

---

# ЛІКАРСЬКА СПРАВА ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

---

Науково-практичний журнал  
Заснований у грудні 1918 р.  
Виходить 8 раз на рік

---

Нагороджений Почесною грамотою

---

Президії Верховної Ради Української РСР

---



**7-8** (1149)

ЖОВТЕНЬ-ГРУДЕНЬ  
2018

---

Київ  
Ференець В. Б.  
2018

---

---

**Засновники:** НМАПО імені П. Л. Шупика  
ТОВ "Інформаційно-науковий центр "Лікарська справа"

---

**Редакція:** головний редактор *В. В. Оржешковський*,  
заступник головного редактора *Г. О. Соловйова*,  
відповідальний секретар *В. Б. Ференець*

---

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*Н. Г. Бичкова, Д. А. Василенко, С. П. Весельський, С. В. Видиборець, О. П. Волосовец, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, А. І. Гоженко, Є. М. Горбань, Н. Г. Горovenko, Ю. В. Деева, П. Ф. Дудка, І. М. Ємець, І. С. Зозуля, В. Е. Казмірчук, Л. Д. Каложна, В. М. Коваленко, Ю. І. Комісаренко, С. І. Коровін, О. І. Костюков, С. О. Крамарьов, В. П. Лакатюш, В. Г. Лизогуб, І. Р. Малаш, Х. К. Мурадян, Т. Д. Нікула, В. В. Оржешковський (головний редактор), Є. Г. Педченко, Л. А. Пиріг, Р. Г. Процюк, С. О. Риков, Н. О. Савичук, А. М. Сердюк, В. П. Сільченко, Г. О. Соловйова (заст. головного редактора, відповідальна за випуск видання), О. К. Толстанов, М. Д. Тронько, Ю. І. Феценко, Н. В. Харченко, І. С. Чекман, С. М. Шамраєв, Л. М. Шаповал, В. П. Шипулін, В. П. Ширококов, Є. Є. Шунько, О. П. Яворовський*

---

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

*В. В. Безруков (Київ), Т. М. Бойчук (Чернівці), П. В. Волошин (Харків), Віктор Вус (Рим, Італія), Н. О. Торчакова (Київ), Є. І. Гусев (Москва), І. Д. Дужий (Суми), В. Жуков (Бидгощ, Польща), В. І. Козяквін (Трускавець), А. О. Лобенко (Одеса), М. М. Матяш (Київ), Л. М. Павловський (Київ), Іоанна В. Папафанасіу (Ларісса, Греція), В. П. Польовий (Чернівці), В. В. Пономарьов (Мінськ, Білорусь), О. І. Рачинська (Київ), А. М. Скрипніков (Полтава), О. І. Сміян (Суми), Джуліо Тарро (Мілан, Італія), М. А. Тріцинська (Київ), Морін Флахерті (Вінніпег, Канада), Євангелос Фраделос (Афіни, Греція), В. О. Шаповалова (Харків), І. Д. Шкробанець (Чернівці)*

Рекомендовано до видання редакційною колегією журналу  
Зміст розглянуто і затверджено на засіданні вченої ради НМАПО  
імені П. Л. Шупика № 8 від 10.10.2018 р.

На всі статті, опубліковані в журналі, встановлюються цифрові ідентифікатори DOI

Надруковані матеріали не обов'язково відображають погляди редакції, якщо це спеціально не оговорено. Редакція також не несе відповідальності за наслідки, пов'язані з використанням наданої в журналі інформації

**DOI 10.31640**

**Передплатний індекс — 74088**

**ISSN 1019-5297**

---

Адреса редакції та видавця:

01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, поліклініка № 1  
Тел./факс (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775, 063-99-38-276  
E-mail: redakciya@vrachebnoedelo.com, liksprava@i.ua, gala.sol@i.ua, liksprava@ukr.net  
Сайт: <http://www.vrachebnoedelo.com>

---

Розрахунковий рахунок видавця: ФОП Ференець Віталій Борисович,  
ЄДРФОРУ 2389316095, р/р 26006056202893,  
Столична філія ПАТ КБ "ПриватБанк", МФО 380269, ЄДРПОУ банку 14360570

---

Свідцтво про державну реєстрацію: серія КВ 23218-13058 ПР від 22.03.2018 р.  
Опубліковані в номері статті прорецензовані  
Журнал індексується в Google Scholar, EBSCO Information Services, Searching Journal, WorldCat

---

Здано до набору 15.11.2018. Підписано до друку 27.12.2018. Формат 70×108/16.  
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 16,45.  
Ум. фарбо-відб. 17,33. Обл.-вид. арк. 17,85. Тираж 800 прим. Зам. 36-2018.

---

Виготовлення оригінал-макета та друк: ФОП Ференець В. Б., тел. 050-545-79-69  
03033, м. Київ-33, вул. Жиллянська, 7-б, оф. 9  
Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців,  
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції: ДК № 2846 від 07.05.2007 р.

© НМАПО імені П. Л. Шупика, 2018  
© ТОВ "ІНЦ "Лікарська справа", 2018

1918 • 100 ЛЕТ • 2018



## ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО ЛІКАРСЬКА СПРАВА

### УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ ЖУРНАЛА!

Этим юбилейным номером журнал открывает второе столетие своего издания. Его судьба нераздельно связана с судьбой украинского государства. В составе редколлегии и редакционного совета, а также среди авторов было множество ярких представителей отечественной и мировой медицинской науки и практики. Один из старейших медицинских журналов Украины в настоящее время требует обновления редакционной политики, тактики и стратегии развития, как и украинское общество, медицина и медицинская наука. С учётом стоящих перед журналом современных задач коллектив редакции усиленно работает над адекватным преобразованием журнала в современное европейское медицинское издание, главным заданием которого является ознакомление украинской и мировой медицинской общественности с достижениями отечественной медицинской науки и интеграция её в мировое научное пространство. В связи с этим просим авторов и читателей с пониманием отнестись к реновациям и необходимым изменениям как внешнего вида, так и внутреннего содержания журнала.

С благодарностью вспоминаем всех, имеющих отношение к созданию позитивного имиджа журнала и отдавших ему значительную часть своей жизни, особенно тех, кого уже нет с нами. Коллектив журнала чувствует всю степень ответственности за будущее журнала, с оптимизмом видит перспективы развития и поздравляет со 100-летним юбилеем читателей, авторов, членов редакционной коллегии и редакционного совета прошлых лет и нынешних и надеется, что и в дальнейшем они сохранят приверженность нашему научному изданию.

*С уважением и благодарностью  
главный редактор  
В. В. Оржешковский*

В. С. ПРОКОПЧУК<sup>1</sup>, А. В. ЛЮКБЭК<sup>2</sup>

## ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ПАТОЛОГИИ (Часть 3. Сепсис как приспособительная защитная реакция организма)

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы);

<sup>2</sup>Меларен госпиталь (Эскильстуна, Швеция) <vrokopchook@gmail.com>

*Проблема сущности септического процесса остаётся нерешённой. Сепсис рассматривают как неадекватную, недостаточную или извращённую реакцию организма на микробную инвазию внутренней среды. Авторы анализируют проблему сепсиса с противоположной (парадоксальной) позиции, исходя из известного постулата о том, что любой патологический процесс (болезнь) является приспособлением, т. е. защитным механизмом. Приведена характеристика известных («физиологических» и «патологических») защитных антимикробных барьеров и определено место различных вариантов сепсиса в системе приспособительных реакций организма. Описаны сущность и механизмы приспособления при различных вариантах сепсиса: субсепсисе Висслера – Фанкони, внутрисосудистой инфекции, септикопиемии, септицемии и септическом шоке, которые могут быть основой для патогенетической терапии. Авторы полагают, что степень эффективности «патологической» защиты внутренней среды определяется временем, т. е. продолжительностью защитного эффекта. В запуске септической реакции подчёркивается важная роль поступления массивных доз микроорганизмов во внутреннюю среду хозяина неестественным путём, – минуя защитные барьеры, созданные эволюцией. Таким образом, с точки зрения авторов, сепсис является общепатологическим процессом (инфекцией в «снятом» виде), неспецифической приспособительной (защитной) реакцией организма на массивную микробную инвазию.*

---

**Ключевые слова:** сепсис; приспособление; воспаление; шок.

---

Проблема *сепсиса* (от греч. *гниение*) в настоящее время является весьма актуальной. Количество больных сепсисом в связи с расширением агрессивности оперативных вмешательств, распространением антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов и снижением напряжённости иммунитета в целом среди популяции постоянно увеличивается.

За последние годы разработаны и внедряются в практику новые методы лечения сепсиса, однако без значительного успеха [3–13]. Смертность при сепсисе продолжает быть высокой и колеблется в широких пределах – от 35 до 69 %, это приблизительно 8 млн смертей в год!

Несмотря на большое количество литературы, посвящённой сепсису, теоретическая разработка проблемы остаётся на уровне 80-х годов прошлого столетия, что, несомненно, является существенным пробелом и не может обеспечить научный «прорыв» в понимании сути болезни, а также служить обоснованием для её лечения.

Приведённые данные подтверждают то, что до настоящего времени отсутствует, несмотря на множество вариантов, адекватное научное *определение* септического процесса. Большинство авторов рассматривают сепсис как *недостаточность* или «**поломку**» защитных реакций.

Сепсис определяют также как тяжёлый инфекционно-аллергический процесс, системную воспалительную реакцию, а в последнее время как «**синдром системного воспалительного ответа**» [6–13].

Эти и другие определения отличаются односторонностью, противоречат установившимся в общей патологии понятиям, не находят общности в различных вариантах и формах сепсиса и поэтому не могут быть основанием для лечения.

Единственным неоспоримым утверждением является тот факт, что сепсис во всех вариантах – это *инфекционный* процесс, т. е. бактериальная этиология его неоспорима. Что касается *патогенеза*, т. е. ответной реакции на массивное попадание инфекции во внутреннюю среду организма, какой является сепсис, то он совершенно не раскрыт.

Утверждение, что сепсис – это тяжёлый *аллергический* процесс, беспочвенно, ибо почти все формы сепсиса, за исключением субсепсиса Висслера – Фанкони [3], протекают на фоне выраженной иммуносупрессии, т. е. отсутствия базиса для аллергических реакций.

Расценивать сепсис как «системную воспалительную реакцию» невозможно. Во-первых, потому, что при основных смертельных формах сепсиса (септицемии и септическом шоке) воспаление (за исключением септического очага?) отсутствует вообще. Во-вторых, с точки зрения общей патологии, понятие «системное воспаление организма» абсурдно. Никто и никогда не видел «воспалённого» человека!!!

**Воспаление** (местный адаптационный синдром), по определению, является всегда *локальным* процессом. Даже в случаях, когда речь идёт о воспалении органа – «гепатите», «нефрите» и др., то имеются в виду локальные очаги воспаления, неравномерно «рассеянные» по всему органу. Не наблюдают таких случаев, чтобы, например, при нефрите в воспалительный процесс одновременно были втянуты все 2 000 000 нефронов, из которых состоит почка.

Понятие «**системности**» *амбивалентно*. С одной стороны, его можно использовать как характеристику распространённости процесса, а с другой – как поражение определённой системы органов. Применительно к сепсису это может быть кровеносная система.

Учитывая изложенное, мы решили проанализировать проблему сепсиса с противоположной (*парадоксальной*) позиции, исходя из известного постулата о том, что любой патологический процесс (болезнь) является приспособительным, т. е. защитным механизмом [1, 2].

**Этиология** сепсиса хорошо изучена. Однако все разновидности микробов, бактерий, бацилл, грибов, простейших и др., которых считают возбудителями сепсиса, являются таковыми только при условии, если они находятся в крови в *значительном* количестве. Микроорганизмы, не поступающие в кровь, например при локальной инфекции (дифтерия, дизентерия, коклюш, холера, столбняк и др.), как и внутриклеточные паразиты (вирусы, плазмодий малярии и др.), сепсис не вызывают.

Однако и массивная *гемокультура* вовсе не означает, что в этих случаях всегда имеет место септический процесс. Например, закономерное наличие массы возбудителя в крови на 2-й неделе такой циклической инфекции, как брюшной тиф, вовсе не является признаком сепсиса. Вместе с тем известны случаи, когда брюшной тиф теряет цикличность («*typhus sine typho*» – тиф без тифа) и протекает как обычный сальмонеллёзный сепсис. Причины развития этих вариантов болезни до сих пор необъяснимы.

Системное (распространённое) очаговое воспаление в сочетании с бактериемией можно наблюдать при спирохетозах (сифилис, возвратный тиф и др.), риккетсиозах (сыпной тиф и др.), милиарном туберкулёзе и др. Однако эти примеры отношения к сепсису не имеют.

Что касается **клинических проявлений** сепсиса, то его симптомы можно характеризовать как инфекцию в «*снятом*» виде – все основные признаки сепсиса (высокая температура тела, лейкоцитоз, интоксикация и др.) наблюдают и при других инфекциях. Поэтому на практике во многих случаях возникают серьёзные

затруднения при дифференциальной диагностике сепсиса. Арсенал этих признаков невелик, в частности он включает несколько положений:

- сепсис – всегда неспецифическая *универсальная* реакция организма на *любой* возбудитель, т. е. он является *общепатологическим* процессом;
- сепсис характеризуется *отсутствием цикличности*, свойственной инфекционным болезням;
- сепсис характеризуется тем, что его течение (тяжесть процесса) *не зависит* от состояния *септического очага* (Н. Schottmuller).

Этим сепсис отличается от гнойно-резорбтивной лихорадки [1].

**Патогенез** сепсиса и его сущность можно понять только при рассмотрении процесса в контексте защитных приспособительных реакций организма относительно к его биологическому окружению.

Поскольку организм человека постоянно окружён микроорганизмами, то природа создала весьма эффективную *глубокоэшелонированную* оборону (защиту) его внутренней среды от микробов.

**Первая (физиологическая)** линия обороны имеет в основном механический характер – неповреждённые кожа и слизистые оболочки. Наряду с механическими функциями кожные покровы и слизистые оболочки выполняют важные функции как инициаторы иммунных реакций, что хорошо отражено в понятии «*физиологическое*» воспаление.

Если инфекция, внедрившаяся через повреждённые покровы, вызывает сепсис, то место повреждения механического барьера называют «**входными воротами**».

Если, по известным причинам, этот первый защитный барьер оказывается несостоятельным, то организм включает защитные механизмы, которые уже относят к *патологии*.

На повреждение защитных барьеров механическим путём или с помощью факторов вирулентности микроорганизмов организм хозяина отвечает такой приспособительной реакцией, как **воспаление** (местный адаптационный синдром) (схема).

Защитная функция воспаления общеизвестна. Исход воспаления может быть различным: либо полное уничтожение возбудителя с репарацией повреждения и приобретением иммунитета; либо образование гранулёмы при невозможности полной элиминации возбудителя с развитием «нестерильного» иммунитета; либо неэффективность воспалительной реакции и проникновение инфекции во внутреннюю среду организма. Тогда очаг воспаления, предшествующий сепсису, становится *септическим очагом*.

В случаях неэффективности воспаления организм формирует **третий защитный** барьер на пути инфекционного начала. Он включает иммунные реакции гиперчувствительности немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов.

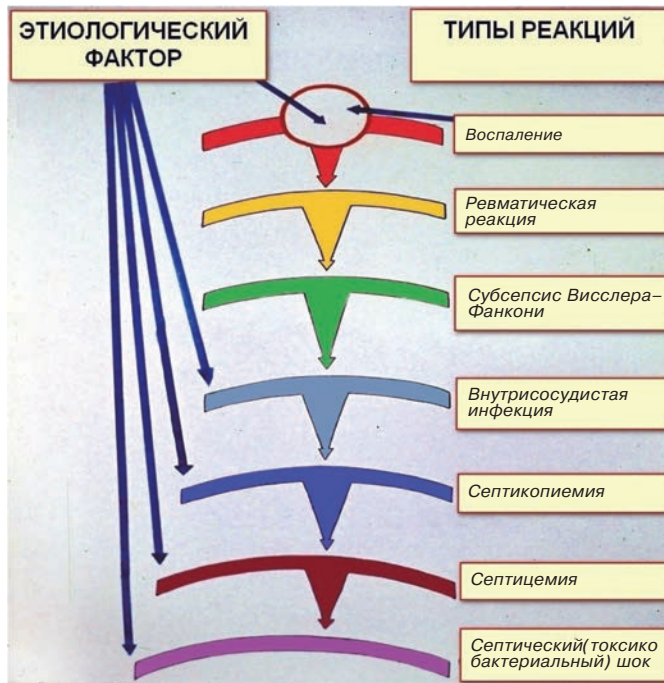
Эти реакции помогают уничтожить инфекционное начало даже в тех случаях, когда оно находится внутри клеток (например, макрофагов) или обладает свойством антигенной мимикрии.

Однако результат защиты этим способом достигается *повреждением*, а иногда и гибелью собственных клеток и тканей организма. Примером могут служить некрозы в туберкуломах, гуммах, брюшнотифозных гранулёмах, феномен Артюса и др., вызываемый иммунными факторами.

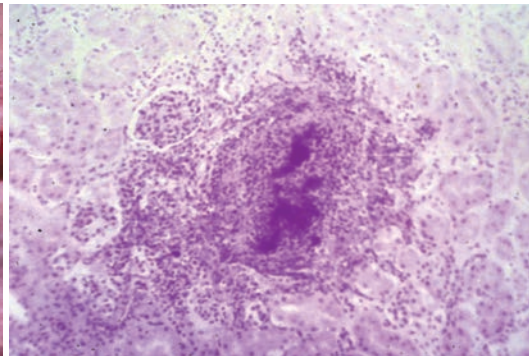
Особо следует выделить **ревматическую** реакцию (Н. Д. Стражеско), которую провоцируют наиболее распространенные (банальные) возбудители (стрептококки, стафилококки и др.) и которая является *неспецифической* и нередко *предшествует* сепсису (см. схему).

Успешное уничтожение микроорганизмов, периодически поступающих из очага воспаления, и поддержание стерильности внутренней среды сопровождаются при этом повреждением *собственных* тканей иммунными факторами вслед-

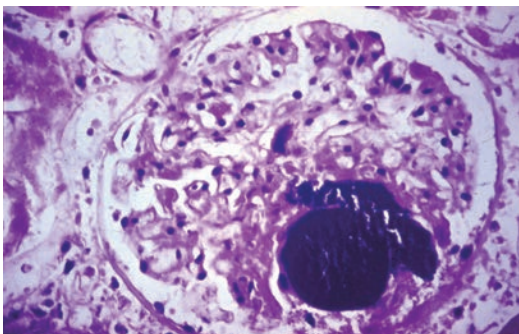
**Схема последовательно включающихся защитных ответных реакций (барьеров) организма на пути проникновения микроорганизмов во внутреннюю среду**



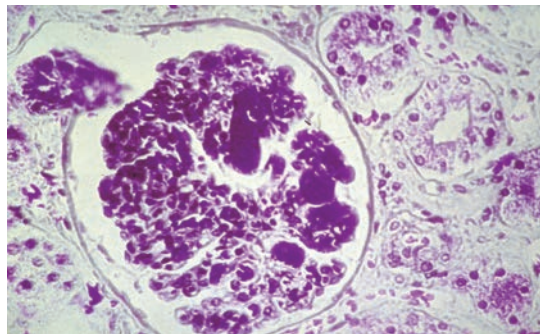
**Рис. 1.** Затяжной полипозно-язвенный септический эндокардит аортального клапана, вызванный зеленым стрептококком



**Рис. 2.** Гнойный гломерулит (апостематозный нефрит) при септикопиемии. В центре абсцесса видна колония микробов



**Рис. 3.** Стрептококковый эмбол в сосудах почечного клубочка. Отсутствие воспалительной реакции организмов при септицемии



**Рис. 4.** ДВС-синдром. Фибринные тромбы в капиллярах почечного клубочка

ствие антигенной мимикрии (перекрёстные реакции из-за сходства строения отдельных белков микроорганизма и белков тканей хозяина) и других иммунных механизмов.

Тем не менее эффективная *ревматическая* реакция обеспечивает защиту стерильности внутренней среды организма и её можно считать *третьим барьером*.

В случаях истощения защитной функции этого барьера, например вследствие повторяющихся ревматических *атак*, во внутреннюю среду организма начинает поступать инфекция, в основном в кровеносное русло, и тогда ревматическая реакция сменяется *менее совершенным* способом защиты, т. е. *сепсисом*. Уровень (степень) эффективности такой «патологической» защиты внутренней среды определяют *временем*, т. е. продолжительностью эффекта *защиты*.

Воспаление в подавляющем большинстве случаев заканчивается выздоровлением в течение относительно короткого промежутка времени.

Ревматическая реакция обеспечивает стерильность организма в течение нескольких лет, а иногда и десятка лет и не всегда заканчивается сепсисом.

Ревматическая реакция для детей с их незрелой иммунной системой, как известно, *не характерна*. Дети в такой ситуации отвечают менее совершенной реакцией, известной под названием *субсепсиса Висслера – Фанкони* [1]. Клинически он проявляется чертами, сходными с ревматической реакцией, но отличается практически постоянным или периодическим поступлением возбудителя в кровь.

Истощение или недостаточность *ревматической* реакции побуждает организм использовать менее эффективные (более кратковременные) защитные реакции под названием *сепсис*.

Наиболее «благоприятным» (продолжающимся месяцы, а иногда и несколько лет) видом сепсиса является *внутрисосудистая инфекция*.

Примерами её могут служить *затяжной септический эндокардит* [10], возникающий практически всегда на фоне длительно протекающей ревматической реакции; *пупочный сепсис* – на фоне замедленной облитерации пупочной вены; *флебит и артериит* – как осложнения медицинских манипуляций и др. (рис. 1).

Несмотря на постоянный очаг инфекции в самом сосудистом русле и периодическое, или постоянное, распространение микроорганизмов кровотоком, организму удается с помощью иммунных факторов довольно длительное время – несколько недель, месяцев, иногда до года – сдерживать появление очагов отсева (гнояников) и не допускать перехода *внутрисосудистой инфекции в септикопиемию*.

*Истощение* вышеперечисленных приспособительных (защитных) реакций приводит к массивному распространению микроорганизмов гематогенным путём с появлением бактериальных эмболов в капиллярах различных органов. Однако и в этой тяжёлой ситуации организм способен, иногда довольно *длительное время* (несколько недель или месяцев), защитить себя, локализуя и нейтрализуя микроорганизмы с помощью формирования многочисленных очагов воспаления (*абсцессов*) вокруг микробных эмболов (рис. 2) в различных органах и тканях. Таким образом возникает вариант сепсиса под названием *септикопиемия*, или сепсис с гнойными метастазами («гноекровие»).

*Одновременное* и нередко осуществляющееся *неестественным* путём поступление *массивных* доз микроорганизмов во внутреннюю среду хозяина включает, как правило, приспособительную реакцию, именуемую *септициемией* («гнилокровие»).

Данная реакция защищает организм обычно на короткое время – не более одной недели; как правило, это *острый сепсис*. Основную роль в сопротивлении организма микробной инвазии в этом случае играют макрофаги – ретикуло-



эндотелиальная система. В крови при этом циркулирует масса микроорганизмов, которых выявляют на гистологических препаратах в просвете капилляров или в виде микробных эмболов (рис. 3).

Воспалительная реакция при такой массивной микробной инвазии не успевает развиться. Септицемия при естественном течении переходит в **септический шок**. При успешном лечении, *наоборот*, возможен переход в **септикопиемию**.

Патологоанатомическая диагностика всех разновидностей сепсиса сложна и требует определённого опыта. Если септикопиемию диагностируют по множеству гнойничков (апостем) в различных органах и тканях, то септицемия, кроме тяжёлой паренхиматозной дистрофии, отличается характерной «септической» **селезёнкой**. Последняя в 1,5–2 раза увеличена в размере, на разрезе малиново-красная, пульпа её зернистая из-за гиперплазированных телец Мальпигия и даёт обильный соскоб.

Наконец, последней разновидностью сепсиса является *молниеносный* сепсис, или **септический шок**. Он возникает обычно при **прямом** поступлении в кровеносное русло *очень большого* количества микроорганизмов либо *неестественным* путём (переливание инфицированных лекарственных средств, нестерильная гемотрансфузия и др.), либо при внедрении *особо вирулентных* микробов (обладающих антигенной *мимикрией* – возбудитель чумы, менингококк, или защитной *капсулой* – бацила сибирской язвы и др.) через аэрогематический и другие барьеры.

Приспособительное (*защитное*) значение **септического шока** проявляется в том, что организм с «целью» блокировки (остановки) распространения микроорганизмов гематогенным путём запускает реакцию диссеминированного (рассеянного) внутрикапиллярного свёртывания крови – ДВС-, или РВС-синдром (рис. 4).

ДВС-синдром является главным событием при любом шоке, в том числе и септическом. Шок, начинающийся с ДВС-синдрома, называется **первичным шоком**.

ДВС-синдром «сдерживает» распространение микроорганизмов не более чем на *несколько часов*. Он сопровождается глубокими дистрофическими изменениями паренхиматозных органов – некрозом коркового слоя почек, токсической дистрофией печени, некрозом надпочечников, дистресс-синдромом лёгких и др., а также развитием **коагулопатии потребления**.

Через несколько часов ДВС-синдром закономерно сменяет **фибринолиз**. Тромбы в капиллярах расплавляются и уже нет препятствий быстрому и беспрепятственному распространению микроорганизмов в организме хозяина. Развивается **коагулопатия разрушения**, сопровождающаяся нарастающим **геморрагическим** диатезом. На коже, слизистых оболочках и во внутренних органах возникают петехиальные и массивные кровоизлияния, например в мозговые оболочки при *сиперязвенном* сепсисе – «шапке кардинала».

Таким образом, септический шок является **последним барьером** на пути заселения микроорганизмами внутренней среды организма.

Важное значение имеет знание **условий**, способствующих развитию септической реакции [5].

Микроорганизмам сравнительно редко удается пройти через все «линии обороны» **последовательно** (см. схему), начиная с воспаления на наружных барьерах и заканчивая септическим шоком. Обычно этому способствует неправильное лечение воспалительного очага (нерациональное хирургическое вмешательство, «раздавливание» очага воспаления и др.).

Как видно на схеме, в большинстве случаев защитная **септическая** реакция развивается тогда, когда массивная микробная инвазия происходит **неестественным** путём, минуя защитные барьеры, созданные эволюцией. Например, при па-

рентеральном введении инфицированных лекарств, нерациональных манипуляциях в очаге воспаления, длительном применении сосудистых катетеров, при острой задержке инфицированной мочи и др.

Другие факторы, способствующие развитию сепсиса, это либо выраженная **недостаточность** иммунной системы из-за её недоразвития (у детей), или угнетение её функции вирусной инфекцией, ионизирующим излучением, химическими веществами, опухолевой трансформацией и др., либо особая **вирулентность** микроорганизмов (чума, сибирская язва, сальмонеллы, менингококк и др.), которые легко проникают через внешние барьеры организма по тем или иным причинам (см. выше).

В зависимости от **дозы микробной инвазии** септическая реакция может *изначально* (первично) проявляться в *любом* варианте (см. схему), т. е. на любом «уровне защиты».

В свою очередь, в зависимости от *эффективности* лечения септическая реакция может либо «опускаться» на более низкий уровень, заканчивая *шоком*, либо, наоборот, переходить в *септикопиемию* с надеждой на выздоровление.

Существует множество *клинических* принципов классификации сепсиса: по виду микроорганизмов, по локализации входных ворот и септического очага, по продолжительности болезни, по тяжести процесса, по стадиям заболевания, по названию медицинских профессий и др.

**Таким образом, с нашей точки зрения, сепсис является общепатологическим процессом (инфекцией в «снятом» виде), неспецифической приспособительной (защитной) реакцией организма на массивную микробную инвазию.**

Описанные защитные механизмы могут стать основой для патогенетической терапии септического процесса.

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Давыдовский И. В. Избранные лекции по патологии. – М.: Медицина, 1975. – 72 с.
2. Прокопчук В. С. Основы общей теории патологии. Часть 1 // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2017. – № 1–2. – С. 3–8.
3. Прокопчук В. С., Люкбэк А. В. Основы общей теории патологии. Часть 2. Патогенез хронических заболеваний // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2018. – № 1–2. – С. 3–10.
4. Салугина С. О., Кузьмина Н. Н., Мовсисян Г. Р., Родионовская С. Р. Современный взгляд на субсепсис Висслера – Фанкони у детей // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 81–87.
5. Andersson O., Strålin K. Värdering av risk för svår infektion/sepsis hos vuxna i öppenvården // Läkartidningen. – 2018. – Vol. 115, N 46. – P. 1876–1878.
6. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
7. Brink M., Cronqvist J., Fagerberg A. et al. Nu gäller Sepsis-3 för definitioner och diagnostiska kriterier // Läkartidningen. – 2018. – Vol. 115. – P. 660–664.
8. Kaukonen K. M., Bailey M., Pilcher D. et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1629–1638.
9. Kraut J. A., Madias N. E. Lactic acidosis // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 2309–2319.
10. Razmi R., Magnusson P. Infektiös endokardit // Läkartidningen. – 2019. – Vol. 116, N 6. – P. 258–262.
11. Seymour C. W., Liu V. X., Iwashyna T. J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis; for the Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis – 3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 762–774.

12. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. M. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis – 3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
13. Shankar-Hari M., Phillips G. S., Levy M. L. et. al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; for the Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis – 3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P.775–787.

## ОСНОВИ ЗАГАЛЬНОЇ ТЕОРІЇ ПАТОЛОГІЇ

(Частина 3. Сепсис як пристосувальна захисна реакція організму)

В. С. Прокопчук (Чернівці), А. В. Люкбек (Ескільстуна, Швеція)

Проблема сутності септичного процесу залишається невирішеною. Сепсис розглядають як неадекватну, недостатню або спотворену реакцію організму на мікробну інвазію внутрішнього середовища. Автори аналізують проблему сепсису з протилежної (парадоксальної) позиції, виходячи з відомого постулату про те, що будь-який патологічний процес (хвороба) є пристосуванням, тобто захисним механізмом. Наведено характеристику відомих («фізіологічних» і «патологічних») захисних антимікробних бар'єрів і визначено місце різних варіантів сепсису в системі пристосувальних реакцій організму. Описано сутність і механізми пристосування при різних видах сепсису: субсепсисі Вісслера – Фанконі, внутрішньосудинній інфекції, септикопемії, септицемії і септичному шоці, які можуть бути основою для патогенетичної терапії. Автори вважають, що ступінь ефективності «патологічного» захисту внутрішнього середовища визначається тривалістю захисного ефекту. Підкреслена важлива роль для запуску септичної реакції надходження масивних доз мікроорганізмів у внутрішнє середовище господаря неприродним шляхом, минаючи захисні бар'єри, створені еволюцією. Таким чином, з точки зору авторів, сепсис є загальнопатологічним процесом (інфекцією в «знятому» вигляді), неспецифічною пристосувальною (захисною) реакцією організму на масивну мікробну інвазію.

**Ключові слова:** сепсис; пристосування; запалення; шок.

## BASIS OF THE GENERAL THEORY OF PATHOLOGY

(Part 3. Sepsis as an adaptive protective response of organism)

V. S. Prokopchuk<sup>1</sup>(Prokopchuk) (Chernovtsy, Ukraine), A. V. Lyckbäck<sup>2</sup> (Eskilstuna, Sweden)

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Ukraine; <sup>2</sup>Mälaren hospital, Eskilstuna, Sweden

A problem of the essence of sepsis remains unresolved. Sepsis is seen as inadequate, insufficient, or perverted body's response to microbial invasion. The authors analyze the problem of sepsis from the opposite (paradoxical) position based on the well-known postulate that any pathological process (disease) is an adaptation i. e. a protective mechanism. The authors describe known antimicrobial protective barriers ("physiological" and "pathological") and determine a role of different variants of sepsis in protective reactions of human body. The article describes the nature and mechanisms of adaptation under the different variants of sepsis: Wissler – Fanconi's subsepsis, intravascular infection, septicopyemia, septicemia and septic shock. These mechanisms might form the basis of pathogenetic therapy. The authors believe that a degree of effectiveness of "pathological" protection of the internal environment is determined by time, i. e. by a duration of a protective effect. In the launch of a septic reaction an important role belongs to a massive invasion of microorganisms into the internal environment of a host by unnatural way – bypassing protective barriers created by evolution. Thus, from the authors' point of view, sepsis is a general pathological process ("pure" infection). Sepsis is a non-specific adaptive (defensive) reaction of human body to a massive microbial invasion.

**Key words:** sepsis; adaptation; inflammation; shock.

*Т. В. БОГДАН, І. О. ДОБРОВОЛЬСЬКА, Я. М. ЛАВОР, І. Л. МОРГУН,  
Ю. В. ЧЕРЕДНІЧЕНКО, А. Ю. ЯКОВЕНКО*

## **РОЛЬ СІРКОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ У ПАТОГЕНЕЗІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

Кафедра внутрішньої медицини 4 (зав. – проф. В. Г. Лизогуб)  
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <taviza@gmail.com>

*У статті наведено дані літератури про сучасні погляди на роль сірковмісних амінокислот у розвитку атеросклерозу, зокрема висвітлено вплив цистеїну, цистину, таурину, метіоніну, гомоцистеїну.*

---

**Ключові слова:** атеросклероз; цистеїн; цистин; таурин; метіонін; гомоцистеїн.

---

**Актуальність теми.** Відомо, що у структурі смертності від серцево-судинної патології ішемічна хвороба серця (ІХС), мозковий інсульт і захворювання периферичних артерій становлять близько 90 % всіх випадків смерті. В основі патогенезу смерті від цих хвороб лежать ускладнення атеросклерозу (АС) мозкових, вінцевих і периферичних артерій. Зниження смертності і збереження працездатності можна досягти шляхом запобігання прогресуванню АС та детального вивчення його етіології і патогенезу. Вчені вважають, що вирішення даної проблеми буде сприяти подовженню середньої тривалості життя людини на 7,5 року.

Нині АС посідає перше місце серед серцево-судинних захворювань (ССЗ). За визначенням експертів ВООЗ, АС – різне поєднання змін інтими артерій, що проявляються у вигляді вогнищового відкладання ліпідів, складних сполук вуглеводів, елементів крові та циркулюючих продуктів, утворення сполучної тканини і відкладання кальцію.

Клінічні і біохімічні зміни, що виявляють частіше серед осіб, у яких розвивається АС, ніж у популяції в цілому, отримали назву факторів ризику АС. Значення концепції факторів ризику розвитку АС дуже важливе для практичної кардіології. Основні фактори ризику розподіляють на дві категорії: I – на які не можна вплинути: вік, стать, спадкова схильність; II – на які можна вплинути: гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), куріння [1, 2].

До факторів, що можуть мати значення в розвитку АС, належать також порушення обміну сірковмісних амінокислот (САК) та їх похідних.

**Мета дослідження** – оцінити вплив сірковмісних амінокислот та їх похідних на патогенез АС.

Значення амінокислот (АК) визначається їх унікальною роллю в побудові і проміжному синтезі основних структурних компонентів клітин (білки, нуклеїнові кислоти, низькомолекулярний азот і сірковмісні сполуки) та реалізації через ці компоненти більшості функцій, що забезпечують співвідношення живих систем з навколишнім середовищем.

Найважливіші реакції, за допомогою яких реалізується власний метаболізм АК (трансамінування, декарбоксілювання, окислювальне дезамінування) описані в численних оглядах і монографіях. Однак відомості іноді суперечливі і тому постійно прогресуючі методології найчастіше потребують уточнення.

При АС за рахунок порушень у ліпідному, вуглеводному і білковому обміні змінюється активність реакцій біосинтезу та утилізації АК, порушуються процеси енергоутворення і проміжного обміну. Останнє помітно означається і на інших рівнях: змінюються функції біологічних мембран, процеси міжклітинного перенесення

і транспорту АК та ряду найважливіших біологічних молекул, що створює нестандартні функціональні ситуації, а це впливає на процеси формування фонду АК та їх похідних. САК визнані одними з найпотужніших модуляторів ліпідного обміну серед АК. Встановлено, що САК більше впливають на ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) та менше на ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПНЩ).

Цистеїн, цистин та метіонін входять до складу багатьох білків організму людини, в тому числі ферментів і гормонів. Зокрема, цистеїн входить до структури тіолових ферментів. Від високої реактивності тіолових ферментів (SH<sup>-</sup>) груп і взаємоперетворення цистеїну в цистин залежить функція ферментів та інших сполук. Обмін цистеїну може відбуватися кількома шляхами. З нього утворюється піровиноградна кислота, яку використовують для біосинтезу глікогену або вона зазнає окисного декарбоксилювання з перетворенням на коензимА, що, в свою чергу, окислюється в циклі трикарбонових кислот до H<sub>2</sub>O та CO<sub>2</sub> або спрямовується на біосинтез вільних жирних (ЖК) кислот, стероїдних гормонів. Таким чином, обмін цистеїну є одним з ланцюгів взаємозв'язку обміну білків з обміном вуглеводів та ліпідів.

З цистеїну утворюється таурин, який входить до складу ЖК (таурохолева, тауродезоксихолева) і також відіграє важливу роль в обміні та функціях серця й нервової системи. Антиатерогенні властивості таурину можуть бути обумовлені тим, що синтез таурохолатів сприяє абсорбції ліпідів, ліполізу, всмоктуванню ЖК в кишечнику. Разом з тим кон'югація таурину з ЖК впливає на елімінацію холестерину (ХС) з організму, тим самим контролюючи холестерогенез. Слід вказати на проведені спеціальні дослідження на щурах, які включали їх утримання на високожировій дієті з добавкою таурину, що пригнічував підвищення ХС в печінці, знижував його кишкову абсорбцію. Крім того, в дозі 250 і 500 мг/кг маси тіла таурин активував транспорт ХС з крові і його метаболізм до ЖК. Було встановлено, що включення 300–500 мг таурину до дієти знижує концентрацію ЖК і ХС жовчі мавп і підсилює синтез таурохолатів у поросят [21, 22]. З урахуванням висновків вчених, тоттаурин також може затримувати калій в клітинах серця. Отже, таурин знижує підвищений рівень ХС в крові при АТ, підсилюючи в печінці синтез ЖК з нього. Численні фізіологічні та фармакологічні ефекти таурину можна пояснити зміною концентрації цитоплазматичного і мембранозв'язаного Ca<sup>2+</sup> – одного з патогенетичних факторів АТ. На цій підставі робиться припущення про функції таурину як універсального модулятора рівня цитоплазматичного Ca<sup>2+</sup> і своєрідного природного внутрішньоклітинного «антагоніста кальцію». Дані про біохімію, фізіологію і фармакологію таурину вже нині дозволяють розглядати його як ефективний засіб метаболічної корекції і замісної терапії широкого спектра патологічних станів, в тому числі й АТ [12–14]. Таурин застосовують з лікувальною метою при захворюваннях серця, печінки, АТ, алкогольної інтоксикації.

Також з цистеїну утворюється меркаптоетилаза (входить до тіолової групи) – складова частина коферменту (коензим А), який відіграє важливу роль в обміні білків, жирів, вуглеводів.

Слід відмітити визначну роль метіоніну – незамінної АК, що бере участь у внутрішньоклітинному метаболізмі і є донором метильної (–CH<sub>3</sub>) групи в численних реакціях метилювання. Метіонін синтезується в організмі з АК гомоцистеїну (ГЦ): донором метильної групи в цій реакції є N<sup>5</sup>-метилтетрагідрофолат. Фермент, що каталізує цю реакцію, – гомоцистеїнметилтрансфераза; коензимом в цій реакції (проміжний переносник метильної групи) є коферментна форма вітаміну B<sub>12</sub> – метилкобаламіну.

Біохімічно активною формою метіоніну, тобто безпосереднім донором СН<sup>3-</sup> групи в реакціях трансметилювання, є S-аденозилметіонін, який синтезується в організмі людини з метіоніну при дії ферменту метіонінаденозилтрансферази за участі АТФ. Перенесення метильної групи метіоніну на різні субстрати обумовлює утворення багатьох біологічно активних сполук. Метіонін є джерелом метильних груп креатинфосфату – важливої макроергічної сполуки м'язів, гормону мозкової речовини наднирників – адреналіну, кінцевого продукту обміну нікотинової кислоти – N-метилнікотинаміду, гормону епіфіза – мелатоніну і ряду інших сполук.

Метіонін є також донором метильних груп для азотистих основ деяких нуклеотидів, зокрема тиміну. Віддавши метильну групу, метіонін перетворюється на ГЦ, а останній може бути донором сірки для синтезу цистеїну і цистину [15, 16]. При порушенні обмінних процесів в організмі людини можна спостерігати гомоцистеїнемію, тобто накопичення в організмі АК ГЦ – проміжного продукту метіоніну та цистеїну. Встановлено, що ГЦ, діючи на ендотелій кровоносних судин, викликає його ушкодження, внаслідок чого різко підсилюється надходження в інтиму артерій холестеролу, ліпопротеїнів та інших компонентів крові [3, 25].

Важливе значення мала вперше запропонована у 60-х роках видатним американським патологом McCully гіпотеза, що підвищення рівня ГЦ в плазмі крові може провокувати розвиток АТ. Цього року McCully описав значні атеротромботичні зміни у двох дітей, хворих на гомоцистинурію. У однієї дитини у віці декількох тижнів гомоцистинурія була зумовлена нестачею ферменту метилтетрагідрофолієвої метилтрансферази [5]. У іншій дитини у віці декількох років гомоцистинурія була зумовлена ферментною недостатністю  $\beta$ -цистатіонінової синтази. Відомо, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) і гомоцистинурія є результатом мутації генів, кодуючи в реакції реметиляції метіонінсинтазу (MS) і метилтетрагідрофолієву редуктазу (MTHFR). В американській популяції мутація C 677 T гена, кодуючого MTHFR, серед гомозигот становить від 5 до 12 % здорової популяції. Серед пацієнтів із судинною патологією збільшується до 17 %.

Фактори навколишнього середовища впливають на збільшення рівня ГЦ в плазмі крові при незбалансованому харчуванні, вживанні великої кількості білкової їжі при недостатньому вмісті вітамінів  $B_6$ ,  $B_{12}$  та фолієвої кислоти у добовому раціоні.

Ретроспективні дослідження, проведені на різних етнічних популяціях, довели зв'язок між високим рівнем ГЦ у крові та збільшенням рівня захворювань, зумовлених атеросклеротичними змінами (стенокардія, периферичний ендартеріїт, транзиторна ішемічна атака – ТІА, інсульт).

Механізм атерогенної дії ГЦ до кінця не з'ясований. Вважають, що ГЦ має цитотоксичну дію. В основі цитотоксичності лежать: пошкодження ендотелію, збільшення проникності судинної стінки [11, 17]. Так, ГЦ може утворювати з метіоніну тіолактон, який модифікує ЛПНЩ шляхом приєднання їх до вільних лізинових груп аполіпопротеїну В. Це збільшує агрегацію ЛПНЩ, їхнє поглинання моноцитами (макрофагами) і спричинює утворення пінистих клітин. Утворення тіолактону також викликає накопичення у клітинах реактивних вільних (кисневих) радикалів і втрату реактивних електрофільних місць оксидативної фосфорилляції, що активує білки та ненасичені ЖК. Крім того, ГЦ зменшує активність неклітинної перекисної дисмутази [6–8].

Збільшення рівня ГЦ порушує функцію ендотелію, тим самим сприяючи проліферації м'язового шару судинної стінки. Відомо, що гомоцистеїнемія активізує тромбоутворення. Також доведена дія ГЦ на процес розширення судин внаслідок впливу на оксид азоту – NO. У фізіологічних умовах NO синтезується ендотелієм судин головного мозку, нейтралізує ГЦ, перетворюючи його в S-нітрогомоцистеїн, який, в свою чергу, не є оксидантом і має антиагрегантні властивості та вазодилататорну дію. В умовах ГГЦ порушується процес синтезу NO в ендотеліальних клітинах, як наслідок, зменшується кількість S-нітрогомоцистеїну, збільшується процес оксидативної агрегації тромбоцитів і порушується вазодилатація [17, 18, 20]. Узагальнення механізму пошкодження судинної стінки при ГГЦ таке:

- утворення реактивних субстанцій кисню;
- перекисного окислення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ЛПДНЩ;
- прискорення катаболізму оксиду азоту й порушення ендотеліозалежної вазодилатації;
- стимуляція експресії прозапальних медіаторів ендотеліоцитів;
- активізація факторів XII та V;
- блокада активізації протеїну C;
- гальмування експресії тромбомодуліну;
- індукування утворення комплексу ліпопротеїнів – фібрин [14].

Дослідження, проведені за останні п'ять років, показали, що в умовах ГГЦ збільшується вірогідність виникнення інсульту, зумовленого змінами великих та малих судин [9, 10]. Значна кількість досліджень підтверджує, що збільшення рівня ГЦ в крові спричинює мікроангіопатологічні зміни.

Таким чином, дослідження, пов'язані з цитотоксичною дією ГЦ, його роллю в процесі порушення зсідання крові, а також з активізацією процесів старіння, дозволяють вважати ГГЦ незалежним фактором прискорення процесу атерогенезу. Експерти Комітету з питань харчування Американської кардіологічної спільноти наприкінці 1999 р. запропонували конкретні заходи профілактики АС, зумовлені ГГ [19, 21].

