дослідженні взяли участь 190 пацієнтів різних вікових періодів з в'ялими та спастичними парезами внаслідок різних причин.

Хворі, залежно від реабілітаційних програм та методик, були поділені на дві групи. І група – 70 пацієнтів з спастичним парезом та 30 пацієнтів з в'ялим парезом, яким проводили реабілітаційні втручання, що базувалися на основі класичних методів, а саме класичного масажу та лікувальної фізичної культури.

ІІ група складалася з 70 пацієнтів з спастичним парезом та 20 пацієнтів з в'ялим парезом, яким проводили реабілітаційні втручання за дещо зміненими класичними методами масажу та лікувальної фізичної культури.

Результати дослідження. Після проведення реабілітаційного втручання, яке проходило протягом 15-ти днів, у двох групах спостерігалася суттєва різниця між функціональним станом уражених частин тіла, яка базувалася на обстеженні невропатологів та визначалася станом сухожилкових рефлексів та функціональним станом хворих. А саме: у першій групі у хворих із спастичним парезом майже не зменшилася спастика, яка супроводжувалася гіперкінезами, а в другій групі – майже вирівнявся м'язовий тонус, зменшилися гіперкінези до того моменту, що звичайні фізіологічні рухи стали вільнішими.

Ключові слова: парез, масаж, лікувальна фізична культура, реабілітація.

Вступ. Парез – це зниження м'язової сили з обмеженням обсягу довільних рухів внаслідок ураження центральної та периферичної нервової системи. Тонічне напруження м'язів – це нормальний фізіологічний стан людського організму, який здійснюється на рефлекторному рівні. Без нього неможливо виконати рухи, а також зберігати положення тіла. М'язовий тонус підтримує організм у готовності до активної дії. У цьому головне його призначення. Тонус (лат. tonus, грец. tonos — напруга) — це тривале стійке збудження нервових центрів та м'язової тканини, яке не супроводжується втомою. Тонусом нервових центрів називають такий стан, коли нервові центри безперервно посилають імпульси до органів та тканин, підтримуючи їх відповідний функціональний стан — норматонус. Ці всі науково обгрунтовані визначення свідчать про норму анатомо-фізіологічних функцій опорно-рухового апарату та центральної і периферичної нервової систем. Але, на жаль, через певні патології, травми чи інфекції порушується повноцінна робота цих систем та уражених органів у різних вікових періодах.

Порушення злагодженої роботи «центр – периферія» призводить до парезу. Парез – це часткове порушення рухових функцій із зниженням м'язової сили в результаті різних патологічних процесів у нервовій системі, які викликали порушення структури і функцій рухового аналізатора [2]. Парези бувають центрального та периферичного походження. При парезах розрізняють два види м'язового тонусу: гіпотонус та гіпертонус.

При спастичному парезі центрального походження відмічається нерівномірність м'язового тонусу різних м'язових груп, підвищення сухожилкових рефлексів. Наприклад, у руці тонус згинання передпліччя домінує над тонусом розгинання. Тому при цьому важко розігнути руку в ліктьовому суглобі. А в нозі все відбувається навпаки. Тонус розгинальних м'язів гомілки домінує над згинальними м'язами гомілки. При цьому тяжко зігнути у колінному суглобі. Це описання класичного ураження геміпарезу. Але якщо розглядати трипарез, або тетрапарез, то при цьому, особливо в педіатрії, розвивається досить неоднозначна ситуація, яка має довільний дистонічний м'язовий тонус. Це дистонічне м'язове скорочення на фоні центрального ураження призводить до гіперкінезів (мимовільних неупорядкованих довільних рухів).

Парез периферичного походження, на відміну від центрального спастичного парезу, характеризується зниженням м'язового тонусу, м'язовою атрофією, зниженням або відсутністю сухожилкових рефлексів [2]. При ураженні центральної нервової системи реабілітаційна динаміка направлена на те, щоб максимально швидко відновити пошкоджену ділянку мозку шляхом зворотної дії: від периферії до центру. Якщо нам не вдається відновити пошкоджену ділянку, тоді при більш інтенсив-

ній реабілітаційній роботі за більш тривалий період втрачені функції бере на себе інша неушкоджена ділянка.

Периферійні нервові волокна, розплющені або частково перерізани, повільно регенерують при реабілітаційних втручаннях, якщо тіло клітини і сегменти мієлінової оболонки неперервані. Регенерація не відбувається в головному та спинному мозку [6].

Захворювання та ушкодження нервової системи лікують комплексно; фізична реабілітація посідає одне з головних місць.

Фізична реабілітація – це система заходів для відновлення або компенсації фізичних можливостей, інтелектуальних здібностей, підвищення функціонального стану, покращення фізичних якостей, психоемоційної стійкості і адаптаційних резервів організму людини засобами і методами фізичної культури, елементами спорту, масажу, фізіотерапії, природних факторів.

Обґрунтування дослідження. Сучасні реабілітаційні методи та засоби, незважаючи на численні рекомендації національних та міжнародних колег у цій галузі медицини, не дозволяють сподіватися на зниження показників інвалідизації внаслідок основного діагнозу, а також вторинних дефектів супутніх захворювань.

Мета. Вдосконаленими методами та засобами фізичної реабілітації максимально швидко відновити втрачені функції уражених частин тіла.

Завдання: 1. Покращити психоемоційний стан хворого, якщо парез настав в дорослому віці. Якщо це дитина з ураженням, тоді потрібно провести профілактичну бесіду з батьками на основі деонтологічних засад.

2. Скласти реабілітаційну програму, максимально індивідуально підібрану, на основі попереднього обстеження згідно з особливостями хворого.

3. Скласти реабілітаційний прогноз. Він поділяється на короткотривалі та довготривалі цілі. До короткотривалих цілей належать: покращити крово- та лімфообіг; зменшити больові відчуття; покращити загальний стан хворого. Довготривалі цілі стосуються більш комплексного усунення клініки парезу і вони базуються в залежності від ступеня ураження. Наприклад, якщо це дитина з тетрапарезом, то першою довготривалою ціллю буде відновити контроль голови, а потім інші фізіологічні процеси згідно з фізіологічними потребами. Якщо це дорослий хворий, то першими довготривалими цілями буде відновити рухи у дистальних відділах уражених кінцівок і так до вертикалізації хворого.

4. Одночасно з усуненням основних дефектів необхідно запобігти і другорядні патології, які можуть виникнути внаслідок основного діагнозу. Наприклад, застійні явища у органах черевної порожнини та дихальної системи. Якщо патологія внаслідок парезу є у хворих педіатричного контролю, тоді необхідним завданням є запобігти сколіотичній поставі тощо.

Результати дослідження. Для першої групи, у яких наслідком ураження був спастичний парез, реабілітаційна програма розроблялася на основі основних реабілітаційних засобів та методів. Група, в якій відмічався в'ялий парез, реабілітаційна програма складалася також з класичних загальнонапрацьованих методик масажу та лікувальної фізичної культури. Тоді як для другої групи реабілітаційна програма мала внесені певні корективи як для спастичного, так і для в'ялого типу парезів.

Отже, проблематика парезів полягає в дистонічному тонусі м'язів, що призводить до порушення функцій опори та руху. При цьому спастична форма ураження має більшу силу, ніж в'яла сторона. При такому контрастному співвідношенні м'язового тону по-

рушуються всі процеси нормальної фізіології опорно-рухового апарату.

Дана клініка зустрічається у всіх типах парезу: монопарез, геміпарез, трипарез, тетрапарез. Ці клінічні умови змушують реабілітолога детально проаналізувати кожен крок реабілітаційної програми на всіх рівнях її організації.

У другій групі з спастичним парезом ділянку, яка знаходиться в спастичному гіпертонусі, масували поперечно до м'язу чи групи м'язів. Це допомогло краще простимулювати еферентні провідні шляхи, що призведе до позитивної динаміки м'язового тону та руху ураженого органу. Як показала практика, саме такий масажний підхід у даному типі патології суттєво зменшив період реабілітації при парезах та пришвидшив відновлення втрачених функцій.

У хворих з другої групи при гіпотонічному м'язовому тонусі спостерігається порушення чутливості ураженої ділянки. Тут масажні рухи були спрямовані вздовж групи м'язів. Це допомогло нам краще простимулювати аферентні провідні шляхи і призвело уражені м'язи, зв'язки та сухожилля у норматонус, що суттєво зменшило період реабілітації.

Масажні прийоми зберігаються у тій послідовності, що і прийоми класичного масажу.

Після грамотно проведеного масажу наступним етапом була лікувальна фізична культура (далі ЛФК). ЛФК – це місток, який є між станом патології та періодом відновлення. При парезах порушується зв'язок рефлекторної дуги від центру до робочого органу опорно-рухового апарату. Як показала практика, у таких випадках потрібно відновити рефлекторну дугу в так званому зворотному зв'язку в такій послідовності: уражений робочий орган опорно-рухового апарату – центральна нервова система. Тут спрацює так звана м'язова пам'ять. Цей етап відновлення зворотної рефлекторної дуги допоможе забезпечити лікувальну фізичну культуру.

У першій групі для спастичного і в'ялого парезів проводили ЛФК за стандартним зразком. Це були вправи, розроблені на загальних вправах в уражених суглобах по можливій амплітуді руху.

У пацієнтів з другої групи ЛФК поділили на загальнорозвиваючі та спеціально-підвідні вправи.

При спастичному парезі рухи у суглобах утруднені гіперкінезами, які частково або повністю заблоковані. Також при такому виді парезу рухи уражених суглобів мають додаткові спотворені рухи – гіперкенези. На цьому етапі реабілітації ЛФК при спастичному парезі виконували у швидкому темпі (20-30 рухів/хв) кожен день, збільшуючи швидкість виконання та кількість повторень, таким чином не даючи прогресувати гіперкенезам. Даний метод допоміг нам швидше відновити нормальний стан хворого, не повторюючи патологічних рухів. Оскільки при тривалому використанні гіперкінетичних рухів стає умовнорефлекторним процесом, це створює нам додаткові труднощі у подальшій реабілітаційній роботі. Після того, як пацієнти могли правильно, з максимальною амплітудою рухів в уражених суглобах виконувати вправи, вони виконувалися активно, тобто самостійно. Цей етап включав у себе елементи самообслуговування та працетерапію.

У пацієнтів другої групи з в'ялим парезом вправи ЛФК виконуються пасивно, тобто реабілітологом, у нормальному темпі з максимально наближеною до фізіологічної амплітудою рухів, оскільки при гіпотонусі уражених ділянок амплітуда рухів у суглобах необмежена. При переході на наступні періоди відновлення ЛФК

також поділяється на загальнорозвиваючі та спеціально-підвідні вправи. Загальнорозвиваючі вправи виконуються в основному активно (пацієнт виконує самостійно) на неуражені суглоби або на легкоуражені суглоби. Також на легкоуражені суглоби можна виконувати активно-пасивні вправи з більш повною амплітудою рухів.

Спеціальні вправи виконуються на уражених суглобах в основному в пасивному режимі. Ці вправи спрямовані на більш точні побутові рухи та рухи самообслуговування. В подальшому спеціальні вправи виконуються активно.

Висновки. При проведенні реабілітаційних засобів та методів як при парезі, так і при інших порушеннях, найважливішим є поставити перед спеціалістом конкретну мету на певний реабілітаційний період, дотримуватися принципів реабілітації у повній їхній послідовності та психологічно налаштуватися на швидкий позитивний результат у взаємодії реабілітолог – пацієнт. Фізична реабілітація при парезах має багато позитивних впливів не тільки на уражені органи, а й на загальний стан. Усі реабілітаційні методи спрямовані на покращення загального фізичного стану, психоемоційного стану, покращує крово- та лімфообіг, сприяє кращій роботі кардіо-респіраторної системи та шлунково-кишкового тракту. Але враховуючи біодинаміку даної патології та вид ураження, слід звернути увагу на індивідуальні особливості пацієнта. Наприклад, дуже важливими є вікові дані хворого, професійні особливості, фізична підготовка до хвороби, і навіть характер людини та її психоемоційний стан. Це має велике значення при розробці реабілітаційної програми і від цього залежить швидкість та точність відновлення.

References:

1. Boichuk T.V., Hrunkevych R.Y. – Osnovy klasychnoho masazhu. – Ivano – Frankivsk. – 2008. 103 s.
2. Bolchaia medytsynska entsyklopedia. – M.: Yeksma, 2008. – 804 s.
3. Horbatiuk Serhii. Fizychna reabilitatsia ta rykhova aktyvnist pry poruchenniakh funktsii oporno – rukhovoho aparatu. – Ternopil, 2008. – 192 s.
4. Medychna ta sotsialna reabilitatsia. – Musula I.R., Vakulenko L.O., Levytska M.I. – Ternopil, - 2005 – 401 s.
5. Mukhin V.M. – Fizychna zeabilitatsia: pidr. / V. M. Mukhin. – 3-te vyd., pererobleno ta vdoskonaleno – K.: Olimpiyska literatyra, 2009. – 488 s.
6. Navchalnyi posibnyk z anatomii ta fiziologii. – Porling Kindersley. – Lviv, 2003. – 240 s.
7. Osnovy reabilitatsii, fiziologii, likhuvalnoi fizychnoi kultury i masazhu. – Za red. prof. Klopchuka, prof. O. S. Polianskoi. – Chernivtsi, 2006.
8. Osnovy fizychnoi zeabilitatsii. – A.M. Porada, O.V. Solodovnyk, H.Y. Prokopchuk. – K.: 2008. – 205 s.
9. Svyrydov O.I. Anatomia liudyny. – K.: 2001. – 399 s.

УДК 615.82+616.988.23

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ПАРЕЗАХ

Фицыч М.В., Чурпий И.К.

Івано-Франківський національний медичинський університет, кафедра фізическої реабілітації, ерготерапії та фізического воститання, Івано-Франківск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-1735-

9418,, ORCID ID: 0000-0002-6579-699X, e-mail: marianafitsych@ukr.net

Резюме. На сегодняшний день парезы занимают ведущее место среди всех болезней детской и взрослой неврологии и нейрохирургии. Как показывает практика отечественных и зарубежных методик физической реабилитации, результативность их применения не всегда дает желательный результат и не существенно сокращает период реабилитации больных. В своей практике я очень часто встречалась с парезами разного генеза. Это были парезы вследствие энцефалита, менингита, некомпенсированной гидроцефалии (после шунтирования), атланто-аксиальная нестабильность, парез после глютенной ацидурии, следствие поражение Тетрады Фалло, инсультов, транзиторной ишемической атаки, поражение периферических нервов и др.

В данное время научно-технический прогресс сделал весомый вклад в развитие неврологии и нейрохирургии, но после проведение неврологической и нейрохирургической работы обязательным есть реабилитационное вмешательство. Именно реабилитационный процесс поможет быстрее возобновить состояние больного, максимально приближенного к состоянию абсолютного здоровья. Возобновление при парезах осуществляется очень большим качеством способов и методик физической реабилитации. В этой статье хочу представить вам некоторые изменения способов и методик физической реабилитации.

Ключевые слова: парез, массаж, лечебная физическая культура, реабилитация.

UDC 615.82+616.988.23

PHYSICAL REHABILITATION FOR PARESIS

M.V. Fitsych, I.K. Churpiy

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of physical rehabilitation, ergotherapy and physical education, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, ORCID ID: 0000-0002-6579-699X, e-mail: marianafitsych@ukr.net

Abstract. Paresis is the reduction of muscle strength with limited number of voluntary movements due to the damage to central and peripheral nervous system.

In my practice, I have often dealt with pareses of varied origin. Most commonly, these pareses were caused by birth traumas, meningitis, encephalitis, non-compensated hydrocephaly (condition after shunting), atlantoaxial instability, condition after glutaric aciduria, as a result of tetralogy of Fallot defect, strokes, transient ischemic attacks.

At present, scientific-and-technological progress has made a significant contribution to the development of neurology and neurosurgery, although, rehabilitation is essential after neurological and neurosurgical interventions. It is the rehabilitation that helps to improve patient's condition making it maximally close to absolute health.

Physical rehabilitation in pareses often involves complex massage, physical therapy (PT) and external balneotherapy.

Tonic muscle tension is a normal physiological state of the human body, and is accomplished as a reflex. It is impossible to perform movements without it, as well as to maintain the position of the body. Muscle tone keeps the body ready to perform an action. This is its main purpose. Tone (Latin: tonus, Greek: tonos – tension) – is a long-lasting persistent excitation of the nerve centers and muscle tissue that is not accompanied by fatigue. The tone of nerve centers is the state when the nerve centers continuously send impulses to the organs and tissues, maintaining their corresponding functional state – normotonus. These all scientifically based definitions indicate the norm of the anatomical and physiological functions of the musculoskeletal system and the central and peripheral nervous systems. But, unfortunately, certain pathologies, traumas or infections may affect normal functioning of these systems or damaged organs in different age periods.

Interruption of the coordinated work «centre – periphery» leads to paresis. Paresis is a partial violation of motor functions with the decrease in muscle strength as a result of various pathological processes in the nervous system affecting the structure and functions of the motor analyzer. In case of the damage to the central nervous system, rehabilitation aims to quickly restore the damaged brain area by means of reverse action: from periphery to the centre. If the damaged area cannot be restored, the rehabilitation process will be more prolonged and intensive, so the other unaffected area could undertake the lost functions.

Peripheral nerve fibers, flattened or partially cut, may slowly regenerate during rehabilitation interventions, if the body of the cell and segments of the myelin sheath are not broken. Regeneration does not occur in the brain and spinal cord.

Diseases and injuries of the nervous system are treated in a complex manner, and physical rehabilitation

plays one of the leading roles. Physical rehabilitation is a system of measures for restoration, or compensation of physical capacity, intellectual abilities, improvement of the functional state and physical qualities, psychoemotional stability and adaptive reserves of the human body by means and methods of physical training, elements of sports, massage, physiotherapy, natural factors. When it comes to physical rehabilitation of adult patients, the main goal is to restore the lost functions and occupational skills as soon as possible. In case of pediatric patients, the main task of rehabilitation is to as soon as possible restore the physiological processes of musculo-skeletal system, self-service skills and play activities and stop the disease progression.

Rehabilitation program is developed on the basis of main rehabilitation means and methods: massage, curative physical training (which is divided into combined developing exercises, special exercises and lead-up exercises), external balneotherapy with phytotherapy, kinesiotherapy, physiotherapy. However, considering the biodynamics of this pathology and the type of lesion, one should pay attention to an individual result. For example, patient's age, professional characteristics, physical preparation for the disease, and even the person's character and his/her psycho-emotional state are very important. These factors are important in developing a rehabilitation program, while the efficiency and accuracy of patient's recovery will depend on them.

Keywords: paresis, massage, physical therapy, rehabilitation.

Стаття надійшла до редакції 10.08.2018 р

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНІТ В РАННЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Чурпій І.К., Чурпій К.Л., Чурпій І.І.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фізичної реабілітації, ерготерапії та фізичного виховання, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: ch.igor.if@gmail.com

Резюме. В ранньому післяопераційному періоді важливим та ефективним є своєчасний початок проведення реабілітаційних заходів.

Метою було проаналізувати та вдосконалити методи реабілітації в післяопераційному періоді. Нами обстежено 165 хворих з гострою хірургічною патологією. Вправи розпочинали через 12–16 годин після операції, але їх початок був індивідуальним для кожного хворого.

Проводили дихальну гімнастику поєднуючи ЛФК, масаж, фізіотерапевтичні процедури для профілактики бронхолегеневих, гіподинамічних, тромбоемболічних ускладнень та ускладнень зі сторони післяопераційної рани, відновлення функції кишечника, профілактика злукової хвороби.

Для профілактики ускладнень зі сторони операційної рани, застосовували ультрафіолетове опромінення, магнітотерапію, лазеротерапію.

Комплексний та поетапний підхід сприяв зменшенню бронхолегеневих ускладнень на 5,6 %, тромбозів на 3,2 %, ранньої злукової кишкової непрохідності на 1,1 %.

Ключові слова: перитоніт, післяопераційний період, реабілітація.

Вступ. Одним із завдань при лікуванні хворих на перитоніт є відновлення функціональних розладів, які виникли в органах і системах у зв'язку з основним захворюванням і перенесеним оперативним втручанням та профілактика виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. В ранньому післяопераційному періоді важливим та ефективним є своєчасний початок проведення реабілітаційних заходів. Проте, проведення реабілітації з перших годин післяопераційного періоду, за даними літератури, не є систематизованим, адже не розроблено тести контролю ефективності реабілітаційних заходів, що утруднює їх впровадження [1].

Метою нашого дослідження було проаналізувати та вдосконалити методи реабілітації в післяопераційному періоді, розробити комплекс реабілітаційних заходів, як актуального та не вирішеного питання, що потребує подальшого дослідження.

Матеріали та методи. Нами обстежено 165 хворих з гострою хірургічною патологією. Вік хворих коливався від 18 до 93 років. Чоловіки склали - 75, жінки - 90. За віком хворі розподілилися наступним чином: до 30 років - 40 (24,2%), від 31 до 50 - 32 (19,4%), від 51 до 60 - 27 (16,4%), старше 61 років - 66 (40%). Хворі 50 років і старше склали 93 (56,4%) від загальної кількості. В складі супутньої патології найчастіше зустрічалися захворювання серцево-судинної системи - 104 (63%), варикозна хвороба нижніх кінцівок - 76 (46,1%), хронічні захворювання дихальної системи - 34 (21%), ендокринні порушення - (цукровий діабет - 20 (12,1%), ожиріння - 48 (29,1%). Термін госпіталізації: до 6 годин - 22, до 12 годин - 25, до 24 годин - 20, до 48 годин - 74, > 72 годин - 24 хворих.

З дифузним перитонітом було - 65 пацієнтів, 100 - з розлитим. Структура патології при дифузному

була наступною: гострий флегмонозний апендицит (ГФА) - 2, гострий гангренозний апендицит (ГГА) - 2, гострий перфоративний апендицит (ГПА) - 10, гострий калькульозний холецистит (ГКХ) - 12, сальпінгіт - 8, защемлена грижа - 4, апоплексія - 20, інші - 7.

Структура патології при розлитому перитоніті була наступною: ГПА - 7, ГКХ - 3, гостра кишкова непрохідність (ГКН) - 25, защемлена грижа - 4, хвороба Крона (ХК) - 3, перфоративна виразка шлунка і 12 - палої кишки - 28 травми ОЧП - 11, перфорація товстого кишечника - 2, тонкого кишечника - 1, рак - 16.

Хворі були поділені на дві групи ідентичних по віку і важкості перебігу захворювання. Перша група - 75 хворих (з них після 50 років 39(52%)), які отримували стандартну терапію, та друга група - 90 (після 50 років 57(63,3%)), яким додатково проводили розроблений комплекс реабілітаційних заходів.

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі медичних карт хворих на перитоніт з групи порівняння відмічено неповне використання всіх можливих засобів ЛФК, масажу, фізіотерапевтичних процедур в ранньому післяопераційному періоді. Їх призначення хворим відбувалося в різні терміни після оперативного втручання і не мало комплексного підходу. На основі вивчення доступної літератури і власних спостережень розроблений комплекс реабілітаційних заходів в ранньому післяопераційному періоді у хворих на перитоніт.

З метою швидкого відновлення всіх функцій органів і систем, вправи розпочинали через 12 - 16 годин після операції, з моменту відновлення свідомості після наркотичного сну, але їх початок має бути індивідуально для кожного хворого.

Проводили дихальну гімнастику, поєднуючи ЛФК, масаж, фізіотерапевтичні процедури для профілактики бронхолегеневих, гіподинамічних, тромбоемболічних ускладнень, ускладнень зі сторони післяопераційної рани і злукової хвороби, відновлення функції кишечника, що сприяло зниженню внутрішньочеревного тиску [2].

Дихальні вправи проводили з акцентом на діафрагмальне дихання та прийомів відкашлювання, які чергуються з динамічними вправами для верхніх і нижніх кінцівок (ноги зігнуті в колінах і кульшових суглобах). При діафрагмальному диханні посилюється больовий синдром, що потребує щадного проведення лікувальної гімнастики. Дихання має бути вільним, без зусиль і затримки, не викликати больових відчуттів. Дихальні вправи чергують з вправами для дистальних відділів кінцівок [2].

До динамічних вправ включали згинання і розгинання рук у ліктьовому суглобі, відведення рук в плечовому поясі при вдиху і приведення їх до тулуба при видиху, чим покращується екскурсія грудної клітки, збільшується вентиляція легень і попереджаються застійні явища в них.

Для ніг було застосовано почергове підтягування із згинанням в колінних суглобах без відриву п'ятки від постелі - ходьба «лежачи», повороти зігнутих ніг в

стороні. При цьому скорочуються здухвино-поперекові м'язи, масуючи брижу тонкого кишечника, що позитивно впливає на раннє відновлення перистальтики кишечника. Скорочення м'язів нижніх кінцівок сприяє покращенню кровотоку в них, зменшується застій у венозній системі, що попереджує тромбоемболічні ускладнення [3].

ЛФК проводили 3–4 рази в день по 5–7 хвилин за індивідуальним методом. Навчали хворих проводити заняття самостійно. Завданням ЛФК в ранньому післяопераційному періоді були: профілактика можливих ускладнень (гіпостатичної пневмонії, атонії шлунка і кишечника, утворення тромбозів, профілактика злукового процесу), формування еластичного рухомого рубця, поліпшення загального і місцевого кровообігу та лімфоутворення, підвищення психоемоційного тону хворого і навчання навикам самообслуговування.

При перитоніті в перші дні глибоке дихання можливе лише за рахунок грудних м'язів, так як відмічається високе стояння діафрагми у зв'язку з високим черевним тиском, що виникає внаслідок парезу кишечника. За даними спірометрії, при гострій хірургічній патології діафрагмальне дихання знижується на 10–20 %, а після проведення оперативного втручання ще на 10–20 %, грудне на 5–15 %. Відновлюється воно через 7–10 діб після операції. Проведені дослідження вказують на необхідність профілактики пневмонії як під час проведення інтубаційного наркозу і оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді. Сюди входить застосування фізичних, інгаляційних методів, ліквідація метеоризму, дозована гіпервентиляція легень з акцентом на діафрагмальне дихання [3].