**Висновки.** Сучасні дослідження стали основою доказової бази щодо важливої ролі сірковмісних амінокислот та їх похідних у розвитку АС. І хоча ці дані суперечливі та досконало не вивчені, важливим є встановлення впливу цих сполук на патогенез даного захворювання. Враховуючи це, вважаємо, що взаємозв'язок між надходженням сірковмісних сполук з їжею, вміст їх в організмі людини та розвитком АС вимагає додаткових експериментальних доказів з метою нового розуміння їх ролі в патогенезі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

#### Список літератури

1. *Атаман О. В.* Патолофізіологія: Підручник [електронне видання]: в 2 т. Патолофізіологія органів і систем. – Вінниця: Нова книга, 2015. – Т. 2. – С. 155.
2. *Барбараши О. Л., Зыков М. В., Каушталал В. В.* и др. Распространённость и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 66–71.
3. *Терещенко В. П.* Атеросклероз та артеріосклероз. Ішемічна хвороба серця: Розділ 22 // Патоморфологія: Нац. підручник / За ред. В. Д. Марковського і В. О. Туманського. – К.: ВСВ «Медицина», 2015. – С. 333–341.
4. *Целуйко В. Й., Яковлева Л. М.* Клінічна характеристика і порівняльна оцінка атеросклеротичного ураження різних судинних басейнів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму T, C промотора гена ендотеліальної NO-синтази // Серце і судини. – 2013. – № 14. – С. 97–100.
5. *Arnadottir M., Hultberg B.* Homocysteine in renal disease // Homocysteine in health and disease. – Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001. – P. 321–330.
6. *Clarke R., Bennett D.A., Parish S.* et al. Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias // PLoS Med. – 2012. – Vol. 123. – P. 76–82.
7. *Chambless L. E., Shahar E., Sharrett A. R.* et al. Association of transient ischemic attack/stroke symptom assessed by standard tized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid artery wall thickness. The ARIC Study, 1987–1989 // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 146. – P. 57–66.
8. *Cremer P., Nagel D., Labrot B.* et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison of fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS) // Eur. J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 24. – P. 44–53.
9. *Desmarais R. L., Sarembock I. J., Ayers C. R.* et al. Elevated serum lipoproteins a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty // Circulation. – 1995. – Vol. 91, N 5. – P. 15–19.
10. *Edelstein C., Pfaffinger D., Hinman J.* et al. Lysine-phosphatidylcholine adducts in Kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein (a) // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 34. – P. 34–37.
11. *Ermens A. A., Refsum H., Rupprecht J.* et al. Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine // Clin. Pharmacol. Ther. – 1991. – Vol. 49. – P. 385–393.
1. *Ataman O. V.* Patofiziologiya: Pidruchnik [elektronne vidannya]: v 2 t. Patofiziologiya organiv i sistem. – Vinnicya: Nova kniga, 2015. – T. 2. – S. 155.
2. *Barbarash O. L., Zykov M. V., Kashtalal V. V.* i dr. Rasprostranyonnost' i klinicheskaya znachimost' mul'tifokal'nogo ateroskleroza u pacientov s ishemicheskoy boleznyu serdca // Kardiologiya. – 2011. – № 8. – S. 66–71.
3. *Tereshchenko V. P.* Ateroskleroz ta arterioskleroz. Ishemichna hvoroba sercya: Rozdil 22 // Patomorfologiya: Nac. pidruchnik / Za red. V. D. Markovs'kogo i V. O. Tuman-s'kogo. – K.: VSV «Medicina», 2015. – S. 333–341.
4. *Celujko V. J., Yakovleva L. M.* Klinichna harakteristika i porivnyal'na ocinka aterosklerotichnogo urazhennya riznih sudinnih basejniv u hvorih na hronichnu ishemichnu hvorobu sercya zalezjno vid polimorfizmu T, S promotora gena endotelial'noi NO-sintazi // Serce i sudini. – 2013. – № 14. – S. 97–100.

12. *Fleming R. M.* Angina and coronary ischemia are the results of coronary regional blood flow differences // *J. Am. Coll. Angiol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 127–142.
13. *Ganguly P., Alam S. F.* Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // *Nutrition J.* – 2015. – N 1. – P. 48.
14. *Geethanjali F. S., Luthra K., Lingenhel A.* et al. Analysis of the apo(a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp(a) concentration and coronary heart disease // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 169. – P. 121–130.
15. *Goswami B., Rajappa M., Mallika V.* et al. Inflammation and Dyslipidemia: a possible interplay between established risk factor in north Indian males with coronary artery disease // *Cardiovascular J. of South Africa.* – 2011. – N 2. – P. 107–112.
16. *Ghorbanihaghjo A., Javadzadeh A., Argani H.* et al. Lipoprotein(a), homocysteine, and retinal arteriosclerosis // *Mol. Vis.* – 2008. – N 14. – P. 192–197.
17. *Guvan A., Inanc F., Kilinc M., Ekerbicer H.* Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome // *Heart and Vessels.* – 2005. – N 6. – P. 290–295.
18. *Humphrey L. L., Fu R., Rogers K.* et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis // *Mayo. Clin. Proc.* – 2008. – Vol. 43. – P. 20–24.
19. *Lieb W., Vasan R. S.* Genetics of coronary artery disease // *Circulation.* – 2013. – N 10. – P. 1131–1134.
20. *Luc G., Bard J. M., Arveiler D.* et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 83. – P. 377–384.
21. *Mallika V., Goswami B., Medha R.* Atherosclerosis pathophysiology and role of novel risk factors: A clinicobiochemical Perspective // *Angiology.* – 2007. – N 12. – P. 513–522.
22. *Nardulli M., Durlach V., Pepe G., Anglés-Cano E.* Mechanism for the homocysteine-enhanced antifibrinolytic potential of lipoprotein (a) in human plasma // *Thromb. Haemost.* – 2005. – N 35. – P. 75–81.
23. *Rao H., Govindaraju V., Manjunath C. N.* Risk prediction – homocysteine in coronary heart disease // *IJCB.* – 2007. – N 18. – P. 18–21.
24. *Rubin J., Pearson T. A., Reed R. G., Berglund L.* A fluorescence-based, non-radioactive method for efficient detection of the pentanucleotide repeats (TTTA) in polymorphism in the apolipoprotein (a) gene // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 46. – P. 1758–1762.
25. *Task Force for the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)/ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with persistent ST-segment elevation // Eur. Heart.* – 2011. – Vol. 32. – P. 299–305.

#### РОЛЬ СЕРСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

*Т. В. Богдан, И. О. Добровольская, Я. М. Лавор, И. Л. Моргун,  
Ю. В. Чередниченко, А. Ю. Яковенко (Киев)*

В статье приведены данные литературы о современных взглядах на роль серосодержащих аминокислот (АК) в развитии атеросклероза (АС), в частности рассмотрены вопросы влияния цистеина, цистина, таурина, метионина, гомоцистеина. Освещена патогенетическая роль аминокислотного дисбаланса этих АК при АС и способы его целенаправленной коррекции в комплексной терапии АС.

**Ключевые слова:** атеросклероз; цистеин; цистин; таурин; метионин; гомоцистеин.

#### THE ROLE OF SULFUR-CONTAINING AMINOACIDS AND THEIR DERIVATIVES IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

*T. V. Bogdan, I. O. Dobrovol'skaya, Y. M. Lavor, I. L. Morgun,  
J. V. Cherednichenko, A. Y. Yakovenko (Kyiv, Ukraine)*

O. O. Bogomolets National Medical University

The article presents literature data about the current views on the role of sulfur-containing aminoacids (AA) in the development of atherosclerosis (AS). Specifically, the questions of the influence of cysteine, cystine, taurine, methionine, and homocysteine are taken into consideration. The pathogenetic role of aminoacid balance of the se AA in AS and the ways of its goal-oriented correction in the course of complex therapy of AS are enlightened.

**Key words:** atherosclerosis; cysteine; cystine; taurine; methionine; homocysteine.



N. V. KUZMINOVA<sup>1</sup>, A. V. IVANKOVA<sup>1</sup>, V. P. IVANOV<sup>2</sup>, S. E. LOZINSKY<sup>3</sup> (Vinnytsia, Ukraine)

## DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF CYSTATIN C AS AN EARLY MARKER OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine № 1, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine № 3, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University;

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University <kuzminova5517@gmail.com>

*Disorders of the kidneys often occur in cardiovascular diseases. They are connected with the heart by complex hemodynamic and neuroendocrine bonds. The structure, functions, and possibilities of using an endogenous indicator of the functional state of the kidney – cystatin C are discussed in the article. Available data allow the use of cystatin C as a predictor of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology and arterial hypertension, in particular. However, the widespread use of cystatin C in routine clinical practice requires further study and improvement.*

**Key words:** cystatin C; glomerular filtration rate; creatinine; cardiorenal syndrome; cardiovascular risk; cardiovascular disease; heart failure; stroke; ischemic heart disease; diabetes mellitus; arterial hypertension.

**Introduction.** There are complex hemodynamic and neuroendocrine bonds between the heart and the kidneys, which unite them into a single functional system. It provides support for adequate blood pressure (BP), the volume of circulating blood and electrolyte balance [6, 8, 9]. Therefore, it is not surprising that under the condition of acute or chronic dysfunction of one of these organs there is an acute or chronic dysfunction of another.

In order to evaluate the functional status of the kidneys, clinical definition of glomerular filtration rate (GFR) is most often used in clinical practice, but its reduction only occurs when the number of functioning nephrons decreases, therefore it cannot serve as an early marker of kidney damage, which became the prerequisite for the search for more sensitive diagnostic methods [39].

Cystatin C (Cys C) is being actively studied today as the early and most informative marker of renal dysfunction. Cys C is freely filtered through the glomerular membrane, due to its low molecular weight. Because of this, the level of this indicator is relatively stable in the system circulation. It has been shown that Cys C is a more sensitive indicator of GFR lowering than creatinine because it is not influenced by such factors as age, gender, muscle mass, nutritional characteristics, physical activity, race. At the same time, it serves as an effective marker for early detection of a renal failure, even at normal creatinine levels [1–3, 44]. It is these properties that allow us to consider Cys C as an indicator that reflects the function of the kidneys in different categories of patients. The special diagnostic value of Cys C is obtained in pediatrics, patients with diabetes mellitus, patients with acute kidney damage, and patients with cardiovascular (CV) diseases.

**Structure and functions of cystatin C.** Cystatin C (CysC) is an endogenous indicator of glomerular filtration rate, which has very interesting features. CysC is a basic peptide consisting of 122 amino acid residues with a molecular weight of about 13 kDa. It is an important extracellular inhibitor of cysteine proteases that belong to the second type of cysteine superfamily. Two other representatives of such inhibitors that were found in mammals were called cystatins A and B [5, 31, 35].

An active and mature form of CysC in humans is called Cys C-monomer and consists of one non-glycosylated polypeptide chain, the individual links of which are interconnected by disulfide bridges. Cys C-monomer is present in virtually all fluids in the body,

but its largest number is found in cerebrospinal fluid, milk, and sperm. Interestingly, the concentration of Cys C in the cerebrospinal fluid is about 5.5 times higher than in the serum. Also, the level of this peptide can be determined in urine and saliva [5].

CysC is produced by virtually all cells in the body containing the nucleus. The sustainability of Cys C products, as well as other similar inhibitors, protects the body from uncontrolled activation of proteolysis. Cys C products are considered to be practically independent of such factors as inflammation, age, sex, muscle mass, tumor growth and degree of hydration of the organism [10, 16].

It is believed that the elimination of Cys C by 99 % is done by the kidneys. Cys C is freely filtered in glomerular capillaries, and since its molecule is not exposed to either tubular reabsorption or secretion, it can be considered almost a perfect marker of GFR. The concentration of Cys C in serum should be inversely related to the size of the GFR since when it enters the tubular space during reabsorption, Cys C is almost completely metabolized in the proximal convulsive tubule [14, 18, 20].

**The notion of the cardiorenal syndrome, the role of cystatin C in the prediction of cardiovascular death.** The close relationship between the CV system and the kidneys is well-known. The relationship between dysfunction of the kidneys and the CV system is multifaceted and is based on the type of feedback. In this context, the kidney can act as a target organ and take an active part in the formation of systemic metabolic and vascular pathological processes. Violation of the functioning of any link leads to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic hyperactivation, the development of endothelial dysfunction and chronic systemic inflammation. Thus, the complex pathogenetic circle closes, resulting in the progression of cardiac and kidney dysfunction, myocardial and vascular remodeling, and the increase in morbidity and mortality. This pathophysiological state in modern medicine was called the cardiomorphic continuum [7, 27].

Since the cardiorenal syndrome is ambiguous, in 2010 a group of researchers from the Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) published a conciliation document, “Cardiorenal Syndromes”, highlighting 5 main types according to the nature and primary severity of heart or kidney damage [4, 9, 44]:

- type 1 (acute cardiorenal) – acute deterioration of the heart function causes the development of acute renal failure;
- type 2 (chronic cardiorenal) – chronic pathology of the CV system causes the development and progression of chronic renal failure;
- type 3 (acute renocardial) – acute renal dysfunction causes acute cardiovascular damage;
- type 4 (chronic renocardial) – chronic renal dysfunction (chronic kidney disease) leads to deterioration of the function of the heart, myocardial hypertrophy and/or increased risk of CV catastrophes;
- type 5 (secondary) – the deterioration of the kidney function and the CV system occurs in parallel and has the same cause of development.

In this context, the importance of GFR becomes important, which decrease should be considered as an independent risk factor for the development and progression of cardiovascular pathology and mortality [4].

In a series of large population studies, it has been shown that even initial renal impairment, when the serum creatinine level is within normal range or slightly elevated, is accompanied by a sharp increase in CV morbidity and mortality [36]. The results of a number of other studies have confirmed that the deterioration of the functional state of the kidneys in patients with hypertension was associated with a deterioration of the CV prediction [30, 45]. In a series of meta-analyses, which included hundreds of thousands of cases, a critical level of GFR was identified, at which the risk of cardiovascular and total mortality was about 75 ml/min / 1.73 m<sup>2</sup> [14].

Such data prompted researchers to detection and detailed study of earlier markers of renal dysfunction, one of which is Cys C. In many studies, a correlation was found

between the increase in serum Cys C and the values of GFR, calculated on its basis, and the incidence of cardiovascular events [14, 15, 18–22, 28, 43, 47, 48, 50].

An analysis of the results of the NHANES III study showed that Cys C was associated with overall mortality in men belonging to medium-high coronary risk groups and cardiovascular mortality in women with low-risk [51].

MESA and CHS studies involving around 12,000 people showed that the evaluation of GFR only on the basis of Cys C proved to be a more reliable predictor of cardiovascular mortality than the determination of this parameter based on creatinine or the combined use of Cys C and serum creatinine [40].

The AtheroGene study, which involved approximately 1,900 people with ischemic heart disease and  $GFR \leq 60 \text{ ml/min} / 1.73 \text{ m}^2$ , showed that Cys C was a reliable predictor of cardiovascular death, regardless of classical or nonclassical coronary risk factors. In this case, serum creatinine did not depend on the effects of coronary heart disease [26].

In chronic kidney disease of 3 and 4 stages of non-diabetic etiology, Cys C also proved to be a predictor of cardiovascular lethality. Interestingly, its prognostic value was even slightly higher than the GFR, which was detected by the clearance of iothalamate [34].

**Cystatin C and arterial hypertension.** Higher levels of Cys C were associated with the presence of arterial hypertension in adults without clinical manifestations of chronic kidney disease, which was confirmed in a large American population study. However, this dependence was observed only in women [46]. In patients with hypertension, the serum Cys C level correlated with albuminuria, left ventricular myocardial mass index, intima of the general carotid artery and the mean systolic blood pressure (measured by daily monitoring) [49]. The abovementioned data allow us to consider Cys C as a sensitive marker for the severity of heart and kidney damage in essential hypertension.

In addition, in hypertensive patients with coronary heart disease, Cys C is associated with severity of coronary artery disease, homocysteine levels in plasma and traditional risk factors. It was also found that Cys C serves not only a marker of renal dysfunction but also a marker of chronic inflammation in patients with hypertension [17, 18, 37, 38].

According to the data of the daily monitoring, it was also found that the level of Cys C closely correlates with the values of systolic, diastolic and pulsed AP and the level of albuminuria. These data also indicated that even at the early stages of hypertension Cys C or GFR, calculated on its basis, were the best predictors of the appearance of microalbuminuria than creatinine clearance or GFR, calculated on its basis [22, 27, 33, 38].

Important is the fact that in patients with hypertension, the concentration of serum Cys C was directly related to the severity of myocardial hypertrophy. In this case, there was no reliable relationship between creatinine and GFR calculated on its basis and characteristics of myocardial remodeling. Also, in the case of primary hypertension, a clear association was found between Cys C with the index of renal vascular resistance [37, 41, 42].

The role of Cys C in predicting stroke development is controversial and requires further research. However, there is a large-scale meta-analysis, which includes more than 22,000 cases, in which the high level of Cys C is clearly a reliable and independent marker for stroke [29]. A large Chinese study, which included 3,348 patients with acute ischemic stroke, showed that a low GFR level combined with a low LDL level  $\geq 4.14 \text{ mmol/l}$ , was a predictor of adverse events throughout the year in this category of patients [53].

**Cystatin C in ischemic heart disease.** In patients with myocardial infarction in the acute phase, the concentration of Cys C in blood plasma was significantly higher than in patients with stable or unstable angina pectoris. In addition, with further follow-up for 6 months, the development of cardiovascular complications was associated with higher levels of Cys C in plasma [20].

Also, the prognostic significance of Cys C was evaluated in 726 patients with or suspected acute coronary syndrome without elevation of the ST segment. The develop-

ment of myocardial infarction or death was assessed after 40 days and 6 months. The high level of Cys C proved to be a reliable predictor of the lethal outcome, but not the development of myocardial infarction [25]. But there is another work involving 1,128 people with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment, but with an elevated level of troponin T, in which there is a clear link between the concentration of Cys C and the development of myocardial infarction over the next 3 years [50].

Taglieri N. and co-authors observed patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment throughout the year and found that high levels of Cys C correlated with a higher incidence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and unstable angina pectoris. In this case, GFR (calculated according to the MDRD formula) or creatinine was not an independent predictor of negative cardiovascular events in this category of patients [48]. In patients with acute coronary syndrome with an elevation of the segment of ST, an elevated Cys C level might suggest a greater likelihood of further hospitalizations for congestive heart failure. In this category of patients, Cys C was also a predictor of the development of left ventricular dysfunction within 6 months of post-myocardial infarction [15, 23].

Cys C was also a significant predictor of coronary events even in patients without cardiovascular diseases, which was confirmed in a large Swedish MDC study, which involved more than 5,000 people [32].

**Cystatin C as a predictor of heart failure development.** There are a number of studies in which there is a close relationship between the level of serum Cys C and the development of heart failure. For the first time, the scientists stated this based on the Cardiovascular Health Study. Cys C proved to be a more accurate indicator of the probability of occurrence of heart failure than creatinine, especially in those surveyed with normal kidney function. Therefore, Cys C can serve as an independent predictor of heart failure in people without chronic kidney disease, whereas the GFR calculated by the MDRD does not have such prognostic capabilities [47].

The results of the Physicians' Health Study have shown that elevated Cys C levels were associated with an increased risk of developing heart failure, but this relationship was clearly seen only in people with arterial hypertension [17].

Interestingly, increasing the concentration of Cys C with approximately equal reliability involves undesirable clinical consequences in patients with the presence or absence of microalbuminuria, suggesting the presence of other mechanisms, and not just an increase in the excretion of albumin in the urine.

**Cystatin C and diabetes mellitus.** Cys C is also gaining tremendous value in patients with diabetes, as it helps to detect renal dysfunction earlier than all available methods in clinical practice for evaluating this condition (even earlier than microalbuminuria) [11, 13, 24, 52]. An important feature of Cys C is that it is capable to react responsibly to fast transient changes in GFR, which are particularly characteristic of type 1 diabetes [12]. Also, this indicator allows to predict the appearance of arterial hypertension in patients with diabetes and, to some extent, to assess the progression of coronary atherosclerosis in these patients [30, 45].

**Conclusions.** Due to its unique properties (independence from anthropometric, gender, age factors and comorbid conditions), serum levels of CysC should be considered as:

- practically the ideal marker of GFR, which allows to predicted its decrease before creatinine;
- a significant predictor of damage to target organs (heart and kidneys) in patients with hypertension;
- an accurate and powerful indicator of prediction of cardiovascular events;
- the earliest biomarker of kidney damage, which allows administering timely a reno- and cardioprotective therapy in patients with CV pathology and diabetes mellitus.

**Prospects for further research.** It is expedient to have a more in-depth study of the properties of Cys C in various pathological conditions, which can help to identify early kidney damage and prevent the development of renal failure and other complications.

## References

1. Вельков В. В. Цистатин С: точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, ранний маркер преэклампсии // Лаборатория. – 2010. – № 10. – С. 18–22.
2. Визир В. А. Кардиоренальный синдром // Артериальная гипертензия. – 2011. – Вып. 16, № 2. – С. 100–109.
3. Вороненко Ю. В. Актуальні питання нефрології в практиці сімейного лікаря // Сімейна медицина. – 2015. – № 7. – С. 64–87.
4. Иванов В. П., Савицька Ю. В., Иванкова А. В. Кардиоренальный звязок, діагностичне та прогностичне значення натрійуретичних пептидів за систолічної хронічної серцевої недостатності // Кардиология от науки к практике. – 2016. – Вып. 23, № 4. – С. 69–80.
5. Каюков И. Г., Смирнов А. В., Эмануэль В. Л. Цистатин С в современной медицине // Нефрология. – 2012. – Вып. 16, № 1. – С. 22–39.
6. Коваленко В. Н., Гавриш А. С. Ишемическая кардиомиопатия: нейрогуморальные и иммуновоспалительные аспекты патогенеза // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 4. – С. 14–19.
7. Курята А. В., Черкасова А. В. Артериальная гипертензия при хронической болезни почек: Монография. – Дніпро: ДМА МОЗ України, 2015. – С. 3–10.
8. Сиволоп В. Д., Лаишкул Д. А. Маркери фіброзу міокарда та функція нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з фібриляцією передсердь // Укр. мед. часопис. – 2015. – Вып. 107, № 3. – С. 77–79.
9. Харченко Е. П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах // Терапевт. арх. – 2015. – № 1. – С. 85–91.
10. Bansal N., Zelnick L.R., Alonso A. et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 12, N 9. – P. 1386–1398. doi: 10.2215/CJN.01860217.
11. Borges R. L., Hirota A. H., Quinto B. M. et al. Is cystatin C a useful marker in the detection of diabetic kidney disease? // Nephron. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 114, N 2. – P. 127–134.
12. Cherney D. Z., Sochett E. B., Dekker M. G., Perkins B. A. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes // Diabet. Med. – 2010. – Vol. 27, N 12. – P. 1358–1365.
13. Chudleigh R. A., Ollerton R. L., Dunseath G. et al. Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52, N 7. – P. 1274–1278.
14. Dangle P. P., Ayyash O., Kang A. et al. Cystatin C-calculated glomerular filtration rate—a marker of early renal dysfunction in patients with neuropathic bladder // Urology. – 2017. – Vol. 100. – P. 213–217.
15. Derzhko R., Plaksej R., Przewlocka-Kosmala M., Kosmala W. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction—contribution of cystatin C assessment // Coron. Artery Dis. – 2009. – Vol. 20, N 7. – P. 453–461.
16. Dharnidharka V. R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40, N 2. – P. 221–226.
17. Djousse L., Kurth T., Gaziano J. M. Cystatin C and risk of heart failure in the physicians health study (phs) // Am. Heart. J. – 2008. – Vol. 155. – P. 82–86.
1. Vel'kov V. V. Cistatin S: tochnyj indikatorskosti klubochkovoij fil'tracii, rannij marker preehklampsii // Laboratoriya. – 2010. – № 10. – S. 18–22.
2. Vizir V. A. Kardiorenal'nyj sindrom // Arterial'naya gipertenziya. – 2011. – Vyp. 16, № 2. – S. 100–109.
3. Voronenko Yu. V. Aktual'ni pitannyanefrologii v praktici simejnogo likarya // Simejna medicina. – 2015. – № 7. – S. 64–87.
4. Ivanov V. P., Savic'ka Yu. V., Ivankova A. V. Kardiorenal'nij zv'yazok, diagnostichne ta prognostichne znachennya natrijuretichnih peptidiv za sistolichnoï hronichnoï sercevoï nedostatnosti // Kardiologiya ot nauki k praktike. – 2016. – Vip. 23, № 4. – S. 69–80.
5. Kayukov I. G., Smirnov A. V., Ehmanuehl' V. L. Cistatin S v sovremennoj medicine // Nefrologiya. – 2012. – Vip. 16, № 1. – S. 22–39.
6. Kovalenko V. N., Gavriush A. S. Ishemicheskaya kardiomiopatiya: nejrogumoral'nye i immunovospalitel'nye aspekty pato- i morfogeneza // Ukr. kardiolog. zhurn. – 2014. – № 4. – S. 14–19.
7. Kuryata A. V., Cherkasova A. V. Arterial'naya gipertenziya pri hronicheskoy bolezni pochek: Monografiya. – Dnepr: DMA MOZ Ukraïni, 2015. – S. 3–10.
8. Sivolap V. D., Lashkul D. A. Markeri fibrozu miokarda ta funkciya nirok u hvorih na hronichnu sercevu nedostatnist' ishemichnogo renezu z fibrilyaciyu peredserd' // Ukr. med. chasopis. – 2015. – Vip. 107, № 3. – S. 77–79.
9. Harchenko E. P. Serdechnaya nedostatochnost' pri kardiorenal'nyh sindromah // Terapevt. arh. – 2015. – № 1. – S. 85–91.

18. *Dzielniska Z., Januszewicz A., Wiecek A.* et al. Reduced kidney function estimated by cystatin C and clinical outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: association with homocysteine and other cardiovascular risk factors // *Kidney Blood Press Res.* – 2010. – Vol. 33, N 2. – P. 139–148.
19. *Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W.* et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38, N 1. – P. 1–8.
20. *Ge C., Ren F., Lu S., Ji F.* et al. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome // *Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32, N 11. – P. 644–648.
21. *Hoke M., Amighi J., Mlekusch W.* et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, N 4. – P. 674–679.
22. [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorPed](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed).
23. *Ichimoto E., Jo K., Kobayashi Y.* et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, N 9. – P. 1669–1673.
24. *Jeon Y. K., Kim M. R., Huh J. E.* et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes // *J. Korean. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, N 2. – P. 258–263.
25. *Jernberg T., Lindahl B., James S.* et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, N 16. – P. 2342–2348.
26. *Keller T., Messow C. M., Lubos E.* et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 314–320.
27. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
28. *Kilic T., Oner G., Ural E.* et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 207, N 2. – P. 552–558.
29. *Lee M., Saver J. L., Huang W. H.* et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2010. – Vol. 3, N 6. – P. 675–683.
30. *Maahs D. M., Snell-Bergeon J. K., Hokanson J. E.* et al. Relationship between cystatin C and coronary artery atherosclerosis progression differs by type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* – 2010. – Vol. 12, N 1. – P. 25–33.
31. *Mareš J., Stejskal D., Vavroušková J.* et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics // *Biomed. Papers.* – 2003. – Vol. 147, N 2. – P. 177–180.
32. *Melander O., Newton-Cheh C., Almgren P.* et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community // *JAMA.* – 2009. – Vol. 302, N 1. – P. 49–57.
33. *Mena C., Robles N. R., de Prado J. M.* et al. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring // *Eur. J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 21, N 3. – P. 185–190.
34. *Menon V., Shlipak M. G., Wang X.* et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147, N 1. – P. 19–27.
35. *Mussap M., Plebani M.* Biochemistry and clinical role of human cystatin C // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2004. – Vol. 41, N 5–6. – P. 467–550.
36. *Nitsch D., Dietrich D. F., von Eckardstein A.* et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, N 4. – P. 935–944.
37. *Okura T., Jotoku M., Irita J.* et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2010. – Vol. 14, N 6. – P. 584–588.
38. *Palatini P., Benetti E., Zanier A.* et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension // *Nephron. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 113, N 4. – P. 309–314.
39. *Pedrinelli R., Dell’Omo G., Penno G.* et al. Association of Microalbuminuria with Metabolic Syndrome among Aged Population // *Bio. Med. Research. International.* – 2016. – Vol. 6. – P. 226–233.
40. *Peralta C. A., Katz R., Sarnak M. J.* et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22, N 1. – P. 147–155.
41. *Pottel H., Delanaye P., Schaeffner E.* et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32, N 3. – P. 497–507.
42. *Prats M., Font R., Bardaji A.* et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension // *Blood Press.* – 2010. – Vol. 19, N 1. – P. 20–25.

43. Rifkin D. E., Katz R., Chonchol M. et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, N 5. – P. 1560–1567.
44. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 703–711.
45. Sahakyan K., Klein B. E., Lee K. E. et al. Serum cystatin C and the incidence of hypertension in type 1 diabetes mellitus // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 59–63.
46. Shankar A., Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – Vol. 16. – P. 378–384.
47. Sherief L. M., Youssef D. M., Sherbiny H. S. et al. Screening of renal dysfunction among Burkitt lymphoma survivors by novel markers // *Hematology.* – 2017. – Vol. 22, N 5. – P. 265–273.
48. Taglieri N., Fernandez-Berges D. J., Koenig W. et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209, N 1. – P. 300–305.
49. Watanabe S., Okura T., Liu J. et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension // *Hypertens Res.* – 2003. – Vol. 26, N 11. – P. 895–899.
50. Windhausen F., Hirsch A., Fischer J. et al. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55, N 6. – P. 1118–1125.
51. Wu C. K., Chang M. H., Lin J. W. et al. Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks // *Atherosclerosis.* – 2011. – P. 226–236.
52. Zhang P. P., Zhan J. F., Xie H. L. et al. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analyzed by multiple factors including tubular function // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38, N 2. – P. 473–483.
53. Zhu Z., Zhong C., Xu T. et al. Prognostic significance of serum cystatin C in acute ischemic stroke patients according to lipid component levels // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 274. – P. 146–151.

#### ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИСТАТИНУ С ЯК РАНЬОГО МАРКЕРА НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

*Н. В. Кузьміна, А. В. Іванкова, В. П. Іванов, С. Е. Лозинський (Вінниця)*

При серцево-судинних захворюваннях досить часто виникає порушення функції нирок, що має із серцем складними гемодинамічне та нейроендокринне зв'язки. В статті розглянуто будову, функції та можливості застосування ендogenous індикатора функціонального стану нирок – цистатину С. Дані літератури дозволяють використовувати цистатин С як предиктор ниркової дисфункції у хворих із серцево-судинною патологією, зокрема артеріальну гіпертензію. Проте широке застосування цистатину С в рутинній клінічній практиці потребує подальшого вивчення та удосконалення.

**Ключові слова:** цистатин С; швидкість клубочкової фільтрації; креатинін; кардіоренальний синдром; кардіоваскулярний ризик; серцево-судинна патологія; серцева недостатність; інсульт; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет; артеріальна гіпертензія.

#### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИСТАТИНА С КАК РАННЕГО МАРКЕРА ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Н. В. Кузьмина, А. В. Иванкова, В. П. Иванов, С. Э. Лозинский (Винница)*

При сердечно-сосудистых заболеваниях довольно часто возникает нарушение функции почек, которые имеют с сердцем сложные гемодинамические и эндокринные связи. В статье рассмотрены строение, функции и возможности применения endogenous индикатора функционального состояния почек – цистатина С. Имеющиеся данные позволяют использовать цистатин С как предиктор почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности артериальной гипертензией. Тем не менее широкое использование цистатина С в рутинной клинической практике требует дальнейшего изучения и усовершенствования.

**Ключевые слова:** цистатин С; скорость клубочковой фильтрации; креатинин; кардиоренальный синдром; кардиоваскулярный риск; сердечно-сосудистая патология; сердечная недостаточность; инсульт; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; артериальная гипертензия.

В. В. ЦАРИК<sup>1</sup>, З. О. ДУБОВЕНКО<sup>2</sup>, А. К. НОВОСКОЛЬЦЕВ<sup>1</sup>

## РОЛЬ ГЕРПЕСВІРУСІВ 6-ГО ТА 7-ГО ТИПІВ У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ (огляд літератури і описання клінічних випадків)

<sup>1</sup>Кафедра клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики (зав. – проф. А. І. Курченко); <sup>2</sup>Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <tsarykv@gmail.com>

*Нині актуальним і невирішеним залишається питання етіології та патогенезу синдрому хронічної втоми (СХВ) з імунною дисфункцією. Багато лікарів розглядають дану проблему лише з точки зору нервово-психічних порушень, що потребують лише психокорекції і немедикаментозного лікування. Однак синдромокомплекс СХВ включає не лише нервово-психічні порушення, але і синдром фіброміалгії, лихоманку неясного генезу, лімфаденопатію, неспецифічну поліартралгію. Суперечливою є також доцільність лікування герпесвірусів 6-го та 7-го типів. Деякі автори розглядають необхідність противірусної терапії лише при реактивації герпесвірусної інфекції, трансплантації органів і тканин. Проте часто HHV-7 та HHV-6 віремія залишається стійкою до ганцикловіру, на відміну від CMV та EBV, віремію яких успішно контролюють.*

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми; герпесвіруси; розеоловіруси; інтеграція; реактивація.

**Вступ.** Людські герпесвіруси 6А, 6В і 7 (HHV-6А, HHV-6В, HHV-7) відіграють важливу роль у розвитку синдрому хронічної втоми (СХВ). Нині актуальним і невирішеним залишається питання етіології та патогенезу СХВ. Суперечливим також є лікування герпесвірусної інфекції й асоційованих захворювань. Герпесвірус 6-го типу (HHV-6), як і герпесвірус 7-го типу (HHV-7), залишається стійким до даного лікування. Наводимо основні аспекти перебігу латентної герпесвірусної інфекції, механізми реактивації та опис клінічних випадків симптоматичних варіантів перебігу.

### Синдром хронічної втоми

Синдром хронічної втоми (СХВ, міалгічний енцефаломієліт) – захворювання (синдромокомплекс), що характеризується появою патологічної втоми, яка триває понад 6 міс та супроводжується неспецифічними симптомами [22, 39, 41]. Рівень активності при цьому знижується до 50 % і нижче. Дана патологія належить до гетерогенних, оскільки при СХВ в організмі порушується функціонування імунної, нейроендокринної систем та опорно-рухового апарату. Симптомокомплекс включає синдром фіброміалгії, неспецифічну поліартралгію, периферичну лімфаденопатію, субфебрильну лихоманку та сукупність клініко-лабораторних показників, які можуть включати лімфоцитоз, моноцитоз, зміну показників імунограми – підвищення імунорегуляторного індексу, збільшення кількості натуральних кілерів, підвищення рівня прозапальних цитокінів. Ця сукупність лабораторних змін має назву так званого цитокінового шторму. Особливе значення у розвитку СХВ належить дії психогенних факторів.

Протягом останніх десятиліть людські герпесвіруси 6А, 6В і 7 (HHV-6А, HHV-6В, HHV-7) розглядають як можливі пускові тригери розвитку СХВ [2, 7, 11, 28]. Вони належать до родини Розеоловірусів, підсімейства Betaherpesvirinae [1, 18]. Також вивчають роль цитомегаловірусу (CMV) [2, 11, 28], вірусу Епштейна – Барра (EBV) [29, 30], парвовірусу В19 (В19) [17, 34] як етіологічних чинників СХВ. Основна гіпотеза патогенезу передбачає, що стійкі вірусні інфекції можуть викликати хронічну активацію імунної системи і призводити до аномальної регуля-



ції продукування цитокінів. Проте роль вірусних інфекцій як прямого етіологічного чинника не вивчена.

*Розеоловіруси* – одні з найбільш поширених вірусів у популяції людини, первинне інфікування якими відбувається в ранньому дитинстві. Вони уражують Т-лімфоцити, моноцити/макрофаги, ендотеліальні, епітеліальні клітини, клітини нервової системи, слинних залоз та нирок [4, 48]. Як і будь-які герпесвіруси, вони протягом життя персистують в організмі та можуть викликати вірусну реактивацію з розвитком клінічних проявів, хоча, як правило, перебігають безсимптомно. Різноманітність клінічних проявів, значне поширення інфекції, їх хронізація зумовлюють труднощі встановлення точної патогенетичної ролі цих вірусів.

**Епідеміологія** Розеоловіруси HHV-6A, HHV-6B і HHV-7 виявлено в усій людській популяції світу [9, 14, 51], до 90 % дорослого населення є носіями даних вірусів. HHV-6, як правило, інфікуються у період з 6-го місяця до 2 років, коли материнські антитіла зникають [44, 50]. Інфікування HHV-6B викликає характерну exanthema subitum, або дитячу екзантему, переважно у дітей в період до 2 років [9, 15, 47]. Вчені вважають, що в більшості країн первинне інфікування відбувається, в першу чергу HHV-6B, яке в багатьох випадках асоційоване з клінічними проявами. Разом з тим HHV-6A може перебігати безсимптомно. Первинне інфікування HHV-7, як правило, відбувається після HHV-6. Слина хворої людини – основне джерело інфікування. Переливання крові та вигодовування молоком не є фактором ризику передачі HHV-6 і HHV-7 [14, 26], проте наявність HHV-7 в грудному молоці може мати потенційний шлях передачі [19].

**Спорідненість розеоловірусів з Т-клітинами** Механізми проникнення і злиття герпесвірусів з клітинами є важливими факторами, що визначають клітинний тропізм і латентні резервуари в клітинах господаря. Кожен розеоловірус має рецептор для проникнення: CD46 для HHV-6A [21], CD134 для HHV-6B [22] і CD4 для HHV-7 [23]. Рецептори можуть бути мішенню для нейтралізації антивірусними препаратами [24] і їх можна використовувати для створення рецептортрансгенних тваринних моделей розеоловірусних інфекцій [25]. Основними компонентами для зв'язування HHV-6A і HHV-6B з клітинними рецепторами є глікопротеїдні gB, Gh, Gl, gQ1, gQ2 комплекси [26–28]. gQ2 і Gm мають важливе значення для репродукування вірусу HHV-6A [28, 29].

Людські розеоловіруси виявлено на основі їх літичної реплікативної активності в культурі мононуклеарних плазматичних клітин. Деякі штами адаптували до розмноження в певних лініях Т-клітин і зазвичай їх використовують для лабораторних досліджень. Інші типи клітин, такі як моноцити, дендритні клітини, астроцити і гліальні клітини, є також мішенями для інфекції. HHV-6A та HHV-6B можуть зв'язуватися з акросомою сперматозоїда, забезпечуючи можливий маршрут до зародкової інтеграції [19]. Здатність HHV-6A і HHV-6B інфікувати нюхово-оболонкові гліальні клітини, наявні в носовій порожнині, може забезпечити шлях до ЦНС [20].

**Інтеграція вірусного генома в клітини господаря** Один з найбільш унікальних і біологічно інтригуючих аспектів HHV-6A і HHV-6B є їх інтеграція в клітинах людських ембріонів (~ 1%), що може призвести до спадкової передачі [14]. Всі три типи людських розеоловірусів містять теломерні послідовності, які є місцем інтеграції HHV-6A і HHV-6B у пацієнтів з хромосомно-інтегрованим HHV-6 [36, 37]. Теломерна інтеграція відбувається в інфікованих культивованих Jjhan- і HEK-293 клітинах. Можливість інтеграції в культурі клітин зумовила появу гіпотези, що хромосомна інтеграція є нормальним етапом латентного періоду HHV-6.

Ген U94 ВГЧ-6A і HHV-6B є гомологом гена парвовіруса Rep, інтегрується з одно- та дволанцюговими ДНК. Цитомегаловіруси щурів [38] та кажанів [39]

кодують гомологи U94, і це вказує на те, що ген здатний до дивергенції розеоловірусів і цитомегаловірусів. HHV-6 U94 зв'язує ssDNA [40] і його ектопічна експресія пригнічує реплікацію бетагерпесвірусу [41], погіршуючи лімфатичний ангиогенез ендотеліальних клітин [42]. З огляду на його гомологію з інтеграцією парвовірусу, U94 гіпотетично спричинює інтеграцію HHV-6A та HHV-6B за допомогою екзонуклеазної нитки вторгнення [14]. Транскрипти сiHHV-6 не були виявлені в клітинах, але сплайсингові транскрипти U90 спостерігали в В-клітинах, що несуть інтегрований HHV-6 [43]. Геномний аналіз вірусної і клітинної експресії генів показав важливість інтеграції сiHHV-6 в системах клітинних культур.

**Реактивація вірусу** Неконтрольована, або аберрантна, первинна інфекція та реактивація HHV-6 пов'язані з неврологічними синдромами і реакціями відторгнення трансплантата. Мало відомостей про молекулярні основи реактивації. Мітогенна стимуляція мононуклеарних клітин призводить до реактивації та інфікування Т-клітинних ліній. Літичну реплікацію також можна стимулювати апоптозом [44]. Якщо інтеграція є механізмом латентності, то функціональний геном вірусу повинен бути вирізаний з теломери, щоб знову активувати повний літичний цикл. Santoro F. та співавт. [43] зазначають, що теломери, прикріплені до інтегрованих HHV-6 геномів, часто вкорочені і пов'язані з виявленням кругових вірусних геномів. Як вважають, такі короткі нестабільні теломери полегшують видалення вірусних геномів за допомогою теломер-петель в межах вірусного генома. Цікаво, що *Chlamydia trachomatis* спричинює реактивацію сiHHV-6 і перехідне укорочення кінцевих теломер [45], проте сигнальні шляхи та механізм видалення потрібно визначити.

**Патогенез** HHV-6 може інфікувати багато клітин організму людини, проте основною мішенню їх розмноження є активовані CD4+ Т-лімфоцити *in vitro* [49, 52]. Тропізм до певної клітини зумовлений тим, що у вірусів є структурні компоненти, які діють як вірусні рецептори. Так, HHV-6A використовує CD46, HHV-6B – CD134, а HHV-7 – CD4 [12, 32, 43, 48]. HHV-6 інфікує тканину ЦНС, мигдалики, слинні залози, нирки, печінку, лімфатичні вузли, ендотеліальні клітини, моноцити/макрофаги. HHV-7 був виявлений в лімфоїдній тканині, слинних залозах, мигдаликах, печінці, нирках, легенях, на шкірі [4]. Моноцити/макрофаги, CD4+ Т-лімфоцити вважають місцями латентної інфекції HHV-6 та HHV-7 [12, 21, 52]. Цікавим є той факт, що деякі вірусні білки, які кодуються в HHV-6 чи HHV-7, мають імуномодулюючі функції. Віруси здатні регулювати запальну відповідь та специфічну імунну відповідь за допомогою:

- синтезу прозапальних клітин та цитокінів;
- зниження експресії HLA I класу;
- вироблення аналогічних хемокінів і рецепторів до хемокінів.

Ці особливості дають можливість ухилитися від вірусспецифічної імунної відповіді, що спричинює персистування інфекції в організмі [4]. Імуномодуляція Розеоловірусів може посилити патологічні ефекти інших вірусів. Вчені припускають, що HHV-6 відіграє роль ко-активатора вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), а також в активації CMV та EBV [14, 16, 31, 32].

**Синдром хронічної втоми та герпесвіруси** СХВ є хворобливим станом, що характеризується вираженим розумовим та фізичним виснаженням і не зникає після відпочинку. Хронічна втома, що триває понад 3 міс, значно знижує якість життя (QOL – quality of life), і це є значною соціально-економічною проблемою [23]. У багатьох дослідженнях було підтверджено, що довготривала втома підвищує ризик серцево-судинних захворювань, психічних розладів, таких як депресія і професійна раптова смерть [5, 24, 36]. HHV-6A та HHV-6B прямо або опосередковано асоційовані з неврологічними

розладами внаслідок реактивації вірусу в імунокомпетентних осіб [3, 53]. Обидва штами HHV-6 можуть бути тригерами активного або прихованого запального процесу в головному мозку. Зокрема, HHV-6А уражує астроцити й олігодендроцити. HHV-6А збільшує продукування цитокінів в астроцитах за допомогою зв'язування з цитозольним рецептором TLR9. Ці дані свідчать про важливе значення герпесвірусів у розвитку нейрозапалення [37].

За даними ряду досліджень, інфікування HHV-6А/HHV-6В відіграє роль у розвитку ідіопатичної втоми, характерної для СХВ [25, 35, 51]. Наведені результати визначають необхідність подальшого вивчення ролі герпесвірусів різних типів в етіології і патогенезі патологічної втоми.

#### **Діагностика синдрому хронічної втоми**

Діагноз СХВ встановлюють відповідно до критеріїв Oxford criteria, Canadian criteria або Centre for Disease Control and Prevention criteria (CDC-1994). Критерії останнього використовують найчастіше. Відповідно до них, СХВ діагностують у разі персистуючої або інтермітуючої втоми не менше 6 міс, виключення інших причинних факторів втоми (шизофренія, депресія, анорексія тощо) та наявності мінімум чотирьох мінорних симптомів (порушення пам'яті та концентрації, міалгія, болючість пахвових або шийних лімфатичних вузлів, поліартралгія, головний біль, неефективний сон і відчуття дискомфорту після навантаження). Canadian criteria включають також симптоми вегетативної, нейроендокринної та імунної дисфункції [8, 13, 20, 49].

Специфічних лабораторних або інструментальних діагностичних ознак СХВ нині не виявлено, проте D. V. Ablashi та співавт. [2] зазначають, що підвищення рівня IgM до HHV-6 корелює із СХВ і може бути імовірним біомаркером даного захворювання. Разом з тим в інших дослідженнях не виявлено серологічного підтвердження ролі HHV-6 в розвитку СХВ. За даними інших авторів, визначені в слині HHV-6 та HHV-7 можуть бути чутливими біомаркерами фізіологічної втоми, проте вони неспецифічні для патологічної втоми [42].

#### **Лікування синдрому хронічної втоми**

Основним у лікуванні СХВ є поліпшення клінічного стану та якості життя, запобігання прогресуванню симптомів і емоційних розладів, депресії та виникненню суїцидальних намірів [6, 20, 45]. Нині не існує специфічної терапії СХВ. З методів нефармакологічного впливу, що мають доказову базу щодо ефективності лікування СХВ, можна виділити: когнітивно-поведінкову терапію, дозовані фізичні навантаження, лікувальну фізкультуру (ЛФК) [8, 13, 27, 45]. Кохранівський огляд 2008 р. показав, що 40 % пацієнтів відмічали зниження вираженості втоми після когнітивно-поведінкової терапії. У дослідженні L. Lagun та спіавт. [27] показано, що ЛФК знижує прояви втоми, покращує якість сну і загальний стан хворих. Дослідження 2017 р. вказують, що йога та збалансоване харчування зменшують клінічні прояви СХВ і покращують загальний стан хворих [10, 38].

З метою фармакологічного лікування СХВ було досліджено роль таких препаратів: галантамін, гідрокортизон, ритуксимаб, внутрішньовенне введення імуноглобуліну, ацетил-л-карнітин, валганцикловір. Проте жоден з них не був ефективним при лікуванні СХВ [8, 21, 45].

Більш сучасним фармакологічним напрямом лікування тяжких форм СХВ є застосування rintatolimod (ампліген). Rintatolimod – синтетичний дволанцюговий РНК (Poly I: Poly C12U) полімер, який активує через TLR3 індукування протівірусного адаптивного імунітету. Подвійні сліпі, плацебо-контролюючі, рандомізовані клінічні дослідження також показали ефективність застосування агоністів TLR-3 (rintatolimod) у хворих з тяжким перебігом СХВ [46]. Це єдиний препарат, що пройшов II та III фази клінічних досліджень з підтвердженою ефективністю при внутрішньовенному застосуванні 2 рази на тиждень протягом 40 тиж у пацієнтів.

ентів з тяжкою СХВ. Крім того, препарат має вищий профіль безпеки порівняно з іншими агоністами дволанцюгової РНК [33].

Суперечливою є також доцільність лікування герпесвірусів 6-го та 7-го типів. Деякі автори розглядають необхідність противірусної терапії лише при реактивації герпесвірусної інфекції, трансплантації органів і тканин. Описано успішне лікування 3 хворих з ВГЧ-6 енцефаліту/ мієліту після трансплантації пуповинної крові. Використання ганцикловіру (10 мг/кг на добу) значно знижувало рівень HHV-6 вірусного навантаження в цереброспінальній рідині. Проте часто HHV-7 віремія залишається стійкою до ганцикловіру, на відміну від HHV-6, CMV та EBV, віремію яких успішно контролюють. Наводимо опис наших клінічних випадків.

1. Жінка 32 років звернулася із скаргами на тривалу субфебрильну температуру тіла, швидку втому, поганий сон, симетричний біль в дрібних суглобах кистей, біль у м'язах. Ревматологи розцінили цю клінічну картину як серонегативний варіант перебігу ревматоїдного артрити (РА), однак специфічних маркерів захворювання не виявлено. В плазмі крові хворої встановлено ДНК ЕБВ в кількості 12 000 копій/мл та підвищений титр IgG до VCA EBV, проте IgM до VCA EBV були негативними. Даний клінічний випадок ми розцінили як реактивовану ЕБВ-інфекцію із СХВ (міалгічний мієлоенцефаліт). Лікування з використанням ганцикловіру per os в дозі 500 мг 2 рази на добу через 1 міс було позитивним як лабораторно, так і клінічно.

2. Хвора 35 років звернулася із скаргами на постійну втому, задишку при фізичному навантаженні, збільшення периферичних лімфатичних вузлів. При обстеженні іншої патології, крім збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та інтерстиційного пневмоніту, не виявлено. При дослідженні сироватки крові встановлено ЕБВ в крові у кількості 100 000 копій/мл та 320 000 копій/мл в слині, було виключено імунодефіцитні, аутоімунні хвороби та онкологічну патологію. Застосування противірусної терапії ганцикловіром і низьких доз глюкокортикоїдів, а також декількох курсів доведеного введення імуноглобуліну зумовило клінічне покращання та зменшення рентгенологічної симптоматики.

3. Хвора 28 років звернулася із скаргами на тривалий субфебрилітет, періодичний біль в горлі, при обстеженні виявлено позитивні IgM до VCA EBV, моноцитоз крові, які мали місце до звернення протягом останніх 9 міс. Однак два курси валацикловіру та курс ганцикловіру per os не привели до клінічного покращання і поліпшення лабораторних показників. Даний клінічний випадок було розцінено як хронічний мононуклеоз, спостереження за хворою проводиться і надалі. Отже, клінічно ЕБВ-інфекція може мімікрувати під різну патологію, враховуючи пантропізм вірусу та його здатність взаємодіяти з імунною системою, до кінця не встановлено механізмів реактивації вірусу і не запропоновано ефективної противірусної терапії.

**Висновки.** Таким чином, нині СХВ розглядають як гетерогенну групу захворювань, що включає нейропсихічні порушення, вторинну імунну дисфункцію та неспецифічні прояви. Ця патологія потребує подальшого вивчення і визначення можливих причин розвитку СХВ та їх корекції.

#### Список літератури

1. *Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R. et al.* Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // *Arch. Virol.* – 2014. – Vol. 159. – P. 863–870.
2. *Ablashi D. V., Eastman H. B., Owen C. B. et al.* Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients // *J. of Clin. Virology.* – 2000. – Vol. 16, N 3. – P. 179–191.
3. *Agut H.* Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections // *J. Clin. Virol.* – 2011. – Vol. 52. – P. 164–171.

4. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28. – P. 313–335.
5. Ahola K., Honkonen T., Isometsa E. et al. The relationship between job-related burnout and depressive disorders: results from the Finnish Health 2000 Study // *J. Affect Disord.* – 2005. – Vol. 88. – P. 55–62.
6. Alison C. B., Lynn M. M. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians // *Rev. Environ. Health.* – 2015. – Vol. 30, N 4. – P. 223–249.
7. Aoki R., Kobayashi N. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 478, N 1. – P. 424–430.
8. Avellaneda F. A., Pérez M. A., Izquierdo M. M. et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment // *BMC Psychiatry.* – 2009. – N 9 (Suppl. 1). – S 1.
9. Burbelo P. D., Bayat A., Wagner J. et al. No serological evidence for a role of HHV-6 infection in chronic fatigue syndrome // *Am. J. of Translational Research.* – 2012. – Vol. 4, N 4. – P. 443–451.
10. Campagnolo N., Johnston S., Collatz A. et al. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2017. – P. 249–257.
11. Catusse J., Spinks J., Mattick C. et al. Gompels UA. Immunomodulation by herpesvirus U51A chemokine receptor via CCL5 and FOG-2 down-regulation plus XCR1 and CCR7 mimicry in human leukocytes // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38. – P. 763–777.
12. Chapenko S., Krumina A., Kozireva S. et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome // *J. of Clin. Virology.* – 2006. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S47–S51.
13. Charlotte L. W. Clinical Practice: Chronic fatigue syndrome // *Eur. J. Pediatr.* – 2013. – P. 1293–1298.
14. Chia J. K. S., Chia A. Y. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach // *J. of Clin. Pathology.* – 2008. – Vol. 61, N 1. – P. 43–48.
15. Drago F., Ciccarese G., Parodi A. Atypical exanthems related to human herpesvirus-6 reactivations in transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 18, N 4. – P. 639–640.
16. Flamand L., Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6 // *J. Virol.* – 1996. – Vol. 70. – P. 1784–1791.
17. Fremont M., Metzger K., Rady H. et al. Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients // *In Vivo.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 209–213.
18. Frenkel N., Schirmer E. C., Wyatt L. S. et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – Vol. 87. – P. 748–752.
19. Fujisaki H., Tanaka-Taya K., Tanabe H. et al. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children // *J. Med. Virol.* – 1998. – Vol. 56, N 3. – P. 275–279.
20. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 953–959.
21. Gompels U. A. Identification and characterization of U83A viral chemokine, a broad and potent beta-chemokine agonist for human CCRs with unique selectivity and inhibition by spliced isoform // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 544–556.
22. Janal M. N., Ciccone D. S., Natelson B. H. Sub-Typing CFS patients on the basis of 'minor' symptoms // *Biol. Psychol.* – 2006. – Vol. 73. – P. 124–131.
23. Jason L. A., Evans M., Brown M., Porter N. What is fatigue? Pathological and nonpathological fatigue, PM R J // *Inj. Funct. Rehab.* – 2010. – N 2. – P. 327–331.
24. Kivimaki M., Virtanen M., Elovainio M. et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease: a meta-analysis, Scand // *J. Work Environ. Health.* – 2006. – Vol. 32. – P. 431–442.
25. Komaroff A. L. Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome? // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 37. – P. 39–46.
26. Kusahara K., Takabayashi A., Ueda K. et al. Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan // *Microbiol. Immunol.* – 1997. – Vol. 41. – P. 309–312.

27. *Larun L., Brurberg K. G., Odgaard-Jensen J., Price J. R.* Exercise therapy for chronic fatigue syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – N 6. – P. 1293–1298.
28. *Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., Fitzgerald J. T.* IgM serum antibodies to human cytomegalovirus nonstructural gene products p52 and CM2 (UL44 and UL57) are uniquely present in a subset of patients with chronic fatigue syndrome // *In Vivo.* – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 153–159.
29. *Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., Fitzgerald J. T.* IgM serum antibodies to Epstein – Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome // *In Vivo.* – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 101–106.
30. *Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., Fitzgerald J. T.* Valacyclovir treatment in Epstein – Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up // *In Vivo.* – 2007. – Vol. 21, N 5. – P. 707–713.
31. *Lusso P., Gallo R. C.* Human herpesvirus 6 in AIDS // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16. – P. 67–71.
32. *Lusso P., Secchiero P., Crowley R. W. et al.* CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 3872–3876.
33. *Mitchell W. M.* Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 9, N 6. – P. 755–770.
34. *Morita D., Katsuyama Y., Morokawa H et al.* Viral load and ganciclovir (GCV) concentration in cerebrospinal fluid of patients successfully treated with GCV or val GCV for human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis following umbilical cord blood transplantation // *Transplant Infectious Disease.* – 2016. – Vol. 18 (Issue 5). – P. 773–776.
35. *Nicolson G. L., Gan R., Haier J.* Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms // *APMIS.* – 2003. – Vol. 111, N 5. – P. 557–566.
36. *Nishiyama K., Johnson J. V.* Karoshi: death from overwork: occupational health consequences of Japanese production management // *Int. J. Health Serv. Plan. Adm. Eval.* – 1997. – Vol. 27. – P. 625–641.
37. *Nordström I., Eriksson K.* HHV-6B induces IFN-lambda1 responses in cord plasmacytoid dendritic cells through TLR9 // *PLoS ONE.* – 2012. – N 7. – P. e38683.
38. *Oka T., Wakita H., Kimura K.* Development of a recumbent isometric yoga program for patients with severe chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A pilot study to assess feasibility and efficacy // *Biopsychosoc. Med.* – 2017. – Vol. 11. – P. 5.
39. *Prins J. B., van der Meer J. W., Bleijenberg G.* Chronic fatigue syndrome. Review // *The Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 346–355.
40. *Ravindran M. K., Zheng Y., Timbol C. et al.* Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies // *BMC Neurol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 30.
41. *Reeves W. C., Stamey F. R., Black J. B. et al.* Human herpesviruses 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a casecontrol study // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 32. – P. 48–52.
42. *Ryo. A., Kobayashi N., Suzuki G., et al.* Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2016. – Vol. 478. – P. 424–430.
43. *Santoro F., Kennedy P. E., Locatelli G. et al.* CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus. – 1999. – Vol. 99, N 6. – P. 817–827.
44. *Seishima M., Mizutani Y., Shibuya Y., Arakawa C.* Chronic fatigue syndrome after human parvovirus B19 infection without persistent viremia // *Dermatology.* – 2008. – Vol. 216, N 4. – P. 341–346.
45. *Smith M. E., Haney E., McDonagh M. et al.* Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 162, N 12. – P. 841–850.
46. *Strayer D. R., Carter W. A., Stouch B. C. et al.* A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Clinical Trial of the TLR-3 Agonist Rintatolimod in Severe Cases of Chronic Fatigue Syndrome // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. e31334. doi:10.1371/journal.pone.0031334.
47. *Tanaka M., Inaba Y., Koike K., Nakazawa Y.* Viral load and ganciclovir (GCV) concentration in cerebrospinal fluid of patients successfully treated with GCV or valGCV for human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis following umbilical cord blood transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 18, N 5. – P. 773–776.

48. Tang H., Serada S., Kawabata A. et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110. – P. 9096–9099.
49. Tavakoli N. P., Nattanmai S., Hull R. et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 3972–3978.
50. Tesini B. L., Epstein L. G., Caserta M. T. Clinical impact of primary infection with roseolovirus-6 // *Curr. Opin. Virol.* – 2014. – Vol. 9 – P. 91–96.
51. Watt T., Oberfoell S., Balise R. et al. Response to valganciclovir in chronic fatigue syndrome patients with human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus IgG antibody titers // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84. – P. 1967–1974.
52. Yamanishi K., Mori Y., Pellett P. E. Human herpesviruses 6 and 7 // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2013. – P. 2058–2079.
53. Yao K., Crawford J. R., Komaroff A. L. et al. Review part 2: human herpesvirus-6 in central nervous system diseases // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82. – P. 1669–1678.

## РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ 6-ГО И 7-ГО ТИПОВ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

(обзор литературы и описание клинических случаев)

В. В. Царук, З. А. Дубовенко, А. К. Новоскольцев (Киев)

В настоящее время актуальным и нерешённым остаётся вопрос этиологии и патогенеза синдрома хронической усталости (СХУ) с иммунной дисфункцией. Многие врачи рассматривают данную проблему с точки зрения нервно-психических нарушений, требующих психокоррекции и немедикаментозного лечения. Однако синдромокомплекс СХУ включает не только нервно-психические нарушения, но и синдром фибромиалгии, лихорадку неясного генеза, лимфаденопатию, неспецифическую полиартралгию. Спорной является также целесообразность лечения герпесвирусов 6-го и 7-го типов. Некоторые авторы рассматривают необходимость противовирусной терапии только при реактивации герпесвирусной инфекции в случае трансплантации органов и тканей. Однако часто HHV-7 и HHV-6 вiremия остаётся устойчивой к ганцикловиру, в отличие от CMV и EBV, вiremию которых успешно контролируют.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости; герпесвирусы; розеоловирусы; интеграция; реактивация.

## THE ROLE OF HERPESVIRUSES 6 AND 7 IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME

(a review of literature and description of clinical cases)

V. V. Tsaryk<sup>1</sup>, Z. O. Dubovenko<sup>2</sup>, A. K. Novoskoltsev<sup>1</sup> (Kyiv, Ukraine)

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology with a section of medical genetics;

<sup>2</sup>Department of internal Medicine N 3

At the issue represented the etiopathogenesis of the chronic fatigue syndrome of (CFS) with immune dysfunction. Many doctors consider this problem only from the point of view of non-psychological disorders requiring only psycho-correction and non-drug treatment. However, syndromocomplex of CFS includes not only neuropsychiatric disorders, but also fibromyalgia syndrome, unexplained genesis, lymphadenopathy, non-specific polyarthralgias. It is also controversial about the feasibility of treating type 6 herpesviruses and type 7 viruses. Some authors consider the need for antiviral therapy only when reactivating the herpesvirus infection, in the transplantation of organs and tissues. However, for frequent HHV-7 and HHV-6 viremia remains resistant to ganciclovir, unlike CMV and EBV, which is successfully controlled by viremia.

**Key words:** chronic fatigue syndrome; herpesviruses; roseolophilia; integration; reactivation.

Т. О. ГОЛОВКО

**ДИНАМІКА ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА З УРАХУВАННЯМ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА**

Кафедра педіатрії 2 (зав. – докт. мед. наук Н. С. Шевченко)  
Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна <tatyana.golovko75@gmail.com>

*Вивчали динаміку морфофункціональних змін серця у дітей з патологією міокарда незапального генезу на фоні проведення терапії. Обстежено 115 пацієнтів (11–18 років) з різними захворюваннями серця. У 50 з них діагностовано систолічну дисфункцію міокарда і призначено лікування. У динаміці через рік обстежено 40 пацієнтів. Встановлено, що у дітей і підлітків на фоні патогенетичної та кардіометаболічної терапії паралельно з поліпшенням структури і функції правого шлуночка серця покращились морфофункціональні показники і лівого шлуночка.*

---

**Ключові слова:** морфофункціональні особливості серця; патогенетична і кардіометаболічна терапія; діти; патологія міокарда.

---

Як відомо, процеси формування та прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) відбуваються стадійно. Кожна з клінічних стадій має свої особливості, які визначаються як рівнем зниження систолічної та діастолічної функцій серця, так і ступенем включення механізмів компенсації [2, 3, 8].

Основними компонентами формування ХСН при будь-якій патології серця є активація нейрогуморальних систем та процеси ремоделювання серця [5, 6, 9]. Саме вони стають факторами її прогресування. У зв'язку з цим важливо простежити динаміку змін морфофункціональних параметрів серця і стан систем нейрогуморальної регуляції у цієї категорії дітей.

У працях, присвячених вивченню проблем ХСН, у тому числі й у дітей, в основному звертається увага на морфофункціональний стан лівих відділів серця і менше враховують особливості структури і функції правих [2, 8, 11]. Разом з тим є дані про високу чутливість правого шлуночка до змін як внутрішньосерцевої гемодинаміки, так і до дії різноманітних екстракардіальних факторів. Більше того, доведено, що правий шлуночок серця майже в 2 рази чутливіший до коливань рівня тиску вигнання, а також має вищі адаптаційні можливості, ніж лівий, за рахунок більш інтенсивного функціонування деяких пристосувальних механізмів [9, 10]. Саме тому проведено дослідження особливостей морфофункціональних параметрів як лівого (ЛШ), так і правого (ПШ) шлуночка у дітей з патологією міокарда (ПМ).

**Мета дослідження** – вивчити динаміку змін структурно-функціональних параметрів серця у дітей з ПМ незапального генезу на фоні проведення терапії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 115 підлітків 11–18 років з різною ПМ незапального генезу, серед яких у 32 (27,8 %) були порушення ритму серця, у 33 (28,6 %) – диспластична кардіоміопатія, у 50 (43,6 %) діагностовано вторинну кардіоміопатію. Дівчаток було 32 (27,8 %), хлопчиків – 83 (72,2 %). Середній вік хворих становив  $(14,52 \pm 0,17)$  року. Групу контролю становив 41 їхній одноліток (14 дівчаток, 27 хлопчиків) без порушень ритму серця, ПМ та запальних процесів.



У 50 пацієнтів діагностовано систолічну дисфункцію міокарда (фракція викиду ЛШ менше 60 %), у зв'язку з чим їм призначено лікування [7, 11].

У динаміці через рік обстежено 40 дітей з ПМ. З них 18 пацієнтів отримували препарати патогенетичної дії: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл), які призначали в початковій дозі 2,5 мг/доба. Упродовж 2 тиж, під контролем артеріального тиску (АТ) та самопочуття, збільшували дозу до рекомендованої відповідно до віку, яку хворі приймали наступні 3 міс; 22 пацієнти приймали засоби кардіометаболічної дії. Хворим пропонували приймати один з препаратів (L-карнітин в дозі 5 мл/доба, триметазидин в дозі 35 мг 2 рази на добу, тіотріазолін в дозі 100 мг 3 рази на добу) протягом 1 міс 2 рази на рік.

Обстеження полягало у вивченні анамнестичних, клінічних даних та об'єктивного огляду дитини (оцінка фізичного розвитку, вимірювання АТ, перкусія, аускультация), а також спадковості (захворювання серцево-судинної системи у батьків і близьких родичів).

Ультразвукове доплерівське дослідження серця (ехоКГ, доплерехоКГ) проводили в М- і В-режимах, а також в режимі постійно-хвильового й кольорового сканування конвексним датчиком частотою 5 МГц на апараті цифрової системи ультразвукової діагностики SA-8000 Live (фірма «Medison», Корея) за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією ультразвукової діагностики (США) [1, 10]. Структури серця реєстрували в п'яти стандартних відведеннях.

Для оцінки морфофункціональних параметрів ПШ використовували такі показники: розмір вихідного тракту правого шлуночка (ВТ ПШ), кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри ПШ (КДР ПШ, КСР ПШ), кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми ПШ (КДО ПШ, КСО ПШ), фракцію викиду ПШ (ФВ ПШ), ударний об'єм ПШ (УО ПШ), хвилинний об'єм крові ПШ (МОК ПШ). Для порівняльної оцінки лінійних і об'ємних характеристик ПШ з метою нівелювання вікових коливань розраховували його індексні показники (ІКДР ПШ, ІКСР ПШ, ІКДО ПШ, ІКСО ПШ, ІУО ПШ). Функцію діастолі ПШ оцінювали за показниками швидкості транстрикуспідального кровообігу і швидкості на клапані легеневої артерії: максимальна швидкість раннього наповнення діастолі ПШ ( $E_r$ ), швидкість пізнього наповнення діастолі в період систоли правого передсердя ( $A_r$ ), швидкість кровообігу через клапан легеневої артерії ( $V_{лр}$ ), градієнт тиску в легеневій артерії ( $G_{лр}$ ).

Оцінку стану ЛШ проводили з використанням таких показників: кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного розмірів лівого шлуночка (КСР ЛШ, КДР ЛШ), кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка (КСО ЛШ, КДО ЛШ), товщини міокарда стінки лівого шлуночка (ТМ ЛШ) та індексних їх показників.

Для порівняльної оцінки лінійних і об'ємних характеристик ЛШ з метою нівелювання вікових коливань розраховували його індексні показники (ІКДР ЛШ, ІКСР ЛШ, ІКДО ЛШ, ІКСО ЛШ). Функціональну здатність міокарда лівого шлуночка вивчали за показниками систолічної функції – фракцією викиду (ФВ ЛШ) і скорочувальної функції ( $\Delta S$  %). Функцію діастолі ЛШ оцінювали за такими тимчасовими і швидкісними показниками, як максимальна швидкість раннього наповнення діастолі ( $E_m$ ) і максимальна швидкість пізнього наповнення діастолі в період передсердної систоли ( $A_m$ ). Визначали швидкість кровообігу через аортальний клапан ( $V_{ак}$ ), а також градієнт тиску в аорті ( $G_{ак}$ ).

Для визначення типу загальної гемодинаміки вивчали такі показники: ударний (УО ЛШ) та його індексні показники (ІУО ЛШ) і хвилинний (ХОК ЛШ) об'єм крові та загальний периферичний судинний опір (ЗПСО).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за пакетом програм Statgraphics-5 на IBM PC/Pentium-4. На першому етапі розраховували середню арифметичну величину і стандартну помилку середньої усіх показників. Розбіжності між середніми оцінювали параметричними у разі нормального розподілу показ-

ників (*t*-критерій Стьюдента, кутового перетворення Фішера) і непараметричними (Вілкоксона – Манна – Уїтні) методами математичної статистики. Зміни параметрів у динаміці спостереження визначали за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона [4].

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведеного дослідження встановлено, що по групі в цілому серед структурних показників ПШ достовірно зменшився КСО ПШ ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ) та підвищився КДО ПШ ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ), що привело до поліпшення насосної функції ПШ з достовірним збільшенням УО ПШ ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ) і ФВ ПШ ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ) (таблиця). За рахунок покращання скоротливої здатності міокарда відмічено істотне підвищення швидкості кровообігу ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ) та градієнта тиску ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ) на клапані легеневої артерії (див. таблицю).

**Морфофункціональні показники шлуночків серця в динаміці спостереження у підлітків з патологією міокарда ( $M \pm m$ )**

Показник	Перше дослідження ( $n = 40$ )	Повторне дослідження ( $n = 40$ )	$\chi^2$	$P_{\chi^2}$
<i>Правий шлуночок</i>				
ВТ ПШ, см	2,48 ± 0,03	2,46 ± 0,04	1,37	> 0,05
ТМ ПШ, см	0,39 ± 0,03	0,41 ± 0,21	6,97	> 0,05
КДР ПШ, см	1,93 ± 0,04	1,95 ± 0,05	2,04	> 0,05
ІКДР ПШ, см/м <sup>2</sup>	1,18 ± 0,04	1,20 ± 0,04	2,92	> 0,05
КДО ПШ, см	12,97 ± 1,07	13,15 ± 0,81	139,27	< 0,001
ІКДО ПШ, мл/м <sup>2</sup>	8,05 ± 0,55	8,13 ± 0,47	70,21	< 0,01
КСР ПШ, см	1,54 ± 0,12	1,37 ± 0,02	16,51	> 0,05
ІКСР ПШ, см/м <sup>2</sup>	0,96 ± 0,06	0,86 ± 0,02	8,68	> 0,05
КСО ПШ, см	5,26 ± 0,51	4,97 ± 0,27	71,63	< 0,001
ІКСО ПШ, мл/м <sup>2</sup>	3,27 ± 0,27	3,10 ± 0,17	42,57	> 0,05
ФВ ПШ, %	58,86 ± 1,77	60,36 ± 1,81	287,05	< 0,001
УО ПШ, мл	7,71 ± 0,73	8,02 ± 0,68	181,06	< 0,001
ІУО ПШ, мл/м <sup>2</sup>	4,79 ± 0,38	4,99 ± 0,40	105,53	< 0,001
ХОК ПШ, л/хв	0,71 ± 0,15	0,55 ± 0,05	16,14	> 0,05
$V_{\text{ЛК}}$ , см/с	114,91 ± 5,33	122,33 ± 6,19	302,32	< 0,001
$G_{\text{ЛА}}$ , мм рт. ст.	5,41 ± 0,57	6,21 ± 0,66	79,07	< 0,001
<i>Лівий шлуночок</i>				
ТМ ЛШ, см	0,64 ± 0,01	0,66 ± 0,01	0,33	> 0,05
ТМ ШП, см	0,62 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,54	> 0,05
КДР ЛШ, см	4,43 ± 0,09	4,54 ± 0,09	2,03	> 0,05
ІКДР ЛШ, см/м <sup>2</sup>	2,78 ± 0,05	2,81 ± 0,05	1,46	> 0,05
КСР ЛШ, см	2,98 ± 0,08	2,99 ± 0,07	2,08	> 0,05
ІКСР ЛШ, см/м <sup>2</sup>	1,89 ± 0,04	1,85 ± 0,04	1,53	> 0,05
КДО ЛШ, см	89,53 ± 4,55	96,21 ± 4,61	236,05	< 0,001
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	56,15 ± 2,31	58,81 ± 2,19	155	< 0,001
КСО ЛШ, см	35,41 ± 2,33	36,22 ± 2,31	160,51	< 0,001
ІКСО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	22,17 ± 1,25	21,98 ± 1,14	105,02	< 0,001
ФВ ЛШ, %	59,68 ± 1,15	62,76 ± 1,47	87,1	< 0,001
$\Delta S$ ЛШ, %	31,97 ± 2,12	32,57 ± 1,48	72,87	< 0,001
ІУО ЛШ, мл	33,41 ± 1,41	38,12 ± 1,82	161,18	< 0,001
ХОК ЛШ, л/хв	3,61 ± 0,19	4,16 ± 0,28	33,99	> 0,05
ЗПСО, дин · с · см <sup>-5</sup>	1938,56 ± 93,55	1763,26 ± 113,81	17200,8	< 0,001

При оцінці морфофункціональних показників ЛШ під час динамічного спостереження відмічено достовірне збільшення КДО ЛШ ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ), що може

свідчити про його кращі релаксаційні можливості. Скоротлива здатність також покращилась, що вказує на зменшення КСО ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ). Покращилась насосна функція серця з достовірним підвищенням  $УО_{ЛШ}$ , внаслідок чого збільшилась  $ФВ_{ЛШ}$ , а також покращились гемодинамічні показники – ЗПСО достовірно знизився (див. таблицю).

**Висновки.** Таким чином, у динаміці спостереження на фоні проведеної терапії у дітей з ПМ в цілому покращилась насосна функція міокарда ПШ з достовірним підвищенням  $УО$  ПШ та  $ФВ$  ПШ. При цьому істотно покращились релаксаційні властивості міокарда (збільшився КДО ПШ) і сила його скорочення (зменшився КСО ПШ), що свідчить про поліпшення як систолічної, так і діастолічної функцій ПШ. Це супроводжувалося підвищенням швидкості кровообігу на клапані легеневої артерії. На фоні поліпшення морфофункціональних показників ПШ параметри ЛШ також змінювалися. Так, підвищилась насосна функція ЛШ (збільшились  $УО$  ЛШ та  $ФВ$  ЛШ) та збільшилась КДО ЛШ, що свідчить про поліпшення його релаксаційних властивостей. Покращились гемодинамічні співвідношення за рахунок істотного зменшення ЗПОС з формуванням нормокінетичного типу гемодинаміки.

#### Список літератури

1. Белозеров Ю. М., Болбиков В. В. Ультразвуковая семиотика и диагностика кардиологии детского возраста. – М.: МЕДпресс, 2001. – 176 с.
2. Воронков Л. Г., Коваленко В. Н., Рябенко Д. В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения. – К.: Морион, 1999. – 120 с.
3. Гуревич М. А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 280 с.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1990. – 353 с.
5. Марушко Т. В., Шевченко О. П. Серцева недостатність у дітей. Ч. 1 // Дитячий лікар. – 2014. – Вип. 32–33, № 3–4. – С. 16–21.
6. Марушко Т. В., Шевченко О. П. Серцева недостатність у дітей. Ч. 2 // Дитячий лікар. – 2014. – Вип. 35, № 6. – С. 14–19.
7. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endor / N. Galie, M. Humbert, J. L. Vachiery et al. // Eur. Heart J. – 2016. – N 37. – P. 67–119.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution // Eur. Heart. J. – 2016. – N 2129. – P. 2129–2200.
9. Bassem S. I. Right ventricular failure [Електронний ресурс] / Sobhi Ibrahim Bassem // E-Journal of Cardiology Practice. – 2016. – <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Right-ventricular-failure>.
10. Lindqvist P., Calcutteea A., Henein M. Echocardiography in the assessment of the right heart function // Eur. J. Echocardiography. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 225–234.
11. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines // Canadian J. of Cardiol. – 2013. – Vol. 29. – P. 1535–1552.
1. Belozеров Ю. М., Болбиков В. В. Ul'trazvukovaya semiotika i diagnostikav kardiologii detskogo vozrasta. – М.: MEDpress, 2001. – 176 s.
2. Voronkov L. G., Kovalenko V. N., Ryabenko D. V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': mekhanizmy, standarty diagnostiki i lecheniya. – К.: Morion, 1999. – 120 s.
3. Gurevich M. A. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': Rukovodstvo dlya vrachej. – М.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2005. – 280 s.
4. Lakin G. F. Biometriya. – М.: Vyssh. shk., 1990. – 353 s.
5. Marushko T. V., Shevchenko O. P. Serceva nedostatnist' u ditej. Ch. 1 // Dityachij likar. – 2014. – Vip. 32–33, № 3–4. – S. 16–21.
6. Marushko T. V., Shevchenko O. P. Serceva nedostatnist' u ditej. Ch. 2 // Dityachij likar. – 2014. – Vip. 35, № 6. – S. 14–19.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ  
МИОКАРДА С УЧЁТОМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ОСОБЕННОСТЕЙ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Т. А. Головки (Харьков)*

Изучали динамику морфофункциональных изменений сердца у детей с патологией миокарда невоспалительного генеза на фоне проводимой терапии. Обследовано 115 пациентов (11–18 лет) с различными заболеваниями сердца. У 50 из них диагностирована систолическая дисфункция миокарда и назначено лечение. В динамике через год обследовано 40 пациентов. Установлено, что у детей и подростков на фоне патогенетической и кардиометаболической терапии параллельно с улучшением структуры и функции правого желудочка сердца улучшаются морфофункциональные показатели и левого желудочка.

**Ключевые слова:** морфофункциональные особенности сердца; патогенетическая и кардиометаболическая терапия; дети; патология миокарда.

DYNAMIC PATTERN IN THE STRUCTURAL-FUNCTIONAL  
PARAMETERS OF THE HEART IN CHILDREN  
WITH MYOCARDIAL PATHOLOGY, TAKING INTO ACCOUNT  
MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL FEATURES OF THE RIGHT VENTRICLE

*T. A. Holovko (Kharkiv, Ukraine)*

V. N. Karazin Kharkiv National University

The purpose of the study was to study the dynamics of changes in morphofunctional heart changes in children with non-inflammatory pathology of myocardium on the background of ongoing therapy. There were examined 115 patients (11–18 years old) with various heart diseases. The systolic dysfunction of the myocardium was diagnosed in 50 of them, and treatment was prescribed. In the dynamics, a year later, 40 patients were examined. It has been established that in children and adolescents, along with pathogenetic and cardiometabolic therapy, in parallel with the improvement of the structure and function of the right ventricle of the heart, morphofunctional indicators of the left ventricle are improved.

**Key words:** morphofunctional features of the heart; pathogenetic and cardiometabolic therapy; children; myocardial pathology.

Н. В. ДЕМИХОВА, О. М. ЧЕРНАЦЬКА, Т. С. МАЗУР, С. І. БОКОВА,  
Т. М. РУДЕНКО, Л. В. БУМЕЙСТЕР, Є. О. ХОТЄЄВ, Є. П. РУДЕНКО

## ЗВ'ЯЗОК ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І РІВНЯ АЛЬБУМІНУРІЇ З ОДНОНУКЛЕОТИДНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ –204А > С [RS 3808607] ГЕНА СУР7А1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кафедра сімейної медицини Сумського державного університету <n.demyhova@med.sumdu.edu.ua>

*Ми вивчали особливості діабетичної нефропатії, виявляли взаємозв'язок між рівнем екскреції альбуміну із сечею та показниками ліпідного спектра крові, генотиповими варіантами гена СУР7А1 в осіб з цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією III стадії. Пацієнтів розподілено на три групи. В осіб I групи констатовано нормоальбумінурію, II – мікроальбумінурію, III групи – макроальбумінурію. Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну виявилось більш точним, хоча і дорожчим методом. Досліджено однонуклеотидний поліморфізм –204А > С [rs 3808607] промоторної ділянки гена СУР7А1. Встановлено, що гомозиготи за мажорним алелем з генотипом АА мали нижчі значення альбумінурії, атерогенних ліпопротеїдів, загального холестерину, тригліцеридів та вищий рівень антиатерогенних ліпопротеїдів, ніж хворі з генотипами АС та СС. Генотип СС був найбільш несприятливим у прогностичному плані, оскільки для гомозигот за цим мінорним алелем були характерні вищі значення альбумінурії, загального холестерину, тригліцеридів та нижчі ліпопротеїдів високої щільності.*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; цукровий діабет типу 2; альбумінурія; діабетична нефропатія; СУР7А1.

**Вступ.** Важливе значення у розвитку нефропатії та формуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) відіграють артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) типу 2 [13]. Приблизно у 30 % хворих на ЦД констатовано нефропатію [3, 12].

Найбільш раннім критерієм розвитку діабетичної нефропатії (ДН) є мікроальбумінурія [17], яку також вважають фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [7, 18].

ДН є специфічним ураженням нирок при ЦД, яке характеризується склерозуванням клубочків та інтерстицію, що призводить до поступової втрати функцій нирок. Гіперглікемія – основний ініціюючий метаболічний фактор, що ініціює розвиток діабетичного ураження нирок. Механізми нефротоксичної дії гіперглікемії включають неферментативне глікозилювання білків ниркових мембран, внаслідок чого змінюються їхня структура і функції; прямий токсичний вплив глюкози на тканину нирок, що призводить до активації ферменту протеїнкінази С і підвищення проникності ниркових судин; активацію перекисного окислення ліпідів, що призводить до утворення великої кількості вільних радикалів цитотоксичної дії. Безпосереднє ураження ендотелію судин викликає підвищення проникності гломерулярного бар'єра для дрібнодисперсної, високоселективної фракції білка – альбуміну. Оскільки нирки є органом з найвищою концентрацією артеріол в організмі, системне ураження ендотелію вважають феноменом альбумінурії [2, 6].

Гіперліпідемія – інший метаболічний фактор прогресування ДН. Окислені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) проникають через ушкоджений ендотелій капілярів ниркових клубочків, захоплюються мезангіальними клітинами з утворенням пінистих клітин, навколо яких формують колагенові волокна, і розвивається гломерулосклероз [1, 5].

Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі є більш точним методом, ніж визначення альбумінурії, бо рівень виділеного із сечею креатиніну залежить від віку, статі, індексу маси тіла [8].

Глюкоза може взаємодіяти з різноманітними білками, утворюючи додаткові гліковані сполуки, які спричинюють дисфункцію ендотелію, розвиток атеросклеротичного процесу, тромбоз судин [19, 20], однією з яких є глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), що акумулюється усередині еритроцитів і зберігається впродовж усього терміну його функціонування. Оскільки напівперіод циркуляції еритроцита в кров'яному руслі становить 60 діб, то концентрація HbA<sub>1c</sub> відображає рівень глікемії пацієнта за 60–90 днів до дослідження [10]. Зважаючи на тривалість життя еритроцита, яка становить 120 днів, доцільним є визначення рівня HbA<sub>1c</sub> один раз на 3–4 міс [3, 12].

Вивільнення хемотаксичних цитокінів та молекул адгезії на його внутрішній поверхні зумовлює адгезію циркулюючих мононуклеарів на судинній стінці. Медіатори запалення активують гладеньком'язові клітини, спричинюючи їх проліферацію та міграцію під інтиму судин.

Саме при дисліпідемії моноцити, які містяться в судинній стінці, вступають в реакцію з холестерином ЛПНЩ та перетворюються на макрофаги, що містять ліпіди, а це є основою атеросклеротичного процесу. Макрофаги декретують металопротеїнази та катепсину, дестабілізуючи фіброзну капсулу атеросклеротичної бляшки, що може призвести до розриву атеросклеротичної бляшки і вивільнення тканинного фактора, який спричинює тромбоз, оклюзію коронарних судин та гострий період інфаркту міокарда (ІМ) [15].

Інсулін активує синтез вільних жирних кислот (ВЖК) та тригліцеридів (ТГ), знижує швидкість β-окислення ВЖК у печінці, що призводить до відкладення в печінці ТГ. Це спричинює розвиток інсулінорезистентності (ІР) і подальшого депонування жиру в печінці. Метаболізм глюкози може бути пов'язаний з метаболізмом жовчних кислот [16]. Холестерол 7-альфа-гідроксилаза (СУР7А1) є першим ферментом у ряді перетворень холестеролу, в результаті яких відбувається синтез жовчних кислот [9].

СУР7А1 належить до великої родини цитохромів р450. Ген, який кодує ензим СУР7А1, знаходиться на 8q11–12 хромосомі та складається з шести екзонів і п'яти інтронів. Генетичні варіанти цього гена впливають на рівні ЛПНЩ та ТГ [11]. Поліморфізм –204А > С [rs 3808607] гена СУР7А1 розташований на ділянці промотора [14]. Виявлено кореляцію між показниками ліпідного спектра крові та даним поліморфізмом [4, 11].

**Мета дослідження** – визначення показників ліпідного спектра крові, однонуклеотидного поліморфізму –204 А > С [rs 3808607] гена СУР7А1 залежно від рівня альбумінурії у хворих на ЦД типу 2 та АГ III стадії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 60 пацієнтів з ЦД типу 2 та АГ III стадії, які знаходилися на лікуванні у кардіологічному, неврологічному і терапевтичному відділеннях СМКЛ № 1 з листопада 2015 р. по листопад 2016 р. АГ III стадії констатовано в усіх пацієнтів, в анамнезі у кожного хворого був перенесений ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу чи транзиторна ішемічна атака. Ступінь АГ був різним. Першому ступеню відповідав рівень систолічного (АТ<sub>с</sub>) та діастолічного (АТ<sub>д</sub>) артеріального тиску в межах 140–159 мм рт. ст. і 90–99 мм рт.ст відповідно, другому – 160–179 мм рт. ст. і 100–109 мм рт. ст., третьому – вище 180 та 110 мм рт. ст.

Діагноз ЦД було встановлено у випадку, якщо вміст глюкози в крові натще становив вище 6,1 ммоль/л за умови попереднього голодування протягом 12 год та вище 11,1 ммоль/л через 2 год після навантаження глюкозою (75 г). Аналіз повторяли 2–3 рази в інші дні.

Пацієнтів було розподілено на групи залежно від рівня виділеного альбуміну із сечею, визначеного в одноразовій ранковій порції сечі. Визначення альбумінурії проведено імуноферментним методом на напівавтоматичному аналізаторі ВА-88 (Китай).

У пацієнтів першої (I) групи відмічено нормоальбумінурію при рівні виділеного із сечею білка < 20 мг/л, другої (II) – мікроальбумінурію (20–200 мг/л), III – макроальбумінурію (> 200 мг/л). Середній вік хворих I групи становив (55,44 ± 0,23) року, II – (64,92 ± 0,31) року ( $t = 24,56$ ;  $P < 0,001$ ), III – (60,37 ± 0,28) року ( $t = 13,6$ ;  $P < 0,001$ ).

Рівень HbA1 в сироватці крові визначали методом високочутливої іонообмінної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 і реактивів BIO-RAD (США).

В усіх пацієнтів досліджено однонуклеотидний поліморфізм –204 А > С [rs 3808607] промоторної ділянки гена СУР7А1, що експресує ензим холестерол 7 $\alpha$ -гідроксилазу. Нами визначено три генотипи: АА, АС, СС. Було досліджено показники ліпідного спектра крові для кожного з генотипів.

Визначення однонуклеотидного поліморфізму –204 А > С [rs 3808607] гена СУР7А1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикцій цих фрагментів.

В усіх пацієнтів досліджено показники ліпідного спектра крові та обчислено індекс атерогенності. За біохімічним аналізом крові визначали такі показники ліпідного спектра крові, як загальний холестерин (ЗХС), ТГ, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди дуже низької (ЛПДНЩ) щільності ЛПНЩ.

ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2).$$

Якщо вміст ТГ перевищував 4,5 ммоль/л, то ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фридвальда:

$$\begin{aligned} \text{ХС ЛПНЩ} &= \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - 0,45 \times \text{ТГ}, \\ \text{ХС ЛПДНЩ} &= \text{ТГ}/2,18. \end{aligned}$$

Було обчислено також індекс атерогенності. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховується так:

$$A = (\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ})/\text{ЛПВЩ}.$$

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за програмами Microsoft Exel 2007 і Statistica for Windows 6,0 з використанням критерію Стьюдента. Розраховували значення середнього арифметичного ( $M$ ), похибки середнього арифметичного ( $m$ ).

**Результати та їх обговорення.** Після визначення кількості виділеного із сечею білка було встановлено, що у 44 (73,33 %) хворих була нормоальбумінурія, у 8 (13,33 %) – мікроальбумінурія, у 8 (13,33 %) – макроальбумінурія. Протеїнурію не діагностовано в жодного пацієнта.

Оскільки кількість виділеного із сечею креатиніну може бути різною і залежати від маси тіла, віку пацієнтів, ми вирішили визначити співвідношення мікроальбуміну до креатиніну в сечі, після чого нормоальбумінурію констатовано у 41 (68,33 %) пацієнта, мікроальбумінурію – у 9 (15 %), макроальбумінурію – у 9 (15 %), протеїнурію – у 1 (1,66 %). Можливо, раніше значення виділеного із сечею білка були вищими, а зменшилися в результаті нефропротекторної дії антигіпертензивних препаратів, які приймали пацієнти протягом років. У 57 (95 %) хворих рівень білка, виділеного із сечею, визначеного після оцінки альбумінурії та співвідношення альбуміну до креатиніну, збігався, а у 3 (5 %) відрізнявся.

Отже, більш точним методом з різницею 5 % для дослідження функції нирок при ЦД типу 2 є визначення співвідношення альбуміну до креатиніну.

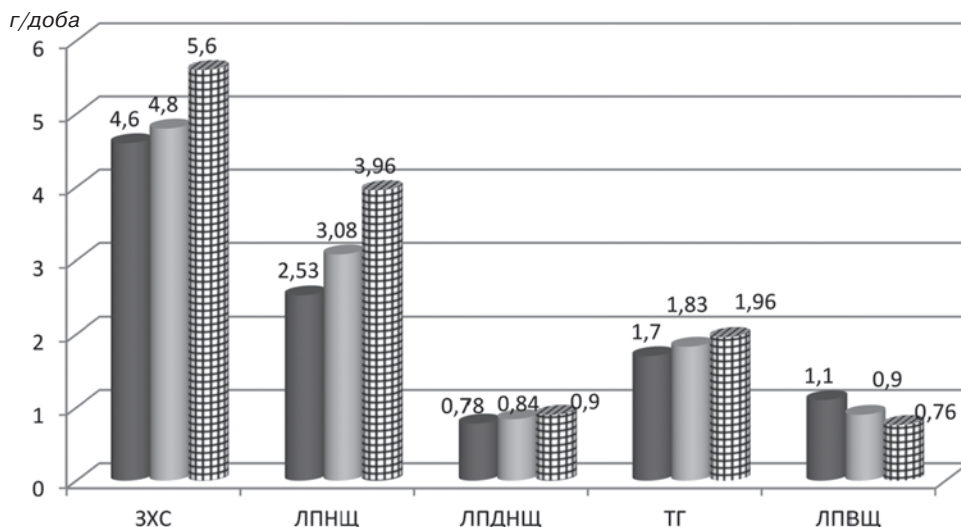
Усім пацієнтам вимірювали АГ. АГ<sub>с</sub> у пацієнтів з нормоальбумінурією становив (140,13 ± 0,56) мм рт. ст., з мікроальбумінурією – (152,32 ± 0,40) мм рт. ст. ( $t = 17,7$ ;

$P < 0,001$ ), з макроальбумінурією –  $(160,41 \pm 0,90)$  мм рт. ст. ( $t = 8,2$ ;  $P < 0,001$ ).  $AT_d$  в осіб I групи становив  $(95,62 \pm 0,06)$  мм рт. ст., II –  $(97,10 \pm 0,03)$  мм рт. ст. ( $t = 22,06$ ;  $P < 0,001$ ), III –  $(104,53 \pm 0,40)$  мм рт. ст. ( $t = 18,45$ ;  $P < 0,001$ ). Отже, альбумінурія позитивно корелює з рівнем  $AT_c$  та  $AT_d$ .

Тривалість ЦД в осіб з нормаальбумінурією становила  $(5,43 \pm 0,05)$  року, з мікроальбумінурією –  $(10,22 \pm 0,22)$  року ( $t = 21,23$ ;  $P < 0,001$ ), з макроальбумінурією –  $(14,3 \pm 0,37)$  року ( $t = 23,78$ ;  $P < 0,001$ ). Доведено, що тривалість захворювання на ЦД типу 2 корелює з рівнем альбумінурії.

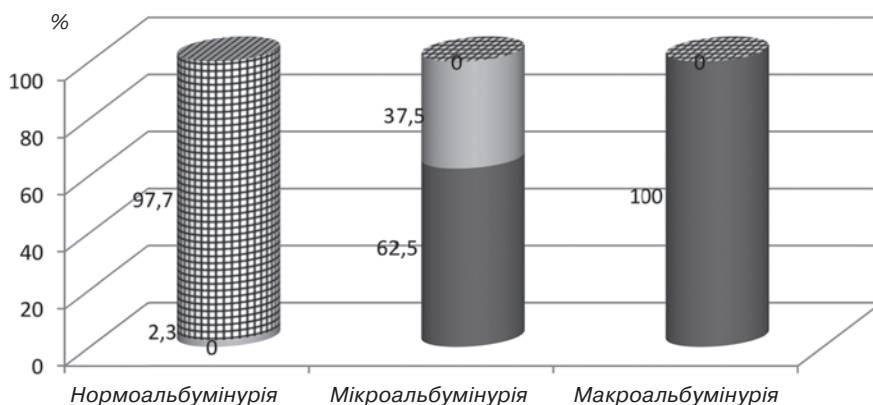
Для осіб I групи рівень  $HbA_{1c}$  становив  $(6,21 \pm 0,23)$  %, II групи –  $(7,31 \pm 0,22)$  % ( $t = 3,46$ ;  $P < 0,01$ ), III групи –  $(7,65 \pm 0,45)$  % ( $t = 2,85$ ;  $P < 0,01$ ). Отже, виявлено пряму пропорційну залежність між ступенем альбумінурії та рівнем  $HbA_{1c}$ .

Після визначення показників ліпідного спектра крові відмічено пряму пропорційну залежність між ступенем альбумінурії та рівнями ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і обернено пропорційну залежність з ЛПВЩ (рис. 1).