Тривалість оперативного втручання при перитоніті і застосування міорелаксантів в перші кілька діб викликають слабкість м'язів, а в деяких випадках відмічаються виражені м'язові болі. В таких випадках хворий робить вдих, максимально наповнюючи грудну клітку. При видиху медична сестра стискає грудну клітку хворого з обох боків з метою забезпечення максимального видиху хворим. Для зменшення больових відчуттів на видиху медична сестра або сам хворий фіксує передню черевну стінку.

На другий – третій день, при зменшенні больових відчуттів, хворі проводили повне дихання. Під час вдиху хворий максимально розширює грудну клітку з одночасним випинанням передньої черевної стінки, включаючи в процес дихання діафрагму. При видиху медична сестра стискає грудну клітку з боків. Дихальну гімнастику поєднували з прийомами відкашлювання.

Спочатку ЛФК і дихальну гімнастику проводили під контролем інструктора по ЛФК або палатної медичної сестри, а в подальшому навчали хворого самостійно робити 3–5 глибоких вдихів з надуванням гумової кульки (вдих із постійним позитивним тиском). В перші дві доби такі заняття проводили через кожні 40–60 хвилин по 3–5 хв. переважно за рахунок грудних м'язів. Дуже важливо, щоб хворий сам приймав активну участь у проведенні процесу реабілітації. Комплекс вправ та їх тривалість визначалась лікуючим лікарем індивідуально для кожного хворого в залежності від перебігу післяопераційного періоду, враховуючи всі фактори ризику, які наявні у хворого.

Абсолютним протипоказом для заняття лікувальною гімнастикою є: важкий загальний стан хворого, обумовлений основним чи супутнім захворюванням, висока температура ($38 - 39^{\circ}\text{C}$), стійкий больовий синдром, анемія, небезпека кровотечі, що описана іншими авторами.

Починаючи з 2–3 дня хворому надавали положення з припіднятим головним кінцем або напівсидячи, що сприяло покращенню вентиляції нижніх відділів

легень, стікання ексудату в нижні відділи живота, які, як правило, завжди добре дренируються. Комплекс вправ на 2–3 день розширювали, хворого навчали самостійно виконувати вправи, тривалість яких зростала.

На 3–4-й день проводили заняття ЛФК, а саме хворого повертали на боки, проводили 4–6 разів масаж спини. В заняття ЛФК включали вправи для верхніх і нижніх кінцівок, які описані вище, їх масаж, що покращує мікроциркуляцію і попереджує тромбоемболічні ускладнення.

Масаж поєднували з ЛФК і проведенням інгаляцій з морською сіллю. У ранній післяопераційний період переважають процеси катаболізму, тобто в організмі обмежені ресурси енергозатрат. У хворих на перитоніт значно збільшена ЧСС – 100–120 уд/хв., що веде до збільшення енерговитрат в 1 хвилину – 4,97–7,60 ккал/хв., в той час, коли при ЧСС 85–80 уд/хв. енерговитрати становлять 0,60–2,47 ккал/хв.

Для попередження виснаження енергоресурсів організму, нами запропоновано проводити ЛФК 3–4 рази на добу, але короткими сеансами по 5–7 хв., що дозволяє попередити перевантаження організму і в той же час підтримувати необхідний тонізуючий ефект від застосування ЛФК.

В перші дні після оперативного втручання фізичні можливості хворих обмежені. Наявність вираженого больового синдрому в деяких випадках веде до відмови хворих від виконання фізичних вправ. Масаж, на відміну від лікувальної фізкультури, не вимагає вольової напруги хворого і є найощадливішою формою підвищення загального тону організму, дає хороший клінічний ефект.

Завданнями масажу в ранньому післяопераційному періоді є загальний вплив на організм хворого, підвищення загального тону, поліпшення кровообігу, дихання, стимулювання регенеративних процесів і попередження ряду післяопераційних ускладнень зокрема тромбофлебітів і емболії на тлі обов'язкового застосування низькомолекулярних гепаринів.

Для профілактики бронхо-легеневих ускладнень у ранньому післяопераційному періоді застосовували масаж грудної клітки з елементами розтирання, погладжування, легкої вібрації, який проводили пальцями рук. Вібраційний масаж, розпочинали в перші 12–16 годин після операції. Особлива увага приділяється хворим похилого віку і пацієнтам з супутніми легеневиими захворюваннями, оскільки у них високий ризик післяопераційних ускладнень з боку легеневої системи.

У післяопераційному періоді на органах черевної порожнини рекомендується проводити масаж тривалістю 10–15 хв. 1 раз в день. Після масажу прискорений м'язовий кровообіг триває біля 3 годин, що сприяє швидкому загоєнню післяопераційних ран.

При перитоніті для попередження ускладнень зі сторони дихальної системи в протоколах надання медичної допомоги рекомендується проведення вібромасажу протягом трьох днів без уточнення кратності і тривалості. Нами запропоновано проведення крім вібраційного масажу ще й сегментарно-рефлекторного, який має рефлекторні зв'язки з різними внутрішніми органами і функціональними системами та місцевого масажу, дія якого направлена безпосередньо на місце проведення. Тривалість масажу становить 5–6 хвилин 4–6 разів на добу з метою підтримання функцій дихальної системи. Така тривалість масажу задовільно переноситься хворими з позитивним ефектом для них.

Згідно рекомендацій в протоколах надання медичної допомоги для попередження ускладнень зі сторони дихальної системи необхідно проводити аерозольну терапію протягом трьох діб шляхом інгаляції розчину соди та санації ротоглотки. Така профілактика проводи-

лася в контрольній групі хворих на перитоніт. В основній групі проводилася інгаляція 5 % розчином морської солі, що пришвидшує і полегшує відходження харкотиння. Крім того, в морській солі міститься велика кількість мікроелементів: калій, натрій, кальцій, магній, залізо, бром, йод, хлор, марганець, цинк, залізо, селен, мідь, кремній та інші, які стимулюють регенеративні процеси в тканинах, покращують еластичність тканин. Морська сіль має антисептичні, протизапальні і безпечні властивості, знімає стрес і підвищує життєвий тонус. Наявність у аерозолі, що вдихається, солей магнію і бромю викликають тривалий і глибокий сон. При вдиханні аерозолу морської води підвищується основний обмін, зменшується частота пульсу. Збільшується хвилинний і систолічний об'єми серця, збільшується життєва ємкість легень.

Потрапляючи на слизові оболонки дихальних шляхів морська сіль діє як подразник і викликає легку гіперемію, підвищує процеси обміну у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів та їх опірність до інфекції.

Інгаляції з додаванням морської солі проводили два рази на день протягом 5 – 6 днів. Готували 5 % розчин для інгаляцій, шляхом розведення 50 г. морської солі у 1 л води.

Інгаляцію проводили ультразвуковим інгалятором (ультразвуковий аерозольний портативний апарат 402А). В ультразвукових небулайзерах для розпилення використовуються ультразвукові коливання, які забезпечують середній розмір аерозольних частинок до 0,5–5 мкм, що на 50% краще, ніж у компресорних небулайзерів. Завдяки малій величині аерозольних частинок вони досягають дрібних бронхів і бронхіол в більш високій концентрації, що покращує дренажну функцію дихальних шляхів, сприяє зменшенню набряку і активності запального процесу, покращенню мікроциркуляції слизової оболонки дихальних шляхів, зняття бронхоспазму. Рекомендується проводити процедури тривалістю 10–15 хвилин. Враховуючи, що хворі на перитоніт в ранній післяопераційний період ослаблені та їхня фізична активність знижена ми прийшли до висновку, що тривалість даної процедури має бути не більше 3 – 5 хвилин 2 рази на добу.

З метою попередження бронхо-легеневих ускладнень проводили профілактичне опромінення ультрафіолетовим світлом ділянки грудної клітки, опромінювачем «ОКН-11» в кількості 1 біодози в день з відстані 50 см до поверхні шкіри площею 400 см² ефективність якого підтверджується даними літератури.

В основну групу до методів стимуляції перистальтики кишечника, нами запропонована методика електрофорезу із використання препарату Бішофіт Полтавський, за допомогою апарату «Поток-1».

Препарат Бішофіт Полтавський – це водний розчин природного хлоридно-магнієвого, йодо-бромного мінералу з вмістом значної кількості мікроелементів. Загальна мінералізація 340 – 400 г/л.

Бішофіт Полтавський містить багато компонентів, тому біологічні властивості визначаються наявністю іонів: магнію (до 95 г/л), калію (до 5 г/л), бромю (до 3500 мг/л), йоду (до 50 мг/л), мікро- та ультрамікроелементів, які самі по собі, та через вплив на метаболізм приймають участь в нервово-м'язовій провідності.

Електрофорез проводиться в лежачому положенні хворого. Струм при гальванізації підводиться до тіла за допомогою струмонесучих електродів та гідрофільних прокладок (площа 200 – 300 см²), які кладуть на бокові поверхні живота паралельно післяопераційній рані, з таким розрахунком, щоб силові лінії електричного поля пронизували черевну порожнину в фронтальній площині, сила струму 0,2 – 0,3 мА, тривалість 15 хвилин,

один раз на добу. Для кращої провідності електричного струму прокладки між електродами та шкірою пацієнта змочують препаратом “Бішофіт Полтавський”, який створює кращу провідність між електродом та шкірою пацієнта, а дія електричного струму сприяє його проникнення в організм, що стимулює роботу кишечника.

Створений спосіб стимуляції перистальтики кишечника не дає ускладнень за виключенням індивідуальної непереносимості до бішофіту.

Результати дослідження показали, що аускультативні ознаки появи перистальтики кишечника в основній групі при розлитому перитоніті відмічені в середньому через 2,1±0,02 доби (50,1±0,6 год.), в групі порівняння — через 2,7±0,05 доби (64,8±1,1 год.) (p<0,001). В обох групах спостерігали помірне здуття кишечника, але в групі порівняння у 14 хворих (46,7 %) відмічався виражений метеоризм. Відходження газів відмічене в середньому через 2,3±0,02 доби (55,1±0,5 год.) після операції у пацієнтів основної групи і через 2,9±0,05 доби (69,5±1,3 год.) в групі порівняння (p<0,001). Самостійний стілець у хворих основної групи відмічений в середньому через 2,8±0,03 доби (67,2±0,7 год.) після операції, а в групі порівняння через 3,1±0,05 доби (74,4±1,2 год.) (p<0,01).

Для профілактики ускладнень зі сторони операційної рани і для лікування ускладнень що виникли в післяопераційному періоді з боку операційної рани (запалення в ділянці післяопераційної рани, нагноєння післяопераційної рани) застосовували ультрафіолетове опромінення опромінювачем «ОКН-11» в кількості 1 біодози. Використовували електричне поле УВЧ апаратом УВЧ – 20 тривалістю 10 хв., магнітотерапію, лазеротерапію. Для проведення магнітотерапії використовували апарати «Мавр», «Маг-0,2». Сеанс магнітотерапії відбувався 1 раз в день по 10 хв. потужністю магнітного поля 20 мТл. Лазеротерапію проводили 1 раз на день за допомогою портативного квазілазера «ІНС-3К», «ІНС-3С». Потужність випромінювання становила 20 мВт/см², тривалістю 90 секунд. Ефективність застосування електричного поля УВЧ, магнітотерапії, лазеротерапії підтверджена в літературних джерелах.

Ефективність проведення респіраторної профілактики оцінювали за загальним станом пацієнта, наявних скарг, аускультативною картиною в легенях, динамікою показників інтоксикації (кількість лейкоцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації), а також за проявом системного запалення (температури тіла, пульсу, частоти дихання).

Комплексний та поетапний підхід сприяв зменшенню бронхолегеневих ускладнень на 5,6 %, тромбозів на 3,2 %, ранньої злукової кишкової непрохідності на 1,1 %.

Висновки: 1. Проводячи реабілітацію хворих на перитоніт в ранньому післяопераційному періоді потрібно застосовувати комплекс реабілітаційних заходів, який повинен бути мінімальним, але достатнім для відновлення втрачених або знижених функцій.

2. Комплекс реабілітаційних заходів не повинен перевищувати функціональні можливості хворого і забезпечити найбільшу ефективність відновлення. У зв'язку з цим, на перший план виходять питання організації реабілітаційних заходів, які мають носити превентивний характер.

3. В лікуванні перитоніту доцільно використовувати комплекс реабілітаційних заходів, починаючи через 12-16 годин після оперативного втручання: ЛФК верхніх і нижніх кінцівок і дихальну гімнастику 3 - 4 рази в день по 5 – 7 хвилин за індивідуальним методом, проведення вібраційного, сегментарно-рефлекторного і місцевого масажу. Тривалість масажу становить 5– 6 хвилини 4– 6 разів на добу. Інгаляції небулайзером з

морською сіллю 2 рази на добу протягом 5 – 6 діб, електрофорез з “Бішофіт Полтавський” 1 раз на добу, тривалістю 15 хвилин.

References:

1. Matsukawa A. Aberrant Inflammation and Lethality to Septic Peritonitis in Mice Lacking STAT3 in Macrophages and Neutrophils / A. Matsukawa, K. Takeda, S. Kudo [et al.] // The Journal of Immunology. – 2014. – № 14. – P. 6198 – 6205.
2. Zoryk M.M. Zastosuvannya likuvalnoi fizykultury v kompleksniy rehabilitatsii khvorykh na zhovchnokamianu khvorobu / M.M. Zoryk A.V. Nickonec // Slobozhanskiy naukovy – sportyvnyy visnyk. – 2014. – № 2 (40). – P. 80 – 84.
3. Murza V.P. Fizychna rehabilitatsia v chirurgii / V.P. Murza, V.M. Muchin. – K.: Naukovy svit, 2008. – 246 P.

УДК 616.056.2+616.381-002+616-89.189

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИТОНИТОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Чурпий И.К., Чурпий К.Л., Чурпий И.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра физической реабилитации, эрготерапии и физического воспитания, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: ch.igor.if@gmail.com

Резюме: В раннем послеоперационном периоде важным и эффективным является своевременное начало проведения реабилитационных мероприятий.

Целью исследования было проанализировать и усовершенствовать методы реабилитации в послеоперационном периоде. Нами обследовано 165 больных с острой хирургической патологией. Упражнения начинали через 12 -16 часов после операции, но их начало было индивидуальным для каждого больного.

Проводили дыхательную гимнастику сочетая ЛФК, массаж, дыхательную гимнастику, физиотерапевтические процедуры для профилактики бронхолегочных, гиподинамических, тромбоэмболических осложнений, осложнений со стороны послеоперационной раны, восстановления функции кишечника, профилактика спаечной болезни.

Для профилактики осложнений со стороны операционной раны, применяли ультрафиолетовое облучение, магнитотерапию, лазеротерапию.

Комплексный и поэтапный подход способствовал уменьшению бронхолегочных осложнений на 5,6%, тромбозов на 3,2%, ранней спаечной кишечной непроходимости на 1,1%.

Ключевые слова: перитонит, послеоперационный период, реабилитация.

UDC 616.056.2+616.381-002+616-89.189

REHABILITATION OF PATIENTS WITH PERITONITIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

I.K. Churpiy, K.L. Churpiy, I.I. Churpii

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Physical Rehabilitation, Ergotherapy

and Physical Education, Ivano-Frankivsk city, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: ch.igor.if@gmail.com

Abstract. In the early postoperative period is an important and effective timely initiation of rehabilitation.

The aim of our study was to analyze and improve the methods of rehabilitation in the postoperative period, develop a set of rehabilitation measures like relevant and unresolved question that requires further investigation.

We examined 165 patients with acute surgical pathology. With diffuse peritonitis was 65 patients, with spilled 100 patients.

Patients were divided into two groups identical in age and severity of disease. The first group - 75 patients receiving standard therapy, and the second group - 90 patients, which additionally carried out the complex rehabilitation.

In order to quickly restore all the functions of organs and systems, exercises started in 12 -16 hours after surgery, but their start was individualized for each patient.

Patients performed breathing exercises, combining exercise, massage, physiotherapy for the prevention of bronchopulmonary, hypodynamic, thromboembolic complications, and complications the postoperative wound. Breathing exercises performed with an emphasis on diaphragmatic breathing using techniques with the addition of cough, which alternating with dynamic exercises for the upper and lower extremities.

The dynamic exercises include bending and straightening the arms at the elbow, abduction hand on shoulder girdle during inspiration and bringing them to the body when exhaling, the chest excursion improved, increasing ventilation and warning stagnation in them.

On the second and third day, when pain is decreasing, patients perform a full-breath techniques, and then we teach the patient do it alone. they do 3 -5 deep breaths and this process like inflating rubber balls (breath with constant positive pressure). In the first two days this exercise are conducted every 40 to 60 minutes during 3–5 minutes. mainly due to the pectoral muscles.

At 3-4 day sessions conducted exercise therapy, the patient returned to the sides, held 4 to 6 times–massage. To prevent energy depletion of the body, we proposed to conduct exercise 3 - 4 times a day, but short sessions of 5 - 7 minutes. It prevents overload of the body and at the same time maintain the required tonic effect of the use of exercise and massage.

To prevent complications of respiratory system we perform inhalation 5% solution of sea salt that accelerates and facilitates the discharge of phlegm, stimulates the regenerative processes in tissues, improves tissue elasticity. Sea salt has antiseptic, anti-inflammatory and analgesic properties, and it relieves stress and increases vitality.

Inhalation adding sea salt carried out twice a day for 5 - 6 days. Inhaled carried ultrasound inhalers - nebulizers.

To stimulate peristalsis we use the technique of electrophoresis with adding bishofite Poltava, using the system "Potok-1". For preventing complications postoperative wound, apply ultraviolet radiation, magnetic therapy, laser therapy.

Integrated and phased approach helped reduce bronchopulmonary complications in 5.6%, thrombosis in 3.2%, early adhesive intestinal obstruction in 1.1%.

Keywords: peritonitis, postoperative period, rehabilitation.

Медична освіта:

УДК 371.1+378. 147:61+611:378.147

ВИКЛАДАННЯ І НАВЧАННЯ НАВИЧКАМ НАУКОВОЇ РОБОТИ ЯК ВАЖЛИВИЙ ЕЛЕМЕНТ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНЬОГО ЛІКАРЯ

Вірстюк Н.Г., Оринчак М.А., Човганюк О.С., Вакалюк І.І., Гаман І.О.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М.М. Бережницького, Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882, ORCID ID: 0000-0001-7139-2679, ORCID ID: 0000-0002-3867-4620, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0003-1101-5294, e-mail: ochovganyuk@gmail.com

Резюме. Одним із завдань сучасної системи освіти є формування особистості, яка спроможна активно проявляти набуті навички, приймати об'єктивні рішення та реалізовувати себе у будь-яких творчих процесах. Основною метою міжнародного проекту MUMEENA є підвищення якості формування навичок науково-дослідної роботи як складової професійної підготовки студентів та розвиток наукового потенціалу майбутніх фахівців. Зокрема, на кафедрі внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М.М. Бережницького впроваджується навчання студентів методології наукової діяльності для формування вмінь у студентів-медиків з проведення наукового дослідження. Для цього в рамках реалізації проекту MUMEENA на практичних заняттях студентами 3 курсу розглядаються наступні питання: «Стратегія пошуку інформації для наукового дослідження»; «Формулювання мети та завдань наукового дослідження»; студентами 4 курсу – «Збір та аналіз даних обстеження пацієнтів наукового дослідження»; «Узагальнення результатів наукового дослідження». Таким чином, у своїй діяльності кафедра ставить за мету підвищення якості формування навичок науково-дослідної роботи як складової професійної підготовки студентів та розвиток наукового потенціалу майбутніх фахівців. Результати своїх наукових досліджень студенти висвітлювали на регіональних та національних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених. Впровадження проекту MUMEENA в педагогічний процес є першою ланкою перетворення звичайного студента у ерудованого спеціаліста-лікаря, допитливого наукового працівника.

Ключові слова: навички, науково-дослідна робота, міжнародний проект MUMEENA.

Вступ. Основне завдання вищої школи в умовах реформування сучасної медичної освіти в Україні одним є професійна підготовка студентів та розвиток наукового потенціалу майбутніх фахівців. Використання сучасних інформаційних технологій у різних галузях науки та освіти є перспективним напрямком сьогодення, що потребує від студента сприйняття великої кількості інформації, вміння аналізувати та в подальшому використовувати здобуті знання на практиці. Безперервність системи підготовки наукових медичних кадрів у сучасних умовах доказової медицини проходить у три етапи: додипломна освіта (становлення студентів як молодих дослідників); підготовка наукових кадрів (підготовка магістрів, аспірантів, кандидатів наук); підготовка фахових лікарів (клінічна ординатура, тематичне удосконалення, передатестаційні цикли). В Івано-Франківському національному медичному університеті впроваджено міжнародний проект MUMEENA, основною метою якого є формування мотивації студента до основного виду його діяльності – навчання та безперервної самоосвіти, здатності постійно оновлювати здобуті знання, формування навичок науко-

во-дослідної роботи. При вивченні предмету «Внутрішня медицина» на кафедрі внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М.М. Бережницького у студентів-стоматологів формуються основи клінічного мислення та аналіз клінічних симптомів, що є основою постановки діагнозу, прогнозування невідкладного стану, що може розвинути у пацієнта та надання невідкладної допомоги.

На нашій кафедрі впроваджується навчання студентів методології наукової діяльності для формування вмінь у студентів-медиків з проведення наукового дослідження. Для цього в рамках реалізації проекту MUMEENA на практичних заняттях студентами 3 курсу розглядаються наступні питання: «Стратегія пошуку інформації для наукового дослідження»; «Формулювання мети та завдань наукового дослідження»; студентами 4 курсу – «Збір та аналіз даних обстеження пацієнтів наукового дослідження»; «Узагальнення результатів наукового дослідження».

Знайомство з науковими дослідженнями та критичний аналіз (мислення) відбувається під час практичних занять зі студентами 3 курсу, що дозволить сформулювати у студентів наступні знання та навички. Студент повинен знати: *медичне наукове дослідження та науковий метод* (основи наукових досліджень; методологію наукового дослідження; організацію та структуру наукового дослідження; ефективність наукових досліджень); *науково-дослідний проект та його різні фази* (методику та техніку проведення наукових досліджень, розрахунків техніко-економічних показників); *клінічне дослідження, фармакологічне дослідження* (умови використання окремих методологічних підходів до всебічного аналізу наукових досліджень, яким чином використовувати результати досліджень в практичній діяльності); *головні джерела фінансування наукового дослідження; критичний аналіз наукової літератури*.

Студент повинен оволодіти основними термінами та визначеннями: *планування та проведення під наглядом простого науково-дослідного проекту* (фундаментальні, прикладні дослідження, інновації, науково-технічний прогрес); *повідомлення результату наукового дослідження: письмово та усно* (змістом наукового потенціалу та його матеріально-технічного забезпечення; поняттями наукового пізнання; елементами теорії науково-технічної творчості; основними методами проведення наукових досліджень); *розгляд, підсумок та представлення теми дослідження в галузі біомедичних наук, використовуючи різні джерела*.

На практичних заняттях увага концентрується на найбільш складних, цікавих і важливих темах. Студенти можуть працювати як індивідуально, так і в малих групах, в парах. Практичні заняття проходять з використання таких інтерактивних технологій як проекти, імітація, симуляція тощо.

Підготовка наукових кадрів на кафедрі проводиться з клінічними ординаторами; підготовка фахових лікарів з аспірантами. Створено робочі програми, тематичні плани, план студентського наукового гуртка, де відображено завдання навчання навичкам наукової роботи. Завдання курсу навчання навичкам наукової роботи включає в себе: *розвинути основні передавані навички*: пошук інформації (використання бібліотеки, звірити інформацію з науковими базами даних); *збір доказів* (наукове питання, стратегії відбору статей та інформації); *аналітичне читання* (підхід до читання наукових статей); *навички спілкування* (написання звіту, реферату, резюме та ін.); *навички презентації* (критичне представлення наукових даних та заохочення обговорення); *критичне мислення* (інтерпретація та оцінка інформації); *вирішення проблем* (здатність вибирати і брати на себе відповідальність за вирішення проблем/клінічних випадків).

Застосовуються найбільш придатні бази даних для навчання навичкам наукової роботи: вікіпедія (визначення, загальна інформація); академія Google (різні види наукової літератури); Medline/PubMed (сертифіковані міжнародні наукові дані, які ґрунтуються на журналах з експертними рецензіями). Інші більш специфічні бази даних: Кокранівська бібліотека; Up to date; EMBASE; PsycINFO; CINAHL; Dentistry and Oral Sciences Source.

Робоча програма передбачає виконання студентами *індивідуального навчально-дослідного завдання*, яке вони виконують у вигляді самостійного дослідження. Теми студенти обирають самостійно з переліку, запропонованого викладачем, і подають його належним чином оформленим за 2 тижні до захисту для перевірки. Захист індивідуального навчально-дослідного завдання для клінічних ординаторів та аспірантів є обов'язковим, для студентів 3-4 курсів – за бажанням.

Види клінічних досліджень, які застосовуються на кафедрі: історія хвороби, дослідження серії випадків (описова робота), дослідження випадок-контроль, когортні дослідження (порівнювальна наукова робота); проспективне когортне дослідження (дають найбільш достовірні результати при спостережній епідеміології), рандомізовані дослідження випадок-контроль (кореляційні наукові роботи), мета-аналіз стосується методів, які зосереджені на протиставленні та об'єднанні результатів різних досліджень у сподіванні ідентифікувати шаблони серед результатів, джерела розбіжностей серед тих результатів або інших досліджуваних взаємозв'язків, які можуть виявитись в контексті багатократних досліджень; систематичний огляд є оглядом наукової літератури.