**Рис. 1.** Динаміка показників ліпідного спектра крові залежно від рівня альбумінурії у хворих на цукровий діабет типу 2 та артеріальну гіпертензію III стадії:

■ – I група; □ – II група; ▤ – III група



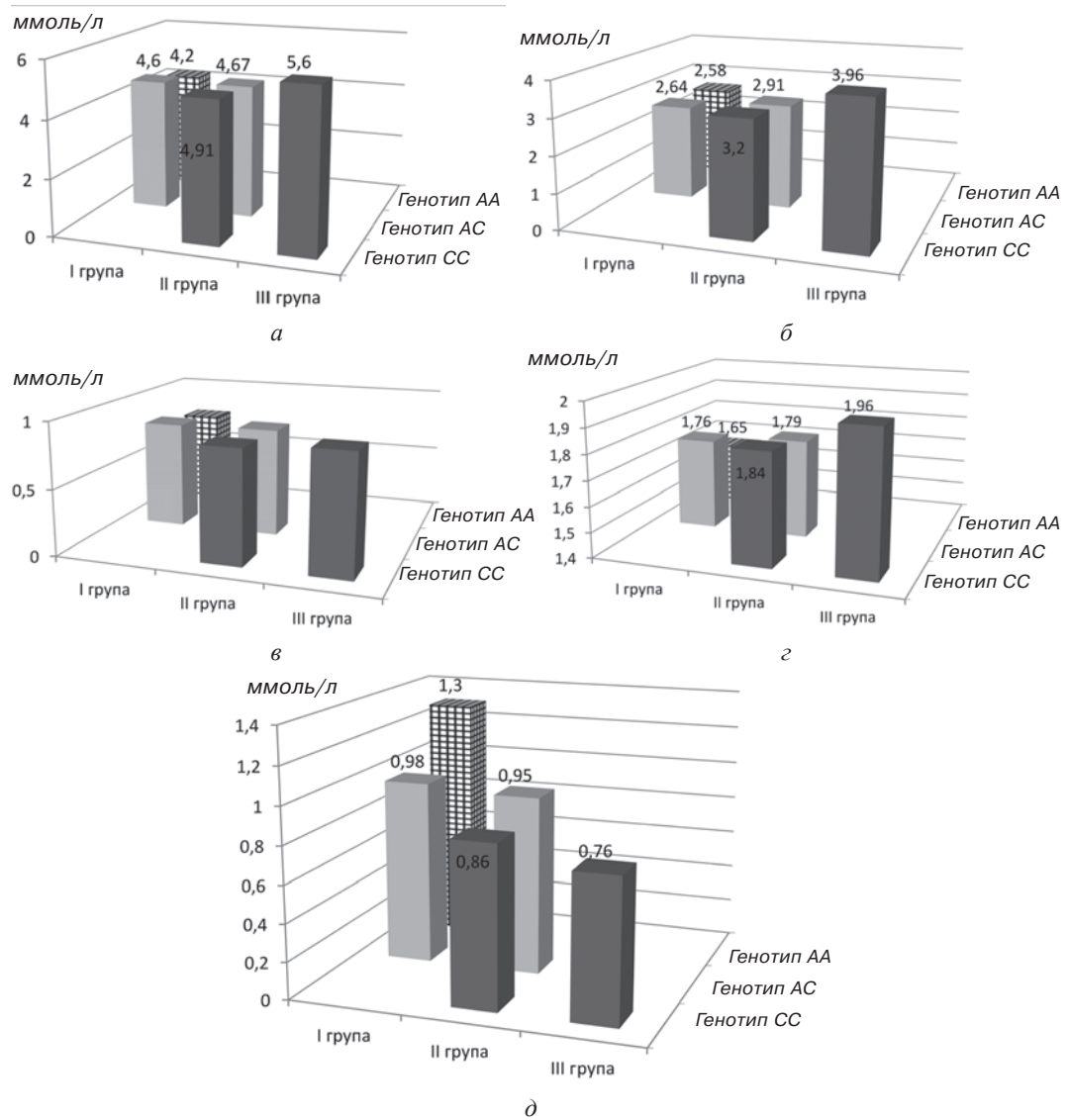
**Рис. 2.** Частота алельних варіантів гена CYP7A1 за поліморфізмом -204 A > C:

■ – генотип CC; □ – генотип AC; ▤ – генотип AA

У I–III групах рівень ЗХС становив  $(4,40 \pm 0,04)$  ммоль/л,  $(4,8 \pm 0,06)$  ммоль/л ( $t = 6,57$ ;  $P < 0,001$ ),  $(5,60 \pm 0,23)$  ммоль/л ( $t = 3,36$ ;  $P < 0,01$ ); ЛПНЩ –  $(2,53 \pm$



0,50) ммоль/л, (3,08 ± 0,05) ммоль/л ( $t = 4,7$ ;  $P < 0,001$ ), (3,96 ± 0,35) ( $t = 2,34$ ;  $P < 0,05$ ); ЛПДНЩ – (0,78 ± 0,05) ммоль/л, (0,84 ± 0,02) ммоль/л ( $t = 4,9$ ;  $P < 0,001$ ), (0,90 ± 0,01) ммоль/л ( $t = 2,35$ ;  $P < 0,05$ ); ЛПВЩ – (1,10 ± 0,04) ммоль/л, (0,90 ± 0,01) ммоль/л ( $t = 4,85$ ;  $P < 0,001$ ), (0,76 ± 0,03) ммоль/л ( $t = 6,8$ ;  $P < 0,001$ ); ТГ – (1,70 ± 0,04) ммоль/л, (1,83 ± 0,01) ммоль/л ( $t = 3,15$ ;  $P < 0,01$ ), (1,96 ± 0,05) ммоль/л ( $t = 4,06$ ;  $P < 0,001$ ).



**Рис. 3.** Рівень загального холестерину (а), ліпопротеїдів низької щільності (б), ліпопротеїдів дуже низької щільності (в), тригліцеридів (г), ліпопротеїдів високої щільності (д) при різних генотипах СУР7А1:

■ – генотип СС; ▤ – генотип АС; ■ – генотип АА

Серед осіб з ЦД типу 2 та АГ III стадії генотип АА виявлено у 43 (71,66 %), АС – у 4 (6,66 %), СС – у 13 (21,66 %). Отже, мажорним алелем слід вважати алель А, а мінорним – алель С.

Крім того, серед 44 пацієнтів з нормаальбумінурією генотип АА було констатовано у 43 (97,73 %), АС – у 1 (2,27 %). Серед осіб з мікроальбумінурією генотип АС виявлено у 3 (37,5 %), СС – у 5 (62,5 %) хворих. У всіх обстежених з макроальбумінурією визначено генотип СС (рис. 2).

Визначено також особливості показників ліпідного спектра крові залежно від генотипів АА, АС та СС. Встановлено, що у гомозигот за домінантним алелем А, які мають генотип АА, були нижчими значення ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, ЗХС та вищим рівень ЛПВЩ. У гетерозигот з генотипом АС були вищими значення атерогенних ліпопротеїдів, ТГ, ЗХС, нижчими – антиатерогенних ліпопротеїдів порівняно з пацієнтами, у яких виявлено генотип АА. У гомозигот за мінорним алелем (СС-генотип) значення ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, ЗХС були найвищими, а ЛПВЩ – найнижчими (рис. 3).

**Висновки.** 1. Визначення співвідношення альбуміну до креатиніну у разовій ранковій порції сечі є більш точним, хоч і дорожчим маркером ДН, ніж обчислення лише альбумінурії. 2. Встановлено прямо пропорційну залежність між рівнем HbA<sub>1c</sub>, тривалістю захворювання на ЦД типу 2, рівнем АТ<sub>с</sub>, АТ<sub>д</sub> та альбумінурією. 3. Ступінь альбумінурії позитивно корелює з рівнем ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, ЗХС. 4. Генотип СС –204 А > С [rs 3808607] промоторної ділянки гена СУР7А1 найбільш несприятливий у прогностичному плані та асоціюється з вищим рівнем альбумінурії, HbA<sub>1c</sub>, атерогенних ліпопротеїдів і з нижчими значеннями антиатерогенних ліпопротеїдів.

#### Список літератури

1. Журавльова Л. В., Мойсеєнко Т. А. Показники кардіогемодинаміки у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Ліки України. – 2013. – Вип. 175–176, № 9–10. – С. 62–66.
2. Пиріг Л. А., Іванов Д. Д., Таран О. І. Діабетична нефропатія // Нефрологія / Під ред. Л. А. Пирога, Д. Д. Іванова. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2014. – 292 с.
3. Baharivand N., Zarghami N., Panahi F. et al. Relationship between vitreous and serum vascular endothelial growth factor levels, control of diabetes and microalbuminuria in proliferative diabetic retinopathy // Clin. Ophthalmology. – 2012. – Vol. 6. – P. 185–191.
4. Cai Q., Wang Z. Q., Cai Q. et al. Relationship between CYP7A1 –204A>C polymorphism with gallbladder stone disease and serum lipid levels: a meta-analysis // Lipids in Health and Disease. – 2014. – Vol. 13. – P. 126.
5. Chernatska O., Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus // Georgian Medical News. – 2018. – Vol. 284, N 11. – P. 47–51.
6. Demikhova N., Chernatska O., Mazur T. et al. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Bangladesh Journal of Medical Science. – 2018. – Vol. 17, N 2. – P. 319–322.
7. Gohda T., Niewczas M. A., Ficociello L. H. et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes // J. Am. Society of Nephrology. – 2012. – Vol. 23, N 3. – P. 516–524.
8. Ismail-Beigi F., Craven T. E., O'Connor P. J. et al. Intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 81, N 6. – P. 586–594.
9. Iwanicki T., Balcerzyk A., Niemiec P. et al. CYP7A1 Gene Polymorphism Located in the 5' Upstream Region Modifies the Risk of Coronary Artery Disease // Hindawi Publishing Corporation. – 2015. – Article ID 185969. – P. 1–6.
10. Kluczyk M., Radziejewska I., Darewicz B. et al. Glycosylation of proteins in healthy and pathological human renal tissues // Folia Histochemical Cytobiology. – 2012. – Vol. 50, N 4. – P. 599–604.
11. Krishnamurthy K., Vedam K., Kanagasabai R. et al. Heat shock factor-1 knockout induces multidrug resistance gene, MDR1b, and enhances P-glycoprotein (ABCB1)-based drug extrusion in the heart // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2012. – Vol. 109. – P. 9023–9028.
12. Kumar S., Aneja G. K., Trivedi A. et al. Correlation of Diabetic Nephropathy and HbA<sub>1c</sub> in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients of Western UP // International J. of Scientific and Research Publications. – 2014. – Vol. 4 (Issue 12). – P. 1–4.
13. Netchessova T. Results of NIKA STUDY // J. Hypertension. – 2011. – Vol. 29 (Suppl. A). – P. 277–279.
14. Qraflı M., Amar Y., Bourkadi J. et al. The CYP7A1 gene rs3808607 variant is associated with susceptibility of tuberculosis in Moroccan population // The Pan African Med. J. – 2014. – Vol. 18. – P. 2–15.

15. *Rosendorff C., Lackland D. T., Allison M.* et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // *J. of the Am. College of Cardiology.* – 2015. – Vol. 65 (Issue 18). – P. 1998–2038.
16. *Sun W., Zhang D., Wang Z.* et al. Insulin Resistance is Associated With Total Bile Acid Level in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Population // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, N 10. – P. 2778.
17. *Tashpınar A., Yaman H., Yılmaz M. I.* et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy // *Scandinavian J. of Clin. and Laboratory Investigations.* – 2011. – Vol. 71, N 7. – P. 606–612.
18. *Wu H.Y., Huang J. W., Peng Y. S* et al. Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population // *Renal Failure.* – 2013. – Vol. 35, N 5. – P. 607–614.
19. *Zhao W., Katzmarzyk P. T., Horswell R.* et al. Aggressive blood pressure control increases coronary heart disease risk among diabetic patients // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36. – P. 3287–3296.
20. *Zhao W., Katzmarzyk P. T., Horswell R.* et al. Blood pressure and stroke risk among diabetic patients // *The J. of Clin. Endocrinology & Metabolism.* – 2013. – Vol. 98. – P. 3653–3662.

#### СВЯЗЬ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И УРОВНЯ АЛЬБУМИНУРИИ С ОДНОНУКЛЕОТИДНЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ –204А > С [RS 3808607] ГЕНА CYP7A1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Н. В. Деміхова, О. Н. Чернацкая, Т. С. Мазур, С. И. Бокова,  
Т. Н. Руденко, Л. В. Бумейстер, Е. А. Хотеев, Е. П. Руденко (Сумы)*

Мы изучали особенности диабетической нефропатии, выявляли взаимосвязь между уровнем экскреции альбумина с мочой и показателями липидного спектра крови, генотипными вариантами гена CYP7A1 у лиц с сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией III стадии. Пациенты были разделены на три группы. У лиц I группы констатировано нормоальбуминурию, II – микроальбуминурию, III группы – макроальбуминурию. Определение соотношения альбумина к креатинину оказалось более точным, хотя и более дорогим методом. Исследован однонуклеотидный полиморфизм – 204 А > С [rs 3808607] промоторного участка гена CYP7A1. Установлено, что гомозиготы по мажорному аллелю с генотипом AA имели более низкие значения альбуминурии, атерогенных липопротеидов, общего холестерина, триглицеридов и высокий уровень антиатерогенных липопротеидов, чем больные с генотипами AC и CC. Генотип CC был наиболее неблагоприятным в прогностическом плане, поскольку для гомозигот по этому минорному аллелю были характерны более высокие значения альбуминурии, общего холестерина, триглицеридов и более низкие липопротеидов высокой плотности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; сахарный диабет типа 2; альбуминурия; диабетическая нефропатия; CYP7A1.

#### LIPID PROFILE AND ALBUMINURIA RELATIONSHIP WITH NUCLEOTIDE POLYMORPHISM –204 А > С [RS 3808607] OF CYP7A1 GENE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

*N. Demikhova, O. Chernatska, T. S. Mazur, S. I. Bokova, T. M. Rudenko,  
L. V. Bumeister, Ye. O. Khotyeev, Ye. P. Rudenko (Sumy, Ukraine)*

Sumy State University, department of family medicine

The aim of our study is the definition of diabetic nephropathy peculiarities and the relationship between albuminuria and indicators of lipid profile, genotype variants of CYP7A1 for patients with type 2 diabetes mellitus and the third stage of arterial hypertension. Patients are divided into 3 groups. The patients of the I group are defined with normoalbuminuria, microalbuminuria – in the II, macroalbuminuria – in the III. The definition of albumin to creatinin ratio is the most precise, but a more expensive method. The SNP –204 А > С [rs 3808607] of CYP7A1 promotor section is defined. Homozygotes by major allele with AA genotype have the less level of albuminuria, atherogenic lipoproteids, general cholesterol, triglycerides and the biggest level of antiatherogenic lipoproteids in comparison with patients with AC and CC genotype. The genotype CC is the worst in the terms of prognosis because the level of albuminuria, atherogenic lipoproteids, general cholesterol, triglycerides and lipoproteids with low density is increased but the level of lipoproteids with high density is decreased.

**Key words:** hypertension; diabetes mellitus; albuminuria; diabetic nephropathy; CYP7A1.

А. Б. КЕБКАЛО<sup>1</sup>, А. А. ЧАНТУРІДЗЕ<sup>2</sup>, О. В. ТКАЧУК<sup>1</sup>

## ІМУННИЙ ДИСБАЛАНС У ПАТОГЕНЕЗІ АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ ПРИ ПЕРВИННИХ ТА ВТОРИННИХ АБСЦЕСАХ ПЕЧІНКИ. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

<sup>1</sup> Кафедра хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; <sup>2</sup> КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» <olia-tkachuk@i.ua>

*Визначали маркери імунного дисбалансу у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок первинних і вторинних абсцесів печінки, вивчали методи корекції порушень в організмі та їх ресусцитацію. Проаналізовано результати лікування 64 хворих з первинними та вторинними абсцесами печінки. Отримані результати аналізу свідчать про виражений імунний дисбаланс і формування вторинного імунodefіциту за Т-супресорним типом. Головним етапом лікування при абдомінальному сепсисі внаслідок первинних та вторинних абсцесів є санація вогнища інфекції з антибактеріальною, гепатопротекторною та дезінтоксикаційною терапією.*

---

**Ключові слова:** абдомінальний сепсис; первинні та вторинні абсцеси печінки.

---

**Вступ.** Сепсис – проблема медичного, демографічного та економічного характеру. Поняття сепсису, септичного шоку неодноразово розглядали у літературі (останній перегляд Sepsis-3 2016). Це синдром імунного, фізіологічного, патологічного і біохімічного дисбалансу функцій організму у відповідь на інфекційне ураження. За останні п'ять років у всіх країнах світу спостерігається суттєве збільшення кількості пацієнтів із сепсисом. За даними численних наукових досліджень, абдомінальний сепсис залишається одним з життєво небезпечних і тяжких ускладнень у сучасній хірургії [3, 4, 7]. Захворюваність на сепсис збільшується на 5–9 % щорічно [6]. У країнах Західної Європи кількість хворих на сепсис становить 2–18 %, на септичний шок – 3–4 % загальної кількості пацієнтів відділень хірургії, інтенсивної терапії та реанімації [9].

Патогенез сепсису – питання досить складне та вимагає детального вивчення. Існує безліч теорій, найбільш точна патогенетична характеристика сепсису нині належить теорії імунного дисбалансу [2]. Ця теорія є фактичною асиміляцією різних патогенетичних теорій імунного дисбалансу, імунodeпресії та «імунного хаосу». Ключовою ланкою даної теорії є межа переходу контрольованого і компенсованого організмом інфекційного захворювання (раніше, до прийняття Sepsis-3, у літературі його розглядали як синдром системної запальної реакції – ССЗР) у декомпенсований, патологічний стан. Декомпенсація захисних властивостей організму призводить до виникнення основних клінічних варіантів генералізації інфекції – сепсису, септичного шоку. Теорія імунного дисбалансу пояснює різні варіанти клінічного перебігу в стадії компенсації при різних збудниках інфекції у вогнищі запалення [10, 11]. В стадії компенсації імунна система організму здатна дати адекватну відповідь, при цьому захисна реакція лімітує патологічний процес.

В стадії декомпенсації у патогенезі сепсису важливу роль відіграє неконтрольоване імунітетом гіперпродукування цитокінів [1]. Так, при мікробній інвазії та ендотоксемії клітини імунної системи починають активно виробляти про-і протизапальні цитокіни: інтерферони, цитотоксичні і гемопоетичні білки [1]. На фоні ендотоксемії та вивільнення ензимів виникає вазодилатація та вазоконстрикція, збільшення судинної проникності, ішемія/реперфузія, адгезія лейкоцитів, внутрішньосудинне зсідання крові, капілярний стаз тощо, що призводить до

набряку, гемоконцентрації, порушення капілярного і венозного відтоку, мікросомального окислення печінки. Відомо, що цей вид реакцій монооксигеназного шляху окислення є захисною реакцією організму для окислення різноманітних сторонніх сполук, які перетворюються на нешкідливі чи стають більш розчинними у воді та легко виводяться з організму. Порушення монооксигеназного і редуктазного ланцюгів мікросом ендоплазматичного ретикулу (ЕПР) гепатоцитів викликає ураження печінки та потенціє генералізацію процесу на фоні імунного дисбалансу.

Нині проблема сепсису та імунодепресії на фоні ураження печінки немає чітких імунологічних критеріїв, недостатньо вивчено методи корекції порушень в організмі і їх ресусцитація. Поширення цієї патології, відсутність єдиного алгоритму лікування при коморбідності, поява і впровадження у клінічну практику нових технологій лікування – неповний перелік проблем, що потребують подальшого дослідження.

**Мета дослідження** – визначити маркери імунного дисбалансу у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок первинних і вторинних абсцесів печінки, вивчити методи корекції порушень в організмі та їх ресусцитацію.

**Матеріали і методи.** Матеріалами дослідження були результати лікування 64 хворих з первинними та вторинними абсцесами печінки, пролікованих за період з 2014 по 2016 р. в хірургічному відділенні КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри хірургії та проктології НМАПО ім. П. Л. Шупика. При цьому первинні та вторинні абсцеси мали різну етіологію (табл. 1).

Таблиця 1. Етіологія абсцесів печінки

Абсцеси печінки	Дослідна група (n = 33)		Контрольна група (n = 31)		P
	абс. од.	%	абс. од.	%	
Первинні (всього)	27	42,2	25	39,05	< 0,05
холангіогенні	12	18,75	14	21,9	< 0,05
гематогенні	2	3,125	1	1,56	< 0,05
контактні	2	3,125	3	4,69	< 0,1
криптогенні	11	17,2	7	10,9	< 0,05
Вторинні (всього)	6	9,375	6	9,375	< 0,05
нагноєння непаразитарних кіст	3	4,69	2	3,125	< 0,05
нагноєння ехінококових кіст	1	1,56	2	3,125	< 0,05
інфікування вогнищ розпаду добро- та злоякісних пухлин	2	3,125	2	3,125	< 0,05

P < 0,1 – різниця на рівні статистичної тенденції; P < 0,05 – статистично достовірна різниця.

Зокрема, холангіогенні абсцеси печінки виникали в результаті постхолецистектомічного синдрому, резидуального холедохолітазу, холангіту, механічної жовтяниці, стенозу великого дуоденального сосочка, біліарного панкреонекрозу, а також при міграції деяких видів паразитів (особливо при аскаридозі, опісторхозі, фасціольозі). Інфікування печінки гематогенним шляхом відбувається із струмом крові по системі ворітної вени (портальний шлях) на фоні гострого деструктивного апендициту, неспецифічного виразкового коліту, ускладнень дивертикуліту ободової кишки, деструктивного панкреатиту або поширеного гнійного перитоніту різної етіології. Контактні абсцеси спостерігаються при прориві в тканину печінки емпієми жовчного міхура і пенетрації в неї гастродуоденальних виразок. До вторинних абсцесів належать: нагноєння непаразитарних кіст, ехінококових кіст та інфікування вогнищ розпаду добро- і злоякісних пухлин.

Відповідно до поставленої мети, хворих із абсцесами печінки прямим методом розподілено на дві групи. В дослідну групу ввійшло 33 (51,6 %) хворих на сепсис внаслідок первинних та вторинних абсцесів печінки (діагноз встановлено згідно з останніми рекомендаціями міжнародної групи з дослідження сепсису та шкали SOFA/qSOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score) [5, 8]; до контрольної групи – 31 (48,4 %) пацієнт, у якого діагностовано первинні та вторинні абсцеси печінки без проявів сепсису. В дослідній групі було 16 (48,5 %) чоловіків та 17 (51,5 %) жінок, у контрольній – 15 (48,4 %) чоловіків та 16 (51,6 %) жінок. Вік хворих – від 21 до 83 років. Середній вік хворих дослідної групи –  $(46,5 \pm 2,3)$  року, контрольної –  $(48,9 \pm 2,7)$  року.

Для підтвердження діагнозу в алгоритмі обстеження використовували загально-визначені клініко-лабораторні методи, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію (КТ). Крім того, у всіх хворих визначали рівень прокальцитоніну імунолюмінометричним методом за допомогою діагностичного набору «Прокальцитонін-ЛюмиТест®»; мікроскопічно та математичним розрахунком – фагоцитарне число і фагоцитарний індекс; імуноферментний аналіз дав можливість оцінити рівень імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G. Оцінку лімфоцитарної субпопуляції лімфоцитів проводили з використанням лімфоцитотоксичного тесту, моноклональних антитіл до CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD19+, CD3-/CD16+CD56+ молекул (метод NIHUSA). Розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ) за співвідношенням Т-хелперів до Т-супресорів (CD4/CD8), що вказувало на спрямованість імунного дисбалансу. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Naskova [5]. Хворим також проводили бактеріологічне дослідження крові на стерильність, здійснювали бактеріологічний посів матеріалу на визначення флори та чутливості до антибіотиків за допомогою апарату VITEKII.

**Результати та їх обговорення.** Серед пацієнтів контрольної групи середній показник рівня прокальцитоніну становив  $(0,40 \pm 0,02)$  нг/мл, тоді як у дослідній групі він був у 15,5 раза вищим –  $(6,09 \pm 0,35)$  нг/мл, що свідчить про високий ризик розвитку септичного шоку ( $P < 0,01$ ). При дослідженні фагоцитозу не виявлено достовірної різниці середніх показників фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа як у дослідній, так і в контрольній групах ( $P < 0,05$ ). Показники IgA, IgG, IgM при госпіталізації були в межах норми в обох групах, що свідчить про формування первинної імунної відповіді за Т-залежним варіантом.

Проведене дослідження субпопуляцій лімфоцитів показало, що у хворих на сепсис (дослідна група) вдвічі нижчий рівень вмісту Т-лімфоцитів, вдвічі нижча кількість Т-хелперів на фоні майже незмінного середнього показника вмісту Т-супресорів у крові ( $P < 0,05$ ).

У хворих на сепсис спостерігається зниження активності клітинного імунітету за рахунок пригнічення та зменшення кількості лімфоцитів (CD4), що стимулюють імунну відповідь, при майже незмінній кількості лімфоцитів, які її пригнічують (CD8). Слід звернути увагу також на те, що ці зміни відбуваються на фоні значного зменшення загальної кількості лімфоцитів у 5 разів та лейкоїдної реакції нейтрофільного типу, а зменшення Т-хелперної активності приводить до зниження показника ІРІ ( $P < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2. Імунологічні показники субпопуляцій лімфоцитів у групах хворих при госпіталізації ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група ( $n = 31$ )	Дослідна група ( $n = 33$ )
Лейкоцити, г/л	$14,2 \pm 0,8$	$24,5 \pm 0,7$
Лімфоцити, %	$20,0 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,3$ *
Т-лімфоцити (CD3+), абс. клітин/мкл	$888,0 \pm 19,2$	$436,0 \pm 12,4$

Закінчення табл.2

Показник	Контрольна група (n = 31)	Дослідна група (n = 33)
Т-лімфоцити (CD3+), %	63,42 ± 0,90	54,0 ± 0,7
Т-хелпери (CD3+/CD4+) абс., клітин/мкл	563,0 ± 14,3	234,0 ± 16,7 *
Т-хелпери (CD3+/CD4+), %	40,23 ± 0,80	21,4 ± 0,5
Т-супресори (CD3+/CD8+) абс., клітин/мкл	261,0 ± 10,2	283,0 ± 14,1
Т-супресори (CD3+/CD8+), %	18,63 ± 0,50	21,3 ± 0,6
IPI Т-хелпери/Т-супресори (CD4+/CD8+)	2,2 ± 0,7	1,14 ± 0,20 *
В-лімфоцити (CD3-/CD19+) абс., клітин/мкл	210,0 ± 12,4	486,0 ± 15,3
В-лімфоцити (CD3-/CD19+), %	15,0 ± 0,7	34,5 ± 0,2 *
NK-лімфоцити (CD3-/CD16+CD56+) абс, клітин/мкл	182,0 ± 17,3	214,0 ± 12,4
NK-лімфоцити (CD3-/CD16+CD56+), %	12,97 ± 0,80	15,3 ± 0,7

\* P &lt; 0,05 – достовірність різниці імунологічних показників.

Слід зауважити, що у хворих на сепсис має місце пригнічення не лише клітинної ланки імунітету, а й глибокий дисбаланс гуморальної. Про це свідчить збільшення кількості В-лімфоцитів в 2,5 раза (P < 0,05), що лише підтверджує глибоку дисрегуляцію в імунній системі. На імунологічний дисбаланс також вказує збільшення у 2 та 2,5 раза показників велико- та дрібнодисперсних імунних комплексів порівняно з контролем (P < 0,05) (табл. 3). Одночасне зменшення показника IPI при збільшенні рівня ЦІК – одна з характерних змін у хворих на сепсис та високий ризик розвитку септичного шоку. Це вказує на виражений імунологічний дисбаланс, формування вторинного імунодефіциту за Т-супресорним типом.

Таблиця 3. Імунологічні показники циркулюючих імунних комплексів

Імунні комплекси, ум. од.	Контрольна група (n = 31)	Дослідна група (n = 33)
Великодисперсні	25,0 ± 1,5	55,0 ± 2,4 *
Дрібнодисперсні	210,0 ± 14,3	462,0 ± 11,2 *

\* P &lt; 0,05 – достовірність різниці імунологічних показників.

Для вирішення питання про адекватне комплексне лікування всім хворим проведено бактеріологічне дослідження вмісту абсцесів. Комплексне лікування хворих контрольної групи включало операційне втручання (відкритий метод чи лапароскопічно) або дренивання абсцесу під контролем УЗД, раціональну антибактеріальну, гепатопротекторну, дезінтоксикаційну терапію. У дослідній групі, враховуючи тяжкість стану пацієнтів, виконували дренивання абсцесів під контролем УЗД із санацією порожнини абсцесу розчином декасану та антибіотиків у поєднанні з болусною антибактеріальною терапією, масивною дезінтоксикаційною, гепатопротекторною терапією.

Під час досліджень клінічного перебігу встановлено, що у 7 (29,2 %) пацієнтів із сепсисом стан декомпенсації був купований протягом (2,50 ± 0,05) доби від початку стаціонарного лікування, а у решти 17 (70,8 %) хворих, незважаючи на адекватну терапію, зберігався тяжкий декомпенсований стан протягом (6,70 ± 0,06) дня. Це обумовлено множинним ураженням печінки, розташуванням абсцесів у воротах печінки, що вимагало дренивання абсцесів за декількома етапами. Отже, адекватність оперативного втручання з проведенням санації вогнища інфекції, обсяг та характер комплексної терапії, безумовно, впливають на терміни купування системних запальних змін в організмі.

При аналізі результатів первинних бактеріологічних досліджень встановлено, що причиною інфекційного ураження була монокультура. Найчастіше монокультура представлена стафілококами – 43,7 %, ентеробактеріями – 45,6 % та неферментуючими грамнегативними бактеріями – 10,7 %. Серед стафілококів у більшості випадків виділяли *S. aureus*. У 4 (7,1 %) пацієнтів виділено коагулозо-негативні штами, представлені *S. epidermidis* та *S. capitis*. Серед ентеробактерій превалювали представники родів *E. coli* та *Proteus*. У решти пацієнтів виділяли *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*. Якщо в контрольній групі збудники були чутливі до антибіотиків цефалоспоринового ряду, фторхінолонів, то у хворих на сепсис збудники зберігали лише чутливість до моксифлоксацину, ванкоміцину, коломіцину, лінезоліду та тигацикліну.

Під час клініко-лабораторних досліджень у хворих на сепсис, яким проводили санацію абсцесів розчином декасану та антибіотика у поєднанні з оптимальною концентрацією антибіотика при парентеральному введенні, нами досягнуто скорочення терміну регресії абсцесів, незважаючи на тяжкість стану пацієнтів. Летальних випадків у дослідній групі було 2, тоді як у контрольній – 3 ( $P < 0,1$ ). Причиною летальності стали гостра лівошлуночкова недостатність з набряком легень та поліорганна недостатність.

**Висновки та перспективи подальших розробок.** 1. Отримані результати аналізу показників імунограми у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок первинних та вторинних абсцесів свідчать про виражений імунний дисбаланс і формування вторинного імунodefіциту за Т-супресорним типом. 2. Показники прокальцитоніну та імунорегуляторний індекс можуть бути маркерами прогресування сепсису і ризику розвитку септичного шоку. 3. Головним етапом лікування при абдомінальному сепсисі внаслідок первинних та вторинних абсцесів – санація вогнища інфекції з антибактеріальною, гепатопротекторною та дезінтоксикаційною терапією. 4. Багатогранність і складність патогенезу абдомінального сепсису на фоні імунного дисбалансу вимагають подальшого дослідження. Відкритим залишається питання про порушення детоксикаційної мікросомальної системи.

#### Список літератури

1. *Zavada N. V., Gain Yu. M., Alekseev S. A.* Хирургический сепсис. – Минск: Новое знание, 2003. – 236 с.
1. *Zavada N. V., Gain Yu. M., Alekseev S. A.* Hirurgicheskij sepsis. – Minsk: Novoe znanie, 2003. – 236 s.
2. *Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф., Лету-чая Л. А.* Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии // Укр. журн. екстрем. медицини ім. Г. О. Можаява. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 5–10.
2. *Mal'ceva L. A., Mosencev N. F., Letuchaya L. A.* Abdominal'nyj sepsis: klyuchevyye voprosy diagnostiki i intensivnoy terapii // Ukr. zhurn. ekstrem. medicini im. G. O. Mozhaeva. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 5–10.
3. *Sepsis: классификация, клинико-диагностическая концепция, лечение / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2010. – 352 с.*
3. *Sepsis: klassifikaciya, kliniko-diagnosticheskaya koncepciya, lechenie / Pod red. V. S. Savel'eva, B. R. Gel'fanda. – 2-e izd., dop. i pererab. – M.: ООО «Med. inform. agentstvo», 2010. – 352 s.*
4. *Hernandez-Palazyn J., Fuentes-Garcna D., Burguillos-Lypez S. et al.* Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondaryperitonitis // Med. Intensiva. – 2013. – Vol. 37, N 7. – P. 461–467.
5. *Howell Michael D., Davis Andrew M.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801–810. Doi:10.1001/jama.2016.0287.
6. *Ihnet P., Peteja M., Vevra P. et al.* Current standards of care in the management of patients with abdominal sepsis // Rozhl. Chir. – 2015. – Vol. 94, N 6. – P. 234–237.



7. Jianfang Z., Chuanyum Q., Mingyan Z. et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China // PLOS One. – 2014. – Vol. 16, N 9. – P. 141–147.
8. Monti G., Landoni G., Taddeo D. Clinical aspects of sepsis: an overview // Methods Mol. Biol. – 2015. – Vol. 37, N 12. – P. 17–33.
9. Rhodes Andrew, Evans Laura E. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // Critical Care Med. and Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 45, N 3. – P. 1–67.
10. Sartelli Massimo, Catena Fausto, Di Saverio Salomone et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper // World J. of Emergency Surgery. – 2014. – N 9. – P. 16–21.
11. Vollmar B. Pathophysiological basis of surgery-linked sepsis // Chirurg. – 2011. – Vol. 82, N 3. – P. 199–207.

ИММУННЫЙ ДИСБАЛАНС В ПАТОГЕНЕЗЕ АБДОМИНАЛЬНОГО  
СЕПСИСА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ  
АБСЦЕССАХ ПЕЧЕНИ. ОСОБЕННОСТИ  
ДИАГНОСТИКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. Б. Кебкало, А. А. Чантуридзе, О. В. Ткачук (Киев)

Определяли маркёры иммунного дисбаланса у больных абдоминальным сепсисом вследствие первичных и вторичных абсцессов печени, изучали методы коррекции нарушений в организме, их реанимацию. Проанализированы результаты лечения 64 больных с первичными и вторичными абсцессами печени. Полученные результаты анализа свидетельствуют о выраженном иммунном дисбалансе и формировании вторичного иммунодефицита Т-супрессорного типа. Главным этапом лечения при абдоминальном сепсисе вследствие первичных и вторичных абсцессов является санация очага инфекции антибактериальной, гепатопротекторной и детоксикационной терапией.

**Ключевые слова:** абдоминальный сепсис; первичные и вторичные абсцессы печени.

IMMUNE IMBALANCE IN THE PATHOGENESIS OF ABDOMINAL  
SEPSIS IN THE PATIENTS WITH THE PRIMARY  
AND SECONDARY LIVER ABSCESSSES. FEATURES OF THE DIAGNOSTICS  
AND OPTIMIZATION OF COMPLEX TREATMENT

A. Kebkalo<sup>1</sup>, A. Chanturidze<sup>2</sup>, O. Tkachuk<sup>1</sup> (Kyiv, Ukraine)

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of the Postgraduate Education; <sup>2</sup>Kyiv Regional Hospital

The purpose of our work was to identify markers of immune imbalance in the patients with abdominal sepsis due to primary and secondary liver abscesses, to study methods of the correction of the infraction in the organism and a volume of the infusion. There were analyzed the results of treatment of 64 patients with primary and secondary liver abscesses. The results of analysis indicate a pronounced immune imbalance and the formation of secondary immune deficiency at the T-suppressor type. The main stage of the treatment of abdominal sepsis due to primary and secondary abscesses is draining the source of infection with antibacterial, hepatoprotective and detoxification therapy.

**Key words:** abdominal sepsis; primary and secondary liver abscesses.

Л. І. СИДОРЧУК, Д. В. РОТАР, А. С. СИДОРЧУК, С. Є. ДЕЙНЕКА, І. Й. СИДОРЧУК  
(Чернівці)

## ЕКОЛОГІЧНИЙ СТАН МІКРОБІОТИ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

Кафедра мікробіології та вірусології (зав. – проф. С. Є. Дейнека)  
Буковинського медичного університету <diana.rotar@bsmu.edu.ua>

*У статті наведено результати мікробіологічного дослідження 72 зразків вмісту порожнини товстої кишки хворих на хронічний гепатит С (контрольну групу становили 87 зразків вмісту порожнини товстої кишки практично здорових) та вивчено екологічні зміни в таксономічному складі мікробіоти біотопу. Встановлено, що у хворих на хронічний гепатит С формується тенденція до елімінації з порожнини товстої кишки біфідо- та лактобактерій (спостерігалось зменшення індексу постійності на 9,94 % і частоти виявлення – на 57,14 %), а також еубактерій (на 3,88 та у 2 рази відповідно), а також збільшення персистенції пептострептококів, кластридій, протеїв, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що створює умови для контамінації і персистенції досліджуваного біотопу патогенними та умовно-патогенними ентеробактеріями (ЕПКП, *E. coli* Hly<sup>+</sup>, *E. coli* Lac<sup>+</sup>, цитробактером, ентеробактером, серацією), пептококом.*

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С; товста кишка; мікробіота; таксони.

**Вступ.** Гепатит С – поширене інфекційне захворювання, спричинене вірусом гепатиту С (*HCV – Hepatitis C virus*). Кількість хронічних носіїв HCV у світі становить від 150 до 500 млн і вона постійно збільшується, не маючи тенденції до зниження [10]. Гепатит С залишається однією з важливих проблем внутрішньолікарняних інфекційних хвороб, пов'язаних з гемотрансфузією, введенням препаратів крові, медичними інвазивними маніпуляціями з діагностичною й лікувальною метою [8]. Разом з тим патогенез гепатиту С вивчено недостатньо. Відомо, що розвиток і перебіг гепатиту С залежать від біологічної характеристики HCV та імунного статусу організму [3, 9].

У складному бар'єрному механізмі захисту травного каналу велику роль відіграє нормальна кишкова мікробіота. Багаторічні дослідження співвідношень макроорганізму та його нормальної мікробіоти переконливо показують, що остання бере активну участь у морфогенезі і функціях різних систем господаря (імунної, серцево-судинної, ендокринної, травної тощо) за рахунок продукування різноманітних за активністю ферментів, ендо- та екзотоксинів, інших біологічно активних речовин, а також метаболітів, які утворюються в порожнині товстої кишки в процесі мікробіологічної трансформації [6]. Тому мікробіоту товстої кишки слід розглядати як локальну екологічну систему «макроорганізм (господар) – мікробіота».

У захисті макроорганізму від токсичних сполук традиційно основна роль належить ферментним процесам, що відбуваються в печінці, а роль кишкової мікробіоти в процесах детоксикації інколи ігнорується або вона має другорядне значення. Останніми роками доведено процеси детоксикації з втягненням нормальної мікробіоти кишечника, які перебігають в умовах анаеробіозу переважно за рахунок гідролітичних і відновних реакцій. Нормальна мікробіота людини є природним «біосорбентом» травного каналу. Кишковий мікробіоценоз у взаємозв'язку з організмом людини розглядають як своєрідний екстракорпоральний орган людини, в якому відбуваються активні детоксикаційні процеси [1]. За сучасними уявленнями, основу нормальної мікробіоти товстої кишки людини становлять автохтонні облигатні анаеробні бактерії (бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*,

*Propionibacterium*), які є найважливішими у складі товстокишкового біоценозу людини, а також за мультифункціональною роллю у підтримці мікробіологічного гомеостазу в системі мікробіота – макроорганізм [5, 7]. Мікробіота вмісту порожнини товстої кишки хворих на хронічний гепатит С (ХГС) дотепер не достатньо вивчена [4]. Дослідження якісного складу мікробіоти порожнини товстої кишки розширить уявлення про патогенез гепатиту С і може покращити комплексне лікування [2].

**Мета дослідження** – встановити екологічні зміни в таксономічному складі мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на ХГС.

**Матеріали і методи.** Мікробіологічному обстеженню підлягали зразки вмісту порожнини товстої кишки 72 хворих на ХГС (контрольну групу становили 87 зразків вмісту порожнини товстої кишки практично здорових) [9].

Після приготування серійного титраційного ряду ( $10^{-1}$ – $10^{-12}$ ) матеріал висівали на оптимальні для кожного виду мікроорганізмів поживні середовища, на яких культивували посіви. Облігатні анаеробні бактерії вирощували в стаціонарному анаеростаті «CO<sub>2</sub>– incubator T – 125» фірми ASSAB Medcin (Швеція) протягом 5–7, інколи до 14 днів. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми вирощували в термостаті протягом 1–2 діб.

Ідентифікацію чистих культур ентеробактерій (ешерихій, цитробактера, протеїв та інших ентеробактерій) проводили методом W. Ewing, використовуючи 30 основних тестів, рекомендованих Міжнародним комітетом з ентеробактерій. У деяких випадках використовували тест-системи API-20E (Франція). Патогенні варіанти визначали за здатністю продукувати гемолізину на кров'яному м'ясопептонному агарі, а також серологічним методом (за орієнтовною та титрованою реакціями аглютинації з живими культурами). Ентеропатогенні варіанти *E. coli* визначали за аглютинуючими типовими сироватками.

Виділені чисті культури інших мікроорганізмів ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями та за антигенною структурою.

Статистичну обробку одержаних цифрових результатів здійснювали з використанням програми Microsoft Excel 5.0 з визначенням середньої величини ( $M$ ), статистичних відхилень ( $\pm m$ ), довірчого інтервалу. Для достовірності різниці між групами (хворих і практично здорових) застосовували коефіцієнт Стьюдента. Різницю між групами вважали достовірною при  $P < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Для встановлення ролі мікробіоти будь-якого біотопу, зокрема порожнини товстої кишки хворих на ХГС, нами використано екологічний метод, який дозволяє встановити таксони мікроорганізмів, що формують головну, додаткову і випадкову мікробіоту порожнини товстої кишки хворих на ХГС. Для цього встановлювали індекс постійності таксону в біотопі, частоту його виявлення, а також індекс видового багатства Маргалефа та індекс видового різноманіття Уїттекера, які характеризують просторово-харчові ресурси й умови середовища існування асоціацій мікроорганізмів (біотоп порожнини товстої кишки), що формують даний мікробіоценоз. Для визначення ступеня домінування певних таксонів у біотопі (порожнина товстої кишки хворих на ХГС) виходили індекси домінування Сімпсона та Бергера – Паркера.

Отримані нами результати вивчення екологічного стану мікробіоценозу порожнини товстої кишки та змін таксономічного складу даної мікробіоти наведено в таблиці.

У практично здорових за зазначеними характеристиками до головної мікробіоти порожнини товстої кишки належать *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та *Escherichia*. У хворих на ХГС формується тенденція до елімінації з порожнини товстої кишки біфідо- та лактобактерій (зменшення індексу постійності на 9,94 % і частоти виявлення – на 57,14 %) й еубактерій (на 3,88 та у 2 рази відповідно),

а також збільшення персистенції в порожнині товстої кишки пептострептококів, клостридій, протеїв, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що створює умови для контамінації і персистенції в порожнині товстої кишки патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій (ЕПКП, *E. coli Hly<sup>+</sup>*, *E. coli Lac<sup>-</sup>*, цитробактера, ентеробактера, серації), пептококу.

За індексом постійності, частотою виявлення, індексом видового багатства Маргалефа та індексом видового різноманіття Уїттекера головну мікробіоту порожнини товстої кишки хворих на ХГС становлять бактерії роду *Bacteroides*, *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а також патогенні й умовно-патогенні ентеробактерії роду *Proteus*, гемолітичні кишкові палички (*E. coli Hly<sup>+</sup>*), умовно-патогенні *P. niger* та анаеробні спороутворювальні бактерії роду *Clostridium*. Додаткову мікробіоту порожнини товстої кишки хворих на ХГС представляють умовно-патогенні стафілококи і близькі до них пептострептококи і дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

**Таксономічний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на хронічний гепатит С**

Таксон мікробіоти	Група	Обстежено осіб	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійності, %	Частота виявлення мікроорганізму	Індекс видового багатства Маргалефа	Індекс видового різноманіття Уїттекера	Індекс видового домінування Сімпсона	Індекс видового домінування Бергера – Паркера
<i>Облігатні анаеробні бактерії</i>									
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Д	72	67	90,06	0,12*	0,118*	9,14*	0,014*	0,119*
	К	87	87	100	0,21	0,205*	15,68	0,043	0,208
<i>Lactobacillus</i> spp.	Д	72	67	90,06	0,12*	0,118*	9,14*	0,014*	0,119*
	К	87	87	100	0,21	0,205*	15,68	0,043	0,208
<i>Bacteroides</i> spp.	Д	72	72	100	0,13	0,127*	9,82*	0,016*	0,128*
	К	87	87	100	0,21	0,205	15,68	0,043	0,208
<i>Eubacterium</i> spp.	Д	72	3	4,17	0,01	0,004	0,41	-	0,005
	К	87	7	8,05	0,02	0,014	1,26	-	0,017
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Д	72	15	20,83	0,03	0,025	2,05	0,001	0,027
	К	87	11	12,64	0,03	0,024	1,98	0,001	0,026
<i>Peptococcus niger</i>	Д	72	56	72,78	0,1	0,098	7,64	0,01	0,1
	К	87	0	-	-	-	-	-	-
<i>Clostridium</i> spp.	Д	72	36	50*	0,06*	0,062*	4,91*	0,004	0,064*
	К	87	3	3,45	0,01	0,005	0,54	-	0,007
<i>Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми</i>									
<i>Escherichia</i> spp.	Д	72	72	100	0,13*	0,127*	9,82*	0,016*	0,128*
	К	87	87	100	0,21	0,205	15,68	0,043	0,208
<i>E. coli Hly<sup>+</sup></i>	Д	72	45	62,5	0,08	0,078	6,14	0,006	0,08
	К	87	0	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli Lac<sup>-</sup></i>	Д	72	11	15,28	0,02	0,18	1,5	-	0,02
	К	87	0	-	-	-	-	-	-
ЕПКП (ЕРЕС) spp.	Д	72	5	8,33	0,01	0,009	0,82	-	0,011
	К	87	0	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus</i> spp.	Д	72	66	91,67*	0,12*	0,116*	9*	0,014*	0,118*
	К	87	17	19,54	0,04	0,038	3,06	0,002	0,041
<i>Citrobacter freundii</i>	Д	72	3	4,17	0,01	0,004	0,41	-	0,005
	К	87	0	-	-	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	Д	72	2	2,78	< 0,01	0,002	0,27	-	0,004
	К	87	0	-	-	-	-	-	-

Таксон мікробіоти	Група	Обстежено осіб	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс постійності, %	Частота виявлення мікроорганізму	Індекс видового багатства Маргалефа	Індекс видового різноманіття Уїттекера	Індекс видового домінування Сімпсона	Індекс видового домінування Бергера – Паркера
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Д	72	3	4,17	0,01	0,004	0,41	–	0,005
	К	87	0	–	–	–	–	–	–
<i>Enterococcus</i> spp.	Д	72	3	4,17*	< 0,01*	0,004*	0,41*	–	0,005*
	К	87	24	27,59	0,06	0,055	4,32	0,003	0,057
<i>Staphylococcus</i> spp.	Д	72	19	26,39*	0,03	0,032*	2,59*	0,001	0,034*
	К	87	7	8,05	0,02	0,014	1,26	–	0,017
<i>Candida albicans</i>	Д	72	15	20,83*	0,03*	0,025	2,05*	0,001	0,027*
	К	87	1	1,15	0,002	–	0,18	–	0,002

Примітка. Д – дослідна група (хворі на хронічний гепатит С); К – група практично здорових (контрольна група); \* P < 0,05.

Таким чином, характерною особливістю формування і перебігу ХГС є контамінація порожнини товстої кишки патогенними та умовно-патогенними ентеробактеріями (*E. coli Hly*<sup>+</sup>, ЕПКП, *E. coli Lac*<sup>-</sup>, *Proteus*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *E. aerogenes*), пептострептококами, пептококом, анаеробними спороутворювальними клостридіями та дріжджоподібними грибами роду *Candida* (*C. albicans*).

**Висновки.** 1. У хворих на хронічний гепатит С формується тенденція до елімінації з порожнини товстої кишки *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* (зменшення індексу постійності до 90,06 %) та *Eubacterium* (4,17 %), що сприяє виявленню в товстокишковому мікробіоценозі пептокока, пептострептококів, анаеробних спороутворювальних клостридій, а також протеїв, стафілококів, ентерококів. 2. На фоні хронічного гепатиту С відбувається контамінація порожнини товстої кишки хворих патогенними та умовно-патогенними ентеробактеріями (ЕПКП, *E. coli Lac*<sup>-</sup>, бактерії роду *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*), пептококом, пептострептококами, клостридіями, стафілококами та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

**Перспективи подальших наукових досліджень.** Одержані й наведені в статті результати є підставою для розробки та впровадження в практику охорони здоров'я комплексного методу пробіотикотерапії хворих на хронічний гепатит С з врахуванням дефіциту облігатної автохтонної мікрофлори.

#### Список літератури

1. Abdel Rahman Mahmoud Aly, Abdel Reheem Adel, Ahmed Osama El-Gendy et al. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C // Gut. Pathog. – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 42.
2. Benten D., Wiest R. Gut microbiome and intestinal barrier failure – the “Achilles heel” in hepatology? // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P. 1221–1223.
3. Bernd Schnabl, David A. Brenner Interactions Between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146, N 6. – P. 1513–1524.
4. Derrick E. Fouts, Manolito Torralba, Karen E. Nelson et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56, N 6. – P. 1283–1292.
5. Henao-Mejia J., Elinav E., Thaiss C. A. et al. Role of the intestinal microbiome in liver disease // J. Autoimmun. – 2013. – Vol. 46. – P. 66–73.
6. Hetta H., Mehta M., Shata M. Gut immune response in the presence of hepatitis C virus infection // World J. Immunol. – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 52–62.

7. *Lozupone C. A., Stombaugh J. I., Gordon J. I. et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // *Nature*. – 2012. – Vol. 7415, N 489. – P. 220–230.
8. *Mercedes Márquez, Clotilde Fernández Gutiérrez del Álamo, José Antonio Girón-González.* Gut epithelial barrier dysfunction in human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfecting patients: Influence on innate and acquired immunity // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 4. – P. 1433–1448.
9. *Munteanu D., Negru A., Radulescu M. et al.* Evaluation of bacterial translocation in patients with chronic HCV infection // *Rom. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 52, N 2. – P. 91–96.
10. *Sandler N. G., Koh C., Roque A. et al.* Sandler Host response to translocated microbial products predicts outcomes of patients with HBV or HCV infection // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – P. 1220–1230.

#### ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ

*Л. И. Сидорчук, Д. В. Ротарь, А. С. Сидорчук,  
С. Е. Дейнека, И. И. Сидорчук (Черновцы)*

В статье приведены результаты микробиологического исследования 72 образцов содержимого полости толстой кишки больных хроническим гепатитом С (контрольную группу составили 87 образцов содержимого полости толстой кишки практически здоровых) и изучены экологические изменения в таксономическом составе микробиоты исследуемого биотопа. Установлено, что у больных хроническим гепатитом С формируется тенденция к элиминации из полости толстой кишки бифидо- и лактобактерий (уменьшение индекса постоянства на 9,94 % и частоты встречаемости – на 57,14 %), а также эубактерий (в 3,88 и в 2 раза соответственно) и увеличение персистенции пептострептококков, клостридий, протея, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что создаёт условия для контаминации и персистенции в исследуемом биотопе патогенных и условно-патогенных энтеробактерий (ЭПКП, *E. coli Hly*<sup>+</sup>, *E. coli Lac*<sup>-</sup>, цитробактеры, энтеробактерии, сераций), пептококка.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С; толстая кишка; микробиота; таксоны.

#### ECOLOGICAL STATE OF COLON CAVITARY MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CHRONIC COURSE OF VIRAL HEPATITIS C

*L. I. Sydorчук, D. V. Rotar, A. S. Sydorчук,  
S. E. Dejneka, I. Y. Sydorчук (Chernivtsi, Ukraine)*

Bukovinian State Medical University

The article presents results of microbiological examination of 72 samples of colon contents of patients with chronic hepatitis C (control group is consisted of 87 samples of colon contents of the healthy people) and studied ecological changes in taxonomic composition of the investigated biotope. It has been established that patients with chronic hepatitis C form a tendency to elimination of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* from colon cavity (decrease in the index of constancy on 9.94 % and frequency of occurrence on 57.14 %), as well as *Eubacteria* (on 3.88 % and by 2 times, respectively) and an increase in the persistence of *Peptostreptococci*, *Clostridia*, *Proteus*, *Staphylococci* and yeast-like fungi of the genus *Candida*, which creates conditions for contamination and persistence in the investigated biotope of pathogenic and conditionally pathogenic *Enterobacteria* (EPEC, *E. coli Hly*<sup>+</sup>, *E. coli Lac*<sup>-</sup>, *Cyrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*), *Peptococcus*.

**Key words:** chronic hepatitis C; colon; microbiota; taxon.

О. К. КОЛОСКОВА, Л. А. ІВАНОВА, Т. М. БІЛОУС,  
Л. В. МИКАЛЮК (Чернівці)

## ДО ПИТАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ВЕРИФІКАЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З ПРОЯВАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет» <bilous.tatiana@bsmu.edu.ua>

*Вивчали маркери ранньої верифікації бронхіальної астми (БА) у 156 дітей з бронхообструктивним синдромом. Виявлено, що у дітей з бронхіальною обструкцією навіть при першому її епізоді для виявлення ризику формування БА слід ретельно збирати сімейний анамнез з обтяженості алергічними захворюваннями, анамнез дитини щодо алергічних проявів, у динаміці визначати кількість еозинофілів у периферичній крові та індукованому мокротинні, рівень сироваткового імуноглобуліну Е та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря.*

**Ключові слова:** бронхіальна астма; бронхообструктивний синдром; рання діагностика.

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) у дітей – часте хронічне захворювання та одна з основних причин відсутності у школі, тривалого використання лікарських засобів і звернення до відділень невідкладної допомоги [9]. Вважають, що характеристика проявів бронхообструктивного синдрому та чинники ризику його розвитку змінюються з віком. Довготривалі дослідження показали, що транзиторний фенотип бронхіальної обструкції превалює впродовж перших років життя, а основними чинниками ризику є інфекційні, пов'язані з респіраторними інфекціями, та механічні – внаслідок невеликого діаметра дихальних шляхів у молодшому віці [2]. У подальшому прояви візінгу, зокрема БА, зумовлюються інфекційними й алергічними факторами, при цьому для пацієнтів шкільного віку переважно характерна виражена атопія [7]. Пізніше у дітей з ознаками бронхіальної обструкції, як правило, діагностують БА, для якої характерні типові спірографічні показники, маркери атопії тощо [5]. Очевидно, деякі з чинників ризику розвитку БА у дитинстві пов'язані із захистом від її формування у дорослішому віці, але загалом це захворювання у будь-якому віці має різноманітні причини розвитку, які є важливими детермінантами транзиторного чи персистувального фенотипів астми [1, 10]. Вивчення цих взаємозв'язків має важливе значення як для виявлення можливих причинно-наслідкових механізмів, так і для розуміння напрямів первинної профілактики БА.

**Мета дослідження** – для своєчасного призначення протизапальної терапії оптимізувати раннє виявлення БА у дітей з рецидивним бронхообструктивним синдромом.

**Матеріали і методи.** Для досягнення мети в пульмоалергологічному відділенні КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» Чернівців методом «дослід – контроль» у паралельних групах з використанням простої випадкової вибірки обстежено 156 дітей з проявами бронхообструктивного синдрому. Першу (I) клінічну групу становили 36 дітей з гострим обструктивним бронхітом (середній вік 6,1 року  $\pm$  0,6 року, 36 % дівчаток). До другої (II) групи ввійшло 74 дитини з рецидивним обструктивним бронхітом (середній вік 5,60 року  $\pm$  0,34 року, 38 % дівчаток). Третю (III) клінічну групу становили 46 дітей, хворих на БА, тривалістю до 2 років (середній вік 11,6 року  $\pm$  0,5 року, 33 % дівчаток). Таким чином, за основними клінічними характеристиками групи були порівняними.

Для одержання мокротиння проводили процедуру індукування її отримання шляхом інгаляції серійних гіпертонічних розчинів натрію хлориду за методикою

I. D. Pavord і M. M. Pizzichini [6]. У конденсаті видихуваного повітря визначали вміст метаболітів монооксиду нітрогену за Н. Л. Ємченко (1994) у модифікації А. І. Гоженка (2002).

Одержані результати аналізували за комп'ютерними пакетами Statistica 6,0 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Діагностичну цінність тесту визначали з урахуванням чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного (ПР) і від'ємного (ВР) результатів, відношення правдоподібності позитивного (ВП+) і від'ємного (ВП-) результатів. В усіх випадках визначали довірчий 95 % інтервал (95 % ДІ). Оцінку ризику реалізації події здійснювали з урахуванням величин відносного, атрибутивного ризику, співвідношення шансів з визначенням їх 95 % ДІ.

**Результати та їх обговорення.** Відмічено, що діти усіх клінічних груп за паритетом пологів частіше народжувалися від першої вагітності (58,3; 63,5 та 65,2 % відповідно;  $P > 0,05$ ), а найтриваліший термін грудного вигодовування мав місце у I групі (16,7 % проти 13,5 % у II групі та 4,3 % у III групі,  $P < 0,05$  при I : III).

Обтяжений алергічними захворюваннями сімейний анамнез найчастіше виявляли у хворих на БА: у 34,8 % дітей за родоводом матері (проти 8,3 % у I групі та 14,9 % у II групі,  $P < 0,05$  при I, II : III), у 17,4 % випадків – за родоводом батька (порівняно з 8,3 та 14,9 % відповідно у групах порівняння,  $P > 0,05$ ) та у 4,3 % – за обома родами (порівняно з 4 % у II групі та жодною дитиною у I групі;  $P > 0,05$ ). Ці дані відповідають і частоті виявлення обтяженого алергологічного анамнезу хворих на БА, оскільки у 78,3 % випадків у них виявляли побутову, харчову чи медикаментозну алергію, що достовірно частіше, ніж відповідна кількість дітей у I (33,3 %) та II (37,2 %) групах ( $P < 0,05$ ). Дерматологічні прояви ексудативно-катарального діатезу у ранньому віці відмічено у 32,6 % дітей III клінічної групи порівняно з 19,4 % пацієнтів I групи та 20,3 % дітей II групи ( $P > 0,05$ ).

Виявлено, що у родинах пацієнтів III групи частіше спостерігали проблеми соціально-економічного характеру, оскільки саме у цій групі була достовірно високою частка неповних родин (15,2 % проти 2,8 % у I групі та 5,4 % у II групі;  $P < 0,05$  при I, II : III) та відсутність офіційного працевлаштування обох батьків (48,6 % проти 33,3 % у I групі та 23,9 % у II групі;  $P < 0,05$  при I : III).

За клінічними ознаками бронхообструкції при госпіталізації до стаціонару виражену задишку спостерігали у 78 % дітей I групи, у 66 % пацієнтів II групи та у 85 % III групи ( $P > 0,05$ ), явища тимпанічного звуку при перкусії легень – у 44; 43 та 80 % випадків відповідно ( $P < 0,05$  при I, II : III), здуття грудної клітки – у 75; 61 та у 59 % пацієнтів відповідно ( $P > 0,05$ ). Кількість ліжко-днів стаціонарного лікування, необхідних для повного усунення бронхообструктивного синдрому, у групах порівняння майже не різнилася (11,9 дня  $\pm$  0,68 дня, 12,10 дня  $\pm$  0,48 дня та 13,00 дня  $\pm$  0,51 дня;  $P > 0,05$ ), що, мабуть, свідчило про швидку оборотність бронхообструктивного синдрому при бронхіальній астмі.

Слід відмітити, що для дітей, хворих на БА, порівняно з пацієнтами з обструктивним бронхітом, при госпіталізації до стаціонару характерна як відносна еозинофілія крові (6,00  $\pm$  0,72 % проти 2,80 %  $\pm$  0,48 % та 3,60 %  $\pm$  0,43 %;  $P < 0,05$  при III : I, II), так і еозинофілія мокротиння (табл. 1). При цьому відносний ризик формування БА у дітей щодо обструктивного бронхіту за показником вмісту еозинофілів у периферичній крові більше 3 % досягав 2,8, атрибутивний ризик – 29,4 %, співвідношення шансів – 4,3 при посттестовій вірогідності у разі позитивного результату тесту 66,8 %.



**Таблиця 1. Клітинний склад мокротиння хворих груп порівняння ( $P \pm m$ )**

Група	Клітинний склад, %				
	еозинофільні гранулоцити	нейтрофільні гранулоцити	лімфоцити	макрофаги	епітеліоцити
I	3,20 ± 0,22	67,00 ± 5,34	7,90 ± 6,71	13,00 ± 6,67	7,10 ± 3,84
II	2,80 ± 1,85	74,10 ± 5,48	10,50 ± 5,22	10,6 ± 2,4	8,40 ± 3,46
III	8,00 ± 1,44	57,9 ± 2,6	5,50 ± 0,76	27,9 ± 2,8	44,80 ± 2,87
Pt	I, II : III < 0,05	II : III < 0,05	> 0,05	I, II : III < 0,05	I, II : III < 0,05

Отже, у пацієнтів з верифікованою БА порівняно з дітьми з гострим та рецидивним обструктивним бронхітом відмічається достовірно вища кількість еозинофілів, альвеолярних макрофагів та епітеліоцитів у мокротинні, що супроводжується нижчим вмістом нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів. З урахуванням достовірної різниці за показниками мокротиння наводимо їх діагностичну цінність при виявленні БА у дітей (табл. 2).

**Таблиця 2. Діагностична цінність показників клітинного складу мокротиння при виявленні розвитку бронхіальної астми**

Показник	Діагностична цінність (95 % ДІ)				ВП	
	чутливість тесту	специфічність тесту	прогностична цінність		ПР	НР
			ПР	НР		
Еозинофільні гранулоцити > 3 %	64,4 (48,8–78,1)	77,3 (54,6–92,2)	85,3 (68,9–95)	51,5 (33,5–69,2)	2,8	0,5
Нейтрофільні гранулоцити < 67 %	75,6 (60,5–87,1)	72,7 (49,8–89,3)	85 (70,2–94,3)	59,3 (38,8–77,6)	2,8	0,3
Лімфоцити < 7 %	84,4 (70,5–93,5)	23,8 (8,2–47,2)	70,4 (56,4–82)	41,7 (15,2–72,3)	1,1	0,7
Макрофаги > 25 %	48,9 (33,7–64,2)	95,2 (76,2–99,8)	95,7 (78,1–99,9)	46,5 (31,2–62,4)	10,3	0,5
Епітеліоцити > 8 %	97,8 (88,2–99,9)	77,3 (54,6–92,2)	89,8 (77,8–96,6)	94,4 (72,7–99,9)	4,3	0,1

Примітки: ВП – відношення правдоподібності; ПР – позитивний результат тесту; НР – негативний результат тесту.

Таким чином, найбільш чутливим у виявленні дебюту БА у дітей з рецидивним бронхообструктивним синдромом слід вважати вміст у мокротинні лімфоцитів нижче 10 %, а найбільш специфічним – підвищений вміст макрофагів та епітеліоцитів. Проте показники клініко-епідеміологічного ризику були значущими для виявлення БА за цитологічним складом мокротиння лише для підвищеного вмісту макрофагів та злущених епітеліоцитів (табл. 3).

**Таблиця 3. Показники ризику розвитку бронхіальної астми за показниками клітинного складу мокротиння**

Показник	Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	Відносний ризик (95 % ДІ)	Абсолютний ризик	Посттестова імовірність позитивного тесту, %
Еозинофільні гранулоцити > 3 %	6,2 (1,9–19,8)	1,8 (0,8–3,9)	0,37	73,9
Нейтрофільні гранулоцити < 67 %	8,2 (2,6–26,2)	2,1 (1–4,2)	0,44	73,5
Лімфоцити < 7 %	1,7 (0,5–6,1)	1,2 (0,9–1,6)	0,12	52,6
Макрофаги > 25 %	19,1 (2,4–154,9)	1,8 (0,3–12,4)	0,42	91,1
Епітеліоцити > 8 %	149,6 (16,3–1375,8)	16,2 (7,5–34,9)	0,84	81,1

Про atopічну складову розвитку БА у дітей свідчило не лише підвищення вмісту еозинофільних гранулоцитів у периферичній крові та мокротинні, але й збільшення рівня їх регулюючого імунoglobуліну E у сироватці крові. Так, у дітей з БА середній рівень сироваткового імунoglobуліну E досягав ( $594,70 \pm 94,58$ ) МО/л, що достовірно перевищує показники у пацієнтів з гострим обструктивним бронхітом – ( $124,6 \pm 15,86$ ) МО/л та у хворих на рецидивний обструктивний бронхіт – ( $343,3 \pm 55,82$ ) МО/л. Вміст загального сироваткового імунoglobуліну класу E понад 125 МО/л у виявленні БА у дітей з явищами бронхообструкції характеризувався такими показниками діагностичної цінності: чутливість – 86,4 %, специфічність – 66 %, передбачувана цінність позитивного результату – 86,4 %, посттестова імовірність позитивного результату – 72,2 % при відношенні правдоподібності 2,5, співвідношенні шансів реалізації події 12,7 і відносному ризику 2,6.

Про активний хронічний запальний процес бронхів при БА свідчило й деяке підвищення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря у дітей III групи ( $47,80$  мкмоль/л  $\pm 5,65$  мкмоль/л) порівняно з пацієнтами I ( $34,4$  мкмоль/л  $\pm 4,39$  мкмоль/л) та II клінічної групи ( $41,10$  мкмоль/л  $\pm 4,70$  мкмоль/л). Поряд з цим вказаний вміст метаболітів монооксиду нітрогену в конденсаті видихуваного повітря мав помірну діагностичну цінність у виявленні БА: специфічність – 73 %, передбачувана цінність негативного результату – 87,1 %, відношення шансів – 2,7, відносний ризик – 2,2. Разом з тим при обтяженому сімейному анамнезі алергічними захворюваннями та рівні метаболітів монооксиду нітрогену більше 40 мкмоль/л діагностична цінність цього комплексного тесту у виявленні БА досягає таких значень: чутливість – 87,5 %, специфічність – 89,5 %, передбачувана цінність негативного результату – 97,1 % при співвідношенні шансів реалізації події 59,5, відносному ризику 22,3, атрибутивному ризику 0,61, і посттестовій імовірності 89,3 %. Отримані результати можна застосовувати як клінічно-параклінічний комплекс для раннього виявлення ризику формування БА у дітей молодшого та шкільного віку, а також з точки зору диференціації транзиторних і персистувальних форм бронхіальної обструкції.

Таким чином, у дітей, хворих на БА, виявлено схильність до алергічних проявів, урахувавши часту обтяженість алергічних захворювань у родині. Ці дані підтверджуються результатами [2, 5] проспективного дослідження дітей із сімейним анамнезом БА, при якому встановлено, що початок астми у молодшому віці тісно пов'язаний з підвищеним рівнем загального імунoglobуліну E, обтяженим сімейним анамнезом щодо алергічних захворювань, низьким соціально-економічним статусом родини, певними психосоціальними факторами у дітей шкільного віку.

Водночас підвищений ризик формування БА при високому рівні метаболітів монооксиду нітрогену також відіграє важливу роль у підтриманні вираженого запального процесу у дихальних шляхах, при цьому значне збільшення цього маркера визначається у дітей із зворотною обструкцією бронхів, що можна застосовувати для ранньої діагностики БА [8]. Схожі результати отримали дослідники [3], які показали взаємозв'язок між показниками фракційного видихуваного монооксиду нітрогену в неонатальному віці та бронхіальною обструкцією у подальшому, при цьому вважали, що підвищений рівень цього маркера у крові залежить від алелю *DENND1B* та обтяженою БА анамнезу батьків [4].

**Висновки.** У дітей з бронхіальною обструкцією навіть при першому її епізоді для виявлення ризику формування БА слід ретельно вивчати сімейний анамнез з обтяженості алергічними захворюваннями, анамнез дитини щодо алергічних проявів, у динаміці визначати кількість еозинофілів у периферичній крові та індукованому мокротинні, рівень сироваткового імунoglobуліну E та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря.

## Список літератури

1. Aaron S. D., Vandemheen K. L., Gerald J. M. et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma // JAMA. – 2016. – Vol. 317, N 317. – P. 269–279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.
2. Beamer P. I., Lothrop N., Lu Z. et al. Spatial clusters of child lower respiratory illnesses associated with community-level risk factors // *Pediatr Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, N 6. – P. 633–642. doi: 10.1002/ppul.23332.
3. Chawes B. L. Low-grade disease activity in early life precedes childhood asthma and allergy // *Dan. Med. J.* – 2016. – Vol. 63, N 8. – P. 5272. PMID:27477800.
4. Donohue J.F., Herje N., Crater G., Rickard K. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – N 9. – P. 745–751. doi: 10.2147/COPD.S44552.
5. Klinnert M. D., Nelson H. S., Price M. R. et al. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108, N 4. – P. 69. PMID:11581477.
6. Pavord I. D., Pizzichini M. M., Pizzichini E., Hargreave F. E. The use of induced sputum to investigate airway inflammation // *Thorax.* – 1997. – Vol. 52, N 6. – P. 498–501. doi: 10.1136/thx.52.6.498.
7. Spence Schneider J. A., Bircher A. J., Hofmeier Scherer K. The significance of an allergological examination in asthma and COPD // *Ther Umsch.* – 2014. – Vol. 71, N 5. – P. 267–274. doi: 10.1024/0040-5930/a000512.
8. Ura M., Tanaka H., Takahashi K. et al. Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide after Using a Beta-2 Bronchodilator in the Differential Diagnosis of Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Rinsho Byori.* – 2016. – Vol. 64, N 2. – P. 127–132. PMID: 27311275.
9. Warman K. L., Silver E. J., Stein R. E. Asthma symptoms, morbidity, and antiinflammatory use in inner-city children // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108, N 2. – P. 277–282. PMID:11483788.
10. Wright A. L. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood // *Clin. Rev Allergy. Immunol.* – 2002. – Vol. 22, N 1. – P. 33–44. DOI: 10.1007/s12016-002-0004-z

К ОПТИМИЗАЦИИ ВЕРИФИКАЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ  
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Е. К. Колоскова, Л. А. Иванова, Т. М. Белоус, Л. В. Микалюк (Черновцы)

Бронхиальная астма у детей имеет различные причины развития, и именно изучение маркеров для верификации заболевания при первых проявлениях бронхообструктивного синдрома является важным для выявления транзиторного или персистирующего фенотипов астмы. Обследовано 156 детей с проявлениями бронхообструктивного синдрома, которые сформировали три клинические группы: первую (I) группу – 36 детей с острым обструктивным бронхитом (средний возраст 6,1 года  $\pm$  0,6 года, 36 % девочек), вторую (II) группу – 74 ребёнка с рецидивирующим обструктивным бронхитом (средний возраст 5,6 года  $\pm$  0,34 года, 38 % девочек), третью (III) группу составили 46 детей, больных бронхиальной астмой продолжительностью до двух лет (средний возраст 11,6 года  $\pm$  0,5 года, 33 % девочек). Отягощённый аллергологическими заболеваниями семейный анамнез как у одного из родителей так и у обоих родителей, чаще всего оказывался у пациентов, больных бронхиальной астмой ( $P < 0,05$  при I, II : III). У 78,3 % больных бронхиальной астмой выявляли бытовую, пищевую или медикаментозную аллергию, что достоверно чаще, чем у детей в I (33,3 %) и II группах (37,2 %),  $P < 0,05$ . При наличии отягощённого семейного анамнеза аллергическими заболеваниями и уровня метаболитов оксида азота более 40 мкмоль/л диагностическая ценность этого теста в выявлении бронхиальной астмы достигает следующих значений: чувствительность – 87,5 %, специфичность – 89,5 %, предполагаемая ценность отрицательного результата – 97,1 % при соотношении шансов реализации события 59,5, относительном риске 22,3, посттестовой вероятности 89,3 %. Следует отметить, что для детей, больных бронхиальной астмой, по сравнению с пациентами с обструктивным бронхитом, при поступлении на стационарное лечение была характерна относительная эозинофилия крови ( $P < 0,05$  при I, II : III) и мокроты ( $P < 0,05$  при I, II : III). У пациентов с верифицированной бронхиальной астмой по сравнению с детьми с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом отмечается достоверно большее количество эозинофилов, альвеолярных макрофагов и эпителиоцитов в мокроте, что сопровождается несколько меньшим содержанием нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов. Таким образом,

у детей с бронхиальной обструкцией, даже при первом её эпизоде, для выявления риска формирования бронхиальной астмы следует тщательно собирать семейный анамнез по отягощённости аллергическими заболеваниями, анамнез ребёнка по аллергическим проявлениям, в динамике определять количество эозинофильных гранулоцитов в периферической крови и индуцированной мокроте, уровень сывороточного иммуноглобулина Е и содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; бронхообструктивный синдром; ранняя диагностика.

#### ON THE OPTIMIZATION OF VERIFICATION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH MANIFESTATIONS OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME

*O. K. Koloskova, L. A. Ivanova, T. M. Bilous, L. V. Mykaliuk (Chernivtsi, Ukraine)*

Higher State Educational Establishment of Ukraine  
«Bukovinian State Medical University»

Bronchial asthma in children has different causes of development, and examination of markers to verify the disease in case of the first signs of bronchial obstruction is an important issue to find transitory or persisting asthma phenotypes. There were examined 156 children with signs of bronchial obstruction syndrome. They were divided into three clinical groups: the first (I) group included 36 children with acute obstructive bronchitis (average age  $6,1 \pm 0,6$  years, 36 % of girls), the second (II) group – 74 children with relapsing obstructive bronchitis (average age  $5,60$  years  $\pm 0,34$  years, 38 % of girls), the third (III) group included 46 children suffering from bronchial asthma for two years (average age  $11,6$  years  $\pm 0,5$  years, 33 % of girls). The family history of one of the parents and of both parents, aggravated by allergic diseases, was most often found in patients with bronchial asthma: in 34,8 % of children on maternal side ( $P < 0,05$  with I, II : III), in 17,4 % of cases on paternal side ( $P > 0,05$ ) and in 4,3 % – on both sides ( $P > 0,05$ ). Patients suffering from bronchial asthma in 78,3 % of cases demonstrated domestic, food or medical allergy, that was reliably higher than that of an appropriate number of children in I (33,3 %) and II groups (37,2 %),  $P < 0,05$ . In case of complicated family anamnesis with allergic diseases and the level of nitrogen monoxide metabolites more than  $40 \mu\text{mol/l}$  the diagnostic value of this test in detection of bronchial asthma is the following: sensitivity 87,5 %, specificity 89,5 %, predicted value of a negative result 97,1 % with realization odds ratio 59,5, relative risk 22,3. Relative blood eosinophilia ( $P < 0,05$  with III : I, II) and sputum eosinophilia ( $P < 0,05$  with III : I, II) in children suffering from bronchial asthma as compared to the patients with obstructive bronchitis were found. In patients with verified asthma compared with children with acute and recurrent obstructive bronchitis, a significantly higher number of eosinophils, alveolar macrophages and epithelial cells in sputum is observed, which is accompanied by a lower content of neutrophil granulocytes and lymphocytes. Thus, in children with bronchial obstruction, even at its first episode, to identify the risk of bronchial asthma, a family history should be carefully collected on the burden of allergic diseases, the history of the child on allergic manifestations, in the dynamics to determine the number of eosinophils in the peripheral blood and induced sputum, the level serum immunoglobulin E and the content of metabolites of nitric oxide in the condensate of exhaled air.

**Key words:** bronchial asthma; bronchial obstruction syndrome; early detection.

Л. А. СИВАК, Т. Є. ТАРАСЕНКО, С. А. ЛЯЛЬКІН, Н. В. КАСАП, М. Ю. КЛІМАНОВ,  
Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, А. В. АСКОЛЬСЬКИЙ, Н. О. ВЕРЬОВКІНА (Київ)

## ПРОГНОЗУВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХІМІОПРЕПАРАТІВ

Національний інститут раку <tarasenko28te@gmail.com>

*Вивчення індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів спрямовано на проведення лікування за найефективнішими схемами, які дозволять не тільки подовжити життя хворих на онкологічні захворювання, але й покращити його якість, усунувши небажану токсичність.*

**Ключові слова:** онкологія, хіміотерапія, хіміочутливість.

Хіміотерапія (ХТ) є одним з основних компонентів комплексного лікування хворих на онкологічні захворювання. Понад 60 % хворих отримують ХТ на різних етапах лікування. Проте об'єктивного ефекту вдається досягти лише у 70–80 % хворих, що в значній мірі пов'язано з розвитком первинної чи набутої у процесі лікування хіміорезистентності (ХР) пухлинних клітин. Нині активно вивчають методи індивідуалізації вибору схем ХТ, спрямовані на покращання безпосередніх та віддалених результатів лікування, захист хворих від недоцільно підібраних токсичних препаратів.

За сучасними уявленнями, ідеальний метод прогнозування хіміочутливості (ХЧ) теоретично повинен відповідати не менше трьом основним критеріям: бути швидким у використанні, придатним для тестування пухлин різних гістотипів і мати високу прогностичну точність. Проте ряд лабораторних *in vitro* методів оцінки ХЧ пухлинних клітин не відповідає таким вимогам, тому пошук високоінформативних, простих, технічно та матеріально доступних тестувань є надзвичайно актуальною проблемою онкології.

У клінічній практиці використовують такі методики: клонування пухлинних клітин у напіврідкому агарі, АТФ-тест (аденозинтрифосфат), МТТ-тест (мікротетразолієвий), DISC-аналіз (диференційоване забарвлення цитотоксичності), HDRA-тестування (хіміочутливість гістокультури) [20].

Метод клонування пухлинних клітин дозволяє визначити ХР з вірогідністю 85–99 % та з ХЧ 70–80 %. Важливо при цьому вимірювати не ріст клітинної популяції, а інгібування її росту. Недоліком методики є потреба у значній кількості злужісних клітин, що є проблематичним через низькі клоногенні властивості більшості пухлин [1].

Найпопулярнішим тестуванням є оцінка АТФ-азної активності пухлинних клітин, що культивуються *in vitro* за наявності цитостатичних агентів. Цю методику можна застосовувати як для солідних пухлин, так і для метастатичних випотів, а за одне тестування можливо оцінити до 8 препаратів та їх комбінацій. За даними ряду авторів [8, 10], індивідуально підібрані протипухлинні препарати за допомогою АТФ-азної активності пухлинних клітин мали в 3 рази вищу швидкість відповіді та в 2 рази кращі показники виживаності порівняно з емпірично підібраними режимами ХТ. Точність визначення ХЧ за цією методикою становить 85–90 %, а ХР – 100 % [8, 10].

У дослідженні Y. V. Moon та співавт. [12] показано різну відповідь на лікування препаратами платини хворих на недрібноклітинний рак легень: за допомогою АТФ-тесту визначали платиночутливу та платинорезистентну групи хворих; очікувані результати лікування збігались у 68,8 % випадків.

Високу діагностичну цінність АТФ-аналізу підтвердили Н. А. Кім та співавт. [9], порівнюючи ХЧ у хворих на рак грудної залози, яким було показано проведення неоад'ювантної ХТ за стандартною схемою доксорубіцин+паклітаксел/доцетаксел: чутливість, специфічність, прогностичність позитивного та негативного результатів і точність діагностики становили 78,6; 100; 100; 66,7 і 85 % відповідно.

S. S. Nan та співавт. [4] встановили кореляцію між даними АТФ-тесту та клінічною відповіддю хворих на рак яєчників: чутливість, прогностичність позитивного результату і точність – 94,1; 94,1 та 90 % відповідно.

У 2011 р. Н. Нуг та співавт. [5] навели результати дослідження 63 хворих на колоректальний рак з метастазами в печінку. Хворих було рандомізовано на дві групи: А ( $n = 32$ ) – отримували ХТ за стандартними схемами FOLFOX чи FOLFIRI; В ( $n = 31$ ) – отримували ХТ з урахуванням результатів АТФ-аналізу на чутливість до 5-фторурацилу, оксаліплатину та іринотекану. Режим FOLFOX частіше використовували в групі А – у 26 з 32 (81,3 %) порівняно з групою В – у 20 з 31 (64,5 %) відповідно. У групі В виявлена краща ефективність лікування – 48,4 %, ніж в групі А, – 21,9 %. Крім того, у групі В була вищою резектабельність вогнищ у печінці – 35,5 % проти 12,5 %. Середня тривалість періоду від початку ХТ до проведення оперативного втручання становила 11 циклів у групі А та 8 циклів – у групі В. Це дослідження показало, що у разі прогнозування індивідуальної чутливості при виборі хіміопрепаратів на основі даних АТФ-аналізу можливо покращити ефективність лікування та підвищити резектабельність у первинно неоперабельних хворих.

У дослідженні Yu. Park та співавт. [14], проведеного у 2007–2010 рр. на 243 зразках тканин після гастректомії з приводу раку шлунка, оцінювали ефективність 11 хіміопрепаратів: етопозиду, доксорубіцину, епірубіцину, мітоміцину, 5-фторурацилу, оксаліплатину, іринотекану, доцетакселу, паклітакселу, метотрексату та цисплатину за допомогою АТФ-аналізу. Неінформативним тест виявився у 1,6 % (4/243). Найвищий рівень клітинної загибелі отримали при використанні етопозиду – 35,9 %, а найнижчий метотрексату – 16,6 %. Оксаліплатин був активнішим на початкових стадіях раку шлунка, а при поширених формах – доцетаксел. Вивчали також залежність між ХЧ до доксорубіцину, епірубіцину і мітоміцину та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів: у групі з негативними лімфатичними вузлами рівень загибелі клітин був значно вищим.

МТТ-тестування – методика кількісного визначення ступеня пригнічення дегідрогеназної активності пухлинних клітин. Порівняно з іншими *in vitro* методами прогнозу індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів МТТ-тест досить простий у проведенні, потребує незначної кількості клітинного матеріалу. J. M. Sargent [1], використовуючи цю методику у хворих на рак яєчників, отримав позитивні результати: кореляція між відповіддю *in vitro* і клінічними даними становила 98 %.

J. M. Xu та співавт. [19] вивчали порівняльну ХЧ у хворих з поширеним раком грудної залози: 156 випадків розподілено на дві групи – у 83 проводили МТТ-тестування, у 73 не проводили. Відповідь на лікування становила 76,7 та 43,8 % відповідно.

У 2008 р. опубліковано результати ретроспективного дослідження Wu Bin та співавт. [2], у якому не виявлено значущої переваги використання МТТ-аналізу. Так, 353 хворих на рак шлунка було рандомізовано на дві групи для проведення ад'ювантної ХТ (цисплатин, 5-фторурацил, мітоміцин, доксорубіцин, паклітаксел, доцетаксел): 157 хворих отримували препарати згідно з даними МТТ-аналізу, а 196 – ХТ за емпірично підібраними режимами. Загальна 5-річна виживаність становила 47,5 та 45,1 % відповідно. Автори зазначили, що при тестуванні на

визначення індивідуальної ХЧ не виявлено суттєвого впливу на віддаленні результати лікування.

Згідно з методикою Н. Mueller [13], термін культивування пухлинних клітин як для АТФ-, так і МТТ-методів становив 72 год, проте АТФ-метод навіть через 1 год від початку культивування показав ефект цитотоксичних препаратів. В основі методики МТТ-аналізу лежить відновлення НАДФ-Н-залежними ферментами тетразолієвого барвника в нерозчинний формазин, що забарвлює живі клітини в пурпуровий колір. Однак зниження метаболічної активності не тотожне з цитотоксичністю, а може мати місце при цитостатичному ефекті (зміщення від проліферації до стану спокою) і таким чином мають місце хибні результати (таблиця).

#### Ефективність тестів *in vitro* для визначення хіміочутливості солідних пухлин

Автор	Пухлина	Вид дослідження	Кількість хворих, <i>n</i>	Відповідь на лікування, %
T. Furukawa та співавт., 1995	Рак шлунка	HDRA-тест	107	92,1
T. Furukawa та співавт., 1995	Колоректальний рак	HDRA-тест	109	92,1
J. M. Xu та співавт., 1999	Рак грудної залози	МТТ-тест	73	76,7
Y. Hasegawa та співавт., 2007	Пухлини голови та шиї	HDRA-тест	49	77,8
Y. V. Moon та співавт., 2007	Недрібноклітинний рак легень	АТФ-тест	34	68,8
T. Yoshimasu та співавт., 2007	Недрібноклітинний рак легень	HDRA-тест	359	83
S. S. Han та співавт., 2008	Рак яєчників	АТФ-тест	29	90
H. A. Kim та співавт., 2008	Рак грудної залози	АТФ-тест	43	85
J. H. Kim та співавт., 2010	Рак шлунка	АТФ-тест	48	77,8
R. Kato та співавт., 2011	Рак шийки матки	HDRA-тест	54	77,8
W. Q. Ge та співавт., 2012	Рак сечового міхура	АТФ-тест	58	74,3
Y. S. Yoon та співавт., 2012	Колоректальний рак	HDRA-тест	324	66,3
T. Uguno та співавт., 2015	Рак щитоподібної залози	HDRA-тест	22	84,2

Необхідно зазначити, що АТФ- і МТТ-тести не можна застосовувати при кількості злякисних клітин у субстраті менше 80 %. У такому випадку необхідно провести більш трудомісткий, але й інформативніший DISC-аналіз, який дозволяє диференціювати малігнізовані і занесені незлякисні клітини, мертві клітини. Зразки клітин для DISC-аналізу слід підготувати у суспензованому вигляді. Шляхом об'єднання з методикою проточної цитометрії з'явилась можливість автоматизованої оцінки життєздатності клітин – AutoDISC [16].

Основою HDRA-тесту є культивування тонких зрізів пухлини (близько 400 мкр) на спеціальних мембранах за різних концентрацій хіміопрепаратів, із збереженням міжклітинних контактів.

За допомогою HDRA-тесту T. Uguno та співавт. [18] вивчали ХЧ у хворих на рак щитоподібної залози до паклітакселу, доцетакселу, адриаміцину, недаплатину, цисплатину, карбоплатину, етопозиду, 5-фторурацилу, мітоміцину С та циклофосфаміду. Найефективнішим був паклітаксел – 86,2 %. Як неоад'ювантну ХТ його отримало 59 % хворих на рак щитоподібної залози IVB–IVC стадій в режимі 80 мг/м<sup>2</sup> щотижня, 4–8 курсів. Для 84,2 % хворих стало можливим оперативне втручання після індукційної ХТ паклітакселом.

R. Kato та співавт. [7] використали HDRA-тест для визначення ХЧ до недаплатину у хворих на рак шийки матки: точність очікуваної відповіді становила 77,8 %; позитивний ефект – 100 %, негативний – 55,6 %.

Протягом 11 років (1994–2005 рр.) Т. Yoshimasu та співавт. [21] досліджували ХЧ HDRA-тестуванням для 359 випадків недрібноклітинного раку легень. Вивчали ефективність цисплатину, доксорубіцину, мітоміцину С, 5-фторурацилу, доцетакселу, паклітакселу, етопозиду, іринотекану та гемцитабіну. Успішне застосування HDRA-методики зареєстровано в 97,4 % випадків; точність очікуваної відповіді – 83 %.

ХЧ до комбінації таксолу з карбоплатином досліджували Р. S. Jung та співавт. [6] у хворих на поширений епітеліальний рак яєчників: HDRA-аналіз проведено в 104 зразках пухлин після циторедуктивного втручання. Чутливим до лікування вважали позитивний ефект обох препаратів, резистентним – відсутність ефекту після впливу одного препарату чи їх комбінації. Рівень рецидиву захворювання був нижчим у хіміочутливій групі, ніж у резистентній, – 29,2 % проти 69,8 % відповідно. У хіміочутливій групі достовірно тривалішим був період без прогресування хвороби порівняно з резистентною групою – 34 міс проти 16 міс відповідно.

Зручний, менш інвазивний та простіший в рутинному використанні аналіз периферичної крові для виявлення циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК), різних біологічних маркерів, таких як ctDNA (циркулюючі пухлинні ДНК), мРНК, протеїнів. Більше того, ЦПК та циркулюючі молекули вивільнюються з різних локусів пухлини, що важливо, враховуючи її гетерогенність. Недоліком методики є виявлення дуже низької концентрації ЦПК в крові, а також їх суміш з нормальними клітинами, що потребує надзвичайно чутливих і специфічних методів [12].

Враховуючи, що проведені дослідження з визначення індивідуальної ХЧ нечисленні, з невеликою вибіркою та не задовольняють загальні вимогами включення їх до протоколів лікування, American Society of Clinical Oncology (ASCO) не рекомендує для рутинного використання жоден з дійсних аналізів *in vitro* в клінічній практиці. Нині тактика лікування продовжує враховувати дані клінічних досліджень, властивості пухлини та стан пацієнта [3].

Завдяки швидкому розвитку молекулярної онкології з'явилися нові методи вивчення ХЧ: SNP (single nucleotide polymorphism), SEP (serial gene profiling), визначення рівня експресії мікроРНК, мутаційний аналіз ctDNA/DNA метилування, скринінг siRNA, shRNA, dsRNA, дослідження хромосомних порушень, білкових структур. Безперечно молекулярні підходи найбільш інформативні, проте пухлини одного виду можуть мати багато різних варіантів на генетичному, протеомному й епігенетичному рівнях, а кожен з них – різні ХЧ та ХР. Крім того, результати різних молекулярних аналізів складно зіставити між собою для порівняння й узагальнення [9].

Головною причиною неефективності ХТ вважають формування фенотипу множинної медикаментозної стійкості (ММС) – набуття пухлинними клітинами властивості виживати в умовах високих доз широкого спектра хіміопрепаратів. Розрізняють два типи ММС – первинну, що залежить від індивідуальних особливостей пухлини, її гістогенезу, при якій усі пухлинні клітини є ХР ще до початку лікування, та набутої (адаптивної) ММС, яка виникає в процесі ХТ. Встановлено, що в основі ММС лежить зниження внутрішньоклітинної концентрації протипухлинних препаратів, зумовлене активним АТФ-залежним виведенням речовин у міжклітинне середовище за допомогою білка плазматичної мембрани Р глікопротеїну (Pgp), який кодується геном MDR1 (multi drug resistance). Визначення рівня цього білка можливе за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу. При високому рівні експресії генів ММС (MDR, MRP, LRP, BCRP) слід починати ХТ I лінії відразу із застосуванням агресивних програм.

Отже, згідно з результатами пошук найбільш оптимальних підходів до визначення ХЧ є актуальною проблемою. Дотепер залишається ряд нез'ясованих питань:



має місце різна відповідь на ХТ при первинних процесах, рецидивах та метастатичних вогнищах [11, 15]. У разі дослідження *in vitro* не враховується вплив пухлинного мікрооточення на ефективність лікування, нівелюється імунне середовище. Досліджуючи лише пухлинний субстрат, неможливо оцінити ступінь токсичного впливу хіміопрепаратів на нормальні клітини і таким чином прогнозувати ризики токсичного впливу лікування на організм у цілому [8, 17]. Разом з тим упровадження методів дослідження індивідуальної чутливості до ХТ у клінічну практику онкологічних установ потребує сучасного високотехнологічного обладнання і матеріально-технічного оснащення та водночас загальнодоступного для хворих.

Таким чином, перспектива оптимізації методу ХТ хворих на онкологічні захворювання пов'язана з прогнозуванням індивідуальної чутливості до препаратів, що дасть можливість провести лікування в оптимальні терміни за найефективнішими схемами, подовжити тривалість життя хворих та поліпшити його якість.