Розробка науково-дослідного проекту включає в себе: визначення проблеми, огляд літератури, формулювання гіпотези, розробка протоколу дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, публікація та презентація результатів.

Результати своїх наукових досліджень студенти висвітлювали на регіональних та національних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених, де займали призові місця. Так, студентка Вишневецька Д. отримала Диплом I ступеня на регіональній конференції «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2017); Ширінова М., Афхджа Я., Вишневецька Д. – I місце (2016); студенти Пелехан Л., Трухан Ю. – Диплом I ступеня на національній конференції «Погляд майбутніх лікарів на медицину» (Полтава, 2016). Призові місця на регіональних конференціях займали студенти Заболотна З., Рожко С. – III місце (2015); Рудейчук Д. – III місце (2016); клінічні ординатори Ммемба Ставіє – II місце (2016), Адебомі Майова Самуель – III місце (2016) та аспірант Ікбука Алоїсус Обінна – III місце (2016).

Висновки. Впровадження проекту MUMEENA в педагогічний процес є важливою ланкою перетворення звичайного студента у сформованого спеціаліста-лікаря, допитливого наукового працівника. Розробка науково-

дослідних проектів студентами та молодими вченими формують та розвивають клінічне мислення майбутніх лікарів, дають цілісні наукові знання, вчать синтезувати та аналізувати отримані відомості.

References:

1. Zakon Ukrainy "Pro vyshchu osvitu" // Osvita. – 2015. – 4 kvitnya.
2. Sandars J. (2012) "Technology and the delivery of the curriculum of the future: Opportunities and challenges", Medical Teacher, 34: 534-538.
3. Bahner D.P., Adkins E., Patel N., Donoley C., Nagel R., and Kman N.E. (2012) "How we use social media to supplement a novel curriculum in medical education", Medical Teacher 34: pp. 439-444.
4. Melenko, S. R. Motyvatsiya - rushynnyy faktor navchal'noho protsesu / S.R. Melenko // Med.osvita. – 2015. – № 1. – S. 69-70.

УДК 371.1+378. 147:61+611:378.147

ПРЕПОДАВАНИЕ И ОБУЧЕНИЕ НАВЫКАМ НАУЧНОЙ РАБОТЫ КАК ВАЖНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ПОДГОТОВКИ БУДУЩЕГО ВРАЧА

Вирстюк Н.Г., Орынчак М.А., Човганюк О.С.,
Вакалюк И.И., Гаман И.О.

Івано-Франківський національний медичинський університет, кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М.М. Бережницького, Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882, ORCID ID: 0000-0001-7139-2679, ORCID ID: 0000-0002-3867-4620, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0003-1101-5294, e-mail: ochovganyuk@gmail.com

Резюме. Одной из задач современной системы образования является формирование личности, способной активно проявлять приобретенные навыки, принимать объективные решения и реализовывать себя в любых творческих процессах. Основной целью международного проекта MUMEENA является повышение качества формирования навыков научно-исследовательской работы как составляющей профессиональной подготовки студентов и развитие научного потенциала будущих специалистов. В частности, на кафедре внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора М.Н. Бережницкого внедряется обучение студентов методологии научной деятельности для формирования умений у студентов-медиков по проведению научного исследования. Для этого в рамках реализации проекта MUMEENA на практических занятиях студентами 3 курса рассматриваются следующие вопросы: «Стратегия поиска информации для научного исследования»; «Формулировка цели и задач научного исследования»; студентами 4 курса – «Сбор и анализ данных обследования пациентов научного исследования»; «Обобщение результатов научного исследования». Таким образом, в своей деятельности кафедра ставит целью повышение качества формирования навыков научно-исследовательской работы как составляющей профессиональной подготовки студентов и развитие научного потенциала будущих специалистов. Результаты научных исследований студенты освещали на региональных и национальных научно-практических конференциях студентов и молодых ученых. Внедрение проекта MUMEENA в педагогический процесс является первым звеном преобразования

обычного студента в эрудированного специалиста-врача, любознательного научного работника.

Ключевые слова: навыки, научно-исследовательская работа, международный проект MUMEENA.

UDC 371.1+378. 147:61+611:378.147

TEACHING AND TRAINING IN SCIENTIFIC WORK, AS IMPORTANT ELEMENTS OF TRAINING OF FUTURE DOCTORS

N.G. Virstyuk, M.A. Orynychak, O.S. Chovhaniuk,
I.I. Vakalyuk, I.O. Haman

Ivano-Frankivsk National Medical University, Internal Medicine of Stomatological Faculty Department named by Professor M. Berezhnysky, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-7495-8882, ORCID ID: 0000-0001-7139-2679, ORCID ID: 0000-0002-3867-4620, ORCID ID: 0000-0002-1019-2726, ORCID ID: 0000-0003-1101-5294, e-mail: ochovganyuk@gmail.com

Abstract. One of the goals of modern educational system is the formation of a person who is able to actively acquire skills, make objective decisions and realize himself in any creative process. The use of the modern information technologies in various fields of science and education is a promising direction of the present, which requires the student to perceive a large amount of information, the ability to analyze and further use the acquired knowledge in practice. The continuity of the training system of scientific medical personnel in the modern conditions of evidence-based medicine takes place in three stages: pre-degree education; training of scientific staff; training of professional doctors. The main objective of the international project MUMEENA is to improve the quality of the research skills formation as part of the professional training of students and the development of the scientific potential of future specialists. In particular, Internal Medicine of Stomatological Department introduces the teaching of the students to the methodology of the scientific activity for the formation of

their medical skills for conducting scientific research. To do this, within the framework of the MUMEENA project on the practical classes, the students of the 3rd year consider the following issues: "Strategy for the search of information for scientific research"; "Formulation of the purpose and objectives of scientific research"; 4th year students - "Collection and analysis of patient survey data"; "Summarizing the results of scientific research". At practical classes, attention is focused on the most complex, interesting and important topics. Students can work both individually and in small groups, in pairs. Practical classes take place using such interactive technologies as projects, imitation, simulation, etc. Preparation of the scientific staff at the department is conducted with clinical residents; preparation of professional doctors with graduate students. Work programs, thematic plans, plan of the student's scientific circle, which reflects the task of teaching research skills, were created. The development of a research project includes: problem definition, literature review, hypothesis formulation, development of research protocol, data collection, analysis and interpretation of data, publication and presentation of the results. Student's results of the research were covered at regional and national scientific and practical conferences of the students and young scientists. Thus, in its activity, the department aims to improve the quality of skills of research work as a component of the students' professional training and the development of scientific potential of future specialists. The results of their research studies were highlighted by students at the regional and national scientific and practical conferences of students and young scientists. The implementation of the MUMEENA project in the pedagogical process is the first link in transforming a regular student into an erudite specialist doctor, an inquisitive scientist. The development of the research projects by students and young scientists forms and develops the clinical thinking of future physicians, gives a holistic scientific knowledge, teaches to synthesize and analyze the received information.

Keywords: skills, research work, international project MUMEENA.

Стаття надійшла до редакції 24.07.2018 р.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ У ВИКЛАДАННІ «ПАТОМОРФОЛОГІЇ» В СИСТЕМІ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ

Захарцева Л.М., Рудницька О.Г., Данилішина М.В., Грідіна Т.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патологічної анатомії №1, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, e-mail: pathological_anatomy@nmu.ua

Резюме. Клінічне мислення студентів формується шляхом самостійного опрацювання наукової літератури з використанням набутих знань. Викладач-мотиватор будує структуру теми, порядок оволодіння практичними навичками з відпрацюванням їх на прикладі клінічних кейсів, описів морфологічних змін у мікро- та макропрепаратах. Попередньо матеріал тем розміщено на офіційному сайті університету: вичерпна, інформативно структурована презентація теоретичного і практичного матеріалу.

Для вибору найбільш ефективного засвоєння студентами матеріалу лекції нами проведено дослідження ефективності двох моделей лекцій: класичної та з інтерактивним опитування студентів під час лекції. За результатами дослідження засвоєння матеріалу лекцій студентами двох груп (по 360 студентів кожна) кращий результат засвоєння матеріалу показали студенти, яким проводили інтерактивне опитування під час лекції. Ці студенти мали вищий відсоток тих, хто з першого разу склали підсумковий модульний контроль з дисципліни «Патоморфологія» та склали Державний ліцензійний інтегрований іспит «Крок-1. Загальна лікарська підготовка».

Ключові слова: патоморфологія, інтерактивні методи лекційного викладання, самостійна робота студентів, анонімне анкетування.

Вступ. Патологічна анатомія – одна з фундаментальних клінічних медико-біологічних дисциплін, яка має велике значення для підготовки майбутнього лікаря різних спеціальностей [1]. Важливо не тільки засвоєння класичних теоретичних надбань патоморфології, а також оволодіння інформацією про патогенез патологічного процесу, класифікації та методи діагностики. Для формування клінічного мислення студентів важливим є вміння самостійно опрацювати найсучаснішу медичну та наукову літературу і використовувати набуті знання у подальшій практичній діяльності [2]. Роль викладача полягає у визначенні структури тієї чи іншої теми, відповідно до робочої програми з дисципліни, а саме: необхідності акцентувати на найважливіших питаннях для глибокого вивчення та засвоєння теми, порядку оволодіння теоретичними засадами, відпрацюванні навички використання одержаних знань для вирішення практичних питань, змодельованих у конкретних ситуаційних задачах та змозі описати морфологічні зміни при дослідженні студентами мікро- та макропрепаратів [3].

Попри велике значення дисципліни та багатий досвід, викладений у підручниках різних країн за останні 5 років, повної уніфікації у термінології та порядку розгляду теоретичного матеріалу для подальшого ефективного використання цієї інформації у практичній діяльності ще не досягнуто [4].

У нашій практиці матеріал тем попередньо подається у лекційних аудиторних заняттях, презентації яких розміщені на офіційному сайті університету у підрозділі кафедри з зазначенням ключових питань теми, зі списком рекомендованої літератури. На офіційному сайті кафедри також подані методичні рекомендації з детальним розглядом алгоритмів для засвоєння матеріалів теми, графологічні схеми та реферати найсучаснішої рекомен-

дованої літератури, де втілені сучасні знання класифікацій, морфогенезу, наслідків та ускладнень відповідних патологічних процесів, захворювань. Тобто надається максимально вичерпна, інформативно структурована презентація матеріалу відповідної теми. Ініціюється подальше самостійне, більш детальне вивчення питань певних тем, передбачених програмою оволодіння дисципліною [5]. Для найбільш ефективного засвоєння студентами матеріалу лекції нами проведено дослідження різних моделей подання лекції, а саме: класичне проведення лекції з використання 1 академічної години та нова модель 45 хвилинної лекції з інтерактивним опитування студентів під час лекції [6].

Обґрунтування дослідження. Дисципліна викладання «Патоморфологія» є вкрай важливим і об'єктивно важким предметом, оскільки, з одного боку, скільки авторів, стільки й підходів до викладання матеріалу, з іншого, – порівняння термінології, що використовується у вітчизняних та зарубіжних джерелах, рекомендованої літератури, підрозділів, до яких включені ті чи інші теми, аналіз групування матеріалу згідно з традиційними регламентованими стандартами, розглянутих у міжнародних медичних виданнях виявило ряд розбіжностей, здебільшого зумовлений тим, що зарубіжна школа патологів традиційно вивчає лише одну дисципліну «Патологія», тоді як вітчизняна вища школа традиційно розмежовує та окремо вивчає дві дисципліни «Патоморфологія» та «Патологічна фізіологія» [7]. Крім того, повстала необхідність широкого використання зарубіжних джерел літератури, оскільки саме так можна на найбільш сучасному рівні, згідно з останніми класифікаціями ВООЗ та досягненням методів діагностики, викладати цей предмет із подальшим широким втіленням набутих знань у практичну діяльність. Власне, цим дослідженням ми намагались вирішити проблему структуризації змісту дисципліни «Патоморфологія» для практичного викладання із покращенням засвоєння матеріалу в процесі самостійної роботи студентів. Також нагальною необхідністю стала зміна традиційної методики викладання на якісно нові інтерактивні методики навчання студентів для створення практично спрямованої мотивації під час навчального процесу шляхом інтеграції сучасних інтерактивних методик викладання дисципліни «Патоморфологія» у структуру лекційних занять згідно з вимогами Європейської вищої медичної школи, що зміщують акцент з пасивного сприймання матеріалу на активну участь студентів у навчальному процесі [8].

Мета дослідження. Порівняти різні методи аудиторного викладання дисципліни «Патоморфологія» (практичні та лекційні заняття) для визначення та відбору найкращого з них для засвоєння матеріалу з подальшим широким впровадженням у навчальний процес.

Матеріали – методичні розробки кафедри патологічної анатомії №1 НМУ імені О.О.Богомольця, впроваджені в навчальний процес упродовж останніх 15-ти років науково-педагогічної діяльності, презентації та реферати літератури на офіційному сайті кафедри.

Метод – методологічний, аналітичний, статистичний.

Результати дослідження. Патоморфологія – азбука медичної грамотності, що формує аналітичний підхід у сприйнятті інформації, її аналізі та обранні подальшої стратегії і тактики у практичній діяльності лікаря при веденні пацієнтів. Завжди необхідно розбирати базові положення до кінця і до повного засвоєння. Без логічного усвідомлення матеріалу про його засвоєння не може бути й мови. Без логіки немає лікаря, оскільки лікар – той, хто розуміє. Перевірити це розуміння можна різними шляхами – письмовими відповідями, у співбесіді (краще), пропонуючи покроково роз'яснити ті чи інші питання морфогенезу, танатогенезу, саногенезу. Саме ці роздуми-роз'яснення формують клінічне мислення студентів. А от новий матеріал необхідно вводити поступово, базуючись на простому, знайомому, а головне – засвоєному.

Вивчення дисципліни «Патоморфологія» передбачає формування у майбутніх лікарів різного фаху навичок особистого аналізу морфологічних змін на різних рівнях структурної організації людського організму, на базі опанованого теоретичного матеріалу для правильного трактування проявів патологічних процесів і захворювань як морфологічних субстратів нозологічних форм, патологічних процесів та станів [1,7].

У практичному викладанні використовуються різні засоби – наочні препарати, схематичні зображення, програмовані відповіді, схеми, ілюстрації. Завдання ж викладача – спрямувати увагу студента на прикладне застосування набутих теоретичних знань, закріплення практичних навичок для їх подальшого застосування в клінічній діяльності, що є основним завданням у підготовці конкурентно спроможного, висококваліфікованого фахівця.

Самостійна робота студента, спрямована на формування наукового активного пошукового підходу до одержання і систематизації нової інформації, є основною формою надбання та засвоєння нових знань [5,8]. Зрозуміло, що задля того, аби бути авторитетним вчителем, необхідно не лише любити свій предмет, а й любити вчити та любити тих, кого навчаш, базуючись на власному досвіді практичної лікарської діяльності. Правильне ставлення студентів до предмету, тобто засвоєння необхідного обсягу матеріалу для реалізації програми становлення грамотного клініциста, який розуміє висновки патоморфолога, використовує їх для обрання грамотної тактики ведення та лікування у майбутній практичній діяльності.

Патоморфологія – предмет, необхідний кожному лікарю, оскільки порушення структури має місце на ранніх етапах розвитку захворювання. Вивчення патоморфології має бути простим для сприймання, точним за передачею сучасної наукової інформації й інтегрованим з іншими дисциплінами. Справжнім є той вчитель, який відчуває потребу вчити, а також постійно вчиться сам, вдосконалюючись та розвиваючи учнів і разом з ними опановуючи досягнення новітніх технологій. До того ж, навчання має здійснюватись лише за умов пріоритетності інтересів студентів. Для розвитку професійної мотивації студентам пропонується ряд практичних занять при безпосередній участі у проведенні аутопсії [2, 3]. Ретельне ознайомлення студентів із медичною документацією з анамнестичними, клініко-лабораторними даними та епікризом надихають до активної самостійної роботи студентів, які відчувають підвищену відповідальність за долю пацієнта, їх важливе значення на кожному етапі контакту з хворою людиною задля покращення результатів діагностики та лікування.

Набуті знання скеровані для застосування їх на клінічних кафедрах, біля ліжка хворого при вирішенні конкретних завдань. Викладач має захоплено займатись педагогічною та науковою діяльністю, інакше він не «запалить» своїх юних колег.

Опанування цієї дисципліною не для всіх студентів є легким завданням, з яким справляються з першого разу, але, досягнення успіху при наполегливому, інколи поглибленому, індивідуальному вивченні – найцінніший досвід, що є надбанням на все майбутнє життя молодих фахівців. При цьому виникає ні з чим не зрівнянне відчуття, коли, нарешті, все видається простим, зрозумілим і корисним – все «стає на своє місце».

Патоморфологія – дисципліна, яку необхідно саме розуміти вже у першому модулі ("Загальні патологічні процеси"), розглядаючи матеріал як необхідні правила та закономірності, обов'язкові для подальшого застосування у другому модулі ("Спеціальна патоморфологія"). Студент має бути вмотивованим і не має права вчитися абияк. Висока якість навчання – прямий обов'язок майбутнього лікаря, котрий несе персональну відповідальність за обрання тактики ведення пацієнта, а, отже, і за його життя.

Самостійна робота студентів має бути продумано сформульована у вигляді завдань, питань, узагальнень; пророблена студентами у зошитах (посібниках), перевірена та оцінена викладачем для засвоєння необхідної інформації і подальшого її використання. Таке ефективне засвоєння матеріалу дисципліни «Патоморфологія» дуже значуще у формуванні грамотного, інтелектуального, інтелігентного фахівця. Тому завдання кожного викладача патоморфології – донести її «красу» і корисність для майбутніх лікарів усіх спеціальностей.

Додамо, що на помилки студентів при опануванні необхідно не лише вказувати, а й надавати можливість самостійно їх виправити, оскільки таким чином перевірка перетворюється на продовження навчання. Інтеракція студент-пацієнт-викладач як правило відпрацьовується у діалоговому форматі [4,6]. Така програма реалізується при організації практичних занять у форматі індивідуальної роботи, роботи у парах або у малих групах. На шляху від простого до складного студент має сформувати щире прагнення отримання корисних наукових знань з усвідомленням шляхів подальшого їх застосування у лікарській практиці.

Засвоєння практичних навичок в роботі з макрота мікроматеріалом із кожної окремої теми є вкрай необхідним, воно забезпечене наявністю морфологічного матеріалу – наборів серійних мікропрепаратів з чіткими інструкціями для дослідження та опису, ілюстрацією виявлених змін у контексті ситуаційних клінічних задач, які надають можливість проілюструвати застосування набутих при дослідженні біопсійного та аутопсійного матеріалу даних для вирішення конкретних клінічних випадків.

У зв'язку з реорганізацією викладання для студентів магістерського рівня виключено дисципліну Секційний курс, метою якої було створення професійної корелятивної асоціації при діагностиці захворювання у пацієнта, обранні тактики лікування, усвідомлення морфогенезу клінічних проявів, обрання стратегії на саногенез, розуміння виникнення в кожному окремому випадку можливих ускладнень та розвитку етапів танатогенезу з подальшим формулюванням клінічного епікризу та заключного клінічного діагнозу. Власне структура клінічного і патологоанатомічного діагнозів детально вивчалась та відпрацьовувалась упродовж 10-ти годинного клінічно спрямованого аудиторного практичного заняття, разом із розумінням порівняння клінічного та патологоанатомічного діагнозів, виявленням типу, групи та категорії розбіжностей. Крім того, важливим у цьому курсі було чітке відпрацьовування структури танатологічного заключення з визначенням причини смерті, як основної (основне захворювання), так і безпосередньої (головне, смертельне ускладнення основного захворювання). Кульмінацією практичного застосування набутих знань із дисципліни було оформлення лікарського свідчення про

причину смерті, що виключно з усіх дисциплін вивчалось та засвоювалось при проходженні Секційного курсу. Глибоке значення приділялось розгляду питань ятрогенії, лікарських помилок та дефектів лікування. Саме тому це практичне застосування має бути збережене при меншій кількості годин на дисципліну, що створює додаткові перепони на шляху формування грамотного клінічно-практично спрямованого фахівця.

Успішне викладання дисципліни «Патоморфологія» на кафедрі патологічної анатомії №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця забезпечується сучасними технологіями навчання для підвищення ефективності засвоєння знань та вмінь із використанням WEB-сайту кафедри з методичними матеріалами та завданнями для самостійної роботи студентів та підготовки до тестового контролю. Також співробітники щоденно заповнюють електронні журнали обліку відвідувань та поточної успішності студентів із відображенням календарно-тематичним планом, що розміщений на базі АСУ університету, це створює паритетні відносини між учасниками навчально-педагогічного процесу.

Для аналізу ефективності викладання дисципліни Патоморфологія та відтворення практично спрямованої професійної діяльності було сформовано 2 групи (по 360 студентів кожна) зі студентів медичних факультетів №1 (група №1) та №2 (група №2) НМУ імені О.О.Богомольця. В обох групах одні й ті ж самі тематичні плани аудиторних практичних та лекційних занять, а також викладачі.

У групі №1 лекційний матеріал (20 аудиторних годин) викладався по 1 аудиторній годині на тиждень за класичною методикою з детальним визначенням принципів класифікації, макро- і мікроскопічним описом патологічного процесу (2017-2018 н.р.).

У групі №2 викладання лекційного матеріалу (20 аудиторних годин) проводилось за інноваційною інтерактивною формою (2017-2018 н.р.). Упродовж 45 хвилин кожної лекції було:

- 1) сформульовано кореневу концепцію відповідно до теми лекції;
- 2) викладені практично спрямовані навчальні цілі лекції;
- 3) створені відповідні до теми клінічні кейси;
- 4) сплановано інтерактивну взаємодію зі слухачами (не рідше, як кожні 15 хвилин) із застосуванням технічних пристроїв для голосування, у вигляді:
 - а) відкритих запитань,
 - б) запитань множинного вибору з використанням ситуаційних тестових завдань формату А з бази тестових завдань кафедри,
 - в) опису клінічних випадків з ілюстраціями мікропрепаратів, мікропрепаратів із практично спрямованими завданнями застосувати методи гістологічного забарвлення для диференційної діагностики патологічних процесів та захворювань;
- 5) сформульовані по кожному з ключових запитань лекції проміжні висновки;
- 6) підібрана релевантна література;
- 7) підготовлені анкети для анонімного опитування студентів;
- 8) підготовлені нові якісні презентації.

Лаконічне, клінічно спрямоване викладання матеріалу, сформульовані конкретні практично спрямовані навчальні цілі та постійна інтеракція між лектором та студентами створює інформаційне поле для постійного напруженого та продуктивного навчального процесу, під час якого кожен студент може самостійно проаналізувати, наскільки він зрозумів те чи інше питання і чому було обрано помилкову відповідь, та зорієнтуватись у напрямку подальшого вдосконалення своїх теоретичних знань при їх практичному застосуванні.

Важливо, що після наданої відповіді студент має можливість проаналізувати, наскільки він орієнтується у питанні, а також свою відповідь зі студентами свого курсу, завдяки наочно представлений на слайді діаграмі, де є відсоток студентів, які відповіли по кожному з варіантів відповідей, правильному та дистракторам, із обов'язковим обговоренням причини помилок та спрямуванням мислення студентів на обрання єдиної правильної відповіді. У свою чергу, інтеракція є корисною і, власне, для лектора, який має безпосереднє у реальному часі об'єктивне уявлення про активність студентів, їх зосередженість та сприйняття поданого матеріалу, а також розуміє, на яких питаннях необхідно зробити більший акцент з метою більш доступного та ефективного викладання основних необхідних для запам'ятовування понять теми, дає посилання на джерела літератури.

Досягненню конкретних практично спрямованих навчальних цілей сприяє використання технічних засобів для забезпечення проведення лекції: мультимедійного проєктора та системної програми для голосування TurningPoint. Комп'ютерна програма і апаратура дозволяє студенту приймати активну участь в лекційному процесі при демонстрації ілюстративного макро- та мікро-морфологічного матеріалу до клінічних кейсів.

Після лекції студенти 1 та 2 груп заповнювали анонімні анкети, в яких оцінювали форму подачі інформації згідно з темою лекції, структурування її інформації, достатність клінічних кейсів, ситуаційних завдань та макро- й мікро-ілюстрації, практичну спрямованість викладеного матеріалу, обсяг та складність поданої інформації, власні спостереження (найкращі характеристики лекції, характеристики, які мають бути покращені, а також й інші коментарі).

Аналіз анонімного опитування (табл. 1).

Таблиця 1

Показник	Група №1	Група №2
Достатній час лекції (45 хвилин)	Ні – 10%	Ні – 2%, – більше часу для детального викладення матеріалу без подальшої самостійної роботи
Активність і достатність інтеракції лектора з аудиторією	Задоволені – 40%	Задоволені – 90%
Структура наданої інформації	Достатньо – 50%	Достатньо – 87%
Кількість застосованих клінічних кейсів	Достатньо – 79%	Достатньо – 99%
Спрямування інформації лекції на практичне використання	Так – 75%	Так – 99%
Візуалізація теоретичного матеріалу	Достатня – 80%	Достатня – 98%
Складність у сприйнятті інформації	Висока – 70%	Висока – 10%

Результатом ефективності засвоєння матеріалу були такі показники:

1) відсоток студентів, які з першого разу склали підсумковий модульний контроль (ІМК) відповідних модулів з дисципліни «Патоморфологія»;

2) відсоток студентів, які з першого разу склали Державний ліцензійний інтегрований іспит «Крок-1. Загальна лікарська підготовка» (ДЛІ «Крок-1. ЗЛП») за відповідним субтестом (табл. 2).