#### Список літератури

1. *Kurilyak O. A.* Mikrotetrazolievyy test v prognozirovaniy himiochuvstvitel'nosti karcinom yaichnikov cheloveka (eksperimental'noe issledovanie): Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. – М., 1993. – 24 с.
1. *Kurilyak O. A.* Mikrotetrazolievyy test v prognozirovaniy himiochuvstvitel'nosti karcinom yaichnikov cheloveka (eksperimental'noe issledovanie): Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. – М., 1993. – 24 с.
2. *Bin Wu, Zhu J. S., Zhang Y.* et al. Predictive value of MTT assay as an *in vitro* chemosensitivity testing for gastric cancer: One institution's experience // *World J. Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14, N 19. – P. 3064–3068.
3. *Burstein H. J.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays // *J. Clin. Oncology*. – 2011. – Vol. 29, N 24. – P. 3328–3330.
4. *Han S. S., Choi S. H., Lee Y. K.* et al. Predictive value of individualized tumor response testing by ATP-based chemotherapy response assay in ovarian cancer // *Cancer Invest*. – 2008. – Vol. 26, N 4. – P. 426–430.
5. *Hur H., Kim N. K., Kim H. G.* et al. Adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay-guided chemotherapy in unresectable colorectal liver metastasis // *Br. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 106, N 1. – P. 53–60.
6. *Jung P. S., Kim D. Y., Kim M. B.* et al. Progression-free survival is accurately predicted in patients treated with chemotherapy for epithelial ovarian cancer by the histoculture drug response assay in a prospective correlative clinical trial at a single institution // *Ant. Research*. – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 1029–1034.
7. *Kato R., Hasegawa K., Achiwa Y.* et al. Predicting nedaplatin sensitivity of cervical cancer using the histoculture drug response assay // *Eur. J. Gynaecology Oncology*. – 2011. – Vol. 32, N 4. – P. 381–386.
8. *Kern D. H., Mizuno Y., Hashimura T.* et al. Comparison of drug sensitivity among tumor cells within a tumor between primary and metastases, and between different metastases in the human tumor colony-forming assay // *Cancer Research*. – 1984. – Vol. 44. – P. 2309–2312.
9. *Kim H. A., Yom C. K., Moon B. I.* et al. The use of an *in vitro* adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay to predict chemotherapeutic response in breast cancer // *Breast*. – 2008. – Vol. 17, N 1. – P. 19–26.
10. *Kurbacher C. M., Grecu O. M., Stier U.* et al. ATP chemosensitivity testing in ovarian and breast cancer: early clinical trials // *Recent Results Cancer Res*. – 2003. – Vol. 161. – P. 221–230.
11. *Michalski C. W., Erkan M., Sauliunaite D.* et al. Ex vivo chemosensitivity testing and gene expression profiling predict response towards adjuvant gemcitabine treatment in pancreatic cancer // *Br. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 99, N 5. – P. 760–767.
12. *Moon Y. W., Kim S. W., Nam E. J.* et al. Adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay (ATP-CRA)-guided platinum-based 2-drug chemotherapy for unresectable non-small-cell lung cancer // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109, N 9. – P. 1829–1835.
13. *Mueller H., Kassack M. U., Wiese M.* Comparison of the usefulness of the MTT, ATP and Calcein Assays to predict the potency of cytotoxic agents in various human cancer cell lines // *J. Biomolecular Screening*. – 2004. – Vol. 9, N 6. – P. 2004.

14. *Park Yu., Kim Y. S., Bang S.* et al. In Vitro Adenosine Triphosphate Based Chemotherapy Response Assay in Gastric Cancer // *J. Gastric. Cancer.* – 2010. – Vol. 10, N 4. – P. 155–161.
15. *Phillips R. M., Bibby M. C., Double, J. A.* A Critical Appraisal of Predictive Value of in Vitro Chemosensitivity Assays // *JNCI.* – 1990. – Vol. 82. – P. 1457–1468.
16. *Schinköthe T., Thiruchittampalam D., Schmidt A.* et al. The AutoDiSC: development and validation of a novel chemotherapy sensitivity and resistance assay // *An. Res.* – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 2491–2498.
17. *Susan Jenks* Chemosensitivity Assays: Still Eyeing the Clinic // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2012. – Vol. 104 (Iss. 23). – P. 1775–1777.
18. *Urano T., Masaki Ch., Akaishi Ju.* et al. Chemosensitivity of anaplastic thyroid cancer based on a histoculture drug response assay // *Int. J. Endocrinology.* – 2015. – Vol. 967. – P. 286.
19. *Xu J. M., Song S. T., Tang Z. M.* et al. Predictive chemotherapy of advanced breast cancer directed by MTT assay in vitro // *Br. Cancer Res. Treatment.* – 1999. – Vol. 53, N 1. – P. 77–85.
20. *Yongzhuang Su.* Cancer chemosensitivity testing: review // *J. Cancer Therapy.* – 2014. – Vol. 5. – P. 672–679.
21. *Yoshimasu T., Oura S., Hirai I.* et al. Data acquisition for the histoculture drug response assay in lung cancer // *J. Thoracic Cardiovascular Surgery.* – 2007. – Vol. 133, N 2. – P. 303–308.

#### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ХИМИОПРЕПАРАТАМ

*Л. А. Сивак, Т. Е. Тарасенко, С. А. Лялькин, Н. В. Касап, М. Ю. Климанов,  
Н. Н. Майданевич, А. В. Аскольский, Н. О. Верёвкина (Киев)*

Изучение индивидуальной чувствительности к химиопрепаратам направлено на проведение лечения по наиболее эффективным схемам, которые позволят не только продлить жизнь пациентов с онкологическими заболеваниями, но и улучшить её качество, устранить нежелательную токсичность.

**Ключевые слова:** онкология; химиотерапия; химиочувствительность.

#### PREDICTION OF INDIVIDUAL SENSITIVITY FOR CHEMOTHERAPY

*L. A. Syvak, S. A. Lyalkin, T. Ye. Tarasenko, N. V. Kasap, M. Y. Klimanov,  
N. N. Maydanevich, A. V. Askolsky, N. O. Verovkina (Kyiv)  
National cancer institute (Kyiv, Ukraine)*

The study of individual sensitivity to chemotherapy drugs is aimed at providing treatment with the most effective schemes that will not only prolong the life of patients with cancer, but also improve its quality and eliminate unwanted toxicity.

**Key words:** oncology; chemotherapy; chemosensitivity.

3. I. РОССОХА<sup>1,3</sup>, Л. П. ШЕЙКО<sup>1,2</sup>, Н. Л. МЕДВЕДЄВА<sup>3</sup>, Н. Г. ГОРОВЕНКО<sup>1,2</sup>

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА *FGB* (-455G/A, C148T) З РІВНЕМ ФІБРИНОГЕНУ У ЖІНОК З РЕПРОДУКТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

<sup>1</sup>Відділ генетичної діагностики ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини МОЗ України» <amn\_igrm@ukr.net>; <sup>2</sup>Кафедра медичної та лабораторної генетики (зав. – чл.-кор. НАМН України Н. Г. Горovenко)

Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика <medgen2010@ukr.net>;

<sup>3</sup>ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» <refcentre2013@ukr.net>

*Фібриноген є важливим коагуляційним фактором системи зсідання крові, за рівнем якого оцінюють стан системи гемостазу у жінок з репродуктивними розладами. Нами виявлено асоціацію між поліморфними варіантами -455G/A (rs1800790) та C148T (rs1800787) за геном *FGB* і концентрацією фібриногену в плазмі крові жінок з обтяженим ранніми репродуктивними втратами або безпліддям анамнезом. Обстежено 177 пацієнток, у яких вивчали взаємозв'язок проаналізованих анамнестичних та клініко-лабораторних даних і показників гемостазу (на момент звернення) з поліморфними варіантами гена *FGB*. За результатами проведеного дослідження дисфібриногенемію спостерігали у 23 % обстежених: підвищений рівень фібриногену ( $\geq 4$  г/л) виявлено у 8,5 %, знижений ( $\leq 2$  г/л) рівень фібриногену – у 14,5 %. Генотип -455AA та комбінація генотипів -455AA/148TT за геном *FGB* були асоційовані із зниженням рівня фібриногену у пацієнток з гіпокоагулянтними гемостатичними порушеннями.*

**Ключові слова:** фібриноген; ген *FGB*; поліморфні варіанти; C148T, -455G/A; репродуктивні розлади.

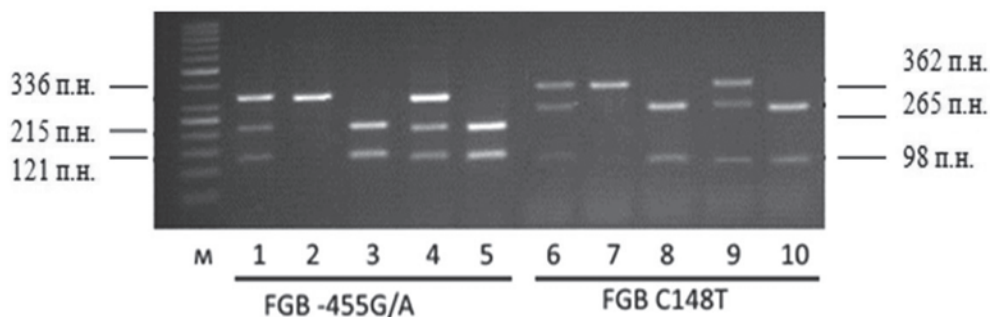
**Вступ.** Питанню збереження та покращання репродуктивного здоров'я жінок медична спільнота та ВООЗ приділяють велику увагу, постійно створюють програми, в яких розробляють нові концептуальні підходи [10]. Але, на жаль, проблема репродуктивних розладів та втрат у жінок залишається надзвичайно актуальною як для розвинених країн, у яких функціонують численні клінічні протоколи, так і для України в нинішніх економічних умовах. В Україні показники безпліддя, спонтанних абортів, мертвонароджуваності, материнської та неонатальної смертності залишаються сталими і високими впродовж тривалого часу, про що неодноразово зазначалося у щорічних звітах МОЗ України [2, 4].

Велика увага протягом останніх трьох десятиріч приділялась вивченню ролі набутої та спадкової тромбофілії у розвитку репродуктивних розладів. За деякими даними, внесок тромбофілії у патологію вагітності становить від 40 до 80 %, а також мають місце різні клінічні прояви ускладнень при своєчасно не виявленій тромбофілії [1, 3]. Значна кількість дослідників асоціювали поліморфні зміни генів каскаду зсідання крові як такі, що значно впливають на появу та розвиток тромбофілії у вагітних, що може провокувати репродуктивні втрати [8]. В акушерській практиці найбільшу загрозу становлять приховані дефекти гемостазу, які у разі невчасної діагностики можуть стати реальними причинами несприятливого завершення гестації. Оцінка рівня фібриногену в плазмі крові є важливим діагностичним маркером багатьох гострих станів та розладів системи зсідання крові у пацієнток з репродуктивними розладами. Саме тому визначення рівня фібриногену є рутинним тестом при виконанні досліджень гемостазу, а його аналіз, на відміну від дослідження генетичного поліморфізму, доступний і при виявленні їх взаємозв'язку може бути важливим маркером клінічної реалізації генетично обумовлених порушень гемостазу. Серед найбільш досліджених поліморфних варіантів гена фібриногену (*FGB*), розглядають -455G/A (rs1800790)

та С148Т (rs1800787). Поряд з фізіологічними причинами та екзогенними чинниками патологічної зміни рівня фібриногену не менш важливою є генетична складова – особливості поліморфних варіантів гена *FGB* [6, 7]. Дослідження останніх років показали асоціацію поліморфних варіантів гена з розладами репродуктивної функції у жінок, з порушеннями системи зсідання крові, що супроводжуються змінами рівня фібриногену в плазмі крові [5, 9]. Тому слід звернути увагу та детальніше вивчити особливості впливу генетичного поліморфізму на зміни рівня фібриногену у жінок з репродуктивними розладами для клінічної інтерпретації коливань рівня фібриногену.

**Мета дослідження** – визначити асоціацію між поліморфними варіантами гена *FGB* (-455 G/A і С148Т) та змінами концентрації фібриногену у пацієток з репродуктивними розладами.

**Матеріали і методи.** Загальну групу становили 177 пацієток з репродуктивними розладами, серед яких у 90 були ранні репродуктивні втрати в анамнезі (група I), у 87 – безпліддя в шлюбі понад 5 років в анамнезі (група II). Критеріями включення до дослідження були безпліддя або ранні репродуктивні втрати в анамнезі, а критеріями виключення – аномальний каріотип у жінок, інфекційні (в тому числі статеві) захворювання і екстрагенітальна патологія. У всіх пацієток проаналізовано анамнестичні, клініко-лабораторні дані та показники гемостазу на момент звернення. Середній вік обстежених становив  $(33,70 \pm 0,38)$  року, а середня маса тіла та зріст –  $(63,90 \pm 1,17)$  кг та  $(165,4 \pm 0,5)$  см відповідно. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів -455G/A та С148Т за геном *FGB* проводили за модифікованими протоколами з використанням олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина) методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *FGB* -455 G/A та С148Т підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції *HaeIII* і *HindIII* відповідно («ThermoScientific», США) (рис. 1).



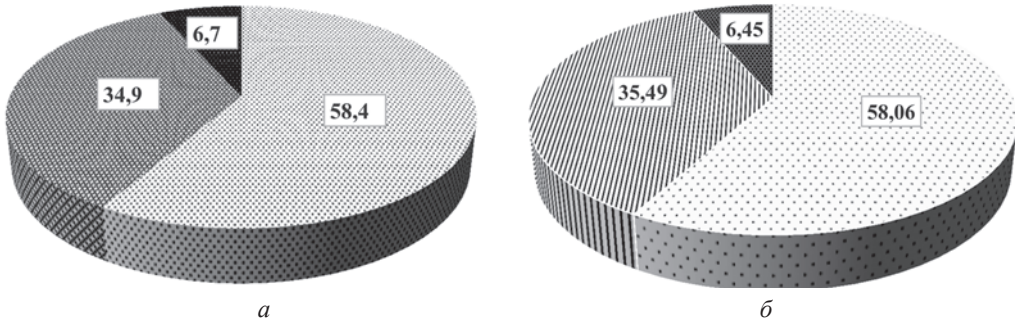
**Рис. 1.** Електрофореграма продуктів рестрикційного аналізу гена *FGB*

Поліморфізм -455 G/A: генотип GG – 3, 5, генотип GA – 1, 4, генотип AA – 2; поліморфізм С148Т: генотип CC – 8, 10, генотип СТ – 6, 9, генотип ТТ – 7; М – маркер молекулярної маси

Частоти поліморфних варіантів гена *FGB* у досліджуваних групах перевіряли на відповідність закону Харді – Вайнберга. Статистичні розрахунки проводили з використанням стандартних пакетів програми Microsoft Excel 2010. Для оцінки достовірності кількісних показників визначали середню арифметичну величину та похибку середньої арифметичної величини ( $M \pm m$ ). Достовірними вважали результати при  $P < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Частота поширення поліморфних варіантів у загальній групі пацієток (рис. 2) не відрізнялася від популяційної вибірки, пред-

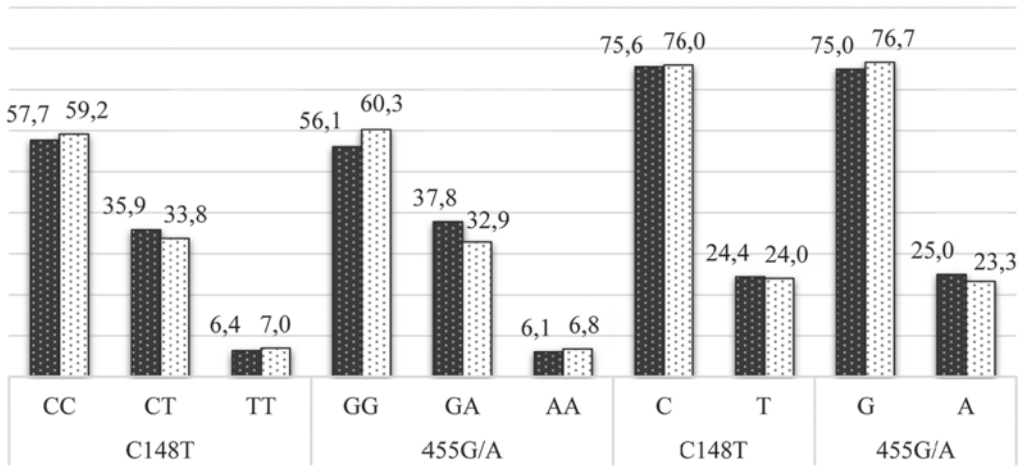
ставленої в online-базі «1000 геномів», та відповідала закону Харді – Вайнберга ( $P > 0,05$ ).



**Рис. 2.** Розподіл частот поліморфних варіантів C148T (а) та -455G/A (б) гена *FGB* у загальній групі:

■ – 148CC; ▨ – 148CT; ■ – 148TT; ▨ – 455GG; ▨ – 455GA; ■ – 455AA

У більшості пацієнок загальної групи були поширені дві комбінації поліморфних варіантів 148CC/-455GG (58,4 %) та 148CT/-455GA (34,2 %), а комбінації генотипів 148CT/-455AA, 148TT/-455GG, 148TT/-455AA виявлено у незначній кількості хворих: 0,7; 0,7 і 6 % відповідно. При порівняльному аналізі I та II груп достовірної різниці за частотою виявлення генотипів і алелів за двома поліморфними варіантами гена *FGB* не спостерігалось (рис. 3).



**Рис. 3.** Розподіл частот генотипів та алелів за поліморфними варіантами C148T і -455G/A гена *FGB* у групах порівняння

■ – група I; ▨ – група II

На початку дослідження у 152 пацієнок визначали показники гемостазу. В загальній групі зміни рівня середнього показника фібриногену виявлено у 35 (23 %) жінок: гіпофібриногенемію (зниження рівня фібриногену  $\leq 2$  г/л) – у 22 (14,5 %), гіперфібриногенемію (підвищення рівня фібриногену  $\geq 4$  г/л) – у 13 (8,5 %), а у 117 (77 %) середній показник фібриногену був у межах норми (2–4 г/л). Серед обстежених обох груп, у яких відмічено дисфібриногенемію (зниження або підвищення середнього рівня фібриногену), не виявлено достовірної різниці її поширення (табл. 1), хоча в групі I переважала гіпофібриногенемія (12,22 %), на відміну від групи II (8,05 %). Але виявлені відмінності не були значущими.

Оскільки середній рівень фібриногену у пацієнок не був асоційований з жодним з досліджених генотипів або їх комбінацією за геном *FGB*, нами проведено

аналіз впливу генетичного поліморфізму з урахуванням виявлених порушень у системі гемостазу. У 83 (54,7 %) осіб відмічено порушення системи гемостазу, що проявлялись у різноспрямованих змінах середнього рівня показників протромбінового індексу, протромбінового часу, міжнародного нормалізованого співвідношення, активного часткового тромбoplastинового часу та тромбінового часу. У пацієнток з генотипом -455AA та гемостатичними порушеннями показник середнього рівня фібриногену був значно зниженим. При поліморфному варіанті 148 TT та виявлених гемостатичних порушеннях середній рівень фібриногену також був зниженим, але недостовірно (табл. 2). Отже, нами виявлено вплив дослідженого поліморфного варіанта -455G/A за геном *FGB* на зниження рівня фібриногену у пацієнток з репродуктивними розладами, які супроводжувалися гіпокоагулянтними станами.

Таблиця 1. Поширення дисфібриногенемії серед пацієнток у клінічних групах

Група	Референтні значення, г/л	Кількість пацієнток, абс. од. (%)	Середній рівень фібриногену ( $M \pm m$ ), г/л
I	$\leq 2$	11 (12,22)	1,76 $\pm$ 0,03
	2–4	74 (82,22)	2,60 $\pm$ 0,07
	$\geq 4$	5 (5,55)	4,89 $\pm$ 0,24
II	$\leq 2$	7 (8,05)	1,80 $\pm$ 0,06
	2–4	74 (85,05)	2,75 $\pm$ 0,09
	$\geq 4$	6 (6,9)	4,49 $\pm$ 0,17

Таблиця 2. Середній рівень фібриногену (г/л) у пацієнток з гемостатичними порушеннями (наявні/відсутні) залежно від поліморфних варіантів С148Т та -455G/A за геном *FGB*

Гемостатичні порушення	%	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%	$M \pm m$	P
	148CC		148CT		148TT		
Наявні	54,7	2,75 $\pm$ 0,11	36,8	2,85 $\pm$ 0,20	8,5	2,53 $\pm$ 0,30	0,05
Відсутні	43,5	2,69 $\pm$ 0,14	47,8	2,78 $\pm$ 0,50	8,9	3,25 $\pm$ 0,40	
	-455GG		-455GA		-455AA		
Наявні	54,7	2,78 $\pm$ 0,12	37,7	2,84 $\pm$ 0,10	7,5	2,31 $\pm$ 0,20	
Відсутні	43,5	2,69 $\pm$ 0,14	47,8	2,78 $\pm$ 0,20	8,69	3,25 $\pm$ 0,40	0,01

Наступні розрахунки проведено для показників середнього рівня фібриногену залежно від виявлення гемостатичних порушень та комбінацій поліморфних варіантів -455G/A, С148C/T за геном *FGB* в групах порівняння (табл.3). В обстежених з гемостатичними порушеннями та комбінацією генотипів 148TT/-455AA показник середнього рівня фібриногену був достовірно нижчим, ніж у пацієнток без гемостатичних порушень ( $P = 0,01$ ). Отже, у разі комбінації генотипів 148TT/-455AA за геном *FGB* у пацієнток з репродуктивними розладами спостерігаються порушення гемостазу, які проявляються у розвитку гіпокоагулянтних змін та супроводжуються зниженням показника фібриногену.

Досліджені нами поліморфні варіанти гена *FGB* у ряді досліджень було розглянуто як фактори ризику репродуктивних розладів [2, 4, 5, 8], а нами встановлено механізми реалізації цього несприятливого впливу за рахунок розвитку гіпокоагуляції, що характерно як для ранніх репродуктивних втрат, так і безпліддя. Знижений рівень фібриногену необхідно розглядати як несприятливий прогностичний чинник для цих груп пацієнток, особливо при генотипі -455AA та комбінації генотипів 148TT/-455AA за геном *FGB*. Необхідні подальші дослідження для з'ясування додаткових чинників, пов'язаних із збільшенням ризику гіпокоагуляції у жінок з репродуктивними розладами та розробки ряду профілактичних заходів.

**Таблиця 3. Середній рівень фібриногену (г/л) у жінок з гемостатичними порушеннями (наявні/відсутні) залежно від комбінацій за дослідженими поліморфними варіантами гена *FGB***

Комбінація генотипів	Наявні		Відсутні	
	%	$M \pm m$	%	$M \pm m$
148CC/-455GG	53,8	2,75 ± 0,11	43,5	2,69 ± 0,14
148CC/-455GA	0,94	2,4 ± 0,1	–	–
148CT/-455GA	36,8	2,85 ± 0,20	47,8	2,78 ± 0,20
148TT/-455GG	0,94	4,3 ± 0,1	–	–
148TT/-455AA	7,5	2,31 ± 0,20	8,7	3,25 ± 0,40

**Висновки.** 1. Зміни рівня фібриногену спостерігали у 23 % пацієток з репродуктивними розладами: підвищений рівень ( $\geq 4$  г/л) виявлено у 8,5 %, а знижений ( $\leq 2$  г/л) – у 14,5 %. 2. У 54,7 % жінок з репродуктивними розладами відмічено гемостатичні розлади (різноспрямовані зміни показників активного часткового тромбoplastинового часу, протромбінового часу та індексу, тромбінового часу). 3. Генотип -455AA та комбінація генотипів -455AA/148TT за геном *FGB* були асоційовані із зниженням рівня фібриногену у пацієток з репродуктивними розладами у разі гіпокоагулянтних змін у системі гемостазу. 4. Зниження рівня фібриногену є важливою ланкою гіпокоагулянтних змін системи гемостазу у жінок з репродуктивними розладами, тому при генотипі -455AA та комбінації генотипів -455AA/148 TT за геном *FGB* необхідне повторне визначення рівня фібриногену для раннього виявлення відхилень.

#### Список літератури

1. *Беременность* високого ризику / Под ред. А. Д. Макацарія, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – М.: ООО «Изд-во «Мед. информац. агентство», 2015. – 920 с.
2. *Вовк І. Б., Вдовиченко Ю. П., Трохимович О. В.* та ін. Ранні репродуктивні втрати. – К.: СПД «Савин-Мишкин», 2016. – 253 с.
3. *Генетический паспорт* – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. Баранова В. С. – СПб: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
4. *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік* / За ред. О. Квіташвілі; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2015. – 460 с.
5. *Aung N., Kennedy H., Faed J. M., Brennan S. O.* Novel heterozygous Bbeta (c.1311T>A) mutation (Fibrinogen St Kilda) associated with recurrent pregnancy loss // *Pathology*. – 2015. – Vol. 47, N 6. – P. 583–607.
6. *Neerman-Arbez M., Casini A.* Clinical Consequences and Molecular Bases of Low Fibrinogen Levels // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 192; doi:10.3390/ijms19010192.
7. *Paraboschi E. M., Duga S., Asselta R.* Fibrinogen as a Pleiotropic Protein Causing Human Diseases: The Mutational Burden of  $\alpha$ A,  $\beta$ B, and  $\gamma$  Chains // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 2711; doi:10.3390/ijms18122711.
8. *Rossokha Z. I., Kyrachenko S. P., Gorovenko N. G.* Diagnosis and treatment of hereditary thrombophilia in obstetric practice (Review of clinical guidelines and literature) // *J. Medical aspects of women's health*. – 2014. – Vol. 81, N 6. – P. 5–13.
9. *Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnan A. H.* Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy Loss // *J. Reprod. Infertil.* – 2012. – Vol. 13, N 2. – P. 89–94.
1. *Beremennost' vysokogo riska* / Pod red. A. D. Makacariya, F. A. Chervenaka, V. O. Bicadze. – М.: ООО «Изд-во «Мед. информац. агентство», 2015. – 920 с.
2. *Vovk I. B., Vdovichenko Yu. P., Trohimovich O. V.* та ін. Ranni reproduktivni vtrati. – К.: SPD «Savin-Mishkin», 2016. – 253 s.
3. *Geneticheskij pasport* – osnovaindividual'noj i prediktivnoj mediciny / Pod red. Baranova V. S. – SPb: Izd-vo N-L, 2009. – 528 s.
4. *Shchorichna dopovid' pro stan zdorov'ya naselennya, sanitarno-epidemichnu situaciyu ta rezul'tati diyal'nosti sistemi ohoroni zdorov'ya Ukraїni. 2014 rik* / Za red. O. Kvitashvili; MOZ Ukraїni, DU «UISD MOZ Ukraїni». – К., 2015. – 460 s.

10. World Health Organization [Electronic resource]: Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness / Mode to access: <http://www.who.int/reproductive health/topics/infertility/burden/en/>.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ  
ВАРИАНТОВ ГЕНА *FGB* (-455G/A, C148T) СО СРЕДНИМ  
УРОВНЕМ ФИБРИНОГЕНА У ЖЕНЩИН  
С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

З. И. Россоха, Л. П. Шейко, Н. Л. Медведева, Н. Г. Горovenko (Киев)

Фибриноген является важным коагуляционным фактором свёртывания крови. По его уровню оценивают состояние системы гемостаза у женщин с репродуктивными нарушениями. Нами выявлена ассоциация между полиморфными вариантами -455G/A (rs1800790) и C148T (rs1800787) по гену *FGB* и концентрацией фибриногена в плазме крови женщин с отягощённым ранними репродуктивными потерями или бесплодием анамнезом. Обследовано 177 пациенток, у которых изучали взаимосвязь проанализированных анамнестических и клинико-лабораторных данных и показателей гемостаза (в момент обращения) с полиморфными вариантами гена *FGB*. По результатам проведённого исследования дисфибриногемии наблюдали у 23 % обследованных: повышенный уровень фибриногена ( $\geq 4$  г/л) обнаружен у 8,5 %, сниженный ( $\leq 2$  г/л) – у 14,5 %. Генотип -455AA и комбинация генотипов -455AA/148TT по гену *FGB* были ассоциированы со снижением уровня фибриногена у женщин с гипokoагулянтными гемостатическими расстройствами.

**Ключевые слова:** фибриноген; ген *FGB*; полиморфные варианты; C148T; -455G/A; репродуктивные нарушения.

RESEARCH OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS  
OF THE *FGB* GENE (-455G/A, C148T)  
WITH AVERAGE LEVEL OF FIBRINOGEN  
IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

Z. I. Rossokha<sup>1,3</sup>, L. P. Sheyko<sup>1,2</sup>, N. L. Medvedeva<sup>3</sup>, N. G. Gorovenko<sup>1,2</sup> (Kyiv, Ukraine)

<sup>1</sup>Department of Genetic Diagnostics State Institution «Genetic and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; <sup>2</sup>Department of Medical and Laboratory Genetics Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>3</sup>State Institution «Reference-centre for molecular diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine»

Fibrinogen is an important factor in blood coagulation. The evaluation of the hemostasis system in women with reproductive disorders is assessed according to fibrinogen level. The purpose of this work was to identify the association between polymorphic variants 455 G/A (rs1800790) and C148T (rs1800787) in the *FGB* gene and the fibrinogen level in the blood plasma in women with aggravated early reproductive loss or infertility history. The research involved 177 patients. There were studied the relationship between anamnestic, clinical-laboratory data and hemostasis indicators (at the time of treatment) with polymorphic variants of the *FGB* gene. According to the results of the study, dysfibrinogenemia was observed in 23 % of the examined patients: increased fibrinogen level ( $\geq 4$  g/l) – 8,5 % of patients, decreased fibrinogen level ( $\leq 2$  g/l) – 14.5 %. The -455AA genotype and -455AA/148TT genotypes combination for the *FGB* gene were associated with a decreased level of fibrinogen in women with hypocoagulant hemostatic disorders.

**Key words:** fibrinogen; *FGB* gene; polymorphic variants; C148T; -455G/A; reproductive disorders.



П. О. КОРОЛЬ<sup>1,2</sup>, М. М. ТКАЧЕНКО<sup>1</sup>

## ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ ОСТЕОСЦИНТИГРАФІЇ У РАНЬОМУ ПРОГНОЗУВАННІ ПАРАЕНДОПРОТЕЗНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ КУЛЬШОВИХ ТА КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця;<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 12 <p.korol@online.ua>

*Протягом 10 років вивчали діагностичну роль трифазової остеосцинтиграфії (3-ф ОСГ) у ранньому прогнозуванні параендопротезних ускладнень у хворих з дегенеративно-дистрофічними та інфекційно-запальними захворюваннями кульшових і колінних суглобів. За допомогою 3-ф ОСГ оцінювали кінетичні радіонуклідні параметри включення і розподілу радіофармпрепарату (РФП) в проекції уражених суглобів. Визначено, що кінетика остеотропних РФП у вогнищах фіксації уражених суглобів при інфекційно-запальних процесах характеризується превалюванням ретенції та питомого накопичення препарату в ранній і відстроченій статичній фазі 3-ф ОСГ порівняно з вогнищами фіксації РФП при дегенеративно-дистрофічних ураженнях, що корелює з відмінностями деструктивно-репаративних процесів у них. За результатами аналізу кінетичних параметрів розроблено радіонуклідну модель динаміки включення і розподілу РФП при септичних та асептичних ураженнях суглобів.*

**Ключові слова:** остеосцинтиграфія; кульшові та колінні суглоби; ендопротезування; параендопротезні ускладнення.

**Вступ.** Останніми десятиріччями актуальними є питання захворюваності на дистрофічно-дегенеративну патологію кульшових і колінних суглобів [3, 4]. Це пов'язано, по-перше, з інтенсифікацією статичного навантаження на дані суглоби, по-друге – з погіршенням демографічної ситуації в Україні та збільшенням частки осіб пенсійного віку, які є основним масивом хворих з ураженнями кульшових та колінних суглобів [1, 3].

Тотальне ендопротезування – революція в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань і травм кульшових і колінних суглобів. Завдяки даному методу лікування у хворих швидко відновлюється працездатність і вони повертаються до повноцінного життя [8]. Ендопротезування кульшових та колінних суглобів при їх патологічній нестабільності є провідним методом ортопедичної корекції, що дозволяє значно покращити якість життя [9]. Інтенсивний розвиток ендопротезування кульшових суглобів поряд з високим реабілітаційним потенціалом даної операції супроводжується збільшенням кількості випадків глибокої інфекції під час хірургічного втручання, що становить, за даними вітчизняних та закордонних авторів, від 0,3 до 1 % при первинному ендопротезуванні і понад 4 % – при ревізійному [5, 10]. Лікування інфекційних ускладнень після зазначених операцій – процес тривалий, що потребує застосування дорогих лікарських засобів і матеріалів [7].

Питання лікування пацієнтів, у яких розвинулось параендопротезне ускладнення після ендопротезування кульшових та колінних суглобів, і надалі залишаються актуальною темою для дискусій серед фахівців. Раніше вважали неприпустимим імплантувати ендопротез в уражену інфекцією ділянку [3]. Однак розвиток розуміння септичного процесу, пов'язаного з імплантами, а також прогрес в хірургічній техніці зробили можливим успішне ендопротезування за даних умов. Більшість хірургів вважають, що видалення компонентів ендопротезу та ретельна хірургічна обробка рани є важливим етапом лікування хворого [9, 10]. Однак щодо найефективнішого інструментального методу в ранній діагностиці

гострих параендопротезних ускладнень при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів поки немає єдиної думки.

**Мета дослідження** – визначити діагностичну роль трифазової остеосцинтиграфії (3-ф ОСГ) у ранньому прогнозуванні параендопротезних ускладнень кульшових та колінних суглобів.

**Матеріали і методи.** В основу дослідження покладено результати ретроспективних даних клінічних та інструментальних методів досліджень, проведених за період з 2005 по 2015 рр. Основну групу становили 455 пацієнтів з ураженням кульшових та колінних суглобів різного генезу (274 жінки та 181 чоловік віком від 17 до 85 років). Середній вік обстежених –  $(57,2 \pm 12,4)$  року. Середній вік жінок  $(51,7 \pm 11,3)$  року, чоловіків –  $(61,4 \pm 11,3)$  року. Загальна кількість осіб контрольної групи – 102, з них 62 жінки та 40 чоловіків віком від 25 до 73 років, середній вік –  $(58,3 \pm 9,3)$  року. Контрольну групу становили пацієнти, у яких не було скарг та клінічних симптомів, характерних для ураження кульшових і колінних суглобів.

Усім пацієнтам 3-ф ОСГ проводили за стандартним протоколом [2, 6]:

- I етап – ангиографічна фаза (АФ); проводили відразу після внутрішньовенного болюсного введення 600–800 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -метилендифосфонату ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP);
- II етап – рання статична фаза (РСФ); виконували в статичному режимі відразу після закінчення АФ, збір інформації тривав 120 с;
- III етап – відстрочена статична фаза (ВСФ); проводили через 2–4 год після введення радіофармпрепарату (РФП), виконували в статичному режимі.

Після отримання зображень та проведення стандартних операцій комп'ютерної обробки діагностичної інформації проводили візуальну оцінку досліджуваних зон. У кожного хворого виявили одну або декілька ділянок підвищеної фіксації РФП, загальна їх кількість становила 592. Ділянки локалізувались переважно в проєкціях структур суглобових комплексів кульшових та колінних суглобів, а також проксимальних ділянок стегнової і великогомілкової кісток. Форма, розміри й інтенсивність візуалізації ділянок варіювали в широких межах. Природу кожного з вогнищ було чітко визначено за результатами клініко-інструментальних (вивчення анамнезу, об'єктивного статусу, лабораторних даних) та променеви (рентгенографія, комп'ютерна томографія – КТ, ультразвукове дослідження – УЗД, магнітно-резонансна томографія – МРТ) методів, підтверджено повторним сцинтиграфічним дослідженнями. З метою аналізу інформації усі вогнища розподілено на групи, розташовані за підвищенням інтенсивності ушкоджень кісткової тканини, агресивності патологічних змін: I група – аваскулярний некроз; II – деформуючий остеоартроз; III – посттравматичний остеоартроз; IV – ревматоїдний артрит (РА).

У хворих кожної групи обчислено радіонуклідні параметри включення та розподілу РФП у патологічних вогнищах:

- F – питома максимальне накопичення РФП у вогнищі 3-ф ОСГ;
- P – коефіцієнт відносного накопичення у вогнищі 3-ф ОСГ;
- A – асиметрія накопичення РФП 3-ф ОСГ у патологічному вогнищі та симетричній неушкодженій ділянці;
- параметри квазілінійної апроксимації фази рівноважної концентрації ангиографічної кривої (a – кутовий коефіцієнт; b – початкова ордината);
- $F_{\Sigma}$  – площа під ангиографічною кривою;
- Ig – індекс ретенції (%).

Результати досліджень, проведених при виконанні цієї роботи, статистично оброблено з використанням пакету статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22.

**Результати та їх обговорення.** Згідно з результатами аналізу радіонуклідних показників АФ, РСФ та ВСФ було виявлено закономірності фіксації РФП в динаміці в патологічних вогнищах суглобових структур різної природи. Так, підвищення інтенсивності кровообігу при деформуючому остеоартрозі, посттравматичних процесах та РА в АФ вказувало на інтенсифікацію артеріального кровопостачання цих вогнищ внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агента або підвищеної остеолітичної активності. Інтегральна перфузія ділянок з дегенеративно-дистрофічними змінами та остеонекрозом перевищувала показники контрольної групи за рахунок гіперемії, тканинного набряку і впливу медіаторів запалення; у вогнищах РА кровонаповнення тканин було значно більшим за рахунок підвищення проникності судин, внаслідок дії інфекційних агентів, активації факторів резорбції та синтезу мінеральних компонентів, ангиогенезу.

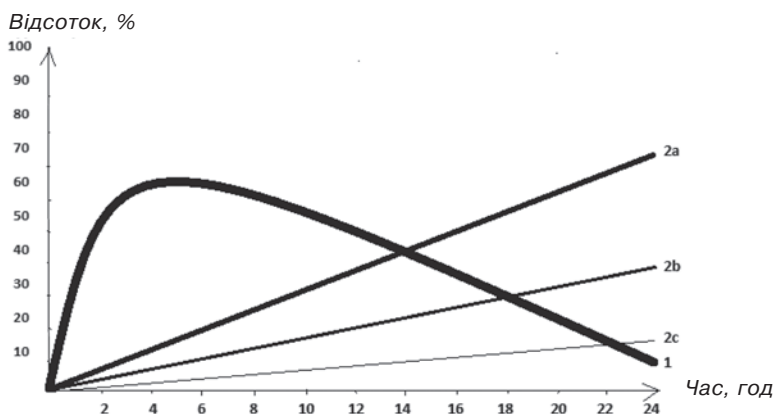
Вимивання РФП з різних за природою ділянок також мало відмінні риси: функція аваскулярних вогнищ була аналогічною нормальній кістковій тканині, не затримуючи препарату. Ретенція РФП підвищувалась при посттравматичному остеоартрозі та РА, що свідчило про високу екстракційну здатність цих вогнищ. Асиметрія фіксації РФП у патологічному вогнищі та симетричній неушкодженій ділянці також була вищою для III і IV груп, що свідчило про більш інтенсивну затримку препарату в них.

З метою визначення достовірності різниці отриманих кінетичних показників для вогнищ різної природи проаналізовано співвідношення статистичної імовірності їх різниці в групах досліджуваних вогнищ. Кожний параметр порівнювали з аналогічним у своїй групі. За результатами статистичного аналізу слід зазначити, що аваскулярні вогнища достовірно відрізнялись від вогнищ при деформуючому та посттравматичному артросі лише за показниками індексу ретенції й асиметрії фіксації у ВСФ; в АФ не відмічалось суттєвих відмінностей для цих груп вогнищ. Параметри ангиограм артритичних вогнищ також не мали істотних відмінностей від інших вогнищ, окрім ділянок при РА.  $F_{12}$  для IV групи достовірно перевищувала показники контрольної, I та II груп вогнищ ( $P < 0,05$ ); при посттравматичному остеоартрозі цей показник, незважаючи на високе середнє значення, істотно не відрізнявся від інших вогнищ, за винятком контрольної групи. Коефіцієнт відносного накопичення РФП в АФ також мав достовірні відмінності для РА порівняно з контрольною, I та II групами вогнищ ( $P < 0,05$ ). Для IV та решти груп достовірно відрізнялись значення питомого накопичення РФП у РСФ ( $P < 0,05$ ) і ВСФ ( $P < 0,05$ ). Важливим було також визначення індексу ретенції, що мав достовірні відмінності у вогнищах деформуючого та посттравматичного остеоартрозу, РА ( $P < 0,05$ ). Асиметрія накопичення РФП у патологічному вогнищі та симетричній неушкодженій ділянці у ВСФ достовірно різнилась в усіх групах вогнищ, крім III та IV. Цей показник в АФ статистично достовірно був вищим для РА, а у РСФ показники у групах між собою статистично не різнились. Загалом найвища кількість достовірно відмінних показників в усіх трьох фазах відмічалась між вогнищами при РА та ділянками при асептичному некрозі і деформуючому остеоартрозі, при цьому більш інформативними виявились показники статичних фаз. Параметри АФ мали суттєві відмінності лише у групах з максимально різниці метаболічними процесами – в асептичних вогнищах та вогнищах при РА.

Підсумовуючи отримані результати, можемо дійти висновку, що обчислення кількісних показників кінетики РФП на різних етапах 3-ф ОСГ дозволило визначити статистично достовірні відмінності метаболічних змін при вогнищевих ураженнях в суглобових структурах. Тим самим підвищено диференційно-діагностичні можливості радіонуклідного методу дослідження хворих при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів.

За результатами аналізу кінетичних показників 3-ф ОСГ розроблено радіонуклідну модель “dual time-point imaging” динаміки включення та розподілу РФП

при інфекційно-запальних і асептичних дистрофічно-дегенеративних ураженнях суглобів (рисунок).



Радіонуклідна модель «dual time-point imaging» динаміки включення та розподілу РФП при інфекційно-запальних і асептичних дистрофічно-дегенеративних ураженнях суглобів:

1 – деформуючий остеоартроз (асептичний); 2a – ревматоїдний артрит (гостра фаза); 2b – ревматоїдний артрит (підгостра фаза); 2c – ревматоїдний артрит (хронічна фаза)

Згідно з даною моделлю, в ранній статичній фазі 3-ф ОСГ спостерігається поступове збільшення відсотка включення і розподілу РФП в дистрофічно-дегенеративних та інфекційно-запальних вогнищах. Підвищення накопичення індикатору в інфекційно-запальних вогнищах та ділянках деформуючого остеоартрозу обумовлено збільшенням інтенсивності кровообігу в АФ, що вказує на інтенсифікацію артеріального кровопостачання таких вогнищ внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агента або підвищеної остеобластичної активності.

Найбільш показовим був аналіз параметрів відстроченої статичної фази 3-ф ОСГ – через добу після введення РФП. За даними аналізу, при деформуючому остеоартрозі відбувалась швидка елімінація радіологічного індикатору з патологічного вогнища у зв'язку з активним вимиванням РФП, внаслідок зниження кровопостачання тканин ділянки – ретенційний «провал».

Слід зазначити, що у вогнищах РА, навпаки, спостерігалось поступове збільшення відсотка накопичення індикатору у вогнищі, що обумовлено інтенсифікацією інтегральної перфузії цих ділянок, за рахунок підвищення проникності судин, внаслідок дії інфекційних агентів, активації факторів резорбції та синтезу мінеральних компонентів, ангиогенезу.

Таким чином, за результатами оцінки кінетичних параметрів 3-ф ОСГ ранньої та відстроченої статичних фаз, шляхом аналізу кривих «активність–час» радіонуклідної моделі «dual time point imaging» у пацієнтів з асептичним процесом можливе проведення ендопротезування без ризику виникнення параендопротезних ускладнень, тоді як при діагностуванні септичного процесу (за даними мікробіологічної верифікації) в ділянці ураженого суглоба спостерігається експоненціальний ріст кривої радіонуклідної моделі «активність–час». Пацієнтам даної групи з метою запобігання виникненню імплантасоційованих ускладнень бажано проводити курс антибактеріального лікування, згідно з чутливістю збудника до антибіотиків, без виконання ендопротезування на даному етапі.

**Висновки.** Збільшення показників артеріального притоку та інтегральної перфузії при 3-ф ОСГ відбувається у вогнищах гіперфіксації РФП при інфекційно-запальних процесах за рахунок інтенсифікації в них остеобластичної активності та ангиогенезу порівняно з дегенеративно-дистрофічними вогнищами фіксації РФП. Кінетика остеопротезних РФП у вогнищах фіксації уражених кульшових і колінних суглобів при інфекційно-запальних процесах характеризується превалюванням

ретенції та питомого накопичення препарату в ранній статичній і відстроченій статичній фазах 3-ф ОСГ порівняно з вогнищами фіксації РФП при деформуючому остеоартрозі, що корелює з відмінностями деструктивно-репаративних процесів у них. Практичне застосування радіонуклідної моделі «dual time point imaging» сприяє ранньому виявленню параендопротезних ускладнень у післяопераційному періоді, зменшенню кількості ревізійних ендопротезувань та скороченню терміну реабілітаційно-відновлювальних заходів після ендопротезування.

#### Список літератури

1. Вишняков А. Е. Современные взгляды на лучевые методы диагностики асептического некроза головки бедренной кости // *Международ. мед. журн.* – 2006. – № 1. – С. 107–111.
2. Касаткин Ю. Н., Поцыбина В. В., Левчук Д. И. Остеосцинтиграфия при системных поражениях опорно-двигательного аппарата: параметры нормы, проблемы визуализации и анализа // *Радиология-практика.* – 2003. – № 3. – С. 3134–3137.
3. Корж А. А., Кулиш Н. И., Танькут В. А. Современные взгляды на эндопротезирование и перспективы развития мобилизующих операций на тазобедренном суставе // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 2005. – № 2. – С. 1–5.
4. Мечев Д. С., Щербина О. В. Радіонуклідні методи дослідження скелета: роль в клінічній практиці // *Радіол. вісн.* – 2011. – Т. 38, № 1. – С. 23–25.
5. Свешников А. А., Самчуков М. С. Ранняя диагностика дегенеративно-дистрофических изменений в тазобедренном суставе радионуклидными методами // *Ортопедия, травматология, протезирование.* – 1988. – № 10. – С. 70–73.
6. Korol P., Tkachenko M. Diagnostic parameters of bone scintigraphy for knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis // *East Eur. Scientific J.* – 2016. – N 10. – P. 38–39.
7. Pellegrino T., Petretta M., Cantoni V. et al. Relationship between WBC scintigraphy with Tc99m HMPAO-labeled leucocytes and clinical outcome in patients with suspected prosthetic joint infection // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 44 (Suppl. 2). – P. 256.
8. Schlenkhoff C., Mantovani P., Randau T. et al. The value of 99m Tc bone scintigraphy in detecting a low grade infection of a total hip or knee arthroplasty // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 44 (Suppl. 2). – P. 855.
9. Stuchin S. A. Anatomic diameter femoral heads in total hip arthroplasty: a preliminary report // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2008. – Vol. 90 (Suppl. 3). – P. 52–56.
10. Vadi S. K., Chouhan D. K., Gorla A. K. et al. Potential adjunctive role of radiosynovectomy in primary synovial osteochondromatosis of the knee: a case report // *Nuclear Med. and Molecular imaging.* – 2017. – Vol. 51, N 3. – P. 252–255.
1. Vishnyakov A. E. Sovremennyye vzglyady na lucheveye metody diagnostiki asepticeskogo nekroza golovki bedrennoj kosti // *Mezhdunar. med. zhurn.* – 2006. – № 1. – S. 107–111 (in Rus.).
2. Kasatkin Yu. N., Pocybina V. V., Levchuk D. I. Osteoscintigrafiya pri sistemnyh porazheniyah oporno-dvigatel'nogo apparata: parametry normy, problemy vizualizacii i analiza // *Radiologiya-praktika.* – 2003. – № 3. – S. 3134–3137 (in Rus.).
3. Korzh A. A., Kulish N. I., Tan'kut V. A. Sovremennyye vzglyady na ehndoprotezirovaniye i perspektivy razvitiya mobilizuyushchih operacij na tazobedrennom sustave // *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye.* – 2005. – № 2. – S. 1–5 (in rus.).
4. Mechev D. S., Shcherbina O. V. Radionuklidni metodi doslidzhennya skeletu: rol' v klinichnij praktici // *Radiol. visn.* – 2011. – T. 38, № 1. – S. 23–25 (in Ukr.).
5. Sveshnikov A. A., Samchukov M. S. Rannyyaya diagnostika degenerativno-distroficheskikh izmenenij v tazobedrennom sustave radionuklidnymi metodami // *Ortopediya, travmatologiya, protezirovaniye.* – 1988. – № 10. – S. 70–73 (in Rus.).

#### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСТЕОСЦИНТИГРАФИИ В РАННЕМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННЫХ И КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

П. А. Король, М. Н. Ткаченко (Киев)

На протяжении 10 лет изучали диагностическую роль трёхфазовой остеосцинтиграфии (3-ф ОСГ) в раннем прогнозировании параэндопротезных осложнений у больных с дегенеративно-

дистрофическими и инфекционно-воспалительными заболеваниями тазобедренных и коленных суставов. При помощи 3-ф ОСГ оценивали кинетические радионуклидные параметры включения и распределения радиофармпрепарата (РФП) в проекции поражённых суставов. Выявлено, что кинетика остеотропных РФП в очагах фиксации поражённых суставов при инфекционно-воспалительных процессах характеризуется преобладанием ретенции и удельного накопления препарата в ранней и отсроченной статической фазе 3-ф ОСГ по сравнению с очагами фиксации РФП при дегенеративно-дистрофических поражениях, что коррелирует с отличиями деструктивно-репаративных процессов в них. По результатам анализа кинетических параметров разработано радионуклидную модель динамики включения и распределения РФП при септических и асептических поражениях суставов.

**Ключевые слова:** остеосцинтиграфия; тазобедренные и коленные суставы; эндопротезирование; параэндопротезные осложнения.

DIAGNOSTIC ROLE OF BONE SCINTIGRAPHY IN EARLY PROGNOSIS  
OF PARAENDOPROSTHETIC COMPLICATIONS IN ARTHROPLASTY  
OF HIP AND KNEE JOINTS

<sup>1,2</sup>Korol P., <sup>1</sup>Tkachenko M. (Kiev, Ukraine)

<sup>1</sup>Bohomolets National Medical University; <sup>2</sup> Kiev Clinical City Hospital #12

For 10 years, we studied the diagnostic role of three-phase bone scintigraphy (3-f BS) in the early prognosis of paraendoprosthetic complications in patients with degenerative-dystrophic and infectious-inflammatory diseases of the hip and knee joints. Using 3-f BS, the kinetic radionuclide parameters of inclusion and distribution of radiopharmaceutical (RP) in the projection of affected joints were evaluated. It was determined that the kinetics of osteotropic RP in the foci of fixation of affected joints in infectious and inflammatory processes is characterized by the predominance of retention and specific accumulation of the drug in the early and delayed static phase of 3-f BS in comparison with foci of fixing RP in degenerative-dystrophic lesions, which correlates with the differences destructively-reparative processes in them. According to the results of the analysis of the kinetic parameters, a radionuclide model of the dynamics of inclusion and distribution of RP in septic and aseptic joint lesions has been developed.

**Key words:** bone scintigraphy; hip and knee joints; arthroplasty; parapendoprosthetic complications.

Д. О. ЯКИМЕНКО

## ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ГІПОСАЛІВАЦІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ ТА СИНДРОМІ ШЕГРЕНА

Одеський національний медичний університет &lt;ivv25@ukr.net&gt;

*Вивчали ураження порожнини рота, порушення салівації, наявність аутоантитіл та рівень маркерів запалення у 150 хворих на ревматоїдний артрит – РА (27 чоловіків та 123 жінки), середній вік –  $(50,10 \pm 0,44)$  року; 90 хворих без скарг на сухість в роті, 31 хворий зі скаргами на сухість в роті і 29 хворих з синдромом Шегрена. Виявлено, що у всіх хворих на РА (без скарг на сухість в роті і з ними) спостерігається зниження салівації ( $0,29$  мл/хв  $\pm$   $0,07$  мл/хв і  $0,25$  мл/хв  $\pm$   $0,05$  мл/хв), що асоційовано зі збільшенням активності запального процесу, наявністю аутоантитіл. Синдром Шегрена при РА виявлений у 19 % хворих, він асоціюється зі значним погіршенням гігієни ротової порожнини, вираженою гіпосалівацією ( $0,14$  мл/хв  $\pm$   $0,06$  мл/хв), високою активністю запального процесу, широким спектром аутоантитіл (ревматоїдний фактор, антинуклеарні антитіла в низькому титрі, антитіла Ro і La), підвищенням вмісту С-реактивного білка та інтерлейкіна-1.*

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит; гігієна ротової порожнини; гіпосалівація; синдром Шегрена.

**Вступ.** Ревматоїдний артрит (РА) – найпоширеніша та найтяжча аутоімунна артропатія, що може супроводжуватись системними проявами; хворіють переважно жінки [4, 5]. Основним типом аутоантитіл при РА є ревматоїдний фактор (РФ), однак досить часто спостерігаються й аутоантитіла інших типів – антинуклеарні, антитромбоцитарні тощо.

Ураження органів і систем при РА характеризується значною різноманітністю та поширеністю, часто супроводжується виявленням різних аутоантитіл у високому титрі, значно погіршується ефективність застосування базисної терапії синтетичними і біологічними базисними препаратами та прогноз [5, 6].

До позасуглобових проявів РА належать лімфоаденопатія, ревматоїдні вузлики, цитопенія, інтерстиціальне ураження легень, серозит, васкуліт та синдром Шегрена (СШ). Позасуглобові ураження у хворих на РА свідчать про несприятливий перебіг, широкий спектр аутоантитіл та, як правило, супроводжуються низькою ефективністю базисної терапії [6].

СШ проявляється в ураженні епітелію екзокринних залоз, зокрема слинних і слізних, та супроводжується антитілами SSA/Ro і SSB/La. Діагностують СШ у 9–34 % хворих на РА, синдром часто супроводжується системними проявами [1, 5].

У хворих на РА спостерігають ураження ряду органів та систем (найчастіше серцево-судинної системи у вигляді гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця, травного каналу і щитоподібної залози). Патологію щитоподібної залози виявлено у 64 % хворих на РА [6], при цьому встановлено асоціацію ураження щитоподібної залози з активністю РА та органоспецифічними антитілами до компонентів органа.

Зниження продукування слини, що відіграє важливу біологічну роль у функціонуванні травного каналу, спостерігається при деяких патологічних станах. Швидкість слиновиділення знижується з віком і у здорових, а у хворих цей процес більш виражений: сухість у роті, що супроводжується гіпосалівацією, спостерігається при гіперглікемії, характерній для цукрового діабету, залізодифіцитній анемії та порушенні функції щитоподібної залози. У хворих на РА виявлено зни-

ження продукування слини [2, 3, 7], при цьому зниження салівації асоційоване з активністю запального процесу й ураженням стравоходу.

Таким чином, при РА може мати місце широкий спектр органоспецифічних та органонеспецифічних аутоантитіл, що супроводжується ураженням ряду органів і систем, однак механізм та конкретні аспекти взаємозв'язку ураження органів з характером аутоантитіл потребує подальшого уточнення.

**Мета дослідження** – вивчення ураження ротової порожнини, порушення салівації у хворих на ревматоїдний артрит при синдромі Шегрена.

**Матеріали і методи.** Обстежено 150 хворих на РА, 27 (18 %) чоловіків та 123 (82 %) жінки, середній вік становив  $(50,10 \pm 0,44)$  року. Проведено клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включало аналіз скарг, збір анамнезу. Дослідження проводили ревматолог, стоматолог і офтальмолог. При об'єктивному дослідженні звертали особливу увагу на стан слизової оболонки очей і ротової порожнини. Проводили тест Ширмера, визначали швидкість нестимульованої салівації вранці натще. В положенні сидячи пацієнт ковтав слину і потім протягом 15 хв збирав слину, що пасивно секретувалась. Вивчали гігієну ротової порожнини з визначенням гігієнічного індексу Гріна – Вермільона.

Лабораторне дослідження включало загальні аналізи крові, сечі, вміст в крові загального білка та фракцій, глюкози, білірубину, креатиніну, С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Виявляли РФ, антитіла до циклічного цитрулінового поліпептиду (ССР), антинуклеарні антитіла (АНА). Проводили ЕКГ та рентгенографію органів грудної клітки.

Діагноз РА верифікували за критеріями ACR / EULAR, діагноз СШ – за критеріями Інституту ревматології [5, 8].

Одержані результати обробляли методами математичної статистики. Для параметричних критеріїв обчислювали достовірність різниці за критерієм Стьюдента, для непараметричних критеріїв – із застосуванням точного критерію  $\phi$  Фішера.

Обстежених хворих розподілили залежно від скарг та швидкості нестимульованої салівації на три групи: до I ввійшло 90 хворих на РА без скарг на сухість в роті, до II – 31 хворий на РА із скаргами на сухість в роті, до III – 29 хворих на РА із синдромом Шегрена (швидкість салівації менше 0,1 мл/хв). Контрольну групу за швидкістю салівації становили 20 хворих, порівнянних за статтю та віком без аутоантитіл.

**Швидкість салівації, аутоантитіла та активність запального процесу у хворих на ревматоїдний артрит ( $M \pm m$ )**

Показник	I група ( $n = 90$ )	II група ( $n = 31$ )	III група ( $n = 29$ )
Індекс Гріна – Вермільона	$4,20 \pm 0,02$	$4,90 \pm 0,04^*$	$5,40 \pm 0,03^{**\text{“}}$
Швидкість спонтанної салівації, мл/хв	$0,290 \pm 0,007$	$0,250 \pm 0,005^*$	$0,140 \pm 0,006^{**\text{“}}$
Ревматоїдний фактор	59 (66 %)	24 (77,4 %)	28 (96,6 %) <sup>***</sup>
Антитіла до ССР	62 (69 %)	22 (71 %)	23 (79 %)
АНА	44 (49 %)	17 (54, 8 %)	20 (68,9 %) <sup>“</sup>
SSA/Ro та SSB/La	0	0	12 (41,3 %) <sup>***</sup>
Вміст СРБ, мг/л	$17,1 \pm 0,3$	$19,1 \pm 0,4^*$	$22,6 \pm 0,7^{**\text{”}}$
Вміст ІЛ-1, пг/мл	$20,1 \pm 0,6$	$24,2 \pm 0,9^*$	$27,4 \pm 0,8^{**\text{”}}$

\*Достовірність різниці між I та II групами. \*\*Достовірність різниці між II та III групами.

“Достовірність різниці між I та II групами.

**Результати та їх обговорення.** Виявлено, що у всіх хворих на РА, крім скарг на сухість у роті, спостерігається зниження салівації, а це призводить до ураження травного каналу та слизової оболонки ротової порожнини. В усіх хворих на



РА швидкість спонтанної салівації достовірно нижча, ніж в контрольній групі:  $(0,29 \pm 0,07)$  мл/хв – в I групі,  $(0,25 \pm 0,05)$  мл/хв – в II,  $(0,14 \pm 0,04)$  мл/хв – в III та  $(0,39 \pm 0,01)$  мл/хв – у контрольній групі відповідно.

У разі скарг на сухість у роті швидкість спонтанної салівації достовірно нижча, ніж при їх відсутності (таблиця). Найнижчою була швидкість салівації у хворих на РА із СШ, а також у них був найвищий гігієнічний індекс Гріна – Вермільона, що свідчить про виражене ураження ротової порожнини.

СШ виявлено у 19 % хворих на РА. У них найнижча швидкість спонтанної салівації, найнижчий індекс Гріна – Вермільона, найвищий вміст маркерів запалення – СРБ та ІЛ-1. У них найчастіше виявляли РФ і АНА різних типів.

Широкий спектр аутоантитіл, характерний для РА, асоційований із зниженням швидкості спонтанної салівації, при цьому найчастіше їх виявляють у хворих із СШ.

Знижується швидкість спонтанної салівації і у хворих на РА із збільшенням ступеня активності запального аутоімунного процесу, що можна пояснити наявністю у переважній більшості хворих на РА (80 %) сіалоаденіту різного ступеня вираженості, який максимальний при високій активності ревматичного процесу [6, 7].

**Висновки.** При ревматоїдному артриті спостерігається зниження салівації, асоційоване з підвищенням активності запального процесу, наявністю аутоантитіл. Синдром Шегрена при ревматоїдному артриті виявляють у 19 % хворих, він асоціюється із значним погіршенням гігієни ротової порожнини, високою активністю запального процесу, широким спектром аутоантитіл (ревматоїдний фактор, антинуклеарні антитіла в низькому титрі, антитіла SSA/Ro та SSB/La), підвищенням вмісту СРБ та ІЛ-1.

#### Список літератури

1. Григор'єв С. С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена: Автореф. дис. ... д-р мед. наук. – Екатеринбург, 2011. – 40 с.
2. Заздравнов А. А., Андруша А. Б. Гипосаливация – клинический маркер та аgravator перебігу ревматоїдного артриту, ускладненого ураженням стравоходу // Укр. ревматол. журн. – 2013. – Вип. 52, № 2. – С. 90–93.
3. Заздравнов А. А. Оценка саливационной функции как неинвазивный скрининг эзофагеальных осложнений у больных ревматоидным артритом // Укр. ревматол. журн. – 2014. – Вип. 58, № 4. – С. 85–88.
4. Наказ МОЗ України №253 від 11.04.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при ревматоїдному артриті» // Укр. ревматол. журн. – 2015. – Вип. 59, № 1. – С. 9–27.
5. Національний підручник з ревматології / За ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – К.: Моріон, 2013. – 671 с.
6. Яременко О. Б., Микитенко А. М. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность
1. Grigor'ev S. S. Kompleksnaya stomatologicheskaya rehabilitaciya bol'nyh s sindromom Shegrena: Avtoref. dis. ... d-r med. nauk. – Ekaterinburg, 2011. – 40 s.
2. Zazdravnov A. A., Andrusha A. B. Gipo-salivaciya – klinichnij marker ta agravator perebigu revmatoidnogo artritu, uskladnenogo urazhennyam stravohodu // Ukr. revmatol. zhurn. – 2013. – Vip. 52, № 2. – S. 90–93.
3. Zazdravnov A. A. Ocenka salivacionnoj funkcii kak neinvazivnyj skring ehzofageal'nyh oslozhnenij u bol'nyh revmatoidnym artritom // Ukr. revmatol. zhurn. – 2014. – Vip. 58, № 4. – S. 85–88.
4. Nakaz MOZ Ukraini №253 vid 11.04.2014 r. «Unifikovaniy klinichnij protokol nadannya pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi), tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi ta medichnoi rehabilitacii pri revmatoidnomu artriti» // Ukr. revma tol. zhurn. – 2015. – Vip. 59, № 1. – S. 9–27.
5. Nacional'nij pidruchnik z revmatologii / Za red. V. M. Kovalenka, N. M. SHubi. – K.: Morion, 2013. – 671 s.
6. Yaremenko O. B., Mikitenko A. M. Vliyanie komorbidnosti i sistemnyh proyavlenij revmatoidnogo artrita na ehffektivnost' i pere-

- и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами // Укр. ревматол. журн. – 2015. – Вип. 59, № 1. – С. 28–35.
7. *Helenius L. M., Hietanen J. H., Helenius I.* et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 744–749.
8. *Smolen J. S., Landewe R., Breedveld F. C.* et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 73. – P. 492–509.

НЕКОТОРИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ГИПОСАЛИВАЦИИ  
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

*Д. О. Якименко (Одесса)*

Изучали поражение полости рта, нарушение саливации, наличие аутоантител и уровень маркеров воспаления у 150 больных ревматоидным артритом – РА (27 мужчин и 123 женщины), средний возраст – (50,10 ± 0,44) года; 90 больных без жалоб на сухость во рту, 31 больной с жалобами на сухость во рту и 29 больных с синдромом Шегрена. Обнаружено, что у всех больных РА (без жалоб на сухость во рту и с ними) наблюдается снижение саливации (0,29 мл/мин ± 0,07 мл/мин и 0,25 мл/мин ± 0,05 мл/мин), что ассоциировано с увеличением активности воспалительного процесса, наличием аутоантител. Синдром Шегрена при РА выявлен у 19 % больных, он ассоциируется со значительным ухудшением гигиены ротовой полости, выраженной гипосаливацией (0,14 мл/мин ± 0,06 мл/мин), высокой активностью воспалительного процесса, широким спектром аутоантител (ревматоидный фактор, антиядерные антитела в низком титре, антитела Ro и La), повышением содержания С-реактивного белка и интерлейкина-1.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; гигиена ротовой полости; гипосаливация; синдром Шегрена.

SOME FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PATHOGENETIC  
MECHANISMS OF HYPOSALIVATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS  
AND SJOGREN'S SYNDROME

*D. O. Yakimenko (Odessa, Ukraine)*

Odessa National Medical University

Oral cavity damage, impaired salivation, the presence of autoantibodies and the level of inflammatory markers were studied in 150 patients with rheumatoid arthritis – RA (27 males and 123 females), mean age – (50.10 ± 0.44 years); 90 patients without complaints of dry mouth, 31 patients with complaints of dry mouth and 29 patients with Sjogren's syndrome. It was found that all patients with RA (without complaints of dry mouth and with them) had a decrease in salivation (0.29 ml/min ± 0.07 ml/min and 0.25 ml/min ± 0.05 ml/min), which is associated with an increase in the activity of the inflammatory process and the presence of autoantibodies. Sjogren's syndrome in RA was detected in 19% of patients, it is associated with significant deterioration of oral hygiene, expressed by hyposalivation (0.14 ml/min ± 0.06 ml/min), high activity of the inflammatory process, a wide spectrum of autoantibodies (rheumatoid factor, antinuclear antibodies in low titres, antibodies Ro and La), an increase in the content of C-reactive protein and interleukin-1.

**Key words:** rheumatoid arthritis; oral hygiene; hyposalivation; Sjogren's syndrome.

Н. В. ЗОЗУЛЯК<sup>1</sup>, З. В. ЗОЗУЛЯК<sup>3</sup>, В. С. НЕЙКО<sup>1</sup>, І. Б. РОМАШ<sup>1</sup>, І. Р. РОМАШ<sup>2</sup>,  
І. М. ГАЙОВА<sup>1</sup>, І. В. ТИМКІВ<sup>1</sup>, М. В. БЛИЗНЮК<sup>1</sup>, Н. І. РОМАШ<sup>1</sup>, Т. В. ТОДОРІВ<sup>1</sup>

## ПОТЕНЦІЮВАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ ІІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ДОНАТОРА ОКСИДУ АЗОТУ L-АРГІНІНУ

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (зав. – проф. В. С. Нейко) ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; <sup>2</sup>Кафедра психіатрії, наркології та медичної психології (зав. – проф. М. І. Винник) ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; <sup>3</sup>Терапевтичне відділення № 2 Івано-Франківської центральної клінічної міської лікарні <Romash\_Ira@ukr.net>

*Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію ІІІ функціонального класу (ФК) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом комбінації стандартної терапії з L-аргініном. Обстежено 63 хворих на стабільну стенокардію ІІІ ФК з АГ. Проводили пробу з реактивною гіперемією, визначали величину показників серцево-гомілково судинного індексу, швидкості поширення пульсової хвилі, індексу жорсткості аорти та товщини комплексу «інтима–медіа». Встановлено, що у хворих L-аргінін значно покращує ендотеліязалежну вазодилатацію, імовірно, за рахунок постачання субстрату для синтезу оксиду азоту, а також завдяки антиоксидантним властивостям, що перешкоджає надмірному утворенню токсичного пероксинітриду в умовах підвищеного оксидного стресу. Ендотеліязалежна вазодилатація у групі стандартної терапії достовірно знижувалась, а у групі L-аргініну змінювалась недостовірно, що може свідчити про зниження чутливості до нітратів у І групі. Таким чином, включення до антиангінальної та антигіпертензивної терапії L-аргініну більш виражено, ніж на фоні лікування стандартною терапією, впливає на субклінічні показники жорсткості артерій.*

---

**Ключові слова:** стабільна стенокардія; артеріальна гіпертензія; оксид азоту; L-аргінін.

---

В сучасних економічно розвинених країнах останніми роками атеросклероз є найчастішою причиною загальної смертності і захворюваності. Відомо, що у разі розвитку атеросклерозу відбувається звуження кровоносних судин, викликане ущільнення їх стінок. Найбільш поширеною формою атеросклерозу є ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стабільна стенокардія (СС). Якщо у хворого має місце коморбідна патологія – поєднання СС з артеріальною гіпертензією (АГ) – ураження артерій значно прогресує і спричинює вірогідне підвищення імовірності розвитку різноманітних кардіоваскулярних подій.

Тому надзвичайно важливим є пошук лікарських засобів, що впливають на стан судинної стінки. Відомо, що найпотужнішим вазодилататором є оксид азоту (NO). Крім судиннорозширювальної дії, оксид азоту (NO) модулює виділення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь у ремодельованні судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію та агрегацію тромбоцитів. Пригнічення ендотеліязалежного розслаблення судин при цьому пов'язане з дефіцитом ендотеліального NO. Дефіцит NO у хворих на СС та АГ може бути обумовлений низьким вмістом L-аргініну (субстрат для утворення NO), зниження активності eNOS, а також руйнуванням або захопленням NO вільними радикалами [1, 3, 9]. У численних дослідженнях було доведено ефективність застосування L-аргініну щодо його впливу на судинну стінку. Цікавим є дослідження Т. Lauer та співавторів [7], які показали збільшення мінімального діаметра просвіту судини в стенозова-

ному сегменті без впливу на інші сегменти у хворих на ІХС при застосуванні інфузії 150 мкмоль/хв L-аргініну. У 2009 р. Y. Bai та співавт. [1] у статті навели результати метааналізу 13 плацебоконтрольованих досліджень. Проведений аналіз у групах показав значне підвищення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) на фоні прийому L-аргініну, що свідчило про покращання функції ендотелію. Не менш цікавим є вітчизняний досвід застосування L-аргініну: В. А. Слободським [5] доведено ефективність розчину L-аргініну у хворих на СС II–III функціонального класу (ФК) за рахунок покращання динаміки клінічних показників, функції ендотелію, толерантності до фізичного навантаження. Таким чином перспективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на СС III ФК із супутньою АГ є застосування субстрату для синтезу ендogenous NO – L-аргініну.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих на стабільну стенокардію III ФК із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування стандартної терапії в комбінації з L-аргініном.

**Матеріали і методи.** Обстежено 63 хворих на СС III ФК із супутньою АГ, середній вік –  $(64,5 \pm 4,8)$  року. У дослідження включено також 20 здорових для контролю норм показників. Усі хворі були рандомізовані за двома групами: I – 32 хворих (стандартна терапія), які отримували комплексну терапію антиангінальними та антигіпертензивними засобами, II – 31 хворий, які, крім стандартної терапії, отримували додатково препарат Тивортин® (4,2 г L-аргініну) по 100 мл розчину доведено крапельно впродовж 10 днів з наступним переходом на *per os* форму Тивортин® аспартат по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу впродовж наступних 20 днів. Обстеження проводили під час госпіталізації до стаціонару та через 1 міс. Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) оцінювали методом комп'ютерної реографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій. САVI (серцево-гомілково судинний індекс) визначали за такою формулою (K. Shirai, 2011):

$$CAVI = 2\rho \times \ln(P_s/P_d) \times PWV2/\Delta P,$$

де *PWV* – ШППХ на судинному відрізку «плече–гомілка»,  $P_s$  – систолічний артеріальний тиск,  $P_d$  – діастолічний артеріальний тиск,  $\Delta P$  – пульсовий тиск,  $\rho$  – в'язкість крові. Жорсткість артеріальних судин також оцінювали за значенням індексу жорсткості аорти (ІЖА), який встановлювали за величинами  $\Delta P$  та ударного об'єму (Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, 2008). Ендотелійзалежну (ЕЗВД) і ендотелійнезалежну (ЕНВД) вазодилатацію плечової артерії визначали методом доплерографії на апараті “Logiq 500” (Kranzbuhler, Німеччина) згідно з методикою D. S. Celermajer (1992) у модифікації О. В. Іванової (1998) [2, 4, 6, 8]. Визначали також товщину комплексу «інтима–медіа» (ТІМ) загальної сонної артерії. Статистичну обробку проводили з використанням пакета програми “Statistica 8.0 for Windows” (“Stat Soft”, США).

**Результати та їх обговорення.** У таблиці наведено результати динаміки показників субклінічного пошкодження артерій. До початку лікування значення САVI в обох групах було на 53 % ( $P < 0,001$ ) вищим, ніж у здорових. У групі стандартної терапії не було досягнуто достовірного зниження САVI, а в групі L-аргініну цей показник достовірно знижувався через 1 міс лікування на 16 % ( $P < 0,05$ ). Схожі зміни спостерігали і щодо ШППХ: цей показник достовірно знижувався тільки у II групі на 12,1 % ( $P < 0,01$ ). Такий показник, як ІЖА, через 1 міс лікування достовірно зменшувався в обох групах, проте більш виражені зміни спостерігали в групі L-аргініну: зниження на 17,3 % ( $P < 0,01$ ) проти 12,2 % ( $P < 0,05$ ) у I групі. ТІМ достовірно не знижувалася в жодній групі, хоча спостерігали тенденцію до її нормалізації.

В обох дослідних групах виявлено зниження порівняно з нормою показників ЕЗВД та ЕНВД. Після лікування показник ЕЗВД достовірно збільшувався у I групі на 41,7 % ( $P < 0,01$ ), а в II групі – на 69,1 % ( $P < 0,001$ ) (див. таблицю). Отже, L-аргінін значно покращує ЕЗВД, імовірно, за рахунок постачання субстрату для синтезу оксиду азоту, а також завдяки антиоксидантним властивостям, що перешкоджає надмірному утворенню токсичного пероксинітриду в умовах підвищено-

**Динаміка показників судинної функції у хворих на стабільну стенокардію ІІІ функціонального класу із супутньою артеріальною гіпертензією ( $M \pm m$ )**

Показник	Здорові (n = 20)	Стандартна терапія (n = 32)		Стандартна терапія + L-аргінін (n = 31)	
		до лікування	через 1 міс	до лікування	через 1 міс
CAVI, ум. од. P	6,21 ± 0,61	9,69 ± 0,40	9,19 ± 0,52 > 0,05	9,51 ± 0,48	7,99 ± 0,56 < 0,05
ШППХ, м/с; P	11,23 ± 0,77	16,65 ± 0,51	15,62 ± 0,67 > 0,05	17,44 ± 0,58	15,33 ± 0,66 < 0,01
ІЖА, мм рт. ст./мл; P	0,54 ± 0,02	0,90 ± 0,04	0,79 ± 0,03 < 0,05	0,81 ± 0,04	0,67 ± 0,04 < 0,01
ТІМ, мм; P	0,80 ± 0,02	0,95 ± 0,04	0,93 ± 0,04 > 0,05	1,01 ± 0,04	0,96 ± 0,03 > 0,05
ЕЗВД, % P	10,47 ± 0,15	3,67 ± 0,21	5,20 ± 0,37 < 0,01	3,79 ± 0,19	6,41 ± 0,49 < 0,001
ЕНВД, % P	20,49 ± 0,14	17,39 ± 0,23	16,43 ± 0,30 < 0,05	17,70 ± 0,32	18,57 ± 0,30 > 0,05

P – достовірність різниці даних порівняно з величинами до лікування.

го оксидного стресу. ЕНВД у групі стандартної терапії достовірно знижувалась, а у групі L-аргініну змінювалась недостовірно, що може свідчити про зниження чутливості до нітратів у І групі. Таким чином, включення до антиангінальної та антигіпертензивної терапії L-аргініну більш виражено, ніж на фоні лікування стандартною терапією, впливає на субклінічні показники жорсткості артерій.

**Висновки.** 1. У хворих на СС ІІІ ФК із супутньою АГ через 1 міс після стандартної терапії спостерігається зниження чутливості до нітратів, а також виражене ураження стінки судин. 2. Включення до стандартної антиангінальної та антигіпертензивної терапії L-аргініну позитивно впливає на субклінічні показники жорсткості артерій і покращує показники ендотеліальної функції.

Список літератури

1. Бабушкіна А. В. L-аргінін с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 74 (XI/XII). – С. 43–48.
2. Иванова О. В., Рогоза А. Н., Балахонова Г. Н. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–41.
3. Катеренчук І. П. Шляхи медикаментозної корекції NO-залежної кардіоваскулярної патології в пацієнтів літнього й похилого віку // Практикуючий лікар. – 2016. – № 3. – С. 38–44.
4. Сиренко Ю. М., Радченко Г. Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 11. – С. 72–81.
5. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією // Укр. мед. часопис. – 2009. – Вип. 73, № 5. – С. 40–43.
1. Babushkina A. V. L-arginin s tochki zreniya dokazatel'noj mediciny // Ukr. med. chasopis. – 2009. – № 74 (XI/XII). – S. 43–48.
2. Ivanova O. V., Rogoza A. N., Balahonova G. N. i dr. Opredelenie chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k na-pryazheniyu sdviga na endotelii kak metod ocenki sostoyaniya endotelijzavisimoy vazodilatacii s pomoshch'yu ul'trazvuka vysokogo razresheniya u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej // Kardiologiya. – 1998. – № 3. – S. 37–41.
3. Katerenchuk I. P. Shlyahy medykamentoznoї korektsii NO-zalezhnoї kardiovaskuliarnoi patolohii v pacientiv litn'ogo j pohilogo viku // Praktikuyuchij likar. – 2016. – № 3. – S. 38–44.
4. Sirenko Yu. M., Radchenko G. D. Pruzhno-elastichni vlastivosti arterij: viznachennya, metodi doslidzhennya, znachennya u praktici likarya // Ukr. kardiolog. zhurn. – 2008. – № 11. – S. 72–81.
5. Slobodskij V. A. Dosvid zastosuvannya preparatu Tivortin® aspartat pri likuvanni pacientiv zi stabil'noyu stenokardieyu // Ukr. med. chasopis. – 2009. – Vip. 73, № 5. – S. 40–43.

6. *Celermajer D.S., Sorensen K. E., Cooh V. M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
7. *Rassaf T., Lauer T., Heiss C. et al.* Nitric oxide synthase derived plasma nitrite predicts exercise capacity // *Br. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 41, N 10. – P. 669–673.
8. *Shirai K., Hiruta N., Song M. et al.* Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18, N 11. – P. 924–938.
9. *Stocker R., Keaney J. F.* Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 201–209.

### ПОТЕНЦИРОВАНИЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПУТЁМ ПРИМЕНЕНИЯ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА L-АРГИНИНА

*Н. В. Зозуляк, З. В. Зозуляк, В. Є. Нейко, И. Б. Ромаши, И. Р. Ромаши, И. М. Гайова,  
И. В. Тымкив, М. В. Блызнюк, Н. И. Ромаши, Т. В. Тодорив (Ивано-Франковск)*

Целью исследования было повысить эффективность лечения больных стабильной стенокардией (СС) III функционального класса (ФК) с артериальной гипертензией (АГ) путём комбинации стандартной терапии с L-аргинином. Обследовано 63 больных СС III ФК с АГ. Проводили пробу с реактивной гиперемией, определяли уровни показателей сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, скорости распространения пульсовой волны, индекса жёсткости аорты и толщины комплекса «интима–медиа». У больных СС III ФК с сопутствующей АГ через 1 мес после стандартной терапии наблюдается снижение чувствительности к нитратам, а также выраженное поражение стенки сосудов. Включение к стандартной антиангинальной и антигипертензивной терапии L-аргинина положительно влияет на субклинические показатели жёсткости артерий и улучшает показатели эндотелиальной функции. Установлено, что у больных L-аргинин значительно улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, вероятно, за счет поставки субстрата для синтеза оксида азота, а также благодаря антиоксидантным свойствам, препятствует чрезмерному образованию токсичного пероксинитрита в условиях повышенного оксидного стресса. Эндотелийнезависимая вазодилатация в группе стандартной терапии достоверно снижалась, а в группе L-аргинина изменилась недостоверно, что может свидетельствовать о снижении чувствительности к нитратам в I группе. Таким образом, включение вую антиангинальной и антигипертензивную терапию L-аргинина более выражено, чем на фоне лечения стандартной терапией, влияет на субклинические показатели жёсткости артерий.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия; артериальная гипертензия; оксид азота; L-аргинин.

### STANDARD THERAPY POTENTIATION OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA FC III WITH CONCOMITANT HYPERTENSION THROUGH NITRIC OXIDE DONATOR L-ARGININE ADMINISTRATION

*N. V. Zozuliak<sup>1</sup>, Z. V. Zozuliak<sup>3</sup>, V. Ye. Neiko<sup>1</sup>, I. B. Romash<sup>1</sup>, I. R. Romash<sup>2</sup>, I. M. Gayova<sup>1</sup>,  
I. V. Tymkiv<sup>1</sup>, M. V. Blyzniuk<sup>1</sup>, N. I. Romash<sup>1</sup>, T. V. Todoriv*

<sup>1,2</sup>SHEE “Ivano-Frankivsk National Medical University”;

<sup>3</sup>Ivano-Frankivsk Central Clinical Hospital. Therapeutic Department No 2

The purpose of the study was to improve treatment of patients with Stable Angina functional class III (FC) with concomitant arterial hypertension (AH) through a combination of standard therapy with L-arginine. There were examined 63 patients with Stable Angina III FK with AH. All patients in the clinic were analyzed by the test with reactive hyperemia, were measured levels of cardio-ankle vascular index, pulse wave velocity, aortic stiffness index and the thickness of the complex “intima-media”. It has been established that in studied patients with L-arginine significantly improves endothelium dependent vasodilatation, presumably due to the supply of substrate for the synthesis of nitric oxide, as well as due to antioxidant properties, which prevents the excessive formation of toxic peroxynitrite in conditions of high oxidation stress. Endothelial-independent vasodilation in the standard therapy group was significantly lowered, while in the L-arginine group, the incidence of changes was unreliable, which may indicate a decrease in sensitivity to nitrates in Group I. Thus, the inclusion to antianginal and antihypertensive therapy of L-arginine is more pronounced affects subclinical parameters of arterial rigidity, than in the background of treatment with standard therapy.

**Key words:** Stable Angina; Hypertension; nitric oxide; L-arginine.

V. I. KOLOMIYTSEV, O. M. SYROID, O. V. LUKAVETSKIY

## PECULIARITIES OF CLINICAL PRESENTATION AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH OCCULT CARCINOMA OF GALLBLADDER

Danylo Halytsky Lviv National Medical University &lt;vasyl.kolomyitsev@gmail.com&gt;

141 patients with gallbladder cancer (GBC) were operated from 2003 to 2016. 29 (20.6 %) patients were diagnosed with occult GBC. In most (88.4–100 %) cases, GBC was accompanied by cholelithiasis; furthermore, cholelithiasis lasted much longer if patients had occult GBC ( $P = 0.032$ ). The signs of acute or chronic calculous cholecystitis were clinically detected in patients with occult GBC. For this group of patients, tumours were more often located in the body or fundus of gallbladder ( $P < 0.05$ ) and were less locally spread ( $P < 0.04$ ); however, the level of differentiation ( $P > 0.3$ ) and the presence of distant metastases ( $P > 0.4$ ) were not statistically different from those in patients with manifest GBC. Cholecystectomy was performed in all patients with occult GBC and in 50 (44.6 %) patients with manifest GBC ( $P < 0.001$ ). Liver resection and/or operation on the extrahepatic bile ducts was performed in 8 (27.6 %) and 50 (44.6 %) patients, respectively ( $P < 0.001$ ). Postoperative complications were detected in 2 (6.9 %) patients with occult GBC and in 27 (24.1 %) patients with manifest GBC ( $P < 0.05$ ). III–IV stage of tumour was identified in 5 (17.2 %) patients with occult GBC. Treatment result in this case was less satisfactory.

---

**Key words:** gallbladder cancer; surgery.

---

**Introduction.** Gallbladder cancer (GBC) is detected in 2 % of patients with malignant tumours and its frequency ranges from 1.2 per 100,000 in the U. S. to 21.5 per 100,000 in the Northern India [12]. High incidence of GBC can be found also in Pakistan, Ecuador, Korea, and Eastern European countries (Poland, Czech Republic, and Slovakia). In Ukraine, approximately 900 patients are diagnosed with GBC annually [1].

Among the risk factors of GBC are the presence of cholelithiasis (CL), polyps of gallbladder (GB), diabetes mellitus, obesity and chronic viral hepatitis B, parasites and gastrointestinal infection, chronic intoxication with alcohol, and household cancerogens [7, 15]. During the diagnostic procedure, radical operation is possible only for 10–40 % of patients [8, 10, 13]. For 5–25 % of patients, GBC is diagnosed only during the operation or after the histopathological examination of GB (the so called occult or incidental GBC) [15, 16]. In this case, treatment strategy is generally not fully determined [3, 11]; however, the development of the laparoscopic minimally invasive techniques and the usage of surgical robots are expected to provide a solution to this problem [2, 6].

**The purpose** of this investigation is to analyze the peculiarities of the clinical course and surgical treatment of patients with occult GBC.

**Patients and methods.** During 2003–2016, 141 patients with GBC were operated. Their age ranged from 43 to 84 years – ( $67.4 \pm 6.53$ ) years on average. The patients were divided into two groups. The first group included 29 (20.6 %) patients with occult GBC. The second group consisted of 112 (79.4 %) patients with GBC that was diagnosed before an open surgery or minimally invasive procedure.

Besides the general clinical examination of patients, biochemical tests of blood serum were made and tumour markers were determined. Furthermore, transabdominal ultrasonography (US), X-ray examination of thorax and gastrointestinal tract with barium, and computed tomography were carried out. In the presence of indications, endosonography of GB, bile ducts, and hepatoduodenal ligament, magnetic resonance cholangiopancreatography and/or diagnostic or therapeutic endoscopic retrograde cholangiography were performed. Histopathological examination of the obtained specimens was performed after the surgical removal of the tumour or its biopsy.

Data analysis and statistical tests (Student's t-test, Mann – Whitney *U*-test,  $\chi^2$ -test) were performed in SPSS 11.5 for Windows. The significance level is set to 0.05.

**Result and discussion.** The average age of patients with occult GBC was ( $67.1 \pm 10.8$ ) years and of patients with manifest GBC – ( $67.5 \pm 8.2$ ) years old. Females constituted the majority in both groups ( $\chi^2 = 93.064$ ;  $P < 0.001$ ): 24 (82.8 %) and 87 (77.7 %) persons, respectively ( $\chi^2 = 0.355$ ;  $P > 0.25$ ). Cholelithiasis was detected in all patients in the first group (it was the primary reason for operative treatment) and in 99 (88.4 %) patients in the second group ( $\chi^2 = 3.708$ ;  $P > 0.05$ ). This confirms the connection between CL and GBC [7, 15].

19 (65.5 %) patients in the first group and 79 (70.5 %) patients in the second group ( $\chi^2 = 0.274$ ;  $P > 0.25$ ) were admitted to the hospital with acute cholecystitis or biliary colic, obstructive jaundice and/or cholangitis. In particular, the majority of the patients in the first group had acute cholecystitis (58.6 %) and in the second group – obstructive jaundice (61.6 %) ( $\chi^2 = 36.74$ ;  $P < 0.001$ ). The process of transfer to the hospital of the patients in the first group lasted from 3 days to one month (Me = 14 days) and in the second group – from 5 days to 1.5 months (Me = 12 days) from the last exacerbation of the disease or the appearance of life-threatening symptoms ( $P = 0.828$ ). Among 10,878 patients with calculous cholecystitis that underwent treatment in the hospital during the aforementioned period, occult GBC was ascertained in 0.27 % patients and manifested – in 1.03 %. The period starting from the detection of cholelithiasis to the hospitalization lasted from 0.5 to 480 months (Me = 36) for the first groups of patients and from 1 to 288 months (Me = 6;  $P = 0.032$ ) for the second group.

Table presents the comparison of tumour characteristics based on the TNM staging system (2016).

*Table. Comparison of tumour characteristics of patients with GBC who underwent surgery*

Characteristics	Group I ( <i>n</i> = 29)	Group II ( <i>n</i> = 112)	$\chi^2$	P-value
Size of tumour T1a	5 (17.2 %)	–	20.02	< 0.001
Size of tumour T1b-T2	16 (55.2 %)	9 (9 %)	35.088	< 0.001
Size of tumour T3	5 (17.2 %)	46 (41.1 %)	5.666	< 0.02
Size of tumour T4	3 (10.3 %)	57 (50.9 %)	15.493	< 0.001
Lymph node metastasis N1	5 (17.2 %)	43 (38.4 %)	4.59	< 0.04
Distant metastasis M1	3 (10.3 %)	15 (13.4 %)	0.192	> 0.4
III-IV stage	5 (17.2 %)	52 (46.4 %)	8.148	< 0.005

The tumour was located in the neck of GB in 7 (24.1 %) patients with occult GBC and in 52 (46.4 %) patients with manifest GBC ( $\chi^2 = 4.703$ ;  $P < 0.05$ ) and near the body or the fundus of gallbladder in 20 (69 %) and 33 (29.5 %) patients, respectively ( $\chi^2 = 15.321$ ;  $P < 0.001$ ). Total GB damage with invasion in other organs was diagnosed in 2 (6.9 %) and 27 (24.1 %) patients, respectively ( $\chi^2 = 4.176$ ;  $P < 0.04$ ).

In the first group, the clinical signs of acute cholecystitis were detected in 18 (62 %) patients and of chronic – in 11 (37.9 %) patients. According to US data, 3 (10.3 %) patients had, in addition, GB polyps. During the operation, the macroscopic inspection of the gallbladder led to the GBC suspicion in 10 (34.5 %) patients, whereas histopathological examination of the obtained specimens led to the GBC suspicion in 17 (58.6 %) more cases. In 2 (6.9 %) patients, GBC was diagnosed only after the appearance of port site direct implantation metastases of poorly differentiated adenocarcinoma in the middle epygastrum (place of extraction of GB out of the abdominal cavity without a protective bag) and of local recurrence with metastases after 3 and 5 months after laparoscopic cholecystectomy because of the acute calculous cholecystitis.

Choledocholithiasis was found in 3 (10.3 %) patients in the first group and in 5 (4.5 %) patients in the second group ( $\chi^2 = 1.488$ ;  $P > 0.25$ ). Obstructive jaundice was diagnosed in 2 (6.9 %) and 63 (56.3 %) patients, respectively ( $\chi^2 = 22.581$ ;  $P < 0.001$ ).



Obstructive jaundice in all patients in the first group was caused by choledocholithiasis. In the second group, 60 (95.24 %) patients had jaundice caused by the obstruction of extra- and intrahepatic bile ducts with advanced tumour, and 3 (4.8 %) patients had jaundice caused by the metastatic liver damage. The total level of bilirubin in blood serum in 2 patients with jaundice in the first group was 48.7 and 72.6 mcM/l, whereas in the second group – (103.60 ± 23.14) mcM/l respectively.

Concomitant somatic diseases (cardiac ischemia, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, varicose veins etc) were detected during examination of 14 (48.3 %) and in 59 (52.7 %) patients in the first and the second group, respectively ( $\chi^2 = 0.179$ ;  $P = 0.2$ ).

All patients in the first group were operated and initially underwent cholecystectomy, which was laparoscopic in 27 (93.1 %) cases. 5 (17.2 %) patients, whose GBC diagnosis was evident from the inspection of the obtained specimens and/or its intraoperative frozen section, promptly underwent IVb + V wedge liver resection and pericholedochic hepatoduodenal lymphadenectomy, according to the existing recommendations [3, 5]; 4 out of 5 operations were laparoscopic. In the beginning of the post-operative period, 3 patients in the first group – in total 8 (27.6 %) underwent an open surgery without resection of bile duct [4]. In one case, the borders of the port of abdomen wall, through which the uncovered GB was removed, were cut off in order to prevent implantation metastasis [3]. Patients with T1a underwent only cholecystectomy with deep intensive cauterization of GB bed.

In the second group, 50 (44.6 %) patients ( $\chi^2 = 28.653$ ;  $P < 0.001$ ) were operated predominantly (96 %) with an open approach. Cholecystectomy or extended excision of GB in the combination with wedge liver resection and operations on the extrahepatic bile ducts (resection of the common bile duct, biliodigestive anastomoses, internal and external bile duct drainage) was performed in 46 (41.1 %) patients. Explorative laparotomy/laparoscopy with a biopsy was performed in 4 (3.6 %) patients. Therapeutic ERCP (biliary stenting) was performed in 58 (51.8 %) patients, whereas percutaneous transhepatic procedures – in 4 (3.6 %) patients.

Histopathological examination allowed to detect well-differentiated adenocarcinoma (G1) in 5 (17.2 %) patients in the first group and in 14 (12.5 %) patients in the second group, moderately differentiated adenocarcinoma (G2) – in 14 (48.3 %) and in 48 (42.9 %) patients, poorly differentiated adenocarcinoma (G3) – in 10 (34.5 %) and in 50 (44.6 %) patients, respectively ( $\chi^2 = 0.275-0.973$ ;  $P > 0.3$ ).

2 (6.9 %) patients in the first group and 27 (24.1 %) patients with manifest cancer developed complications in the post-operative period (less than 30 days) or after the minimally invasive procedures ( $\chi^2 = 4.176$ ;  $P < 0.05$ ). 2 (4 %) patients in the second group needed relaparotomy.

14 (10.7 %) patients in the second group died after operations or/and minimally invasive procedures ( $\chi^2 = 4.025$ ;  $P < 0.05$ ).

In the remote post-operative period, 1-year survival rate in the patients with occult GBC, irrespective of the placement on chemotherapy, was 96.6 %, 3-year rate – 51.7 %, and 5-year rate – only 13.8 %. These rates are significantly higher than the corresponding rates for manifest GBC ( $P = 0.012-0.001$ ). In addition to US, the results of the computed tomography, magnetic resonance imaging, and endosonography were used for early detection of the relapse of the disease. The measurement of such recommended oncomarkers as AFP, CEA, CA 19-9, CA 72, CA-125, and CA-242 [9, 14] demonstrated high sensitivity.