Таблиця 2

Група	% ПМК	% ДЛП «Крок-1. ЗЛП»
№1	86	88
№2	90	96

Обговорення результатів. Методологія навчального процесу з паритетними ролями й акцентуванням мотиваційної клінічно спрямованої самостійної роботи студентів при направляючо-контролюючій дії викладача на сьогоднішній день є найефективнішим методом навчання при набутті практично орієнтованих клінічно обґрунтованих знань із дисципліни «Патоморфологія».

Застосування інтерактивних методик у викладанні перетворює процес навчання з боку студента з «тяжкої праці» на «легку та цікаву гру» і є більш ефективним, порівняно з традиційними, при досягненні фахових компетентностей.

Контакт із викладачем перетворюється на плідний діалог, при якому власний клінічний досвід педагога є найкращим аргументом, підтвердження якому студент одержує при відпрацюванні практичних навичок.

Корисною є перевірка засвоєння кожного блоку наданої інформації із застосуванням завдань багатовибіркового формату із подальшим роз'ясненням помилок, при анонімному опитуванні студенти із задоволенням включаються у перевірку засвоєного матеріалу та чекають на наступне запитання, що підтримує їх увагу та інтерес до нового матеріалу.

Ця форма навчального процесу збільшує зацікавленість студентів та зменшує психологічне навантаження при опрацюванні глибоких «важких» тем з дисципліни, а також вносить елементи змагання між студентами, які сприймають нову інформацію.

Висновки. Структуризація змісту предмету «Патоморфологія» є ефективним способом спрямувати студента на якісне засвоєння теоретичного матеріалу під час виконання самостійної роботи, що особливо ефективно у формуванні професійних компетенцій, та інтегруватись у систему охорони здоров'я у самостійній практичній діяльності.

Для ефективності засвоєння дисципліни Патоморфологія необхідно використовувати всі види навчання з акцентом на самостійну роботу студента при засвоєнні матеріалу теми, з використанням інтерактивних розробок, реферату рекомендованої літератури, вирішення практичних клінічних задач.

Набуті знання практично застосовувати при роботі з макро-, мікропрепаратами для напрацювання клінічного мислення і вміння формувати патологоанатомічний діагноз на ґрунті використання конкретних клінічних випадків у викладанні матеріалу в лекціях і практичних заняттях.

Постійна інтеракція інформативно-контролюючого характеру між учасниками навчального процесу дозволяє студентам зрозуміти значення набутих знань з патоморфології в подальшій клінічній практиці, є великою мотивацією для подальшого постійного вдосконалення та підтримки грамотної клінічної тактики з униканням можливих помилок.

References:

1. Biktimirov V.V. Rol patolohichnoi anatomii v systemi sychasnoi medychnoi osvity / V.V. Biktimirov, S.V. Ver-nihorodskyi // Visnyk Vinnytskogo nacionalnogo medychno-ho universytetu. – 2006. – №2 T.10. – S. 574-575.
2. Kliniko-anatomiczni aspekty u pidhotovci likaria-interna zi specialnosti «Patolohichna anatomija»/ A.M. Romaniuk, L.I. Karpenko, H.U. Budko [ta in.] // Aktualni pytanna suchasnoi pisladyplomnoi osvity: oblasna naukovy-

metodychna konf. 25 kbst. 2010 r.: materialy konfer. – Sumy, 2010. – S. 32.

3. Pologenna pro orhanizatsiiu navchalnoho protsesu u vyshchykh navchalnykh zakladakh Ukrainy vid 02.06.93 №161//Zbirnyk normatyvnykh aktiv Ukrainy shchodo orhanizatsii navchalno-vykhovnoho protsesu u vyshchomu navchalnomu zakladi.

4. Starchenko I.I. Osoblyvosti vykladannia patomorfologhii na kafedri patolohichnoi anatomii iz sektsiinym kursom VDNZ Ukrainy «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia» / I.I. Starchenko, S.M., Sovhyria N.I. Vynnyk [ta in.] // Udoskonalennia yakosti pidhotovky likariv u suchasnykh umovakh: materialy naukovy-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu. – Poltava, 2016iu. – S. 214-215.

5. Starchenko I.I. Rol samostiinoi roboty pry vyvchenni patomorfologhii / I.I. Starchenko, N.I. Vynnyk, S.M. Sovhyria ta in.. // Innovatsiini tekhnolohii v orhanizatsii samostiinoi roboty studentiv medychnykh osvitykh zakladiv: materialy navchalno-naukovoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastb. – Poltava, 2017. – S. 155-156.

6. Tumanskyi V.O. Kontseptsiiia vykladannia patolohii studentam vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv / V.O. Tumanskyi // Chernivtsi: Meduniversytet, 2007. – S. 220-221.

7. Fëdorova L.M. Sotsyalnaia determynatsiia professyonalizatsii patolohicheskoi anatomii v medytseyne: avtoref. Dys.. na soyskanye nauch. Stepeny kand. med. nauk: spets. 14.02.05 «Sotsyolohiia medytssyny» / L.M. Fëdorova. Saratov, 2010. – 21s.

8. Shponka I.S. Shliakhy optymizatsii navchalnoho protsesu ta pidvyshchennia motyvatsiinoi skladovoi studentiv na kafedri patolohichnoi anatomii/ I.S. Shponka, H.S. Korolenko, V.O. Bondareva ta in. // Realizatsiia zakonu Ukrainy «Pro vyshchu osvitu» u vyshchii medychnii ta farmatsevtichnii osviti Ukrainy: materialy Vseukrainskoi navchalno-naukovoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviache-nii pamiaty rektora, chlena-korespondenta NAMN Ukrainy, prof. L.Ia. Kovalchuka. – Ternopil, 2015. – S.254-255.

УДК 378.147:616-091:61-057.875

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ПРЕПОДАВАНИИ «ПАТОМОРФОЛОГИИ» В СИСТЕМЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Захарцева Л.М., Рудницкая О.Г., Данилишина М.В., Гридина Т.М.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра патологической анатомии №1, г. Киев, Украина,
ORCID ID: 0000-0001-6838-9970,
e-mail: pathological_anatomy@nmu.ua

Резюме. Клиническое мышление студентов формируется путем самостоятельной работы с научной литературой с использованием приобретенных знаний. Преподаватель-мотиватор строит структуру темы, порядок овладения навыками с отработкой их на примере клинических кейсов, описаний морфологических изменений в микро- и макропрепаратах. Предварительно материал тем размещен на официальном сайте университета: исчерпывающая, информативно структурированная презентация материала тем.

Для выбора наиболее эффективного усвоения студентами материала лекции нами проведено исследование эффективности двух моделей лекции: классическая

и с интерактивным опросом студентов во время лекции. По результатам исследования усвоенного материала лекций студентами двух групп (по 360 студентов каждая) лучший результат в усвоении материала показали студенты, которым проводили интерактивный опрос во время лекции. Эти студенты показали более высокий процент тех, которые с первого раза сдали итоговый модульный контроль по дисциплине «Патоморфология» и Государственный лицензионный интегрированный экзамен «Крок-1. Общая врачебная подготовка».

Выводы: 1. Структурирование самостоятельной работы студента является эффективным способом направить его на качественное усвоение теоретического материала при формировании профессиональных компетенций.

2. Широкое практическое применение приобретенных знаний при работе с макро-, микропрепаратами.

3. Постоянная контролируемая интеракция является основой для дальнейшего постоянного совершенствования и грамотной клинической тактики с избеганием возможных ошибок.

Ключевые слова: патоморфология, интерактивные методы лекционного преподавания, самостоятельная работа студентов, анонимное анкетирование.

UDC 378.147:616-091:61-057.875

NEW METHODS IN "PATHOMORPHOLOGY" TEACHING IN THE HIGH MEDICAL EDUCATION SYSTEM

L.M. Zakhartseva, O.G. Rudnytska, M.V. Danylishyna, T.M. Gridina

National Medical University named after A. Bogomolets, Department of Pathological Anatomy №1, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, e-mail: pathological_anatomy@nmu.ua

Abstract. Clinical thinking of students is formed through independent study of scientific literature with the use of acquired knowledge in further practical activities.

The need for extensive use of foreign sources of literature in the teaching of the discipline "Pathomorphology" is dictated by the latest achievements in the methods of morphological diagnosis, which formed the basis of the latest WHO classifications. In fact, we tried to solve the problem of structuring the content of the discipline "Pathomorphology" for practical teaching with the improvement of mastering the material in the process of independent work of students. Also, the urgent need was to change the traditional methods of teaching to new interactive methods of teaching students

to create a practically directed motivation during the educational process by integrating modern interactive methods of teaching the discipline "Pathomorphology" into the structure of lecture classes according to the requirements of the European higher medical school, which shifts the emphasis from passive perception of the material on the active participation of students in the learning process.

The instructor-motivator builds the structure of the topic, the order of mastering the skills with practicing them on the example of clinical cases, descriptions of morphological changes in micro- and macro-preparations. Previously, the topic material is posted on the official website of the university, - an exhaustive, informatively structured presentation of theoretical and practical material.

In order to choose the most effective option for students to master the lecture in two groups (360 students each), we conducted a study of two models (classical and interactive interview of students during the lecture).

The analysis of the anonymous survey of two groups revealed that when interactive methods were used students perceived new information more efficiently, the interaction allowed them to be constantly in the focus of attention. The information they received was necessary to answer the clinical case in which illustrative macro preparations were used, and also micro-preparations of autosal and biopsy material.

The result of efficiency in mastering the material with the use of new interactive techniques are: 1) a higher percentage of students who, from the first time, passed the final modular control in the discipline "Pathomorphology"; 2) a high percentage of students who have passed the State Licensed Integrated Exam "Krok-1. General medical training".

Conclusions:

1. Structuring the student's independent work is an effective way to direct it to the qualitative mastery of theoretical material in the formation of professional competencies.

2. Widespread practical application of acquired knowledge when working with macro-, micro-preparations.

3. Constant controlled interaction is the basis for further continuous improvement and competent clinical tactics with avoidance of possible mistakes.

Keywords: pathomorphology, interactive methods of teaching, individual student work, anonymous questionnaire.

Стаття надійшла до редакції 26.06.2018 р.

ОПТИМІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ ОСВІТИ МЕДИЧНОГО СПРЯМУВАННЯ

Сабадош Р.В.

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургії стоматологічного факультету, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9770-5960, e-mail: r.sabadosh@gmail.com

Резюме. Реформування вищої школи привело до реорганізації навчальних планів підготовки молодих професіоналів для всіх галузей народного господарства, в тому числі і медицини, яка реформується у свою чергу. Зміна форми навчання на індивідуально-диференційовану з виділенням 50-70 % навчального часу на самостійну позааудиторну роботу студентів вимагає від вищих навчальних закладів і викладацького складу оптимізації методичних матеріалів і допоміжної консультативної роботи для студентів, що представлено у даній статті. При правильній організації з боку професорсько-викладацького складу кафедри, самостійна робота студентів, ставши основною формою навчання, забезпечує повноцінне засвоєння дисципліни, сприяє розвитку клінічного мислення і має виховне значення. Самостійна робота студентів перетворює їх за час навчання в університеті від пасивних споживачів знань на активних творців, які вміють сформулювати проблему і знайти шляхи її вирішення. Добре продуманий робочою програмою перелік тем, які потребують глибокого розуміння, інтеграції з доповнюючими дисциплінами, допомагає студентові отримати теоретичні знання з допомогою методичних матеріалів, мультимедійних демонстрацій, додаткової літератури, інтернетресурсів, а вечірні чергування у приймальному відділенні, самостійна робота у тренінговому навчальному центрі дають можливість вишліфувати практичні уміння і навички. Привчившись до індивідуальної самостійної роботи над певними темами дисципліни, молодий лікар буде постійно працювати над підвищенням свого професійного рівня, зможе самостійно приймати рішення і адаптуватися до змін у діагностично-лікувальних комплексах.

Ключові слова: організація вищої освіти, студенти, робота студентів.

Вступ. В умовах реформування системи вищої професійної освіти й спрямування до європейських стандартів навчання і лікування вищі навчальні заклади перейшли на реорганізацію навчальних планів з лекційно-інформативної форми викладання на індивідуально-диференційовану із виділенням більшої кількості навчального часу на самостійну позааудиторну роботу студентів (50-70 % навчального часу) з оптимізацією методичного ресурсу для неї. Відповідно до Положення «Про організацію навчального процесу у вищих навчальних закладах», самостійна робота є основним засобом засвоєння навчального матеріалу у вільний від обов'язкових занять час [1].

Самостійна робота лежить в основі будь-якої освіти, є формою організації навчання та засобом оволодіння глибокими знаннями і практичними навичками [2]. Самостійна робота студентів перетворює їх за час навчання в університеті від пасивних споживачів знань на активних творців, які вміють сформулювати проблему і знайти шляхи її вирішення. Відомо, що самостійно виконане завдання від його постановки до аналізу отриманих результатів забезпечує засвоєння 90 % інформації [3].

Основна частина. В Івано-Франківському національному медичному університеті з часів його заснування самостійна робота студентів над дисциплінами займає чільне місце, оскільки вона приносить успіхи, залежні від особистості студента, його базового рівня знань, рівня середньої освіти, типу мислення, внутрішньої культури і потреби робити висновки та навчатися. Треба думати, що вона має більший виховний вплив на розвиток особи, ніж аудиторні заняття.

Самостійна позааудиторна робота студентів визначається типовою і робочою навчальною програмою з кожної дисципліни з обов'язковим засвоєнням студентами знань і умінь, які контролюються викладачем при оцінці підсумкового рівня знань. При цьому студент засвоює матеріал згідно з планом, у певній послідовності, систематично формуючи свій стиль розумової діяльності, згідно з заздалегідь розробленими викладачами методичними вказівками. Враховуючи індивідуальні особливості засвоєння матеріалу кожним студентом, викладач повинен бути готовим особистісно підходити до керівництва самостійною роботою і здійснення контролю за підсумковою оцінкою знань, здобутих завдяки ній. Плануючи самостійну роботу студентів, необхідно враховувати перелік знань, умінь і навичок, передбачених освітньо-кваліфікаційною характеристикою спеціаліста [1].

Тяжко уявити собі освоєння хірургічних дисциплін студентом виключно за рахунок самостійної роботи вдома. Але добре продуманий викладачами перелік тем, які потребують певного заучування, глибокого розуміння, інтеграції з доповнюючими дисциплінами допоможе студентові одержати теоретичні знання за допомогою методичних матеріалів, створених спеціально для даної теми і розміщених на сайті університету, мультимедійних демонстрацій, додаткової рекомендованої літератури, інтернетресурсів, а вечірні ургентні чергування з викладачем у приймальному відділенні, самостійна робота у тренінговому навчальному центрі допоможуть вишліфувати практичні уміння і навички.

Важливим моментом самостійної роботи студентів на кафедрах хірургії є курація хворих і написання ними історії хвороби, коли студенти вчаться самостійно обстежувати хворих, формулювати й обґрунтовувати клінічний діагноз, проводити діагностичний пошук, призначати медикаментозне й вибирати певний метод оперативного лікування, розробляти комплекс профілактичних методів для недопущення прогресування захворювання. Викладач має сприяти розвитку у студента зацікавленості до навчання, а студент під керівництвом викладача має навчитися клінічно мислити як професіонал. Адже не всі студенти вміють працювати з науковою літературою, порівнювати ефективність діагностичних та лікувальних методів між собою, не мають розвинутого клінічного мислення. Тому на практичних заняттях викладачі мають крок за кроком готувати студентів до самостійної роботи шляхом написання рефератів за даною темою, проведення диференціальної діагностики патології пацієнтів та призначення лікування, порівнюва-

ти ефективність кожного з цих методів і таким способом навчати клінічного мислення. Це також один із видів (підготовчий) оптимізації самостійної позааудиторної роботи студентів.

У процесі самостійної роботи впродовж усього навчання у студентів формується клінічне мислення. Ставши професіоналами, вони щоденно розв'язують клінічні задачі біля ліжка хворого, в операційній, під час перев'язок чи на прийомі в поліклініці уже без нас, але завдяки нам!

Оптимізація самостійної роботи студентів полягає у вдосконаленні навчальних планів, виборі тем, можливих для індивідуального вивчення, консультаціях викладача у спеціально для цього виділений день особисто або в режимі on-line. Тому самостійну роботу студентів не можна розглядати окремо від роботи з викладачем, якість її буде вищою при консультативній та індивідуальній роботі професорсько-викладацького складу кафедри.

Для того, щоб якість підготовки молодих лікарів була високою і могла конкурувати з підготовкою в ідентичних європейських університетах, нам потрібні міжнародні контакти саме в плані організації такого виду навчання за кордоном, оскільки українські спеціалісти мають бути конкурентоспроможними на ринку праці. Таке розуміння студентами свого майбутнього, у свою чергу, буде стимулювати професійне зростання й інтенсивність та ефективність самостійної позааудиторної роботи при вивченні будь-якої медичної дисципліни.

Велику роль у самоосвіті взагалі і у вивченні конкретної теми зокрема мають проблемні лекції, які можуть читатися провідними вченими університету, з елементами мотивації, досягнень передових учених світу, що буде стимулюючим фактором для організації самостійної роботи студента. Мотиватором для інтенсифікації самостійної роботи студентів є диспути, наукові тематичні конференції, конкурси на кращого спеціаліста, студента.

Самостійна робота студентів дозволяє студентам отримувати навчальну інформацію з різноманітних джерел, що плавно переходить у постійну самоосвіту, якої потребує кожен лікар після закінчення вишу, вона навчає студентів правильно розподіляти час і вибирати методи навчання.

Висновки. При правильній організації навчального процесу з боку професорсько-викладацького складу кафедри, самостійна робота студентів, ставши основною формою навчання, забезпечує повноцінне засвоєння дисципліни, сприяє розвитку клінічного мислення і має виховне значення. Привчившись до індивідуальної самостійної роботи над певними темами дисципліни, молодий лікар буде постійно працювати над підвищенням свого професійного рівня, зможе самостійно приймати рішення, адаптуватися до змін в діагностично-лікувальних комплексах і коригувати свою професійну діяльність.

Отже, такий вид навчання, як самостійна позааудиторна робота студентів у вищих навчальних закладах допомагає досягнути поставленої мети вищої професійної освіти – підготувати висококваліфікованого спеціаліста європейського зразка.

References:

1. Yurak M.Z., Neiko V.Ie., Dzvonkovska V.V. Osoblyvosti orhanizatsii samostiinoi roboty na zaniattiakh z propedevtyky vnutrishnoi medytsyny. In: Kompetentnisnyy pidkhid u pidhotovtsi suchasnoho fakhivtsya: zbirnyk tez naukovo-metodychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu. Ivano-Frankivsk; 2017. p. 161-162.

2. Yatsyshyn R.I., Petryna V.O. Optymizatsiia samostiinoi roboty studentiv v umovakh kredytno-modulnoi

systemy orhanizatsii navchalnoho protsesu In: Kompetentnisnyy pidkhid u pidhotovtsi suchasnoho fakhivtsya: zbirnyk tez naukovo-metodychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu. Ivano-Frankivsk; 2017. p. 162-163.

3. Miziuk M.I., Suslyk Z.B., Hrechukh L.S. Dosvid optymizatsii pozaudytornoi samostiinoi roboty studentiv. In: Kompetentnisnyy pidkhid u pidhotovtsi suchasnoho fakhivtsya: zbirnyk tez naukovo-metodychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu. Ivano-Frankivsk; 2017. p. 123-124.

УДК 37.011.32 + 371.322

ОПТИМИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ МЕДИЦИНСКОГО НАПРАВЛЕНИЯ

Р.В. Сабадош

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра хирургии стоматологического факультета, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-9770-5960, e-mail: r.sabadosh@gmail.com

Резюме. Реформирование высшей школы привело к реорганизации учебных планов подготовки молодых специалистов для всех отраслей народного хозяйства, в том числе и медицины, которая реформируется в свою очередь. Изменение формы обучения на индивидуально-дифференцированную с выделением 50-70 % учебного времени на самостоятельную внеаудиторную работу студентов требует от высших учебных заведений и преподавательского состава оптимизации методических материалов и вспомогательной консультативной работы для студентов, что представлено в данной статье. При правильной организации со стороны профессорско-преподавательского состава кафедры, самостоятельная работа студентов, став основной формой обучения, обеспечивает полноценное усвоение дисциплины, способствует развитию клинического мышления и имеет воспитательное значение. Самостоятельная работа студентов превращает их за время обучения в университете из пассивных потребителей знаний в активных создателей, умеющих сформулировать проблему и найти пути ее решения. Хорошо продуманный рабочей программой перечень тем, которые требуют глубокого понимания, интеграции с дополняющими дисциплинами, помогает студенту получить теоретические знания при помощи методических материалов, мультимедийных демонстраций, дополнительной литературы, интернет-ресурсов, а вечерние дежурства в приемном отделении, самостоятельная работа в тренинговом учебном центре дают возможность отшлифовать практические умения и навыки. Приучившись к индивидуальной самостоятельной работе над определенными темами дисциплины, молодой врач будет постоянно работать над повышением своего профессионального уровня, сможет самостоятельно принимать решения и адаптироваться к изменениям в диагностических и лечебных комплексах.

Ключевые слова: организация высшего образования, студенты, работа студентов.

UDC 37.011.32 + 371.322

OPTIMIZATION OF THE STUDENTS' SELF-WORK IN HIGH MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

R.V. Sabadosh

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Surgery of Faculty of Dentistry, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9770-5960, e-mail: r.sabadosh@gmail.com

Abstract. The reform of high education leads to the reorganization of training plans for the preparing of young professionals for all sectors of the national economy, including medicine, which is being reformed too. The change of the form of training into individually differentiated with the restriction of 50-70% of the academic time for independent extra-curriculum work of students requires high education institutions and teaching staff to optimize methodological materials and auxiliary advisory work for students, presented in this article. With proper organization on the part of the department teaching staff, independent work of students, becoming the main form of training, provides a complete mastering of the discipline promotes the development of clinical thinking and has an educational value. Students' independent work changes them during their studying period at the university from passive knowledge consumers to active creators who can formulate the problem and find the ways to solve it. Independent out-of-class work of students is defined by a typical and working curriculum for each discipline with compulsory students' knowledge and the teacher in assessing the final level of knowledge supervises skills acquiring that. A carefully chosen in the work program choice of themes, that require certain learning, deep understanding, integration

with complementary disciplines, helps the student to get the theoretical knowledge with the help of created specifically for the theme and posted on the university website methodological materials, multimedia demonstrations, additionally recommended literature, online resources, and the night urgent duties with the teacher in the reception department, independent work at the training center give the opportunity to polish their practical skills. An important moment in independent students' work on the surgery departments is the cure of patients and writing their illness history, when students learn to independently examine patients, formulate and substantiate the clinical diagnosis, carry out a diagnostic search, prescribe medicines and choose the definite method of surgical treatment, develop a complex of preventive methods. Students' independent work cannot be considered separately from the one with the teacher, its quality is higher with the advisory and individual work of the department teaching staff. Teachers' consultations are especially effective on a certain day personally or on-line. In self-education in general and in specific topic learning, in particular, problem lectures are of great importance. They can be lectured by leading university scientists, with elements of motivation, achievements of the advanced scientists of the world, which is a stimulating factor for the organization of independent students' work. The motivators for students' independent work intensifying are disputes, scientific thematic conferences, and the best specialist or student contests. Having studied individual independent work on certain subjects of discipline, the young doctor will constantly work to increase his professional level, will be able to make decisions on his own, will adapt to changes in diagnostic and therapeutic complexes and will adjust his professional activities.

Keywords: organization of high education, students, work of students.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2018 р

Огляд літератури:

УДК 616.833.24 - 008.6:615.84

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Когут-Леднева О.А., Бучакчийская Н.М.

Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, кафедра нервных болезней, г. Запорожье, Украина, ORCID ID: 0000-0002-6272-8799, e-mail: studentcard86@gmail.com

Резюме. Статья посвящена вопросам применения чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС) в лечении пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами. Представлены исторические сведения, данные о теориях воздействия и аспектах применения метода ЧЭНС в лечении и реабилитации пациентов с болями в спине. Освещены современные направления исследований в этой области и проблемные вопросы; сделаны выводы о дальнейших перспективах изучения и применения этого метода лечения.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС).

Боль, ассоциированную с позвоночником, хотя бы раз в жизни испытывают до 80% населения планеты. Наиболее часто боль локализована в нижней части спины и вызвана дегенеративным поражением позвоночника. Чаще всего данные жалобы проявляются у лиц трудоспособного возраста и являются наиболее распространенной причиной временной нетрудоспособности и инвалидизации. Все вышеперечисленное, а также то, что вертеброгенные болевые синдромы склонны к хронизации, обуславливает высокую медицинскую, социальную и экономическую актуальность помощи данной группе пациентов. Вопрос помощи пациентам с вертеброгенными болевыми синдромами на разных этапах лечебного процесса весьма широко и активно обсуждается. В последнее время клиницисты все чаще обращают внимание на немедикаментозные лечебные методы, учитывая их экономичность, безопасность, малое количество осложнений и эффективность. Разрабатываются различные виды кинезотерапии, совершенствуются мануальные методики, исследуется эффективность методов физиотерапии [1,2,3,4].

На сегодняшний день существуют различные терапевтические методы острой, подострой и хронической боли в спине с разным доказательным уровнем. Наиболее сильное доказательство получили медикаментозные методы лечения для всех видов боли, в частности, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты центрального действия при остром болевом синдроме, трициклические антидепрессанты, а также сохранение повседневной активности, лечебная гимнастика. Умеренную степень доказательства имеют бензодиазепины, мануальная терапия, массаж при подострой и хронической боли, тракционная терапия. Слабый уровень доказательства имеют различные методы физиотерапии, чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС), ношение фиксирующего пояса, акупунктура. Данные об их использовании немногочисленны и противоречивы. Таким образом, методы лечения из более низких уровней дока-

зательной базы нуждаются в дальнейших качественных исследованиях и доработке [5].

Использование электрического тока с лечебной целью при различных заболеваниях имеет глубокие корни и богатую историю. В 420 году до н.э. Гиппократ предписывал больным электрошоковую терапию от черной рыбы с целью обезболивания, а ранее египтяне использовали токи, генерируемые рыбами из реки Нил с этой же целью [6]. В течение XVII века врачи для лечения очагов оспы использовали заряженные золотые листы, хотя вера в их эффективность была основана только лишь на уважении к драгоценному металлу. С развитием медицинской мысли, уже в XIX веке электричество стали применять для лечения сломанных конечностей и психических недугов в том виде, который сейчас именуется электростимуляцией, т.е. получение физиологических эффектов от его воздействия. С конца XVIII века начинают последовательно появляться франклиннизация, гальванизация, фарадизм, дарсонвализация; формируется разделение электротерапии на высоко- и низкочастотную. Активно используется электростимуляция, с различным успехом разрабатываются первые физиотерапевтические приборы [7,8,9]. Новый виток в развитии электротерапии начался в 80-х годах XX века, а в 90-х данные методы лечения прочно закрепились для лечения боли, регенерации костей, в реабилитации спортсменов [10,11,12] и т.д. Большую роль в развитии теории электростимуляции и ее основ сыграли работы известного немецкого электротерапевта Вильгельма Эрба (1883). Именно он описал двигательные точки для воздействия на мышцы через кожу, как места, обладающие наименьшим электрическим сопротивлением. В своем труде «Учебник по электростимуляции» В. Эрб приводит данные о методах применения электростимуляции, количестве сеансов, длительности процедуры [13].

Широкое распространение в мировой медицине в качестве анальгетического метода в 1965 году получает чрескожная электростимуляция (ЧЭНС) после публикации теории воротного контроля боли и предполагаемых механизмов действия [14,15]. Именно в этих годах появляются первые статьи по этой тематике, и с тех пор их количество значительно превышает 6000, а почти половина посвящена вопросам применения ЧЭНС при болевых синдромах. В 70-х годах XX века были опубликованы данные о том, что акупунктурные точки отличаются относительно низким электрическим сопротивлением, а при введении игл в них обнаруживается электродвижущая сила. Эти факты инициировали развитие нового для того времени направления рефлексотерапии — электропунктуры — ЧЭНС, проводимой по акупунктурным точкам [16].

Чрескожная электростимуляция (ЧЭНС) – это простой, неинвазивный анальгетический метод, который широко используется в медицинских учреждениях и заключается в воздействии электрическим током на участки кожи при помощи поверхностных электродов (Американская Ассоциация Физioterпевтов 1990 г.).

На сегодняшний день существует 4 основные теории физиологических эффектов ЧЭНС:

1. Теория воротного контроля. Наиболее признана в научных кругах. Непосредственно с ее формулировки и началось активное использование ЧЭНС в сфере медицины. В 1965 году Рональд Мельзак из Университета Макгилла в Монреале и Патрик Балл из Университетского колледжа Лондона в Великобритании опубликовали оригинальную статью, в которой описали «воротный» контроль в центральной нервной системе для регулирования потока нервных сигналов от периферических нервов по пути в мозг. Согласно этой теории, ЧЭНС увеличивает объем афферентной импульсации по большим A-beta волокнам, активизирует антиноцицептивную систему и ограничивает прохождения болевого сигнала по A-delta и C-delta волокнам, т.е. через «воротный контроль» боли. Поскольку ноцицептивные волокна (A-delta и C-delta) имеют более высокий порог активации, чем механорецептивные волокна (волокна A-beta), Мельзак и Балл предположили, что можно выборочно стимулировать механорецептивные волокна путем титрования амплитуды электрических токов, передаваемых через поверхность кожи (т.е. ЧЭНС). Это предотвратило бы проникновение сигналов из ноцицептивных волокон в более высокие центры головного мозга, что уменьшало бы боль. По сути, ЧЭНС электрически стирает боль [14,15].

2. Теория контроля опиатов-медиаторов. Согласно этой теории, ЧЭНС способствует выбросу энкефалинов и эндорфинов в головном мозге, субстратов с анальгетическими свойствами; вызывает высвобождение му-и дельта-опиоидов в центральной нервной системе и переход в субстанцию Р. По своему действию они сходны с морфином, вызывают подобные ему анальгетические эффекты [14].

3. Локальная вазодилатация кровеносных сосудов в ишемизированных тканях (предложил Leandri et al, 1986) – согласно этой теории, ЧЭНС вызывает локальную вазодилатацию и улучшение кровообращения в ишемизированных триггерных точках, которые развиваются в мышцах и фасциях и участвуют в феномене формирования боли [14].

4. Стимуляция акупунктурных точек (R. Melzack, 1988). Автор предполагает, что стимуляция этих точек с использованием ЧЭНС вызывает сенсорный эффект анальгезии путем ингибирования или изменения вызванных болью нервных импульсов [14].

Начиная с 70-х гг. XX века область применения, эффективность и методики ЧЭНС активно изучаются зарубежными и отечественными исследователями. В научных работах последних лет активно исследуются разные сферы применения ЧЭНС.

Для дорсалгий существует ограниченное количество исследований высокого качества с противоречивыми результатами, и доказанность метода остается на низком уровне [5,17].

Примером успешного исследования является работа ученых из Бангладеша в 2008 году. В проспективном рандомизированном исследовании на 58 добровольцах они изучали анальгетические свойства ЧЭНС при острой поясничной боли и сроки сокращения периода восстановления. В ходе исследования была доказана достоверная ($p < 0,05$) эффективность ЧЭНС, как дополнительного терапевтического метода [18]. Ахмадеева Л.Р. и соавт. изучали использование ЧЭНС для лечения

неспецифических болей в спине и сравнивали классическую и динамическую электронейростимуляции [3]. Согласно данным Р.А. Бодровой и др. (2015), проведенное плацебо-контролируемое исследование достоверно показало эффективность применения ЧЭНС в качестве дополнительного немедикаментозного метода восстановительного лечения пациентов с болью в нижней части спины; в основной группе пациентов ($N = 32$) отмечалось более быстрое уменьшение болевого синдрома (в среднем на $4,3 \pm 0,6$ дня) по сравнению с контрольной группой ($N = 31$) [1]. В независимых экспериментах ученых из Новой Зеландии (2013) на 208 добровольцах и ученых из Азии (2015), в которых изучались лечебные параметры ЧЭНС, было доказано, что они практически не влияют на результаты лечения [19,20]. В 2017 году испанские ученые провели исследование, в котором изучали эффективные параметры ЧЭНС, а в частности, ее интенсивность во время процедуры и пришли к выводу, что использование сильного, но комфортного воздействия по субъективным ощущениям пациента не является надежным, а сами параметры требуют объективной стандартизации [21].

В последнее время было опубликовано множество метаанализов, включающих исследования по применению ЧЭНС при нейропатической боли, неспецифической боли в нижней части спины, острой и хронической боли в спине [22-27]. К примеру, в период с 2000 по 2012 год были опубликованы 26 Кокрановских обзоров, посвященных оценке эффективности ЧЭНС при поясничной боли. Большинство выводов не подтверждают результаты многочисленных клинических исследований об эффективности ЧЭНС, а некоторые и вовсе противоречивы. Опубликованные метаанализы не дают четкого заключения об эффективности ЧЭНС при болях в пояснице. Одной из причин может быть тот факт, что в рассмотренных исследованиях ЧЭНС используется при различных интенсивностях [28]. Еще одна причина состоит в том, что многие публикации не соответствуют высоким стандартам качества, необходимым для включения в метаанализ или систематический обзор. Одним из примеров успешного обзора является работа Джонсона и Мартинсона [25]. Их метаанализ включает в себя все исследования, посвященные влиянию электрической стимуляции при хронической скелетно-мышечной боли. Основным целевым параметром, который был выбран для этого отчета, была боль в покое. Обзор включал 38 исследований с участием 1227 пациентов. В результате, авторы пришли к недвусмысленному заключению о том, что электрическая стимуляция по сравнению с плацебо оказывает значительно лучшее влияние на уменьшение боли. В среднем уменьшение боли после стимуляции было почти в 3 раза выше, чем достигнутая гипоалгезия по методу плацебо. Интересным является обзор азиатских ученых Lien-Chen Wu, Pei-Wei Weng и соавт. (2018), который посвящен применению ЧЭНС при хронических болях в спине. Авторы проанализировали данные литературы, а также данные баз MEDLINE, Cochrane, Google Scholar и ClinicalTrials.gov до июня 2014 года. В анализ были включены двенадцать РКИ, включая 700 пациентов. Данные, которые были получены, оказались весьма противоречивыми и лишь подтверждают то, что ЧЭНС нуждается в дальнейших исследованиях [29]. Правильный вывод заключается в том, что после тщательного анализа опубликованной литературы эффективность ЧЭНС является неопределенной, а не отрицательной.

Хотя ЧЭНС является широко используемым методом лечения боли, в некоторых исследованиях основное внимание уделяется уменьшению воспаления как результата, хотя данные механизмы до сих пор не совсем понятны [30]. Согласно последним данным, ЧЭНС может

уменьшить воспалительный процесс и может использоваться в качестве физиотерапевтического лечения патологий, отмеченных воспалением и болью. Так, в 2014 турецкие ученые в условиях эксперимента *in vivo* доказали, что ЧЭНС достоверно снижает провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF- α и таким образом сокращает процесс заживления ран путем ингибирования фазы воспаления [31].

Учитывая безболезненность, безвредность и практически полное отсутствие противопоказаний, ЧЭНС успешно применяется для уменьшения болей в спине, ассоциированных с беременностью. Австрийские ученые показали, что применение данного метода в III триместре беременности достаточно эффективно уменьшает боли в нижней части спины, а также тазовые боли. Так же во время исследования было установлено, что ЧЭНС улучшает маточное кровообращение [32,33,34].

В заключениях подавляющего большинства проанализированных Кокрановских обзоров, метаанализов и данных различных авторов отмечается, что терапевтическую эффективность ЧЭНС и электропунктуры хотя и нельзя отрицать, но и нельзя считать доказанной. Основной причиной такого невнятного заключения является недостаточное количество РКИ, а также проблема стандартизации методов применения ЧЭНС по всем показателям. Для доказательства эффективности ЧЭНС и электропунктуры необходимы дальнейшие мультицентровые исследования с использованием плацебо-контроля, со стандартизацией типа и локализации воздействия, параметров электростимуляции, длительности процедур и курса лечения. Также недостаточно данных о терапевтических параметрах ЧЭНС при различных болевых синдромах. Поэтому в нашей работе считаем целесообразным исследовать эффективность лечебного воздействия ЧЭНС в комплексном немедикаментозном лечении больных с дорсалгиями; уточнить лечебные параметры и методики.

References:

1. Bodrova R.A., Tuxonov Y.V. The use of percutaneous electrostimulation for back pain. *Nevrologiya Psixyatriya Reabylytatsiya* 2015; 2 (13): 29-33.
2. Buchakchyskaya N.M., Maramuxa V.Y., Kuczak A.V., Maramuxa Y.V., Grunyna O.F., Maramuxa A.A., Baxareva L.V., Maramuxa E.Y., Levadnaya A.V. Current state of dorsalgia treatment. *Mizhnarodny`j nevrologichny`j zhurnal*. 2016. 5: 143-146.
3. L.R. Akhmadeeva, G.S. Rayanova Management of low back pain using transcutaneous electrical nerve stimulation. *Prpraktycheskaja medycyna*. 2012. №2(57). С. 158-162
4. Paolucci T., Morone G., Iosa M., Fusco A., Alcuri R., Matano A., Bureca J., Saraceni V.M., Paolucci S. Psychological features and outcomes of the back school treatment in patients with chronic nonspecific low back pain. – *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine (Europa Medicophysica)*. – 2012. – vol. 48, № 2. – p. 245 – 253.
5. E.V. Podchufarova Back pain: mechanisms of development and treatment. *Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii*. 2012. №3. С 47-54.
6. Heidland A., Fazeli G., Klassen A., Sebekova K., Henne-mann H., Bahner U., et al. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. *Clin Nephrol*. 2013; 79 Suppl 1:S12-23.
7. Poltawski L., Watson T. Bioelectricity and microcurrent therapy for tissue healing – a narrative review. *Physical Therapy Reviews*. 2009; 14(2):104-14.
8. Kloth L.C. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from *in vitro* studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005; 4(1):23-44.
9. Manousos E. Kambouris, Zoi Zagoriti, George Lagoumintzis and Konstantinos Poulas From therapeutic Electrotherapy to Electroceuticals: Formats, Applications and Prospects of Electrostimulation. *Annual Research & Review in Biology* 4(20): 3054-3070, 2014.
10. Lake D.A. Neuromuscular electrical stimulation. An overview and its application in the treatment of sports injuries. *Sports Med*. 1992;13(5):320-36.
11. Lavine L.S., Grodzinsky A.J. Electrical stimulation of repair of bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69(4):626-30.
12. Leo K.C., Dostal W.F., Bossen D.G., Eldridge V.L., Fairchild M.L., Evans R.E. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation characteristics on clinical pain. *Phys Ther*. 1986;66(2):200-5.
13. Turrell W.J. The landmarks of electrotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*. 1969;50(3):157- 60.
14. Transcutaneous electrical nerve stimulation: McGill lecture notes. – Montreal, 2002. – 20 p.
15. Melzack R., Wall P. Pain mechanisms: A new theory. *Science*. 1965;150:971–79.
16. A.M. Vasilenko, S.Yu. Ryavkin DENAS-Vertebra — an innovative step in transcutaneous electrical neural stimulation in the realm of evidence-based medicine. *Voprosy kurtologii, fizioterapii i sovremennoy fizicheskoy kultury*. 2012. №6. С. 3-8.
17. Sergeev A.V. Lower back pain: Therapy in the context of evidence-based medicine and new possibilities. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2013;(3):78–85.
18. Ahmed B, Alam S. et al. Of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) on patients with acute low back pain *jafmc Bangladesh*. Vol 7. No2 (December). 2011. 29-32.
19. Chen, C.C., Huang, W.B., Chuang, Y.F. et al. J. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Experimental Blunt Pressure Pain in Healthy Participants in Randomized Controlled Trial: Pulse Frequency and Pad Size *Med. Biol. Eng.* (2015) 35: 500.
20. Claydon L.S., Chesterton L.S., Barlas P., Sim J Alternating-frequency TENS effects on experimental pain in healthy human participants: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013 Jun; 29(6):533-9.
21. Serrano-Muñoz D., Gómez-Soriano J., Bravo-Esteban E., Vázquez-Fariñas M, Taylor J., Avendaño-Coy J. (2017) Intensity matters: Therapist-dependent dose of spinal transcutaneous electrical nerve stimulation. *PLoS ONE* 12(12): e0189734.
22. Bennett, M.I., Hughes, N., & Johnson, M.I. (2011). Methodological quality in randomised controlled trials of transcutaneous electric nerve stimulation for pain: Low fidelity may explain negative findings. *Pain*, 152(6), 1226–1232. Epub 2011 Mar 23. Review.
23. Dowswell T., Bedwell C., Lavender T. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007214.
24. Gibson W., Wand B.M., and O'Connell, N.E. (2015) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(11), doi:10.1002/14651858.CD011976.
25. Johnson M., Martinson M. Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2007; 130: 157–165.
26. Khadilkar A., Odebiyi D.O., Brosseau L. et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003008.
27. Brosseau L., Milne S., Robinson V. et al. Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27: 596–603.

28. Sluka K.A., Bjordal J.M., Marchand S. et al. What makes transcutaneous electrical nerve stimulation work? Making sense of the mixed results in the clinical literature. *Phys Ther* 2013; 93: 1397–1402.
29. Lien-Chen Wu et al. Literature Review and Meta-Analysis of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Treating Chronic Back Pain Regional Anesthesia and Pain Medicine. Publish Ahead of Print(), FEB 2018.
30. Almeida, T.C.C., Figueiredo, F.W.S., Barbosa Filho, V.C. et al. *Syst Rev* (2017) 6: 139. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on proinflammatory cytokines: protocol for systematic review <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0532-5>.
31. Gürgen S.G., Sayın O., Çetin F. et al. Inflammation (2014) 37: 775. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) Accelerates Cutaneous Wound Healing and Inhibits Pro-inflammatory Cytokines <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9796-7>.
32. Kubista E., Philipp K., Boschitsch E. Improvement of utero-placental perfusion by transcutaneous nerve stimulation (author's transl). *Wien Med Wochenschr* 1980; 130: 595–597.
33. Murina F., Di Francesco S. (2015) Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. In: Martellucci J. (eds) *Electrical Stimulation for Pelvic Floor Disorders*. Springer, Cham.
34. Quittan M. et al. Consensus Statement: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Patients with Pregnancy-Induced Low Back Pain and/ or Pelvic Girdle Pain. *Phys Med Rehab Kuror* 2016; 26: 91–95.

УДК 616.833.24 - 008.6:615.84

ДО ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЧЕРЕЗШКІРНОЇ ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ У ЛІКУВАННІ ВЕРТЕБРОГЕННИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Когут-Ледньова О.О., Бучакчийська Н.М.

Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, кафедра нервових хвороб, м. Запоріжжя, Україна, ORCID ID: 0000-0002-6272-8799, e-mail: studentcard86@gmail.com

Резюме. Стаття присвячена застосуванню черезшкірної електронейростимуляції (ЧЕНС) у лікуванні хворих з вертеброгенними больовими синдромами. Представлені історичні аспекти, дані щодо теорій впливу та застосування методу ЧЕНС у лікуванні та реабілітації. Висвітлені сучасні напрямки досліджень у цій сфері; зроблені висновки про подальші перспективи цього методу лікування.

Ключові слова: біль у нижній частині спини, черезшкірна електронейростимуляція (ЧЕНС).

UDC 616.833.24 - 008.6:615.84

THE QUESTION OF APPLICATION OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION OF VERTEBROGENIC PATIENT SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

O.O. Kohut-Lednjova, N.M. Buchakchyiska

Zaporozhe Medical Academia of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine, Department of Nervous Diseases, ORCID ID: 0000-0002-6272-8799, e-mail: studentcard86@gmail.com

The article is devoted to the use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in the treatment of patients with low-back pain.

Pain in the lower back at least once in life experience up to 80% of the world's population. The most common pain is caused by a degenerative spine injury. The question of helping these patients is topical, because people of working age most often suffer. Recently, clinicians are increasingly paying attention to non-drug treatment methods, given their economy, safety, a small number of complications and effectiveness. Various kinds of kinesiotherapy are developed, manual techniques are being improved, and the effectiveness of methods of physiotherapy is being investigated.

The use of electric current in the treatment of sick people begins with the ancient Egyptians, and then Hippocrates described it in 420 BC. After that, electrotherapy was constantly evolving. There were new methods and techniques. Widespread in the world of medicine as an analgesic method in 1965 received transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) after the publication of the gate control theory and presumed mechanisms of action

Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation it is a form of electrical stimulation with surface electrodes to modulate pain perception.

There are four theories about the physiological effects of TENS:

1. Gate control theory.
2. Opiate-mediated control theory.
3. Local vasodilatation of blood vessels in ischemic tissues.
4. Stimulation of acupuncture points causes a sensory analgesia effect.

Since the 70s of the XX century, the field of application, foreign and domestic researchers are actively studying effectiveness and methods of the TENS. In the scientific works of recent years, various spheres of the TENS application are being actively investigated.

In the conclusions of the overwhelming majority of the analyzed Cochrane reviews, meta-analyzes and data of various authors, it is noted that the therapeutic effectiveness of TENS and electropuncture, although it cannot be denied, cannot be considered proven. The main reason for this indistinct conclusion is the inadequate number of RCTs, as well as the problem of standardizing the methods of using the TENS on all indicators. To prove the effectiveness of TENS and electro-puncture, further multi-center studies using placebo control, with type standardization and exposure localization, electrical stimulation parameters, duration of procedures and treatment course are necessary. There is also insufficient data on the therapeutic parameters of TENS at various pain syndromes. Therefore, in our work, we consider it expedient to investigate the effectiveness of the therapeutic effect of TENS in the complex non-drug treatment of patients with dorsalgia; clarify the therapeutic parameters and techniques.

Keywords: low-back pain, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS).

Стаття надійшла до редакції 07.08.2018 р.

Клінічні випадки:

УДК 616.6

ПАТОГІСТОЛОГІЧНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ОНКОЦИТОМИ НИРКИ ТА ХРОМОФОБНОЇ НИРКОВОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Барановська В.В.¹, Захарцева Л.М.¹, Романенко А.М.²¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра патологічної анатомії №1, м. Київ, Україна, e-mail: pathological_anatomy@ntmu.ua²Інститут урології НАМН України, відділення патоморфології, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9217-3598, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, e-mail: pro@inurol.kiev.ua

Резюме. Хромофобна карцинома та онкоцитоматирки — рідкісні пухлини, що мають спільний гістогенез та схожу будову, але різний клінічний перебіг та лікувальну тактику. Враховуючи відсутність патогномонічних гістологічних рис для кожної з цих пухлин, їх диференційна діагностика базується на результатах імуногістохімічного дослідження. На жаль, немає єдиного імуногістохімічного маркера, за допомогою якого це можна зробити. Патологи намагаються отримати інформацію про найбільш інформативні антитіла та їх комбінації. У цій статті на основі трьох клінічних випадків продемонстровано доцільність використання наступних імуногістохімічних маркерів: CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30). У випадку 55-річного пацієнта з онкоцитомою нирки спостерігалася позитивна реакція на CD117 c-kit (Polyclonal) та негативна реакція на CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30), у випадках двох пацієнтів із хромофобними карциномами — негативна реакція на Vimentin (Vim3) та CD10 (56C6), позитивна — на CK7 (OV-TL 12/30) і осередкова слабка позитивна або негативна — на CD117 c-kit (Polyclonal). Дані, які було отримано при використанні імуногістохімічної панелі, що включала маркери CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30), є суперечливими. Визначення оптимальної імуногістохімічної панелі потребує подальших досліджень.

Ключові слова: хромофобна карцинома нирки, онкоцитоматирки, імуногістохімічне дослідження, диференційна діагностика.

Вступ. Гістологічна схожість хромофобної карциноми нирки (ХКН) та онкоцитоматирки (ОН) створюють певні труднощі для верифікації цих пухлин, але це є вкрай необхідним для прогнозування клінічного перебігу та лікування [1]. Тому виникає необхідність у використанні імуногістохімічних маркерів у їх диференційній діагностиці. Ми пропонуємо до використання маркери CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30).

CD117 (KIT) — III тип рецептора тирозинкінази. Він регулює апоптоз, диференціювання, проліферацію, хемотаксис та адгезію клітин. До KIT-залежних типів клітин відносять тучні клітини, деякі гемопоетичні стовбурові клітини, зародкові клітини, меланоцити та клітини Кахала шлунково-кишкового тракту. Відповідно, пухлини, що походять з цих клітин, є KIT-позитивними. Позитивну реакцію на KIT було описано в саркомах (ангіосаркома, саркома Юінга, синовіальна саркома, лейоміосаркома), дрібноклітинних карциномах легень, аденоїдно-кістозній карциномі, ХКН тощо. Наразі відомо, що 70–91% хромофобних карцином мають позитивну реакцію на CD117 [9].

CD10 — цинк-залежна металопротеаза, що експресується клітинами багатьох типів [10]. Цей маркер є специфічним для ранніх клітин-попередників лімфопоезу — є свідчення про його роль у розвитку та диференціюванні лімфоїдних клітин [11]. Також CD10 експресується на щіточковій облямівці ниркових тубулярних епітеліоцитів [12]. CD10 експресується у більшості випадків гострого лімфобластного лейкозу та інших пухлинах гематогенного та негематогенного походження [10]. 89–94% світлоклітинних та папілярних нирковоклітинних карцином мають позитивну реакцію на CD10. ХКН зазвичай негативні, а близько третини ОН дають позитивну реакцію на CD10 [10, 12].

CK7 (cytokeratin-7) — білок, що експресується на одношаровому епітелії, що вкриває порожнини внутрішніх органів, протоки залоз та кровоносні судини. Він є позитивним в нормальних жовчних протоках, цервікальних залозах, фалопієвих трубах, жовчному міхурі, збірних трубках нирок, панкреатичних протоках тощо. CK7 експресують такі доброякісні новоутворення, як аденома жовчного протока, мезенхімальна гамартома печінки, зубчаста аденома товстої кишки тощо. Також описані випадки позитивної реакції на CK7 в різних варіантах нирковоклітинної карциноми, карциноми молочної залози, аденокарциномі легень, мезотеліомі, карциномі слинної залози тощо [17]. Є дослідження, які вказують на те, що CK7 є найкращим маркером для диференційної діагностики ОН та ХКН. Незважаючи на те, що реакція на CK7 в ХКН зазвичай дифузна, вона або негативна, або лише фокальна в ОН. Однак є описані випадки з класичною морфологією ХКН та негативною реакцією на CK7 [13].

Віментин (vimentin) — проміжний філамент мезенхімальних клітин (ендотеліоцити, фібробласти, дендритні клітини, клітини Лангерганса тощо). Функцією віментину є трансдукція міжклітинних сигналів, підтримання структурної цілісності клітин та тканин, адгезії та міграції [17]. Хромофобні карциноми дають негативну реакцію на віментин, в той час як онкоцитоматирки можуть давати фокальне позитивне забарвлення [9, 16]. Хоча віментин і CK7 часто рекомендовані для диференціювання ХКН і ОН, за даними більшості дослідників, часто повідомлялися суперечливі результати щодо їх експресії в тих чи інших пухлинах [1].

ХКН представляють приблизно 5% всіх нирковоклітинних карцином і, незважаючи на високий ступінь диференціації, здатна демонструвати агресивну клінічну поведінку [6, 13]. У мікроскопічній картині для ХКН

характерним є солідний або солідно-альвеолярний патерн з наявністю тонких фіброзно-судинних перегородок [13, 15]. У цих пухлинах можливі осередки з меншою клітинністю та тубулокістозним патерном, що часом нагадує ОН. Клітини ХКН мають виражену цитоплазму з чіткими клітинними межами. Типовою є наявність перинуклеарного вінчика, але він може бути й відсутнім. Ядра пухлини зазвичай зі збереженим хроматином та нерівномірною, зморшкуватою ядерною мембраною ("цвяхоподібні" ядра). Ця атипія відрізняється від дегенеративної атипії, яка спостерігається в онкоцитомі. Атипів клітини в ХКН можуть зустрічатися в різних кількостях, але розташовуються досить рівномірно, не схильні до скупчення [13].

ХКН може бути представлена двома варіантами: класичним та еозинофільним. Класичний варіант представлений типовими крупними клітинами з онкоцитарною гістологією і для нього найбільш характерним є світле кільце навколо ядра. Еозинофільний варіант частіше викликає діагностичні складнощі, адже представлений меншими виражено еозинофільними клітинами з гранулярною або ретикулярною цитоплазмою. Також було описано змішані варіанти ХКН [15].

При імуногістохімічному дослідженні для ХКН характерна негативна реакція на виментин, CD10, RCC та позитивна реакція на панцитокератин AE1/AE3, CK7, EMA, CD117, Ksp-Kadherin [12]. Для ХКН характерні множинні моносомії: це стосується 1, 2, 6, 10, 13, 17 та 21, 27, 28 хромосом, ідентифікація яких може допомогти відрізнити ХКН від ОН.

ОН — доброякісне новоутворення нирки, що зустрічається в 3 рази частіше ХКН, але макро- та мікроскопічно може бути дуже до неї подібним. ОН представлені зазвичай утвореннями охряного кольору, що складаються з онкоцитів — епітеліальних клітин, що містять надмірну кількість мітохондрій [5]. Для ОН характерні острівці "онкоцитарних" клітин із гранулярною еозинофільною цитоплазмою, розташовані у типовій міксоїдній і частково гіалінізованій стромі. Клітини пухлини мають округлу форму, центрально розташовані ядра, чітко виражені ядерця. Найбільш часто ОН представлена гніздоподібним, тубулярним, ацинарним, кістозним або солідним патернами [12]. Іноді в пухлинах зустрічаються кластери дрібних клітин зі слабо вираженою цитоплазмою та гіперхромними ядрами — онкобласти. Наявність онкобластів та клітин з дегенеративною ядерною атипією не має клінічного значення [13].

ОН позитивні на панцитокератин AE1/AE3 і низькомолекулярний цитокератин CAM5, зазвичай негативні на виментин, хоча є виключення. Близько двох третин ОН експресує CD117, але інколи це явище є характерним і для ХКН, як і експресія маркеру Ksp-кадгерину [12].

Як відомо, серед маркерів для діагностики вказаних пухлин пропонують CD117, CD10, Ksp-Cadherin, Vimentin, CK7, CK20, RCC, AMY1A, S100, HNF1β, AE1/AE3 та багато інших [3, 4, 8].

Обґрунтування дослідження. Враховуючи те, що стандартне забарвлення гематоксиліном та еозином може надавати суперечливі або недостатні для остаточних висновків дані, виникає необхідність в допоміжних методах дослідження.

З одного боку, цитогенетичний аналіз є золотим стандартом для диференційної діагностики ХКН та ОН, але цей метод та FISH-метод не є доступними для рутинної практики, адже вони вартісні, вимагають багато часу та не завжди доцільні при дослідженні дрібних фрагментів тканин при біопсії [4]. Тому більш пріоритетним слід вважати імуногістохімічне дослідження.

Уніфікованої імуногістохімічної панелі для диференційної діагностики ОН і ХКН наразі не існує. Більшість запропонованих маркерів мають потенційно різну експресію в ОН і ХКН.

Мета дослідження. Метою дослідження є визначення найбільш достовірної панелі імуногістохімічних маркерів для диференційної діагностики ОН та ХКН на основі дослідження експресії білків CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30).

Матеріали і методи. У дослідженні використано операційний матеріал 23 пацієнтів віком 52–81 років (15 — чоловіки, 8 — жінки), що надійшли до Київського міського клінічного онкологічного центру в 2017–2018 рр. з клінічним діагнозом «Рак нирки». Тканини було зафіксовано в нейтральному формаліні, залито у парафін, було зроблено зрізи товщиною 4–5 мкм і забарвлено гематоксиліном і еозином. В імуногістохімічному дослідженні використовувались антитіла до наступних антигенів: CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30).

Результати дослідження. У 20 випадках пухлин нирок було діагностовано світлоклітинну карциному нирки, в якій відмічалась дифузна експресія CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), в 13 випадках — фокальна позитивна реакція на CK7 (OV-TL 12/30).

У трьох випадках при гістологічному дослідженні було висловлено підозру на ОН або ХКН. Наведимо ці клінічні випадки.

Клінічний випадок №1. За консультацією препарату звернувся 55-річний пацієнт із клінічним діагнозом «Рак нирки». Препарат представлено новоутворенням нирки, що складається з великих еозинофільних клітин округлої та полігональної форми. Цитоплазма пухлинних клітин насичена, містить чітко виражені округлі ядра, що розташовані в центрі. Еозинофільні клітини формують трабекулярні структури на тлі острівців міксоматозу. При імуногістохімічному дослідженні в пухлинних клітинах відмічалась позитивна реакція на CD117 c-kit (Polyclonal) та негативна реакція на CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30). З огляду на морфологію та імунопрофіль пухлини, було встановлено діагноз ОН.

Клінічний випадок №2. За консультацією препарату звернувся 81-річний пацієнт із клінічною підозрою на рак нирки. Мікроскопічно новоутворення нирки представлено трабекулярними, ацинарними та солідними структурами, утвореними полігональними клітинами з насиченою еозинофільною цитоплазмою. Ядро округле, місцями оточене світлим вінчиком (перинуклеарне гало), ядерця чітко виражені. Пухлинні клітини давали негативну реакцію на Vimentin (Vim3) (рис. 2, Б) і CD10 (56C6) (рис. 2, Г), позитивну — на CK7 (OV-TL 12/30) (рис. 1, Г), осередкову слабку позитивну — на CD117c-kit (Polyclonal) (рис. 1, Б). На базі описаних даних було встановлено діагноз ХКН.

Клінічний випадок №3. На консультацію звернувся пацієнт, 72 р., із попереднім діагнозом «Рак нирки». При мікроскопічному дослідженні було виявлено пухлину, представлену переважно ацинарними та трабекулярними структурами, що склалися з еозинофільних (від помірної до дуже вираженої еозинофільії) полігональних клітин із чітко відмежованим ядром, місцями — зі світлим кільцем цитоплазми навколо нього. Зустрічалися осередки крововиливів. Пухлинні клітини давали негативну реакцію на Vimentin (Vim3) (рис. 2, В), CD10 (56C6) (рис. 2, А), CD117c-kit (Polyclonal) (рис. 1, А) та позитивну — на CK7 (OV-TL 12/30) (рис. 1, В).

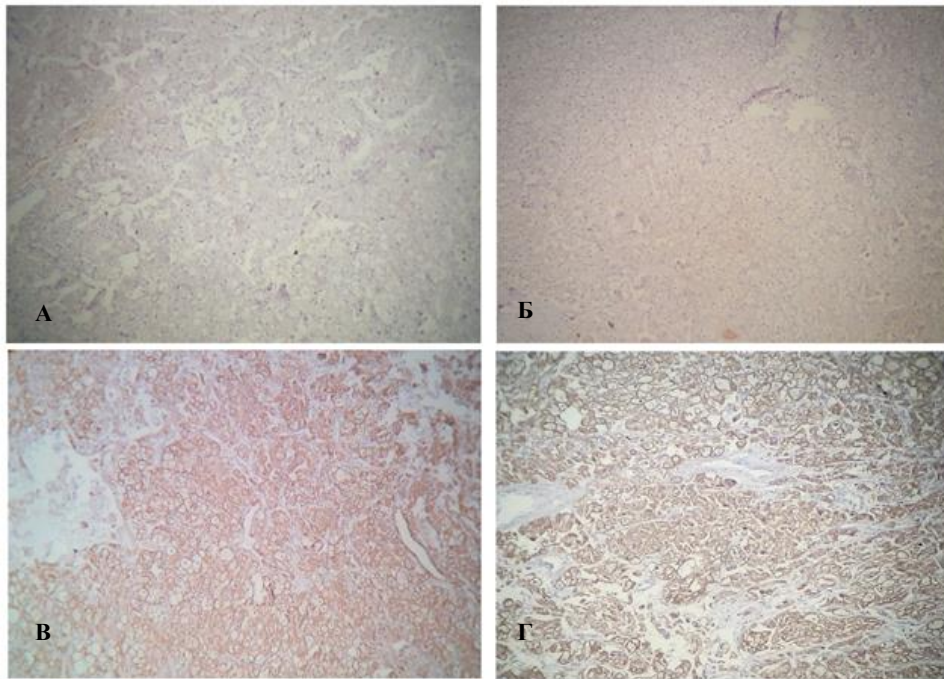


Рис. 1. Імуногістохімічне дослідження пухлин з клінічного випадку №2 та №3. А — негативна реакція на CD117c-kit (Polyclonal) у випадку №3, Б — осередкова слабка позитивна реакція на CD117c-kit (Polyclonal) у випадку №2, В — позитивна реакція на CK7 (OV-TL 12/30) у випадку №3, Г — позитивна реакція на CK7 (OV-TL 12/30) у випадку №2

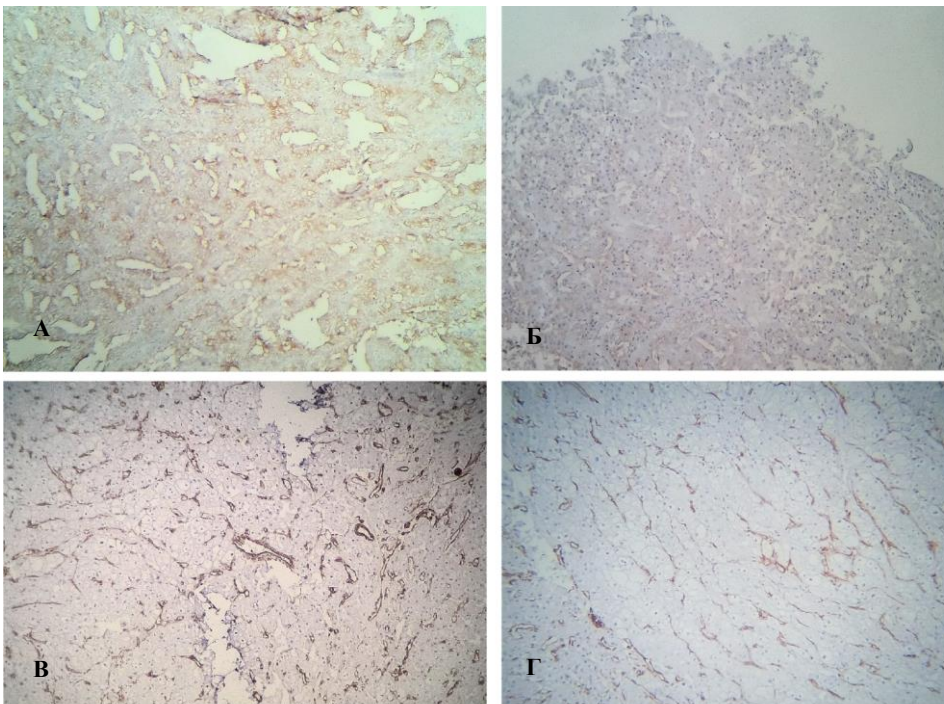


Рис. 2. Імуногістохімічне дослідження пухлин з клінічних випадків №2 та №3. А — негативна реакція на CD10 (56C6) у випадку №3, Б — негативна реакція на CD10 (56C6) у випадку №2, В — негативна реакція на Vimentin (Vim3) у випадку №3, Г — негативна реакція на Vimentin (Vim3) у випадку №2

Обговорення результатів. Враховуючи гістологічні особливості трьох досліджених пухлин, при використанні діагностичної панелі, яку ми обрали для верифікації діагнозу, ми отримали суперечливі дані.

Описано, що при позитивній реакції на CD117 в ХКН спостерігається дифузне забарвлення з периферичною акцентуацією, а в ОН — більш фокальне, цитоплазматичне [2]. У наших випадках позитивна реакція на CD117 спостерігалась як в ОН, так і в одній ХКН, але в ХКН вона була дуже слабкою та мала осередковий хара-

ктер. ХКН з клінічного випадку №3 демонструвала негативну реакцію.

Реакція на CD10 була передбачуваною та співпадала з вже описаними випадками ОН і ХКН. ОН, представлена в клінічному випадку №1, відноситься до двох третин CD10-негативних онкоцитом. ХКН з клінічного випадку №2 та 3 також дали негативну реакцію, що є типовим для цієї групи пухлин.

Три описані випадки підтверджують суперечливість використання маркеру Vimentin (Vim3) для дифере-

нційної діагностики з огляду на те, що ОН одночасно описують як переважно Vimentin-позитивну пухлину та як Vimentin-негативну. В усіх трьох описаних клінічних випадках спостерігається негативна реакція на цей маркер.

Висновки. Рідкісні пухлини нирок, представлені в клінічних випадках, демонструють спірні гістологічні характеристики. Схожі гістологічні патерни (ацинарний, солідний, трабекулярний) та особливості самих пухлинних клітин (полігональна форма, насичена еозинофільна цитоплазма, центрально розташовані ядра) надають суперечливий орієнтир у встановленні діагнозу. Панель з маркерів CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30) була доречною для диференційної діагностики ОН і ХКН в трьох вищеописаних клінічних випадках, але потребує масштабнішого тестування для надання статистично значущих результатів.

References:

1. Alshenawy H. Diagnostic utility of vimentin, CD117, cytokeratin-7 and caveolin-1 in differentiation between clear cell renal cell carcinoma, chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma / Alshenawy H, El-Shorbagy S. // Journal of Microscopy and Ultrastructure. – 2017. – №5(2). – S. 90.
2. Mills S. Sternberg's diagnostic surgical pathology / Mills S, Sternberg S. – Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins, 2015.
3. Amylase α -1A (AMY1A) / Jain S, Roy S, Amin M та ін.]. // The American Journal of Surgical Pathology. – 2013. – №37. – S. 1824–1830.
4. Conner J. HNF1 β and S100A1 are useful biomarkers for distinguishing renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma in FNA and core needle biopsies / Conner J, Hirsch M, Jo V. // Cancer Cytopathology. – 2015. – №123. – S. 298–305.
5. Cytokeratin 7 (CK7, K7) [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck7.html>.
6. Morphological, immunohistochemical, and chromosomal analysis of multicystic chromophobe renal cell carcinoma, an architecturally unusual challenging variant / Foix M, Dunatov A, Martinek P та ін.]. // VirchowsArchiv. – 2016. – №469. – S. 669–678.
7. C-kit overexpression is not associated with KIT gene mutations in chromophobe renal cell carcinoma or renal oncocytoma / Zimpfer A, Janke S, Hühns M та ін.]. // Pathology - Research and Practice. – 2014. – №210. – S. 521–525.
8. Categorizing renal oncocytic neoplasms on core needle biopsy: a morphologic and immunophenotypic study of 144 cases with clinical follow-up / Alderman M, Daignault S, Wolf J та ін.]. // Human Pathology. – 2016. – №55. – S. 1–10.
9. DOG1, cyclin D1, CK7, CD117 and vimentin are useful immunohistochemical markers in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma / Zhao W, Tian B, Wu C та ін.]. // Pathology - Research and Practice. – 2015. – №211. – S. 303–307.
10. Rodney T. Miller. CD10 [Електронний ресурс] / Rodney T. Miller – Режим доступу до ресурсу: <http://propath.org/companies/press-clippings/26-newsletters/300-cd10-may-2001>.
11. Mishra D. Role of B Cell Development Marker CD10 in Cancer Progression and Prognosis / Mishra D, Singh S, Narayan G. // Molecular Biology International. – 2016. – S. 1–9.
12. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry / Dabbs D. – London: Elsevier Health Sciences, 2013.
13. Diagnostic Approach to Eosinophilic Renal Neoplasms / Kryvenko O, Jorda M, Argani P, Epstein. // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2014. – №138. – S. 1531–1541.

УДК 616.6

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЦИТОМЫ ПОЧКИ И ХРОМОФОБНОЙ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Барановская В.В.¹, Захарцева Л.М.¹, Романенко А.М.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра патологической анатомии №1, г. Киев, Украина, e-mail: pathological_anatomy@ntu.ua

²Институт урологии НАМН Украины, отделение патоморфологии, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0001-9217-3598, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, e-mail: pro@inurol.kiev.ua

Резюме. Хромофобная карцинома и онкоцитома почки — редкие опухоли, имеющие общий гистогенез и схожее строение, но разное клиническое течение и лечебную тактику. Учитывая отсутствие патогномичных гистологических черт для каждой из этих опухолей, их дифференциальная диагностика базируется на результатах иммуногистохимического исследования. К сожалению, нет единого иммуногистохимического маркера, при помощи которого это можно совершить. Патологи нарабатывают информацию о наиболее информативных антигенах и их комбинациях. В этой статье на основании трех клинических случаев продемонстрирована целесообразность использования следующих иммуногистохимических маркеров: CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30). В случае 55-летнего пациента с онкоцитомой почки наблюдалась позитивная реакция на CD117 c-kit (Polyclonal) и негативная реакция на CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30), в случаях двоих пациентов с хромофобными карциномами — негативная реакция на Vimentin (Vim3) и CD10 (56C6), позитивная — на CK7 (OV-TL 12/30) и очаговая слабая позитивная или негативная — на CD117 c-kit (Polyclonal). Данные, полученные при использовании иммуногистохимической панели, включающей маркеры CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30), достаточно противоречивы. Определение оптимальной иммуногистохимической панели требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: хромофобная карцинома почки, онкоцитома почки, иммуногистохимическое исследование, дифференциальная диагностика.

UDC 616.6

PATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA AND RENAL ONCOCYTOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS

V.V. Baranovska¹, L.M. Zakhartzeva¹,
A.M. Romanenko²

¹*Bogomolets National Medical University, Department of pathological anatomy №1, Kyiv, Ukraine, e-mail: pathological_anatomy@nmu.ua*

²*Institute of Urology, National Academy of Medical Science of Ukraine, Department of pathomorphology, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9217-3598, ORCID ID: 0000-0001-6838-9970, e-mail: pro@inurol.kiev.ua*

Abstract. Chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC) and renal oncocytoma (RO) are rare tumors that share common histogenesis and similar histological appearance, but possess different clinical course and therapeutic approach. Their differential diagnostics is based on the results of an immunohistochemical study. We offer the use of markers CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30).

CD117 (KIT) is a tyrosine kinase type III receptor. Now we know that 70-91% ChRCC are CD117 positive. CD10 is a zinc-dependent metal protease. 89-94% of cellular and papillary renal cell carcinomas have a positive reaction to CD10. ChRCCs are usually negative, but 30% of them stain positively with CD10. CK7 (cytokeratin-7) is a protein expressed in a single-layer epithelium that covers internal organs' cavities, glands ducts and blood vessels. The reaction to CK7 in ChRCC is usually diffuse or negative and focal in RO. Vimentin is an intermediate filament of mesenchymal cells. ChRCC gives a negative reaction to vimentin, while RO are focally positive.

ChRCCs represent approximately 5% of all renal cell carcinomas. The eosinophilic variant of ChRCC often causes diagnostic difficulties. In the immunohistochemical study, the ChRCC demonstrates negative reaction to vimentin, CD10, RCC and positive reaction to pan-cytokeratin AE1 / AE3, CK7, EMA, CD117, Ksp-Kadherin.

RO is a benign neoplasm of the kidney. RO is positive to pancytokeratin AE1 / AE3 and low molecular weight cytokeratin CAM5 and usually negative to vimentin. About two thirds of RO express CD117, but sometimes this phenomenon is also actual in ChRCC, as well as the expression of the Ksp-cadherin.

In our study, we used the surgical specimens of 23 patients. In 20 cases, the kidney tumors were diagnosed as clear cell renal cell carcinomas. There was a diffuse expression of CD10 (56C6), Vimentin (Vim3). In addition, in 13 cases there was a focal positive reaction to CK7 (OV-TL 12/30). In three cases, we had suspicion of RO or ChRCC.

In the case of a 55-year old patient, a positive reaction to CD117 c-kit (Polyclonal) and a negative reaction to CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30) was observed. This tumor was diagnosed as RO. In the case of a 81-year old patient, tumor cells demonstrated negative reaction to Vimentin (Vim3) and CD10 (56C6), positive to CK7 (OV-TL 12/30), focally weak positive to CD117 c-kit (Polyclonal). Basing on the data above, the diagnosis of ChRCC was made. In the case of a 72-year-old patient, tumor cells were negative to Vimentin (Vim3), CD10 (56C6), CD117c-kit (Polyclonal) and positive to CK7 (OV-TL 12/30).

Thus, we received controversial data using the diagnostic panel we selected to verify the diagnosis. The diagnostic panel including CD117 c-kit (Polyclonal), CD10 (56C6), Vimentin (Vim3), CK7 (OV-TL 12/30) was appropriate for the differential diagnosis of RO and ChRCC in three described clinical cases, but requires more extensive testing to provide statistically significant results.

Keywords: renal oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma, immunohistochemistry, differential diagnostics.

Стаття надійшла до редакції 24.06.2018 р

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ОДНОЧАСНОГО ПЕРЕБІГУ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ПНЕВМОЦИСТОЗУ З УРАЖЕННЯМ ЛЕГЕНЬ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Дядик О.О.², Городецька А.І.¹, Триліс О.Л.¹, Махновський Д.Ф.¹

¹Київська міська клінічна лікарня №5, Україна

²НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра патологічної та топографічної анатомії, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0002-0375-3927, e-mail: pathology@kmmk.org.ua

Резюме. ВІЛ-інфіковані хворі з низьким рівнем CD4+ в крові знаходяться в зоні ризику відносно вторинних ВІЛ-асоційованих опортуністичних захворювань, серед яких одне з перших місць займають інфекції бронхо-легеневої системи. Однією з вірогідних ко-інфекцій є розвиток цитомегаловірусного пульмоніту та пневмоцистної пневмонії з явищами вираженої дихальної недостатності. Нами було розглянуто 12 випадків померлих у Київському міському центрі СНІДу, які знаходились на лікуванні від пневмоцистної пневмонії та відібрано 2 клінічні випадки з ко-інфекцією – пневмоцистозу та цитомегаловірусної інфекції з ураженням легень [2].

Досліджувались клінічні дані з історій хвороб та амбулаторних карток пацієнтів. Для гістологічного дослідження використовували секційний матеріал – шматочки різних ділянок легень з наступною звичайною гістологічною обробкою та фарбуванням мікропрепаратів гематоксиліном та еозином. Для верифікації збудника пневмоцистозу здійснювалась мікроскопія відбитків легенів в бактеріологічній лабораторії КМКЛ № 5. Мазки готувались безпосередньо під час аутопсії з наступним фарбуванням методом Романовського-Гімза (звичайним та в модифікації Walker). На підставі отриманих нами даних було підтверджено одночасний перебіг у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ко-інфекцій пневмоцистозу та цитомегаловірусного пульмоніту, що взаємообтяжували перебіг захворювання та призвели до летального розрешення.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, цитомегаловірусна інфекція, пневмоцистна пневмонія, імуносупресія у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ко-інфекції.

Вступ. Імуносупресія у ВІЛ-інфікованих хворих супроводжується активацією інфект-агентів з розвитком вторинних ВІЛ-асоційованих опортуністичних захворювань, що найчастіше вражають бронхо-легеневу систему. Все частіше клінічно реєструються випадки поєднаного перебігу декількох опортуністичних інфекцій, що ускладнює їх діагностику [1]. Рівень CD4+ в крові менше 200 клітин на 1 мл — межа, нижче якої ризик виникнення множинних ВІЛ-асоційованих опортуністичних інфекцій зростає в декілька разів. Однією з вірогідних ко-інфекцій є розвиток цитомегаловірусного пульмоніту та пневмоцистної пневмонії з явищами вираженої дихальної недостатності [2]. Протягом останніх 20 років епідеміологія цитомегаловірус-асоційованих захворювань легень та роль цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) при поєднанні з пневмоцистною пневмонією змінювались. Якщо на початку 90-х вважалося, що вони протікають незалежно і не впливають на прогноз життя хворого [3], то останні дослідження говорять на користь того, що летальність при поєднанні цих двох інфекцій достовірно збільшується [4,5].

Мета дослідження. На прикладі клінічних випадків з власної практики оцінити морфологічні особливості та роль цитомегаловірусу у танатогенезі ко-інфекції

пневмоцистозу та цитомегаловірусної інфекції з ураженням легень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Матеріали і методи. Нами було розглянуто 12 випадків померлих у Київському міському центрі СНІДу, які знаходились на лікуванні в від пневмоцистної пневмонії серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів та відібрано 2 клінічні випадки з ко-інфекцією – пневмоцистозу та ЦМВІ з ураженням легень. Досліджувались клінічні дані з історій хвороб та амбулаторних карток пацієнтів. Для гістологічного дослідження використовували секційний матеріал – шматочки різних ділянок легень з наступною звичайною гістологічною обробкою та фарбуванням мікропрепаратів гематоксиліном та еозином. Для верифікації збудника пневмоцистозу здійснювалась мікроскопія відбитків легенів в бактеріологічній лабораторії Київського міського центру СНІДу. Мазки готувались безпосередньо під час аутопсії з наступним фарбуванням методом Романовського-Гімза (звичайним та в модифікації Walker) (6).

Мікроскопічне дослідження та фотографування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s.

Результати дослідження. Клінічний випадок 1.

Хворий О., 31 рік, доставлений каретою швидкої допомоги зі скаргами на загальну слабкість, оніміння нижніх кінцівок, неможливість самостійно пересуватись, кашель, задишку, сухість у роті, зниження апетиту, пожовтіння шкіри. Дану симптоматику відмічає близько тижня. Об'єктивно: А/Д — 120/80, ЧСС — 87/хв, t — 37,7°C, ЧДР — 36/хв, SpO₂ — 88%. Пацієнт був госпіталізований до стаціонару з діагнозом: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія, СВІС, Енцефаліт неясного генезу. Поширений кандидоз ротоглотки, стравоходу, нігтів рук та ніг. ВДТБ внутрішньо грудних лімфовузлів. Хронічний гепатит, стадія загострення. Жовтяниця. Наслідки перенесеної пневмоцистної пневмонії.

З анамнезу: протягом двох останніх місяців знаходиться на обліку Київського міського центру СНІД з підозрою на туберкульоз внутрішньо грудних лімфовузлів, антиретровірусну терапію отримував, протитуберкульозні препарати не приймав. Два тижні тому знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу пневмоцистної пневмонії протягом тридцяти днів. Був виписаний з явним покращенням стану та бактеріологічно підтвердженою ерадикацією пневмоцист.

За час перебування в стаціонарі хворому були проведені клініко-лабораторні та інструментальні дослідження, що виявили відносну нейтропенію (9,94%), в поєднанні з лімфопенією (0,569*10⁹/л), та рівнем T-helpers (CD3+/CD4+) — 0%/L, 0.00 cells/L, при нормі 35.000-55.000%/L та 576-1336 cells/L. Методом полімеразно-ланцюгової реакції в крові пацієнта виявлено ДНК до ЦМВІ та вірусу Епштейн-Барра.

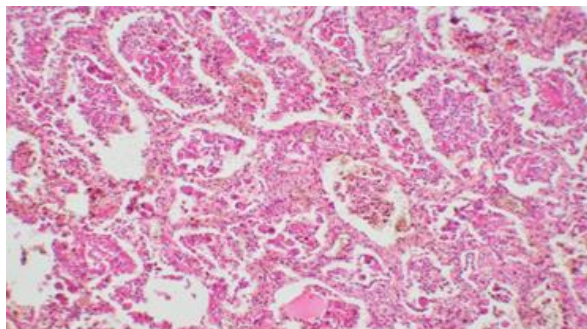


Рис. 1. Фіброз та потовщення міжальвеолярних перегородок. Крововиливи в міжальвеолярні перегородки. Спінений фібринозний ексудат з лімфогістіоцитарним компонентом та крововиливи в просвітах альвеол (збільшення 10x10 (642))

Протягом п'яти днів перебування хворого у стаціонарі проводилось симптоматичне та паліативне лікування, не зважаючи на яке, хворий, на фоні наростаючої дихальної недостатності помирає.

Під час секційного дослідження було виявлено значне ущільнення тканини легень на всьому протязі, які при розрізі мали «гумову» консистенцію та світло-жовте забарвлення з темно-сірими округлими ділянками на всьому протязі діаметром приблизно 0,3-0,5 см.

При гістологічному дослідженні препаратів, виготовлених з різних ділянок легеневої тканини та пофарбованих гематоксиліном-еоziном, виявлено розширення альвеол з тотальним фіброзом та потовщенням міжальвеолярних перетинок з вогнищевими крововиливами в них та відкладенням гемосидерину з міграцією гемосидерофагів в між альвеолярні перетинки, вогнищеве розростання грануляційної тканини по типу карніфікації. В просвітах альвеол практично у всіх полях зору рясний фібринозний спінений ексудат з лімфогістіоцитарною інфільтрацією та десквамованими альвеоцитами, в деяких ділянках з крововиливами (Рис. 1). Також, майже у всіх полях зору в просвіті альвеол візуалізуються великі округлі клітини з включеннями з великим гіперхромним ядром, що оточене оптично світлим цитоплазматичним гало — по типу «свиного ока» (Рис. 2).

При мікробіологічному дослідженні мазків з тканини легень, зроблених під час секції, виділено культури *E. Coli* (107 КУО/мл), *Candida Albicans* (105 КУО/мл), вміст яких в бронхах був на 2-3 порядки вищий, ніж в периферійних ділянках легень. Тож, враховуючи до того ж час від моменту смерті до проведення розтину, визначити їх прижиттєвий рівень і клінічне значення важко.

При бактеріоскопічному дослідженні секційного матеріалу з тканини легень отримано наступну картину: цисти *Pneumocystis* — поодинокі скупчення в препараті. Трофозоїти і еритроцити при фарбуванні модифікованим методом Романовського-Гімзи не визначаються, оскільки зруйновані при обробці кислотою. Цисти мають пурпурний колір різної інтенсивності і добре помітні на загальному блакитно-фіолетовому фоні мазка. Добре видно вдавнення, інвагінації. За рахунок щільної структури стінки цисти повністю не спадаються і виглядають як «здутий футбольний м'яч» (на відміну від дріжджових грибів, які за такого фарбування схожі здебільшого на «здуту повітряну кульку»); деякі мають серповидну форму за рахунок западання стінки цисти. Розмір їх здебільшого 5-7 мкм і коливається у препараті та серед різних пацієнтів незначною мірою. Спорозоїти в цистах при такому методі фарбування не візуалізуються.

Даний метод (як і фарбування толудиновим синім, за Гоморі-Грокоттом метенаміновим сріблом, калъкофтором білим тощо) не є специфічним і не дозволяє верифікувати вид пневмоцист [7].

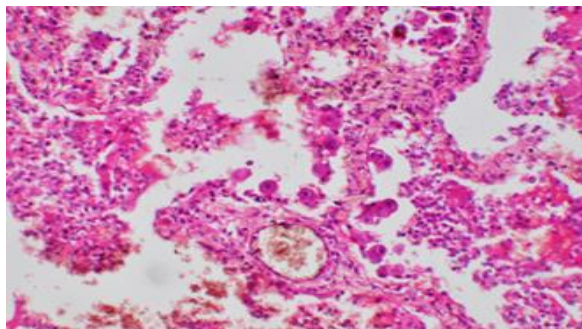


Рис. 2. Клітини уражені цитомегаловірусом на тлі вогнищ грануляцій (збільшення 10x40) (646)

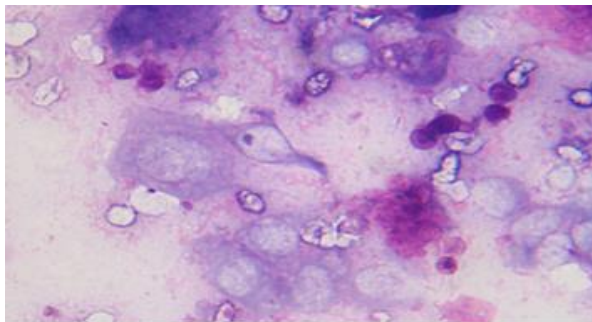


Рис. 3. Цисти *Pneumocystis* spp. в легенях (секційний матеріал). Фарбування методом Романовського-Гімза в модифікації Walker (збільшення 10x100)

На підставі отриманих даних основним захворюванням, яке призвело до смерті, було діагновано інтерстиціальну пневмонію з карніфікацією, викликану ко-інфекцією цитомегаловіруса та перенесеним пневмоцистозом на тлі тяжкої імуносупресії.

Клінічний випадок 2. Чоловік Г., 58 років був переведений з загально профільної міської лікарні до КМЦ СНІДу з вперше діагнованою ВІЛ-інфекцією та підозрою на пневмоцистну пневмонію. Антиретровірусну терапію (АРТ) ніколи не отримував. На момент огляду — ЧДР — 26/хв, sPO2 без кисню — 74%, з киснем 84%. При дослідженні мокроти на кислостійкі бактерії (КУБ) та пневмоцисти — не виявлені. Рівень CD4+ в крові — 3,0 L (N — 576-1336 Cells/uL). Хворому призначено відповідне лікування. Стан прогресивно погіршувався за рахунок дихальної недостатності. Настала біологічна смерть на 14 добу перебування у стаціонарі.

На розтині виявлено: легені гумової щільності на всьому протязі, сіро-рожевого кольору, не деформуються при натисканні, не спадаються при розрізі. Вісцеральна плевра гладка, блискуча. Поверхня розрізу суха, плямиста.

Під час проведення аутопсії був виконаний забір матеріалу (мазків) для мікроскопії відбитків легень на пневмоцисту, а також забір некропсійного матеріалу з різних ділянок легень для подальшого гістологічного дослідження.

Мікроскопічно виявлено цисти *Pneumocystis* на різних стадіях формування спорозоїтів. Стінки цист не профарбовуються, цитоплазма спорозоїтів блакитна з пурпурним ядром.

Скупчення трофозоїтів та цист мають вигляд пористого спіненого матриксу рожево-бузкового кольору і визначаються навіть при малому збільшенні 10x10. Значне переважання трофічних форм над цистними властиве гострій стадії пневмоцистної пневмонії. Метод потребує великого досвіду персоналу та значного напруження зору.

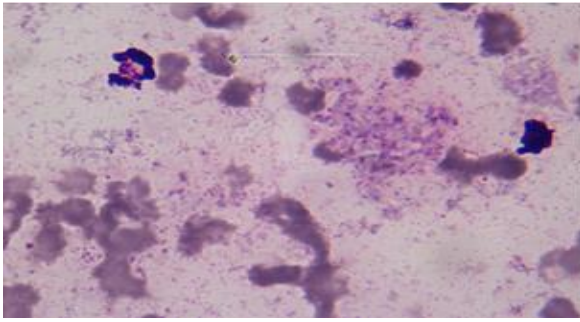


Рис. 4. Цисти та трофозоїти *Pneumocystis* spp. в легенях (секційний матеріал). Фарбування методом Романовського-Гімза. Схема поля зору (Збільшення 10x100)

Гістологічне дослідження в легенях виявило: в просвіті більшості альвеол виявляється пінистий еозинofilний ексудат з базофільними включеннями, макрофаги, десквамовані набряклі альвеолоцити. Між альвеолярні перетинки нерівномірно стовщені за рахунок набряку, лімфогістіоцитарної інфільтрації, склерозу, нашарувань фібрину (Рис. 5).

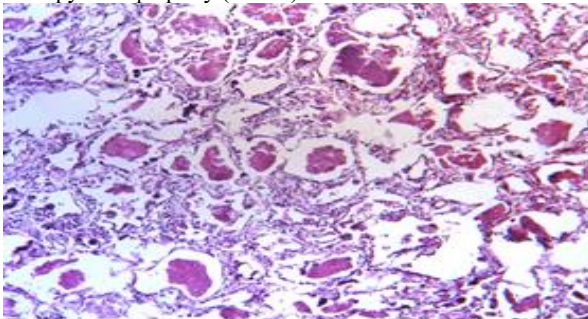


Рис. 5. Склеротичні зміни між альвеолярних перетинок. У ряді просвітів альвеол еозинofilний пінистий ексудат. Наявні поодинокі цитомегалічні клітини (Збільшення 1x10)

У просвіті альвеол наявні поодинокі крупні цитомегалічні клітини, які мають характерний вигляд «совиного ока» - з крупним круглим ядром, що розташоване у центрі та оточене світлою цитоплазмою (Рис. 6).

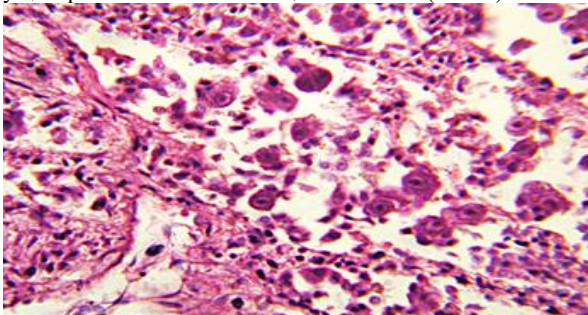


Рис. 6. Міжальвеолярні перетинки зруйновані. У просвіті об'єднаних альвеол скупчення великих клітин типу «совиного ока», десквамовані альвеолоцити, макрофаги. Збережені перетинки стовщені за рахунок лімфогістіоцитарної інфільтрації, склерозу (збільшення 1x100)

Враховуючи наявні клініко-морфологічні дані – негативна динаміка на тлі етіотропного лікування, виявлення декількох збудників, бактеріоскопічно та гістологічно – безпосередньою причиною смерті хворого стала інтерстиціальна пневмонія викликана ко-інфекцією пневмоцистозу та ЦМВІ.

Обговорення результатів. Отримані нами дані співпадають з такими, що відображені у літературних джерелах [1]. Морфологічна картина в легенях при мікроскопічному дослідженні препаратів з секційного матеріалу при одночасному ураженні цитомегаловірусною та пневмоцистною інфекцією у хворих з ВІЛ-інфекцією

характеризується фіброзними та склеротичними змінами в міжальвеолярних перегородках, та формуванням в просвіті альвеол фібринозно-пінистого ексудату, з появою в просвіті альвеол патогномонічного субстрату у вигляді великих округлих клітин з включеннями, великим гіперхромним ядром, що оточене оптично світлим цитоплазматичним гало — по типу «совиного ока». При бактеріоскопічному дослідженні секційного матеріалу було підтверджено наявність пневмоцист у препаратах. Тому, можна однозначно стверджувати, що одночасний перебіг цитомегаловірусної та пневмоцистної інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів обтяжує стан таких хворих і збільшує ризик смерті внаслідок прогресуючої дихальної недостатності. Наявність однієї з вищезазначених інфекцій не виключає існування іншої, навіть при належному лікуванні вже діагностованого цитомегаловірусного або пневмоцистного ураження легень. Проте питання взаємодії ко-інфекційних агентів потребує наступних трансляційних досліджень, з метою визначення характеру їх відношення між собою та ступеня сили альтеративної дії, шляхом порівняння морфологічної картини серед пацієнтів з ко-інфекційним ураженням та моно інфекцією.

В разі смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів з імуносупресією завжди треба мати настороженість щодо можливості комбінування декількох інфекцій одночасно і залучати додаткові лабораторні та імуногістохімічні дослідження.

Висновки. Послання ЦМВІ та пневмоцистозу може призводити до ураження легень з вкрай тяжким перебігом захворювання, розвитком інтерстиціальної пневмонії, та фіброзуючого альвеолі ту. При чому роль ведучого інфект-агента може відігравати кожна з інфекцій.

Морфологічна картина при ко-інфікуванні різниться з такою при моно інфекційному процесі внаслідок різного ступеня вираженості склеротичних змін, більш широкого спектру запальних тканинних реакцій, які можуть стирати патогномонічні зміни.

У будь-якому випадку розвитку інтерстиційного ураження легень, особливо у пацієнтів з вираженою імуносупресією, морфолог повинен мати настороженість стосовно можливого ко-інфікування. Оскільки клінічна верифікація одного збудника не виключає можливості персистування інших опортуністів.

Оскільки мікроскопічні методи діагностики при стандартних методиках фарбування не забезпечують верифікацію виду пневмоцистозу, рекомендовано за необхідністю використання імуногістохімічних методів фарбування біопсійного, операційного матеріалу.

References:

1. Foy M.C., Estrella M.M., Lucas G.M., Tahir F., Fine D.M., Moore R.D., et al. Comparison of Risk Factors and Outcomes in HIV Immune Complex Kidney Disease and HIV-Associated Nephropathy. — Clin J Am Soc Nephrol. — 2013 May 16
2. Zyuzya Yu.R., Parhomenko Yu.G., Zimina V.N., Fligil D.M. Sochetannyye VICH-assotsiirovannyye infektsii lyogkih — osobennosti morfologicheskoy verifikatsii i differentsialnoy diagnostiki. — Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya nauchno-prakticheskiy retsenziruemyy zhurnal Nauchno-issledovatel'skogo instituta morfologii cheloveka RAMN. № 1/2012 stor. 21-25).
3. Evstlgneev I.V., Mahova I.B., Vasilenko P.I., GrIshnyakova A.A., Yarchenko L.I., Maksimovich T.I. Legeneva patologiya u VIL-Inflkovanih u praktitsi terapevta. — UkraYinskiy terapevtichniy zhurnal, №1, 2011. stor. 70-75.
4. Jane E. Grundy. Virologic and Pathogenetic Aspects of Cytomegalovirus Infection. — Reviews of infectious diseases. - Vol. 12, Supplement 7 September-October 1990.
5. G.J. Dore, D.J. Marriott, J.A. Duflo, Clinico-pathological study of cytomegalovirus (CMV) in AIDS autopsies: under recognition of CMV pneumonitis and CMV adrenalitis. —

Australian and New Zealand Journal of Medicine Volume 25, Issue 5.

6. Williams, Amanda J.a; Duong, Trinhac; McNally, Lisa M.a; Tookey, Pat A.a; Masters, Janeta; Miller, Robertb; Lyall, E.G. Hermioned; Gibb, Diana M.e Pneumocystis carinii pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. AIDS. February 16th, 2001 - Volume 15 - Issue 3 - p 335-339.

7. «Atlas gribovyyih zabolevaniy» pod red. Kerol A. Kaufman, Dzheralda L. Mandella. Moskva. «GEOTAR-Media». 2010g.

8. «Metodichni rekomendatsiyi schodo laboratornogo monitoringu za VIL-Infektsiyu ta antiretroviralnuyu terapiyu», zatverdzeni Nakazom MOZ Ukrayini № 580 vid 12.12.2003r.

УДК 616.24-002-022-091:616.988:578.828.6

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОДНОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПНЕВМОЦИСТОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Дядык Е.А.², Городецкая А.И.¹, Трилис О.Л.¹, Махновский Д.Ф.¹

¹Киевская городская клиническая больница № 5;

²НМАПО им. П. Л. Шупика, кафедра патологической и топографической анатомии, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0002-0375-3927, e-mail: pathology@kmmk.org.ua

Резюме. ВИЧ-инфицированные больные с низким уровнем CD4+ в крови находятся в зоне риска относительно вторичных ВИЧ-ассоциированных оппортунистических заболеваний, среди которых одно из первых мест занимают инфекции бронхо-легочной системы. Одной из вероятных ко-инфекций есть развитие цитомегаловирусного пульмонита и пневмоцистной пневмонии с явлениями выраженной дыхательной недостаточности [2].

Нами было рассмотрено 12 случаев умерших в Киевском городском центре СПИДа, которые находились на лечении от пневмоцистной пневмонии и отобрано 2 клинических случая с ко-инфекцией – пневмоцисто́за и цитомегаловирусной инфекции с поражением легких. Исследовались клинические данные из историй болезни и амбулаторных карт пациентов. Для гистологического исследования использовали секционный материал – кусочки разных областей легких с последующей рутинной гистологической обработкой и прокраской микропрепаратов гематоксилином и еозином. Для верификации возбудителя пневмоцисто́за проводилась микроскопия отпечатков легких в бактериологической лаборатории КГКБ № 5. Мазки готовились непосредственно во время аутопсии с последующей прокраской методом Романовского-Гимза (обычным и в модификации Walker). На основе полученных нами данных было подтверждено одновременное течение у ВИЧ-инфицированных пациентов ко-инфекций пневмоцисто́за и цитомегаловирусного пульмонита, которые взаимоотягощали течение заболевания и привели к летальному исходу.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных пациентов, ко-инфекции.

UDC 616.24-002-022-091:616.988:578.828.6

CLINICAL CASE OF SIMULTANEOUS FLOW OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND PNEUMOCYSTOSIS WITH LUNG LESION IN HIV-INFECTED PATIENTS

O.O. Dyadyk², A.I. Gorodetska¹, D.F. Mahnovskyi¹, O.L. Trylis¹

¹Kiev city clinical hospital № 5,

²NMAPE them. P.L. Shupika, Department of Pathological and Topographic Anatomy, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-9912-4286, ORCID ID: 0000-0002-0375-3927, e-mail: pathology@kmmk.org.ua

Abstract. Immunosuppression in HIV-infected patients is accompanied by activation of infection agents with the development of secondary HIV-associated opportunistic diseases, which most often affect the broncho-pulmonary system. Increasingly, cases of a combined course of several opportunistic infections are clinically recorded, which complicates their diagnosis [1]. The level of CD4 + in the blood is less than 200 cells per 1 ml - the limit below which the risk of multiple HIV-associated opportunistic infections increases several times. One of the probable co-infections is the development of cytomegalovirus pulmonitis and pneumocystic pneumonia with severe respiratory failure [2].

We reviewed 12 subjects in the Kyiv City AIDS Center who were on treatment of pneumocystic pneumonia among HIV-infected patients and selected 2 clinical cases with co-infection - pneumocystis and cytomegalovirus infections with lung disease. For histological study section material was used - bits of different parts of the lungs followed by usual histological treatment and staining micropreparations with hematoxylin and eosin. Microscopy of lung imprints was carried out in the bacteriological laboratory of the Kyiv City AIDS Center to verify the pathogens of pneumocystosis. Smears were prepared directly during autopsy with subsequent painting using the Romanovsky-Gimza method (ordinary and in the Walker modification).

On the basis of the analyzed cases, we made the following conclusions. The combination of CMVI and pneumocystosis can lead to lung defeat with extremely severe course of disease, development of interstitial pneumonia, and fibrosing alveolitis. In addition, each of the infections can play the role of the leading agent-agent. Morphological picture of coinfection varies with such in the mono infectious process due to different degrees of severity of sclerotic changes, a wider range of inflammatory tissue reactions that can erase pathognomonic changes.

In any case, the development of interstitial lung injury, especially in patients with severe immunosuppression, should be alert to possible co-infection. Because the clinical verification of one pathogen does not exclude the possibility of persistence of other opportunists. Since the microscopic methods of diagnostics under standard coloring techniques do not provide verification of the type of pneumocystosis, it is recommended, if necessary, to use immunohistochemical methods of dyeing biopsy, surgical material.

Keywords: HIV-infections, cytomegalovirus infection, pneumocystis pneumonia, immunosuppression in the VIL-infected patients, co-infection.

Стаття надійшла до редакції 09.08.2018 р

СПОНТАННИЙ РОЗРИВ СТРАВОХОДУ (ВИПАДОК З ПРАКТИКИ)

Тітова Ю.П.¹, Тімоніна Т.В.², Гичка С.Г.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патологічної анатомії № 2, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-4416-9954, ORCID ID: 0000-0002-6821-0085, e-mail: department.pathological_anatomy2@nmu.ua

²Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва, патологоанатомічне відділення, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9457-3894, e-mail: timoninatatana1@gmail.com

Резюме. Спонтанний розрив стравоходу (синдром Бурхава) – рідкісна, складна патологія з розвитком загрозливих для життя ускладнень: медіастиніту, плевриту, сепсису, гострої легеневої недостатності. У статті наведено опис летального випадку цього синдрому у жінки 79 років, що знаходилась на лікуванні в клінічній лікарні № 15 Подільського району м. Києва, куди була доставлена в тяжкому стані через 11 годин після тривалого акту блювання, що виник на фоні благополуччя після інтраназального застосування судинозвужуючих препаратів. Блювання супроводжувалось болем у грудній клітці та набряком обличчя. Клінічно спостерігалось наростання задишки, загальної слабкості. При огляді виявлена підшкірна емфізема, яка у поєднанні з болем у грудній клітці та блюванням складає типову для синдрому Бурхава триаду Маклера, що дало змогу прижиттєво діагностувати дану патологію. Стан хворої прогресивно погіршувався і через 50 хвилин після госпіталізації констатовано смерть. На розтині виявлено наддіафрагмальний розрив стравоходу зліва довжиною 3 см, гнійний плеврит, медіастиніт, колапс лівої легені, бронхопневмонію, "шокові нирки". Гістологічне дослідження підтвердило розвиток локальних некротичних та гострих запальних процесів в стінці стравоходу та перифокальних тканинах, а також запальних процесів в легенях та серці. Характерною гістологічною ознакою в стравоході були контрактири м'язових елементів за рахунок їх скорочення при різкому підйомі внутрішньоезофагального тиску. Результати роботи підтвердили складність перебігу цієї патології зі швидким розвитком смертельних ускладнень.

Ключові слова: спонтанний розрив стравоходу, гістологічні зміни, аутопсія, синдром Бурхава.

Вступ. Спонтанний розрив стравоходу (СРС), відомий також як синдром Бурхава, небезпечний для життя стан, що вимагає негайного лікування [1,2]. Вперше описаний в 1724 році Германом Бурхава (Hermann Boerhaave), синдром отримав назву "банкетний стравохід" [3,4,5]. Протягом 220 років з моменту діагностування описано було лише 50 випадків синдрому Бурхава [6]. На цей момент ця цифра складає більше 300 випадків [3]. Частіше хворіють чоловіки, віковий діапазон пацієнтів становить від 40 років до 74 років [2,3,5,7-9].

Обґрунтування дослідження. Актуальність теми обумовлена рідкістю і водночас складністю діагностики такої патології. Досить довгий час діагноз ставили посмертно в зв'язку з рідкістю патології, маскуванням симптоматики під інші захворювання та пізнім зверненням пацієнтів [1,3,6,7]. Вперше прижиттєво діагностував цю патологію V. Myers у 1858 році [3]. Характерними симптомами СРС є так звана триада Маклера: біль у грудній клітині, блювання та підшкірна емфізема [2,10]. Хоча, в літературі описані й інші ознаки цієї патології, навіть при відсутності блювання [2-4,7,10,11]. Досить часто патологія має зв'язок з надмірним вживанням алкоголю [4,7,8,11,12].

Вважається, що своєчасна діагностика цього загрозливого стану та застосування лікувальних заходів в першу добу дозволяє знизити розвиток смертельних ускладнень та зберегти життя пацієнту [2,5,7,9,11]. Патоморфологічні зміни при синдромі Бурхава, в основному, описані лише макроскопично в ході оперативних втручань і характеризуються запаленням та некротичними змінами стравоходу, прилеглих тканин з розвитком плевриту, пневмонії та медіастиніту, що призводить до септичного стану [1,10,11,13]. Морфологічні зміни на місцевому рівні описані недостатньо, ступінь розвитку системних змін досить непередбачуваний, обізнаність щодо цієї патології низька у зв'язку з рідкістю захворювання, що і обумовлює актуальність роботи.

Мета дослідження. Описати локальні та системні зміни в органах при спонтанному розриві стравоходу для оптимізації прижиттєвої та посмертної діагностики.

Матеріали і методи. Наводиться опис аутопсійного випадку СРС, що був прижиттєво діагностований в Клінічній лікарні №15 Подільського району м. Києва. Клінічні дані ґрунтуються на матеріалі карти стаціонарного хворого. Було проведено макроскопове та гістологічне дослідження з використанням стандартної обробки препаратів та фарбуванням їх гематоксином і еозином. Гістологічне дослідження та мікрофотографування проводилося з використанням мікроскопу Leica DN 2000 Led та камери Leica LASx при збільшенні об'єктивів 4x, 10x, 20x та 40x. Програмне забезпечення Leica MC 190 HD.

Результати дослідження. Клінічна частина. Пацієнтка Ч., 79 років, доставлена каретою швидкої медичної допомоги 26.12.17 р. о 12 годині 00 хвилин з діагнозом "Набряк Квінке" та скаргами на задишку в спокої, набряк обличчя, слабкість, сухість у роті. Серед анамнестичних даних, наданих родичами, слід відмітити, що стан погіршився о 1 годині ночі, коли на фоні гострого респіраторного захворювання з нудотою та тривалим блюванням після інтраназального введення судинозвужуючих препаратів з'явився набряк обличчя. Була викликана карета швидкої медичної допомоги, але від госпіталізації пацієнтка відмовилась. Стан погіршувався, наростала задишка. Зранку з'явився набряк грудної клітини. Повторно викликана карета швидкої медичної допомоги доставила пацієнтку в лікарню.

У приймальному відділенні при об'єктивному огляді черговим лікарем хірургом було виявлено підшкірну емфізему, що дало змогу запідозрити розрив порожнистого органу чи легені. Справа дихання ослаблене, хрипи над усією поверхнею, зліва дихання не вислуховувалося. Частота дихання 32 за хвилину, артеріальний тиск 110/80 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 108 за хвилину. У зв'язку з тяжкістю стану з інструментальних методів обстеження вдалося провести рентгенологічне дослідження в положенні лежачи, що дало змогу запідозрити пневмоторакс. Результат електрокардіографічного дослідження виключив наявність гострого коронарного

синдрому. При проведенні торакальної пункції зліва ліквідовано напружений пневмоторакс. Вкрай тяжкий стан пацієнтки обумовив госпіталізацію в реанімаційне відділення. З огляду на наведену симптоматику лікарем було встановлено такий діагноз: "Спонтанний розрив стравоходу. Легеневої були. Напружений пневмоторакс зліва. Медіастиніт. Змішаний больовий, плевро-пульмональний пре-шок. Ожиріння 1-2 ступеня". У відділенні реанімації стан пацієнтки різко погіршився, наразилася дихальна недостатність, пацієнтка переведена на апарат штучної вентиляції легень. Проте лікувальні заходи виявилися неефективними і о 12 годині 50 хвилин наступила біологічна смерть. Результати клініко-лабораторних досліджень: Нв 90 г/л, еритроцити 5,7 Т/л, лейкоцитоз відсутній, ШОЕ 7 мм/год.

Заключний клінічний діагноз: Основне захворювання: Спонтанний розрив стравоходу? Легеневої були? Ускладнення основного захворювання: Лівобічний напружений пневмоторакс. Підшкірна емфізема обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Медіастиніт. Змішаний больовий, плевро-пульмональний, токсичний шок. Поліорганна недостатність. набряк легень та головного мозку. Супутнє захворювання: Ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз, СН 1. Ожиріння 1-2 ступеню.

Результати патологоанатомічного дослідження. При зовнішньому огляді звертав на себе увагу набряк шкіри в області шиї та обличчя з ознаками крепітації. У лівій та правій плевральних порожнинах виявлено 1700 мл та 500 мл відповідно гнійних зловонних мас з домішками їжі. Аналогічні маси знайдено в середостінні. У черевній порожнині виявлена невелика кількість мутного вмісту зеленуватого кольору. Вісцеральна та



Рис. 1. На вісцеральній плеврі та навколо стравоходу нашарування брудно-зеленого кольору. Стравохід з дефектом. Крововиливи на діафрагмі

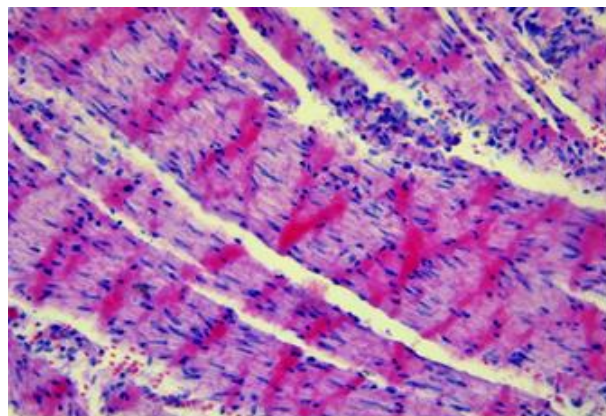


Рис. 3. Контрактурні зміни міоцитів м'язової оболонки стравоходу. Забарвлення гематоксилином та еозином. Ок. x 10. Об. x 20

парієтальна плевра з гнійними нашаруваннями. У легенях ознаки бронхопневмонії та частковий колапс лівої легені. Нирки з ознаками шоку. Стравохід в грудному відділі має лінійний дефект довжиною 3 см з характерним вивертанням стінки. Слизова стравоходу бліда зі звиразкуванням в місці розриву (рис. 1).

Результати гістологічного дослідження. Стінка стравоходу складається з типових структур. Слизова представлена багатошаровим плоским незроговіваним епітелієм, в підслизовому шарі відзначається гіперплазія лімфоїдних фолікулів. Наявні внутрішній циркулярний та зовнішній поздовжній м'язовий шари. Судини повнокровні. Стінка стравоходу з наскрізним дефектом. У зоні розриву масивні поля геморагічного просякнення, виражена поліморфноклітинна інфільтрація з переважанням сегментоядерних нейтрофілів, звиразкування слизової оболонки (рис. 2). Циркулярний та поздовжній м'язовий шари з вираженими контрактурами гладких м'язових волокон (рис. 3). Відзначається характерне відшарування слизової оболонки від м'язових структур за рахунок скорочення останніх. Стінка стравоходу з вираженою дифузною запальною інфільтрацією, зі сторони серозної оболонки нашарування гнійно-некротичних мас з колоніями бактерій. М'які тканини середостіння та жирова клітковина з вираженою запальною інфільтрацією (рис. 4).

У легенях гістологічна картина відповідала гнійній бронхопневмонії з гнійно-некротичними масами та колоніями бактерій на вісцеральній плеврі. У нирках виявлено ознаки гострого некрозу епітелію звивистих каналців, в серці – гнійного міокардиту, в селезінці – гіперплазію лімфоїдних фолікулів.

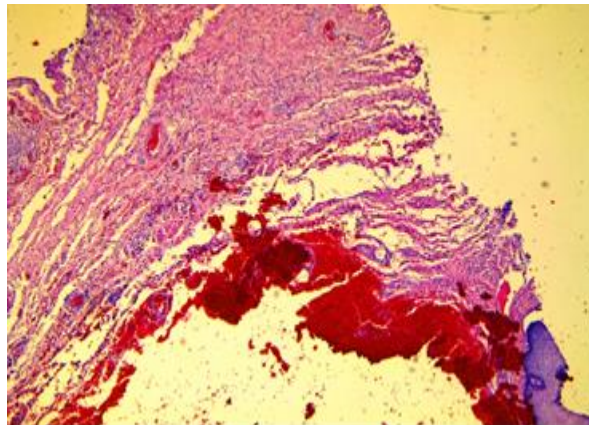


Рис. 2. Місце розриву стінки стравоходу. Забарвлення гематоксилином та еозином. Ок. x 10. Об. x 4

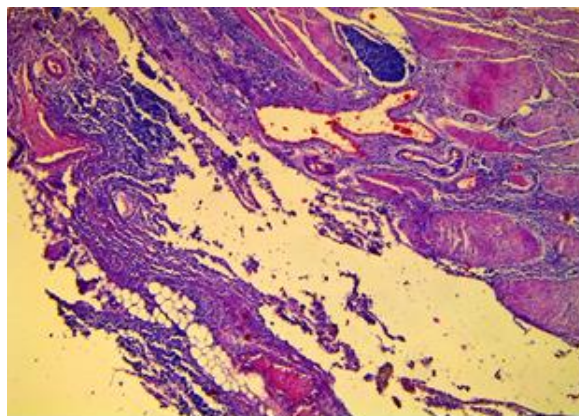


Рис. 4. Гнійне запалення в периезофагальній зоні середостіння. Забарвлення гематоксилином та еозином. Ок. x 10. Об. x 4

На основі даних розтину та гістологічного дослідження матеріалу було виставлено наступний патологоанатомічний діагноз. Основне захворювання: Спонтанний розрив стравоходу в грудному відділі зліва внаслідок блювання (синдром Бурхава). Ускладнення основного захворювання. Звиразкування в зоні розриву з гнійно-некротичним запаленням стінки стравоходу, гнійний задній медиастиніт. Гнійний міокардит. Емпієма плеври. Двобічна бронхопневмонія. Лівобічний пневмоторакс. Емпієма середостіння з поширенням на підшкірно-жирову клітковину обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Дистрофія паренхіматозних органів. Супутнє захворювання. Цукровий діабет з фіброзом та атрофією підшлункової залози. Ішемічна хвороба серця: дрібновогнищевий атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз коронарних судин.

Обговорення результатів. Синдром Бурхава характеризується повним розривом всіх шарів стінки (перфорація) дистального відділу стравоходу [14]. Синонімами також є "банкетний стравохід", нетравматичний, барогенний розрив стравоходу [3]. Серед морфологічних змін, що сприяють розриву, в літературі описані гастроезофагальна рефлексна хвороба, езофагіти, виразка шлунку, дванадцятипалої кишки, стравохід Барретта, стриктури стравоходу [2,6,11]. Безпосереднім провокуючим фактором є підвищення тиску в стравоході, що супроводжує такі акти, як блювання чи позиви до цього, тяжка фізична праця, бронхіальна астма, кашель, пологи, епілепсія [2-4,10]. Патогенез розриву пояснюється наступним чином. У нормі при блюванні перед антиперистальтичними хвилями скорочень відбувається рефлекторне розслаблення м'язів стравохідно-шлункового з'єднання. При порушенні цього процесу (довготривале блювання чи стримування блювання, порушення центральної регуляції) розслаблення м'язів не відбувається, що спричиняє накопичення в області входу в шлунок регургітованого шлункового вмісту, розтягнення ним стінки стравоходу з наступним розривом [14]. При цьому елементи м'язових волокон в момент розриву знаходяться в стані скорочення. Патоморфологічні зміни у вигляді контрактур міоцитів стінки стравоходу, які описані в нашому випадку, підтверджують ці дані.

Як зазначалося вище, найчастіше блювання викликане надмірним вживанням їжі або прийомом алкоголю. Сарпов Е.Н. та співав. [7] описує розрив стравоходу після блювання, викликаного надмірним вживанням газованих напоїв. Щодо нашого випадку, відомо, що пацієнтка хворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію і приймала судинозвужуючі інтраназальні препарати, перед сном вживала їжу. Вночі після чергового застосування препарату виникла нудота та блювання. Можна припустити, що блювання було викликане безконтрольним вживанням судинозвужуючих препаратів, так як відомо, що їх передозування або випадковий внутрішній прийом може спричинити розвиток нудоти, блювання, викликати спазми, розлади дихальної та серцево-судинної систем. Серед інших можливих факторів слід назвати надмірне вживання їжі напередодні. Ретельно зібрати анамнез, щоб виключити наявність фонових захворювань, не було можливим у зв'язку зі станом пацієнтки та вкрай коротким терміном перебування її в стаціонарі. Проте в процесі аутопсії не було виявлено типових фонових патологічних станів стравоходу, шлунку чи дванадцятипалої кишки.

Найбільш часто локалізація розриву спостерігається зліва в нижній третині стравоходу над діафрагмою [1-12], що було підтверджено на розтині в нашому випадку. Цей феномен спробували пояснити в ході експериментального дослідження, яке довело, що найбільш враз-

ливою та слабкою стінка стравоходу є саме в цій частині [13]. Довжина розриву варіює в широкому діапазоні: від 1 см до 6 см [1,2,4,7,9]. Наш результат знаходиться в цих межах і складає 3 см. Місцеві морфологічні зміни характеризуються різним ступенем гнійно-некротичних процесів [1,10,11,13], а системні – інтоксикацією та легеневою недостатністю [2,5].

Серед локальних морфологічних змін в одній із робіт описується, що слизова оболонка в області дефекту вивернена назовні, макроскопічно спостерігаються точкові крововиливи, нашарування на жировій клітковині середостіння, некроз плеври, випіт в плевральній порожнині [1], дряблуватість стінки стравоходу з неможливістю накладання швів [12]. Результати змін в стравоході, отримані в ході дослідження, подібні до даних літератури. Вивертання стінки стравоходу в місці розриву макроскопово та відшарування слизової оболонки від м'язової мікроскопово зумовлено різким скороченням середнього шару стравоходу, в той час як слизова оболонка лишається незмінною. Саме наявність м'язових контрактур при гістологічному дослідженні підтверджує не травматичний, а спонтанний характер розриву стравоходу.

Ступінь розвитку гнійно-некротичних та запальних процесів залежить від давності розриву стравоходу, загального стану пацієнта та віку [7]. Дані, наведені в літературі, дають можливість стверджувати, що раннє звернення пацієнта, діагностування та застосування лікувальних заходів протягом доби попереджають розвиток тяжких ускладнень та зменшують ризик смерті [2,5,7,9,11]. Проте, в нашому випадку, місцеві морфологічні зміни та гнійно-некротичні процеси були досить вираженими. Експериментальна робота, проведена Райханом М.А. та співавторами [13] на щурах, описує поетапні зміни в стравоході, трахеї, легенях та середостінні при моделюванні розриву в різні терміни. Смертність тварин без лікувальних заходів в першу добу після розриву стравоходу складала більше 50%. Решта піддослідних тварин загинула в наступні 2 доби. Гістологічна картина характеризувалася неспецифічними запальними змінами та порушенням кровообігу як в стінці стравоходу, так і в легенях та тканинах середостіння. При цьому початок запальних змін був описаний менше, ніж через 12 годин після розриву. Протягом доби розвивається гнійний медиастиніт. На другу добу на перший план виходять тяжкі гнійні ускладнення. Аналогічні гістологічні результати отримані нами в ході патоморфологічного дослідження цього випадку. Проте, інтенсивність та поширеність їх свідчить про давність захворювання, більш, ніж 12 годин, що дає підґрунтя запідозрити, що частковий розрив міг відбутися раніше, а повний в момент інтенсивного блювання. В одній із робіт також вказується на можливість поетапного розриву стравоходу [8].

Частою характерною ознакою при СРС є колапс лівої легені [1,8] у зв'язку з пневмомедіастинумом та гідропневмотораксом [1,5,6,8,11], що й було виявлено нами при аутопсії. Патологічні процеси, що відбуваються в легенях, зумовлюють розвиток дихальної недостатності, яку відзначають всі дослідники і яка виступає на перший план в генезі смерті разом з розвитком септичних ускладнень. У досліджуваному випадку спостерігались явища наростаючої легеневої недостатності, що підтвердилось макроскоповими та мікроскоповими змінами в легенях. Ознаки септичного шоку були менш вираженими, патоморфологічні зміни в селезінці, характерні для сепсису, на аутопсії були відсутні, гістологічно відмічалась реактивна гіперплазія ліфмоїдної тканини, що може бути ознакою короткого періоду перебігу захворювання від його початку.

Висновки. Проведений аналіз цього летального випадку свідчить про досить швидкий (протягом годин) розвиток смертельних ускладнень при СРС, що обумовлює невідкладність надання медичної допомоги. Характерною гістологічною ознакою СРС є контрактурні зміни м'язової оболонки.

References:

1. Okamoto H, Onodera K, Kamba R, Taniyama Yu, Sakurai T, Heishi T, et al. Treatment of spontaneous esophageal rupture (Boerhaave syndrome) using thoracoscopic surgery and sivelestat sodium hydrate. *J Thorac Dis.* 2018; 10(4): 2206-2212.
2. Czopnik P, Aporowicz M, Niepokój-Czopnik A, Szajerka T, Domosławski P. Barogenic rupture of oesophagus (Boerhaave syndrome) as diagnostic and therapeutic challenge requiring rapid and effective interdisciplinary cooperation – case report. *Pol Przegl Chir.* 2017; 89(6): 37-39.
3. Calvin SH, Wilfred LM, Anthony PC. Barogenic esophageal rupture: Boerhaave syndrome. *J can chir.* 2006; 49(6): 438-439.
4. Shaker H, Elsayed H, Whittle I, Hussein S, Shackcloth M. The influence of the 'golden 24-h rule' on the prognosis of oesophageal perforation in the modern era. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2010; 38: 216-222.
5. Korymasov EA, Benyan AS, Pushkin SYU, Borovinskij AYU, Makarycheva YUYU. Spontannyj razryv pishchevoda, oslozhnennyj rasprostranennym gnojno-nekroticheskim mediastinitom i sepsisom. *Hirurgiya ZHurnal im NI Pirogova.* 2011; 1: 70-71.
6. Zebzeeva NV, SHurygina EP. Sindrom burhave: opisaniye klinicheskogo sluchaya. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2013; 9: 37-39.
7. Rajhan MA, Bulynin VV, Lejbovich BE, Bondarenko EV, Bulynin DV. EHksperimental'noe obosnovanie taktiki hirurgicheskogo lecheniya pacientov s sindromom Burhave. *Nauchnye vedomosti Seriya Medicina Farmaciya.* 2018; 41(1): 166-177. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-166-177.
8. Aloreidi K, Patel B, Ridgway T, Yeager T, Atiq M. Non-surgical management of Boerhaave's syndrome: a case series study and review of the literature. *Endoscopy International Open* [Internet]. 2018; 6: 92-97. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0043-124075>.
9. Nakano T, Onodera K, Ichikawa H, Kamei T, Taniyama Yu, Sakura T, et al. Thoracoscopic primary repair with mediastinal drainage is a viable option for patients with Boerhaave's syndrome. *J Thorac Dis.* 2018; 10(2): 784-789.
10. Ishikawa Yu, Tagami T, Hirashima H. Endoscopic Treatment of Boerhaave Syndrome Using Polyglycolic Acid Sheets and Fibrin Glue: A Report of Two Cases. *J Nippon Med Sch.* 2017; 84(5): 241-245.
11. Taikin AA, Bogdanova TM. Sindrom Burhave (opisaniye klinicheskogo sluchaya). *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal.* 2016; 12(1): 61-66.
12. Sarpov EN, Nikolajchuk NM, SHishov DYU, Nazihin KP, Sokolov VN. Sindrom Burhave (spontannyj razryv grudnogo otdela pishchevoda) v praktike obshchekhirurgicheskogo otdeleniya. *Meditsinskij al'manah.* 2015; 3(38): 227-230.
13. Usenko AYU, Lavrik AS, Movchan BB, Kondratenko BM, Manojlo NV, Razdobud'ko YU M. Spontannyj razryv pishchevoda (sindrom burhave). *Harkivs'ka hirurgichna shkola.* 2014; 3(66): 105-109.
14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster Dzh.K. Osnovy patologii po Robinsonu i Kotranu. per s angl. pod red. Kogan EA, Serova RA, Dubovoj EF, Pavlova KF. V 3 t. Tom 2. glavy 11-20. M: Logosfera; 2016. Glava 17, zheludochno-kishechnyj trakt; s. 870-871. – ISBN 978-5-98657-053-2.

УДК 616.329-001.33-02

СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ПИЩЕВОДА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Титова Ю.П.¹, Тимонина Т.В.², Гичка С.Г.¹

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра патологической анатомии № 2, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-4416-9954, ORCID ID: 0000-0002-6821-0085, e-mail: department.pathological_anatomy2@nmu.ua

²Клиническая больница № 15 Подольского района г. Киева, патологоанатомическое отделение, г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0001-9457-3894, e-mail: timoninatatana1@gmail.com

Резюме. Спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве) – редкая, сложная патология с развитием угрожающих жизни осложнений: медиастинита, плеврита, сепсиса, острой легочной недостаточности. В статье описан летальный случай, который произошел с женщиной 79 лет в клинической больнице № 15 Подольского района г. Киева, куда она была доставлена спустя 11 часов после длительного акта рвоты, возникшей на фоне благополучия после интраназального применения сосудосуживающих препаратов. Рвоту сопровождала боль в грудной клетке и отек лица. Клинически отмечалось нарастание одышки, общей слабости. При осмотре обнаружена подкожная эмфизема, которая в сочетании с болью и рвотой составляет типичную для синдрома Бурхаве триаду Маклера, что позволило прижизненно диагностировать данную патологию. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось и через 50 минут после госпитализации констатирована смерть. На вскрытии обнаружено наддиафрагмальный разрыв пищевода слева длиной 3 см, гнойный плеврит, медиастинит, коллапс левого легкого, бронхопневмонию, "шоковые почки". Гистологическое исследование подтвердило развитие локальных некротических и острых воспалительных процессов в стенке пищевода и перифокальных тканях, а также воспаления легких и сердца. Характерным гистологическим признаком в пищеводе были контрактуры мышечных элементов за счет их сокращения при резком подъеме давления внутри пищевода. Результаты работы подтвердили сложность течения патологии с быстрым развитием смертельных осложнений.

Ключевые слова: спонтанный разрыв пищевода, гистологические изменения, аутопсия, синдром Бурхаве.

UDC 616.329-001.33-02

SPONTANEOUS RUPTURE OF ESOPHAGUS (CASE REPORT)

Yu.P. Titova¹, T.V. Timonina², S.H. Hychka¹

¹National O.O. Bogomolets Medical University, Department of Pathological Anatomy № 2, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-4416-9954, ORCID ID: 0000-0002-6821-0085, e-mail: department.pathological_anatomy2@nmu.ua

²Clinical Hospital № 15 of Podilsky district of the city Kyiv, Department of pathology, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9457-3894, e-mail: timoninatatana1@gmail.com

Abstract. Spontaneous rupture of esophagus, also well-known as Boerhaave syndrome (BS), was described in 1724 by Herman Boerhaave. [1,2] It is a rare, complex and life-threatening disease causing severe complications with subsequent development of sepsis, respiratory failure and should be diagnosed and treated urgently, because of high mortality. [3, 4] Pathomorphological changes of BS are mainly described during the operation so include only macroscopic study. [4-6] Histological changes in tissues and organs are reviewed in some articles. [7] High level of negative outcomes and mortality in addition to the lack of awareness among doctors determines the relevance of our investigation. This article presents lethal case of spontaneous rupture of esophagus with subsequent autopsy and histological investigation of sectional material by microscope.

A 79-year-old woman was rushed to a hospital in critical condition 11 hours after the episode of vomiting accompanied by chest pain and face edema with dyspnea, weakness and dry mouth. The act of vomiting followed an intranasal using of vasoconstrictor drops. Physical examination revealed subcutaneous emphysema and signs of hydro pneumothorax confirmed by radiographic examination and pleural puncture based on which BS was diagnosed. Despite intensive therapy, the respiratory failure developed, requiring mechanical ventilation support and the patient died 50 minutes after hospitalization. The following changes were found on the section: subcutaneous emphysema, plural effusion in the thoracic cavity with food residue, pleurisy and collapse of the left lung, pneumonia, mediastinitis and the signs of acute renal failure. The rupture of the esophagus length of 3 cm was located in the distal part of esophagus on the left side. All this changes were confirmed with microscopy. Esophageal mucosa was detached from tunica media and characterized by inflammation, necrosis and hemorrhages.

Histological feature of the esophageal media was the muscular contractures.

BS is a condition with the possibility of an erroneous diagnosis. [4, 8] The most common symptom of esophagus rupture (we also diagnosed it in our case) is Mackler's triad of chest pain following an episode of vomiting or retching and subcutaneous emphysema [6, 8-10] but, as has been proved, not in all cases. [4] BS typically occurs in conjunction with swallowing a large food bolus [3, 9, and 11] alcohol consumption [10-12] fizzy drink. [12] In our case it seems to be connected with vasoconstrictor drops. Clinical symptoms of BS such as pleural effusion and subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, hydropneumothorax, lung collapse [5, 11] that are similar to ours, can be identified by radiographic examination. [2, 8, 10] Many patients developed respiratory failure [8] or septic shock. [4-7] We don't have much information about our patient's comorbidities but there have been established some diseases in other articles: esophagitis, gastro-esophageal reflux disease, peptic ulcer disease [3,4,13] Barrett's esophagus. [8] The rupture length of 1-6 cm [2,5,8,9,12] is located in the lower esophagus on the left side. [1,2,4,8] This is believed to be due to anatomic weakness. [8] The contraction of muscles is appeared due to an increasing of intra-esophageal pressure [2,13] without muscle relaxation of the gastro-esophageal junction. [14] It proves the spontaneous etiology of the esophageal rupture.

Taking into account everything mentioned above it can be concluded that BS is a severe disease with an unpredictable outcomes and own histological features.

Keywords: spontaneous rupture of esophagus, histological changes, autopsy, Boerhaave syndrome.

Стаття надійшла до редакції 12.06.2018 р

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 (210х297 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 невирішені 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 самоцитовування – 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 впливати 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 узагальнити 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**