In summary, occult carcinoma of the GB was confirmed in 29 (0.27 %) patients that were operated because of CL. GB tumours were coupled with CL in the majority of cases (in 100 % of patients with occult GBC and in 88.4 % of patients with manifest GBC). The period from the detection of cholelithiasis to the admittance to the hospital was significantly longer in the first group than in the second ( $P = 0.032$ ).

Tumors were located in the body or in the fundus of GB in patients with occult GBC much more frequently ( $P < 0.05$ ) and were characterized by less local spreading and less metastases. In particular, stages III, IVa, and IVb were diagnosed only in 5 (17.2 %) patients with GBC ( $\chi^2 = 8.148$ ;  $P < 0.005$ ). However, the difference in the stage of differentiation between two groups was not statistically significant ( $P = 0.324-0.971$ ).

Patients with occult GBC had the signs of acute or chronic calculous cholecystitis which were identified clinically. In two thirds of all patients, a correct diagnosis was made only after the operation and histomorphological examination of GB or after the recurrence of tumour. Hence, it is recommended to perform the intraoperative frozen section for patients who are in the high-risk group (of age more than 70, long anamnesis of CL, or the thickening of the GB wall of more than 3 mm caused by chronic cholecystitis) in order to improve the diagnostics of GBC and to avoid additional operations [16].

Peculiarities of the clinical course of GBC had direct influence on the volume of an operation and the results of surgical treatment. Consequently, cholecystectomy could be performed in all patients with occult GBC and only in 41.1 % of patients in the second group ( $\chi^2 = 8.165$ ;  $P < 0.005$ ). Operations aimed at the reduction of the jaundice were initially performed only in patients with manifest GBC (40 %) ( $\chi^2 = 17.678$ ;  $P < 0.001$ ). Larger volume of an operation and more severe condition of patients with manifest GBC led to the higher frequency of postoperative complications and higher mortality.

In conclusion, the course of occult GBC resembles the course of acute or chronic calculous cholecystitis and, at the time when diagnosis is made, stage III–IV of malignance is detected in 17.2 % of patients. This significantly worsens the results of the treatment of patients with this pathology. Accurate examination (i.e., US, computed tomography, magnetic resonance imaging, endosonography) of patients with cholelithiasis enables early diagnostics of GBC, whereas early cholecystectomy can be used to prevent the development of this life-threatening disease.

#### References

1. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін. / Під ред. О.О. Колеснік. Рак в Україні, 2013–2014 // Бюл. Нац. Канцер-реєстру України. – 2015. – № 16. – 106 с.
1. Fedorenko Z. P., Mihajlovich Yu. J., Gulak L. O. et al. / Pid red. O. O. Kolesnik. Rak v Ukraini, 2013–2014 // Byul. Nac. Kancer-reestru Ukraini. – 2015. – № 16. – 106 s.
2. Agarwal A.K., Kalayarasan R., Javed A. et al. The role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer - an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer // Ann. Surg. – 2013. – Vol. 258, N 2. – P. 318–323.
2. Clemente G. Unexpected gallbladder cancer: Surgical strategies and prognostic factors // World J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 8, N 8. – P. 541–544. [Electronic sources] Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27648157>.
3. Funks D., Regimbeau J. M., Le Treut Y. P. et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group // World J. Surg. – 2011. – Vol. 35, N 8. – P. 1887–1897.
4. Goetze T. O., Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry // Surg. Endosc. – 2008. – Vol. 22, N 11. – P. 2462–2465.
5. Jang J. Y., Han H. S., Yoon Y. S. et al. Retrospective Comparison of Outcomes of Laparoscopic and Open Surgery for T2 Gallbladder Cancer – Ten-Year Experience of a Tertiary Hospital. 25th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Frankfurt, Germany, 14–17 June 2017 // Surg. Endosc. – 2017. – Vol. 31, Suppl. 2. – P336. [Electronic sources] Retrieved from: DOI 10.1007/s00464-017-5541-x.
6. Khanna R., Chansuria R., Kumar M., Shukla H. S. Histological changes in gallbladder due to stone disease // Indian J. Surg. – 2006. – Vol. 68, N 4. – P. 201–204.
7. Kawahara R., Shirahama T., Arai S. et al. Evaluation of Surgical Procedures for T2 Gallbladder Cancer in Terms of Recurrence and Prognosis // Kurume Med. J. – 2017. – Vol. 63, N 1.2. – P. 15–22. [Electronic sources] Retrieved from: doi: 10.2739/kurumemedj.MS65005.
8. Liska V., Treska V., Skalicky T. et al. Evaluation of Tumor Markers and Their Impact on Prognosis in Gallbladder, Bile Duct and Cholangiocellular Carcinomas - A Pilot Study // Anticancer Res. – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 2003–2009. [Electronic sources] Retrieved from: doi: 10.21873/anticancer.11544.

10. *Nishio H., Ebata T., Yokoyama Y.* et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 253, N 5. – P. 953–960.
11. *Qu K., Liu S.N., Chang H.L.* et al. Gallbladder cancer: a subtype of biliary tract cancer which is a current challenge in China // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13, N 4. – P. 1317–1320.
12. *Randi G., Franceschi S., La Vecchia C.* Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors // *Intern. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118, N 7. – P. 1591–1602.
13. *Shirai Y., Sakata J., Wakai T.* et al. “Extended” radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 34. – P. 4736–4743.
14. *Wang Y.F., Feng F.L., Zhao X.H.* et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 14. – P. 4085–4092.
15. *Xu L.N., Zou S.Q.* A clinicopathological analysis in unsuspected gallbladder carcinoma: a report of 23 cases // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 12. – P. 1857–1860.
16. *Yokomuro S., Arima Y., Mizuguchi Y.* et al. Occult gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy: a report of four cases // *J. Nippon Med. Sch.* – 2007. – Vol. 74, N 4. – P. 300–305.

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ І ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОКУЛЬТНИЙ РАК ЖОВЧНОГО МІХУРА

*В. І. Коломійцев, О. М. Сироїд, О. В. Лукавецький (Львів)*

Впродовж 2003–2016 рр. у клініці прооперовано 141 хворого на рак жовчного міхура (РЖМ). Окулярний РЖМ діагностовано у 29 (20,6 %) осіб. У більшості хворих (88,4–100 %) РЖМ поєднувався з холелітіазом, при цьому у хворих окулярним РЖМ жовчнокам’яна хвороба була тривалішою ( $P = 0,032$ ). Клінічно в осіб з окулярним РЖМ визначали симптоми гострого або хронічного калькульозного холециститу. При окулярному РЖМ пухлина частіше локалізувалася в області дна і тіла жовчного міхура ( $P < 0,05$ ), мала менш виражене локальне поширення ( $P < 0,04$ ), але ступінь диференціації ( $P > 0,3$ ) і віддалені метастази ( $P > 0,4$ ) статистично достовірно не відрізнялися у хворих окулярним і маніфестним РЖМ. Холецистектомія виконана у всіх хворих окулярним РЖМ і тільки у 50 (44,6 %) хворих маніфестним РЖМ ( $P < 0,001$ ), а резекцію печінки і/або операції на позапечінкових протоках – відповідно у 8 (27,6 %) і 50 (44,6 %) хворих ( $P < 0,001$ ). Післяопераційні ускладнення виникли у 2 (6,9 %) хворих на окулярний РЖМ і у 27 (24,1 %) – на маніфестний РЖМ ( $P < 0,05$ ). При встановленні діагнозу у 5 (17,2 %) пацієнтів з окулярним РЖМ констатовано III–IV стадію захворювання, що значно погіршувало результати лікування цих хворих.

**Ключові слова:** рак жовчного міхура; хірургічне лікування.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОККУЛЬТНЫМ РАКОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

*В. И. Коломийцев, А. М. Сыроид, А. В. Лукавецкий (Львов)*

В течение 2003–2016 гг. в клинике прооперирован 141 больной раком жёлчного пузыря (РЖП). Окулярный РЖП диагностирован у 29 (20,6 %) лиц. У большинства больных (88,4–100 %) РЖП сочетался с холелитиазом, при этом у больных окулярным РЖП жёлчнокаменная болезнь была более длительной ( $P = 0,032$ ). Клинически у лиц с окулярным РЖП определяли симптомы острого или хронического калькулёзного холецистита. У больных окулярным РЖП опухоль чаще локализовалась в области дна и тела жёлчного пузыря ( $P < 0,05$ ), имела менее выраженное локальное распространение ( $P < 0,04$ ), но степень дифференциации ( $P > 0,3$ ) и отдалённые метастазы ( $P > 0,4$ ) статистически достоверно не различались у больных окулярным и маніфестным РЖП. Холецистэктомия выполнена у всех больных окулярным РЖП и только у 50 (44,6 %) больных маніфестным РЖП ( $P < 0,001$ ), а резекцию печени и/или операции на внепечёночных протоках – соответственно у 8 (27,6 %) и 50 (44,6 %) больных ( $P < 0,001$ ). Послеоперационные осложнения возникли у 2 (6,9 %) больных с окулярным РЖП и у 27 (24,1 %) больных маніфестным РЖП ( $P < 0,05$ ). Таким образом, при постановке диагноза у 5 (17,2 %) больных окулярным РЖП констатирована III–IV стадия заболевания, что значительно ухудшает результаты лечения этих больных.

**Ключевые слова:** рак жёлчного пузыря; хирургическое лечение.

Т. О. ЛИТИНСЬКА, Т. П. КОРЖОВА (Київ)

## РОЛЬ ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОТИ ТОВСТОЇ КИШКИ В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРІАЗУ ТА ІНФЕКЦІЙНОЇ ЕКЗЕМИ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця  
<trinitygreen.162014@gmail.com>

*Нами вивчено кількісний та якісний склад мікробіоти товстої кишки у хворих на псоріаз та інфекційну екзему й проаналізовано вплив її порушень на тяжкість клінічного перебігу дерматозу. Під спостереженням знаходилось 34 хворих, у 22 (64,7 %) з них діагностовано псоріаз, у 12 (35,3 %) – інфекційну екзему. Вік хворих коливався від 23 до 70 років, чоловіків було 19 (55,9 %), жінок – 15 (44,1 %), тривалість захворювання – від 2 до 42 років. Групу контролю становили 20 практично здорових. Для діагностики дисбіозу товстої кишки хворим проводили мікробіологічне дослідження калу за методикою Епштейн–Литвак та Вільшанської. Найчастішою кишечною патологією в обстежених хворих був синдром подразненої кишки, який діагностовано у 14 (41,2 %). При мікробіологічному дослідженні калу дисбіоз товстої кишки виявлено у 16 (72,7 %) хворих на псоріаз та у 9 (75 %) на інфекційну екзему. Порушення мікробіоти товстої кишки різного ступеня тяжкості частіше діагностували у хворих з більш тяжким клінічним перебігом та при тривалому терміні дерматозу. Отримані дані дозволяють припустити, що порушення мікробіоти кишечника, зокрема дисбіоз товстої кишки, є одним із суттєвих патогенетичних факторів, які негативно впливають на характер і тяжкість перебігу псоріазу та інфекційної екзemi і потребують своєчасної діагностики та відповідної медикаментозної корекції.*

---

**Ключові слова:** псоріаз; інфекційна екзема; мікробіота товстої кишки; дисбіоз.

---

Вивчення впливу мікробіоти кишечника на здоров'я людини є одним з актуальних напрямів сучасної медицини [9, 11, 13]. Кишечна мікробіота виконує ряд функцій, необхідних для нормальної життєдіяльності людини, сприяючи підтриманню біохімічної, метаболічної та імунної рівноваги макроорганізму. Зокрема, мікробіота кишечника забезпечує антиінфекційний захист організму, стимулює роботу імунної системи травного каналу, сприяє утилізації харчових інгредієнтів, синтезує вітаміни К, С, деякі вітаміни групи В, підвищує всмоктування вітаміну D, заліза, кальцію, регулює моторику кишечника. Крім того, мікробіота бере участь практично в усіх процесах детоксикації, здатна здійснювати бактеріальну трансформацію метаболітів, після чого останні руйнуються у печінці [13, 16, 19].

Склад мікробіоти значно різниться в різних відділах кишечника і залежить від віку, статі, характеру харчування, життєдіяльності людини тощо [11, 19]. Мікробіота кишечника може порушуватися під впливом ряду чинників як екзогенного (неповноцінне, неякісне харчування, забруднення навколишнього середовища, неконтрольоване застосування лікарських засобів, зловживання спиртними напоями), так і ендогенного (генетична детермінованість, захворювання травної, імунної, ендокринної, нервової систем, обмінні порушення тощо) характеру [13].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, приблизно у 90 % населення мають місце різноманітні порушення мікробіоти кишечника, які в переважній більшості хворих діагностують як дисбактеріоз/дисбіоз товстої кишки [13].

Вперше поняття «дисбактеріоз кишечника» було запропоновано відомим німецьким вченим А. Nestle [20] в 1916 р. й характеризувало появу в кишечнику людини під впливом несприятливих чинників «неповноцінних» штамів кишкової палички та зниження рівня «повноцінних», для яких характерна виражена антагоністична активність щодо збудників кишкових інфекцій. Згодом дане поняття значно розширилось і нині дисбактеріоз кишечника – це клініко-лабораторний

синдром, що виникає при ряді захворювань і характеризується порушенням кількісного та якісного складу мікрофлори певного біотопу, транслокацією його представників у невластиві біотопи, а також метаболічними, біохімічними й імунними порушеннями з можливим розвитком шлунково-кишкових та позакишкових розладів [9, 11].

Дисбактеріоз не є самостійною нозологічною формою, завжди має вторинний характер, проте не викликає сумніву патогенетичне значення дисбактеріозу кишечника у формуванні ряду захворювань не тільки органів травлення, а й інших систем та організму в цілому. Зокрема, доведено вплив порушень мікробіоти на перебіг некротизуючого ентероколіту у дітей, ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому, деяких алергодерматозів тощо [2, 12, 14, 15].

Вплив функціональних порушень кишкової мікробіоти на клінічний перебіг захворювань шкіри вивчали впродовж багатьох років, починаючи з другої половини ХХ ст. [3, 4, 10]. Так, деякі автори досліджували взаємозв'язок між дисбіозом товстої кишки та виникненням і особливостями клінічного перебігу псоріазу й екземи [1, 5–8]. При цьому висновки авторів мали суперечливий взаємовиключений характер. На думку ряду авторів, початок, поширення, тяжкість перебігу й рецидив дерматозу залежить від дисбіотичних змін кишечника [10]. Інші автори вважали, що дисбіоз завжди вторинний щодо дерматозу та прискорює розвиток патології шкіри, ніж призводить до її появи [7, 8]. Проте, незважаючи на дискусійність питання, дисбіотичні зміни, безперечно, відіграють важливу роль у виникненні та поширенні псоріазу й екземи, зокрема ускладнюють клінічний перебіг, обумовлюють значний відсоток рецидивів та резистентність до традиційного лікування.

Нині «доказових» даних про вплив порушень мікробіоти кишечника на клінічний перебіг псоріазу та екземи небагато, тому в цьому напрямі потрібні подальші поглиблені дослідження.

У зв'язку з цим ми вивчали частоту і ступінь порушень мікробіоти товстої кишки у хворих на псоріаз та інфекційну екзему. Вибір цих нозологічних форм обумовлений тим, що псоріаз та інфекційна екзема найбільш поширені захворювання в загальній структурі патології шкіри, їх питома вага досягає 8–15 та 15–20 % відповідно [6]. Отже, незважаючи на те, що псоріаз та інфекційна екзема різняться за існуючими гіпотезами етіологією, патогенезом та клінічним перебігом, тяжкістю і наслідками, спільним для них є значне поширення, остаточна невизначеність причин виникнення та механізмів розвитку, патоморфоз клінічної картини, наявність супутніх захворювань, рецидивуючий і довготривалий перебіг, а також рефрактерність до традиційного лікування [11, 13, 18].

Таким чином, на сучасному етапі актуальним є вивчення впливу порушень мікробіоти кишечника, зокрема дисбіотичних порушень товстої кишки, на перебіг псоріазу та інфекційної екземи.

**Мета дослідження** – вивчити кількісний і якісний склад мікробіоти товстої кишки у хворих на псоріаз та інфекційну екзему і проаналізувати вплив її порушень на тяжкість клінічного перебігу цих дерматозів.

**Матеріали і методи.** На кафедрі дерматології та венерології НМУ ім. О. О. Богомольця обстежено 34 хворих, з них псоріаз діагностовано у 22 (64,7 %), інфекційну екзему – у 12 (35,3 %). Вік хворих коливався від 23 до 70 років, чоловіків було 19 (55,9 %), жінок – 15 (44,1 %), тривалість захворювання – від 2 до 42 років. Групу контролю становили 20 практично здорових.

За характером клінічного перебігу вульгарний псоріаз у стадії прогресування діагностовано у 17 (77,3 %), у стаціонарній стадії – у 5 (22,7 %) хворих. У більшості хворих, згідно з індексом PASI, спостерігали псоріаз середнього ступеня тяжкості. Середнє значення індексу PASI в обстежених хворих становило  $25,9 \pm 0,6$ .

У хворих на екзему інфекційну патологічний процес був поширеним, характеризувався поліморфізмом висипки, гострозапальними явищами, значним свербіжем. У більшості хворих, згідно з індексом EASI, перебіг захворювання був середнього ступеня тяжкості. Середнє значення індексу EASI у хворих на екзему інфекційну становило  $26,7 \pm 0,6$ .

Всім хворим проведено дворазове клініко-лабораторне обстеження (до та після лікування), яке включало загальноклінічні аналізи, консультації суміжних фахівців, зокрема гастроентерологів, УЗД органів черевної порожнини, а також для діагностики кишечного дисбіозу хворим було призначено мікробіологічне дослідження калу (за методикою Епштейна–Литвак та Вільшанської).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за ліцензійними програмами Microsoft Excel та Statistica.

**Результати та їх обговорення.** Згідно з отриманими даними, в абсолютній більшості обстежених хворих на псоріаз та інфекційну екзему реєстрували різноманітну супутню гастроентерологічну патологію (диспепсія, гастроезофагеально-рефлюксна хвороба, синдром подразненої кишки, функціональні порушення з боку гепатобіліарної системи, жовчнокам'яна хвороба тощо). Найчастішою кишечною патологією у хворих був синдром подразненої товстої кишки (СПТК), який був діагностований у 14 (41,2 %) пацієнтів. При цьому СПТК реєстрували у хворих як із запором, так і з діареєю.

При мікробіологічному дослідженні калу дисбіоз товстої кишки виявлено у 16 (72,7 %) хворих на псоріаз та у 9 (75 %) – на інфекційну екзему, у яких спостерігали патологічні зміни кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори. Кількісні зміни характеризувались зниженням рівня представників нормальної мікрофлори: біфідо-, лактобактерій і кишкової палички (*E. coli*) з нормальними властивостями, якісні – появою *E. coli* із зміненими властивостями (лактозанегативної та гемолітичної), патогенних стрепто- та стафілококів, бактерій роду *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* й дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

У 25 (100 %) хворих на псоріаз та інфекційну екзему з супутнім порушенням мікробіоти товстої кишки, згідно з класифікацією І. Б. Куваєвої та К. С. Ладодо, дисбіоз I ступеня тяжкості, що характеризувався зниженням рівня біфідо- та лактобактерій на 1–2 порядки і «повноцінних» *E. coli* до 80 % їх загальної кількості, спостерігали у 4 (16 %) хворих. Решта показників мікробіоти товстої кишки у цих хворих відповідали фізіологічній нормі. Порушень загального стану, дисфункції кишечника не виявлено.

Дисбіоз II ступеня спостерігали у 14 (56 %) хворих. У них виявлено суттєве зниження рівня *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями та появу лактозанегативних і гемолітичних штамів *E. coli* на фоні зменшення кількості біфідо- та лактобактерій. При цьому відмічено появу ентерококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Хворі скаржились на поганий апетит, періодичний запор або пронос.

III ступінь дисбіозу (суттєве зменшення кількості біфідо- і лактобактерій та «повноцінних» кишечних паличок, заміщення останніх бактеріями роду *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, поява гемолітичних ентерококів та дріжджоподібних грибів роду *Candida*) виявлено у 7 (28 %) хворих. Вони скаржились на суттєве погіршення загального стану, слабкість, поганий апетит, а також схильність або до проносу, або до запору.

При вивченні спектра мікрофлори товстої кишки у хворих із супутнім дисбіозом порожнини товстої кишки виявлено зниження вмісту представників нормальної мікрофлори: біфідо- та лактобактерій – у 22 (88 %), кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями – у 16 (64 %) обстежених. При цьому зареєстровано збільшення рівня гемолітичної та лактозанегативної кишкової палички, а також кількісні й якісні зміни представників сімейств

*Enterobacteriaceae* та *Micrococcaceae*, що належать до умовно-патогенних мікроорганізмів.

В обстежених хворих спостерігали збільшення рівня клебсієлл, золотистого й епідермального стафілококів, клостридій, а також у 44 % виявлено дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Отже, згідно з результатами мікробіологічного дослідження в абсолютній більшості обстежених спостерігали дисбіотичні порушення мікробіоти товстої кишки, зокрема зниження рівня біфідо- і лактобактерій, зміни кількісного та якісного складу кишкової палички (заміщення кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями лактозанегативними та гемолітичними штамми *E. coli*), представників умовно-патогенних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae* та *Micrococcaceae*) і появу патогенних штамів (клебсієлла, золотистий й епідермальний стафілокок, клостридій), а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Нами також проаналізовано частоту і ступінь кишечного дисбіозу у хворих залежно від тяжкості перебігу та тривалості дерматозу. Порушення мікробіоти товстої кишки різного ступеня тяжкості частіше діагностували у хворих з більш тяжким клінічним перебігом та при тривалішому терміні дерматозу.

Слід зазначити, що у 4 (20 %) осіб групи контролю виявлено дисбіоз товстої кишки I ступеня тяжкості, який було усунуто за допомогою дієтотерапії.

**Висновки.** Отримані дані дозволяють припустити, що порушення мікробіоти кишечника, зокрема дисбіоз товстої кишки, є одними із суттєвих патогенетичних факторів, які негативно впливають на характер і тяжкість перебігу псоріазу та інфекційної екземи і потребують своєчасної діагностики й відповідної медикаментозної корекції.

#### Список літератури

1. Богданов В. К. Мікробна флора кишечника та шкіри при псоріатичному захворюванні // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 1. – С. 27–28.
2. Волосовец А. П., Кривопустов С. П., Макуха Н. Т. и др. Теоретическое обоснование превентивной роли кишечной микрофлоры в генезе аллергических заболеваний у детей // Дитячий лікар. – 2013. – Вып. 25, № 4. – С. 5–8.
3. Вольбин С. В., Ващенко К. Ф. Роль нарушения микробиоты кишечника при вулгарной хвороби і корекція препаратом Хілак форте // Здоров'є жінчини. – 2008. – № 2. – С. 176–182.
4. Гараева З. Ш., Сафина Н. А., Тюрин Ю. А. и др. Дисбиоз кишечника как причина системной эндотоксинемии у больных псоріазом // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2007. – № 1. – С. 23–27.
5. Гумаюнова Н. Г. Новые подходы к диагностике кишечного дисбактериоза у пациентов с псоріатической болезнью // Вестн. РУДН. Серия Медицина. – 2009. – № 2. – С. 93–97.
6. Дерматология. Венерология : Підручник / За ред. В. І. Степаненка. – К.: КІМ, 2012. – 846 с.
7. Короткий Н. Г., Песляк М. Ю. Псоріаз как следствие включения β-стрептококков в
1. Bogdanov V. K. Mikrobna flora kishechnika ta shkiri pri psoriaticnomu zahvoryuvanni // Ukr. zhurn. dermatologii, venerologii, kosmetologii. – 2008. – № 1. – S. 27–28.
2. Volosovec A. P., Krivopustov S. P., Makucha T. N. i dr. Teoreticheskoe obosnovanie preventivnoj roli kishechnoj mikrobioty v geneze allergicheskikh zabolevanij u detej // Dityachij likar. – 2013. – Vyp. 25, № 4. – S. 5–8.
3. Vol'bin S. V., Vashchenko K. F. Rol' porushenya mikrobiocenoza kishechnika pri vulgrovij hvorobi i korekciya preparatom Hilak forte // Zdorov'e zhenshchiny. – 2008. – № 2. – S. 176–182.
4. Garaeva Z. Sh., Safina N. A., Tyurin Yu. A. i dr. Disbioz kishechnika kak prichina sistemoj endotoksinemii u bol'nyh psoriazom // Vestn. dermatologii i venerologii. – 2007. – № 1. – S. 23–27.
5. Gumayunova N. G. Novye podhody k diagnostike kishechnogo disbakterioza u pacientov s psoriaticheskoj boleznyu // Vestn. RUDN. Seriya Medicina. – 2009. – № 2. – S. 93–97.
6. Dermatologiya. Venerologiya : Pidruchnik / Za red. V. I. Stepanenka. – K.: KIM, 2012. – 846 s.
7. Korotkij N. G., Peslyak M. Yu. Psoriaz kak sledstvie vkljucheniya β-streptokokkov v

- микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза) // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 9–18.
8. *Матусевич С. Л., Матаев С. И.* Взаимосвязь нарушений микрофлоры толстой кишки со степенью псориаза. Опыт применения лактулозы // Вестн. ЮУРГУ. – 2011. – № 20. – С. 112–115.
  9. *Парфёнов А. И.* Энтерология. – М.: Триада – Н, 2002. – 724 с.
  10. *Пегано Дж.* Лечение псориаза. Естественный путь: Пер. с англ. М. Ю. Песляк. – М.: Фойлис, 2010. – 264 с.
  11. *Передерій В. Г., Ткач С. М.* Практична гастроентерологія: Посібник для лікарів. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 736 с.
  12. *Скrypник И. Н., Маслова А. С.* Роль нарушенний микробиоценоза кишечника в патогенезе захворювань внутрішніх органів // Ліки України. – 2009. – Вып. 132, № 6. – С. 65–71.
  13. *Ткач С. М., Пучков К. С., Сизенко А. К.* Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и коррекции кишечного дисбиоза. – К.: ООО «Твиса ЛТД», 2014. – 152 с.
  14. *Abu-Shanab A., Quigley E. M.* The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – N 7. – P. 691–701.
  15. *Blanco C., Loguercio C., Machado M. V., Cortez-Pinto H.* Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease // Ann. Hepatol. – 2012. – N11. – P. 440–449.
  16. *Borchers A. T., Selmi C., Meyers F. J. et al.* Probiotics and immunity // J. Gastroenterol. – 2009. – N 44. – P. 26–46.
  17. *Brenner D. M., Moeller M. J., Chey W. D. et al.* The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1033–1049.
  18. *Clarke G., Cryan J. F., Dinan T. G. et al.* Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome—focus on lactic acid bacteria // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 403–413.
  19. *Flint H. J.* The role of the gut microbiota in nutrition and health // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – N 9. – P. 577–589.
  20. *Nestle A.* Erläuterungen über die Bedeutung der Kolondys bakterie und den Wirkungsmechanismus der Coliterapie (Mutaflor) // Medizinescht. – 1959. – N. 21. – P. 1017–1022.
- mikrobiocenoza kishechnika s povyshennoy pronicaemost'yu (konceptsiya patogeneza) // Vestn. dermatologii i venerologii. – 2005. – № 1. – S. 9–18.
8. *Matusevich S. L., Mataev S. I.* Vzaimosvyaz' narushenij mikroflory tolstoj kishki so stepen'yu psoriaza. Opyt primeneniya laktulozy // Vestn. YUURGU. – 2011. – № 20. – S. 112–115.
  9. *Parfenov A. I.* Enterologiya. – М.: Triada - Н, 2002. – 724 s.
  10. *Pegano Dzh.* Lechenie psoriaza. Estestvennyj put'. – Gorod???: Fojlis, 2010. – 264 s.
  11. *Perederij V. G., Tkach S. M.* Praktichna gastroenterologiya: Posibnik dlya likariv. – Vinnicya: Nova kniga, 2012. – 736 s.
  12. *Skrypnik I. N., Maslova A. S.* Rol' narushenij mikrobiocenoza kishechnika v patogeneze zabojevanij vnutrennih organov // Liki Ukraini. – 2009. – Vyp. 132, № 6. – S. 65–71.
  13. *Tkach S. M., Puchkov K. S., Sizenko A. K.* Kishechnaya mikrobiota v norme i pri patologii. Sovremennye podhody k diagnostike i korrekcii kishechnogo disbioza. – K.: Medycina, 2014. – 152 s.

## РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА И ИНФЕКЦИОННОЙ ЭКЗЕМЫ

*Т. А. Литинская, Т. П. Коржова (Киев)*

Нами изучен количественный и качественный состав микробиоты толстой кишки у больных псориазом и инфекционной экземой, а также проанализировано влияние её нарушений на тяжесть клинического течения дерматоза. Комплексно обследовано 34 больных псориазом и инфекционной экземой. Возраст исследуемых колебался от 23 до 70 лет, женщин было 15 (44,1 %), мужчин – 19 (55,9 %), длительность заболевания – от 2 до 42 лет. Группу контроля составили 20 практически здоровых. Для диагностики сопутствующих дисбиотических изменений толстой кишки больным проводили микробиологическое исследование кала (согласно методике Эпштейна–Литвак и Вильшанской). У обследованных больных псориазом и экземой инфекционной выявлена различная гастроэнтерологическая патология (диспепсия, гастроэзофагеальнорезфлюксная болезнь, синдром раздражённой кишки, функциональные нарушения гепатобилиарной системы, жёлчнокаменная болезнь и др.). При микробиологическом исследо-



вани кала супутствующий дисбіоз товстої кишки зареєстрован у 16 (72,7 %) больных. Нарушение микробиоты толстой кишки различной степени тяжести чаще диагностировали у больных с более тяжёлым клиническим течением псориаза и инфекционной экземы, и, более длительным сроком заболевания. Полученные данные позволяют предположить, что нарушение микробиоты кишечника, в частности дисбиоз толстой кишки, следует считать важным патогенетическим фактором, который негативно влияет на характер и тяжесть течения псориаза и инфекционной экземы, и требует своевременной диагностики и соответствующей медикаментозной коррекции.

**Ключевые слова:** псориаз; инфекционная экзема; микробиота кишечника; дисбиоз толстой кишки.

## THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTE DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF PSORIASIS AND ECZEMA INFECTIONOUS

*T. A. Lytynska, T. P. Korgova* (Kyiv, Ukraine)

Bohomolets National Medical University

The purpose of the work was to study the quantitative and qualitative composition of microbiota of the colon in patients with psoriasis and eczema infectious and to analyze the impact of its violations on the severity of the clinical course of the diseases. There were examined in a complex way 34 patients with psoriasis and eczema in factious illness. The age of the subjects ranged from 23 to 70 years, among them: women – 15 (44,1 %), men – 19 (55,9 %), the period of the disease ranged from 2 to 42 years. The control group consisted of 20 practically healthy persons. In order to diagnose concomitant dysbiotic changes in the large intestine, microbiological examination of feces was performed on the patients (according to the method of Epstein – Litvak and Vilshanskaya). A high incidence of various intestinal pathologies (dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, irritable bowel syndrome, functional disorders by the hepatobiliary system, gallstone disease etc.) was detected. In the microbiological study of feces, concomitant dysbiosis of the colon was detected in 16 (72,7 %) patients. Disturbance of the microbiota of the colon of varying severity is more often diagnosed in patients with more severe clinical course of psoriasis and eczema of infectious, as well as with a longer duration of the disease. The obtained data suggest that the intestinal microbiota, in particular colon dysbiosis, should be considered an important pathogenetic factor that negatively influences the nature and severity of the psoriasis and infectious eczema and requires timely diagnosis and appropriate medical correction.

**Key words:** psoriasis; infectious eczema; intestinal microbiote; dysbiosis of the colon.

Н. В. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ<sup>1</sup>, Е. Н. КРУТЬКО<sup>1</sup>,  
О. Н. ЮРЧЕНКО<sup>1</sup>, А. А. ГАЛУШКО<sup>2</sup> (Харьков, Киев)

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ЛОБЭКТОМИИ

<sup>1</sup>Отделение анестезиологии с койками для интенсивной терапии

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины»;

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

<kirochke@mail.ru>, <o.haluchko@ukr.net>

*Интерес к неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) с появлением в нашей стране современных аппаратов ещё более возрос, поскольку использование простого, нетравматичного метода вентиляции лёгких позволяет у некоторых больных избежать интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ через интубационную трубку, а следовательно, и связанных с ними осложнений. Мы изучали эффективность и показания к использованию ИВЛ у больных с онкологическими заболеваниями, перенесших оперативные вмешательства на органах грудной клетки. В период с 2013 г. было обследовано 34 пациента, перенесших операцию на органах грудной клетки. Пациенты разделены на две группы. В I группу вошли больные (n = 24), которым в раннем послеоперационном периоде проводили НИВЛ; во II – пациенты (n = 10), ведение которых соответствовало локальному протоколу. Применение НИВЛ у больных, оперированных на органах грудной клетки, показало свою эффективность, так как показатели гемодинамики и газового состава крови улучшились.*

**Ключевые слова:** дыхательная недостаточность; неинвазивная вентиляция; онкология; гипоксия.

**Введение.** Острая дыхательная недостаточность, несмотря на относительно невысокую частоту, является тяжёлым осложнением у больных онкологического стационара после проведённых оперативных вмешательствах на органах грудной полости.

У больных с осложнениями в раннем послеоперационном периоде, в частности с послеоперационной острой дыхательной недостаточностью (ОДН), прогноз в значительной степени определяется своевременностью компенсации нарушенной вентиляции и лёгочного газообмена [12]. Решение этой проблемы заключается в применении респираторной поддержки в различных её вариантах. С появлением в нашей стране современных аппаратов неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) интерес к этой проблеме ещё более возрос, поскольку использование простого, нетравматичного метода вентиляции лёгких позволяет у ряда больных избежать интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ через интубационную трубку, а следовательно, и связанных с ней осложнений [1]. Тем не менее процедура проведения НИВЛ трудоёмка, требует большого внимания реаниматолога, поскольку нестандартизирована, отсутствуют единые рекомендации по применению этой методики у различных категорий больных.

В настоящее время в мировой литературе имеются данные единичных исследований о применении НИВЛ у больных с ОДН, развившейся в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения [13]. Большинство работ посвящено применению НИВЛ в других областях медицины (кардиохирургия, травматология, пульмонология, неврология и др.)

Совершенствование техники операций на органах грудной полости и методов патогенетической терапии в послеоперационном периоде полностью не исключает возможности развития осложнений [15, 17], по данным некоторых исследова-

телей, летальность при пульмонэктомии по поводу рака лёгкого составляет 6–15 %, а осложнения достигают 58 % [15]. При явлениях дыхательной недостаточности (ДН) требуется протезирование функции лёгких. В связи с этим целесообразно применение НИВЛ в комплексе интенсивной терапии.

Практически все оперативные вмешательства, проводимые под общей анестезией, сопровождаются ухудшением показателей биомеханики дыхания и газообмена в ближайшем послеоперационном периоде [3].

Частота развития ДН, требующей применения оксигенотерапии и консервативного лечения, составляет 20–60 % в абдоминальной хирургии [7] и до 100 % – в кардиоторакальной. Тяжёлые формы послеоперационной ДН развиваются существенно реже, но всё же их частота составляет от 3,4 % [8] до 21,4 % [1] в зависимости от характера оперативного вмешательства.

Проведение ИВЛ с последующей вспомогательной вентиляцией у больных с тяжёлой ДН стало рутинным методом в практике отделений реанимации и интенсивной терапии. Однако длительная вспомогательная вентиляция лёгких, проводимая через интубационную трубку, не обеспечивает должного комфорта больному, затрудняет уход за ним и часто является причиной различных осложнений [4, 7, 8].

Альтернативой этому может стать неинвазивная масочная вспомогательная вентиляция лёгких (НИМВВЛ). Для данного способа вентиляции используют назальные и лицевые маски, позволяющие создать герметичный дыхательный контур. Применение данной методики не требует специально обученного персонала, более комфортно для пациента, снижает потребность во введении седативных препаратов и миорелаксантов для синхронизации больного с аппаратом ИВЛ, позволяет поддерживать речевой контакт с пациентом и не сопровождается многочисленными осложнениями эндотрахеальной интубации [14]. При необходимости маска может быть снята в любой момент и вновь использована. Несомненным достоинством данного метода является более низкая стоимость НИМВВЛ по сравнению с ИВЛ через интубационную трубку. Впервые назальная маска была использована для лечения больных с нарушением функции дыхательного центра [11].

В последние годы НИМВВЛ получила распространение в лечении острой и хронической ДН различного генеза и степени тяжести [1, 9].

Таким образом, поиск оптимальных режимов НИВЛ и их изучение в комплексе с коррекцией нарушений функций внешнего дыхания и лёгочного газообмена в послеоперационном периоде у онкологических больных, перенёсших операции на органах грудной клетки, определяет целесообразность и актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить эффективность и показания к использованию неинвазивной вентиляции лёгких у больных с онкологическими заболеваниями, перенесших оперативные вмешательства на органах грудной клетки.

**Материалы и методы.** В период с 2013 г. по настоящее время в Институте медицинской радиологии им. С. П. Григорьева были обследованы 34 пациента, перенесшие операцию на органах грудной клетки, проходившие лечение в отделении анестезиологии с койками для интенсивной терапии. Возраст больных – от 29 до 75 лет; мужчин – 25, женщин – 9. Все оперативные вмешательства проводили под тотальной внутривенной анестезией с применением ИВЛ. Предоперационную степень анестезиологического риска оценивали с использованием ASA. Анализируя полученные данные, пациенты проспективно были разделены на две группы простой рандомизацией. В I группу ( $n = 24$ ) включены пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде проводили НИВЛ; во II ( $n = 10$ ) – пациенты, ведение которых соответствовало локальному протоколу: после экстубации огра-

ничивались подачей увлажнённого кислорода и традиционными методами профилактики гиповентиляции (дыхательная гимнастика, дыхание с созданием сопротивления выдоху и др.). Из исследования исключали пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией, больных, которым была показана повторная интубация, и исходно тяжелобольных, которым были необходимы дополнительные методы лечения.

Из общего количества оперативных вмешательств бóльший процент составила лобэктомия. Во время исследования оценивали показатели гемодинамики (артериальное давление систолическое – АД<sub>с</sub>, артериальное давление диастолическое – АД<sub>д</sub>, частота сердечных сокращений – ЧСС, сатурация – SaO<sub>2</sub>), длительность пребывания в ОАИТ, а также субъективные данные пациента. Переносимость НИВЛ определяли по субъективной оценке больного методом визуально-аналоговой шкалы с цифровым значением от 0 до 10, на которой больной отмечал степень своего дыхательного комфорта от «невозможность дышать, нехватка воздуха» до «лёгкое, свободное дыхание». Интерпретацию проводили следующим образом: 0–2 балла – плохой, 3–5 баллов – удовлетворительный, 6–8 баллов – хороший, 9–10 баллов – отличный. НИВЛ осуществляли сеансами от 30 мин до 1,5 ч сразу после экстубации при помощи аппарата «Monnal» в режиме СРАР с параметрами: начинали с РЕЕР (positive end expiratory pressure-положительное давление конца выдоха) от 4 см вод. ст. до 12 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> – от 30 до 45 %. Использовали лицевую маску. Головной конец кровати поднимали с целью профилактики аэрофагии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS («Statistical Package for the Social Sciences»), параметрического критерия Стьюдента, непараметрического критерия Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам изучения показателей гемодинамики и газового состава крови до операции по группам достоверных различий не наблюдали. Исходные параметры исследования не различались. На втором этапе, т. е. во время операции, проведённой под тотальной внутривенной анестезией, гемодинамические показатели, газовый состав крови достоверных различий не имели. После экстубации в контрольной группе АД<sub>с</sub> было выше по сравнению с основной группой, но достоверных различий не выявлено. Во время проведения НИВЛ АД<sub>с</sub> в основной группе было ниже, чем во II группе, на (20,5 ± 1,5) мм рт. ст. (P < 0,05).

Не выявлены достоверные различия и относительно АД<sub>д</sub>, но ЧСС была достоверно ниже в I группе. Соотношение различия парциального давления кислорода в артерии и парциального давления фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) статистически достоверно было выше в основной группе. На этапе проведения НИВЛ в основной группе с различным уровнем РЕЕР больные плохо его переносили: при параметрах РЕЕР выше 9 см вод. ст. более 89 % пациентов оценили его как «плохой» – от 0 до 2 баллов, около 9 % пациентов процедуру НИВЛ перенесли неудовлетворительно из-за плохого субъективного статуса и оценили его как «плохой». При НИВЛ с РЕЕР 9 см вод. ст. 40 % пациентов оценили его «удовлетворительно», а 15,6 % пациентов при уровне РЕЕР 10 см вод. ст. – «удовлетворительно» и 1 пациент – «хорошо», 35,7 % пациентов – «удовлетворительно» РЕЕР до 7 см вод. ст., а также 64,3 % пациентов – «хорошей». Более 90 % пациентов на этапе проведения НИВЛ с РЕЕР 4 и 6 mbar оценили как «отличный».

В основной группе на этапе проведения НИВЛ показатели АД<sub>с</sub> и ЧСС были ниже (P < 0,05), возможно, за счёт повышения внутригрудного давления во время НИВЛ, которое уменьшает преднагрузку на сердце. Также адекватная оксигенация и насыщение кислородом крови при сохранённом уровне доставки и потребления кислорода организмом не приводят к повышению функции дыхания, тем самым сохраняя нормальные показатели гемодинамики.

Показатели гемодинамики на этапе операции по группам не различались, так как во время операции анестезию проводили под строгим контролем адекватности анестезии с применением всех требований протокола. Повышение АД<sub>с</sub> на этапе экстубации можно объяснить реакцией сердечно-сосудистой системы после пробуждения на интубационную трубку в дыхательных путях.

Частота дыхания после экстубации в обеих группах была выше, чем в исходном состоянии, что можно объяснить физиологической реакцией на интубационную трубку в дыхательных путях. Во время проведения НИВЛ парциальное давление кислорода в I группе было выше в 1,2 раза ( $P < 0,05$ ), так как НИВЛ предотвращает развитие послеоперационных ателектазов и сохраняет долю вентилируемых альвеол, а также происходит адекватная элиминация углекислого газа, тем самым сохраняя нормальное значение давления (P) CO<sub>2</sub> ( $35,3 \pm 1,6$ ;  $P < 0,05$ ). У пациентов, которым не проводили НИВЛ, отмечалась умеренная гиперкапния по сравнению с I группой (PCO<sub>2</sub> –  $35,3 \pm 1,6$ ). Причиной этого является щадящее поверхностное и частое дыхание пациента из-за боли в области послеоперационной раны или аналгезии наркотическими средствами. В контрольной группе отмечалось снижение парциального давления углекислого газа ( $31,3 \pm 1,4$ ;  $P < 0,05$ ) на фоне учащения дыхания ( $19,7 \pm 2,3$ ;  $P < 0,05$ ). Соотношение различия парциального давления кислорода в артерии и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) было ниже ( $P < 0,05$ ) на фоне проведения НИВЛ, так как она позволяет сохранять адекватную альвеоло-капиллярную перфузию. При выборе оптимальных параметров НИВЛ на основе полученных данных большинство пациентов (65,6 и 9 %) РЕЕР до 9 см вод. ст. оценили как «хорошая» и «отличная», поскольку в этих параметрах давления пациенты осуществляют выдох без усилия и без препятствия. При НИВЛ с РЕЕР выше 9 см вод. ст. пациенты плохо переносят, так как положительное давление в конце выдоха создаёт определенное препятствие выдоху и требует некоторого усилия дыхательных мышц во время выдоха, в связи с чем оценка была «плохой». В процессе исследования при просьбе пациентов объяснить причину «плохой» оценки НИВЛ большинство (более 72 %) указали на нехватку воздуха и удушье.

Немаловажным показателем при интенсивной терапии является время пребывания пациента в отделении анестезиологии и длительность ИВЛ. Время экстубации в основной и контрольной группах статистически достоверно не различалось. Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии для пациентов, которым проводили НИВЛ, составило ( $3,7 \pm 0,7$ ) сут ( $P < 0,05$ ), для пациентов, которым не проводили НИВЛ, – ( $5,2 \pm 0,6$ ) сут ( $P < 0,05$ ).

**Выводы.** Применение НИВЛ у больных, оперированных на органах грудной клетки, было эффективным, так как улучшились показатели гемодинамики и газового состава крови, что и позволяет предупредить развитие дыхательной недостаточности. Неинвазивная масочная вентиляция лёгких является эффективным методом в комплексной терапии острой дыхательной недостаточности, приводящим к значительному улучшению биомеханики дыхания и газообменной функции лёгких и сокращающим сроки вспомогательной респираторной поддержки через интубационную трубку. Неинвазивная масочная вентиляция лёгких показана больным с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью, вызванной центральной депрессией дыхания или остаточной миорелаксацией, её эффективность у этих пациентов достигает 100 %. Неинвазивная масочная вспомогательная вентиляция лёгких, проводимая в комплексе лечебных мероприятий при гипоксемической дыхательной недостаточности, эффективна у 96 % больных, при этом результат её применения зависит от причины ОДН.

## Список літератури

1. *Анестезиология и реаниматология: Учебник / Под ред. О. А. Долиной. 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2006. – 67-69 с.*
1. *Anesteziologiya i reanimatologiya: Uchebnik / Pod red. O. A. Dolinoj. 3-e izd. – M.: GEOTAR-media, 2006. – 67-69 s. (in Rus.).*
2. *Ахметов М. М. Неинвазивная вентиляция лёгких в лечении обострений ХОБЛ // Вестн. хирургии Казахстана. – 2011. – № 2. – С. 54*
2. *Ahmetov M.M. Neinvazivnaya ventilyatsiya legkih v lechenii obostreniy HOBL // Vestnik hirurgii Kazahstana. – 2011. – № 2. – S. 54 (in Rus.).*
3. *Лебедева Р. Н., Караваев Б. И., Бондаренко А. В. Методические подходы к исследованию функционального состояния лёгких в условиях интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 6. – С. 22–24.*
3. *Lebedeva R. N., Karavaev B. I., Bondarenko A. V. Metodicheskie podhody k issledovaniyu funkcional'nogo sostoyaniya lyogkih v usloviyah intensivnoj terapii // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 1994. – № 6. – S. 22–24 (in Rus.).*
4. *Марченков Ю. В., Лобус Т. В., Савченков С. Б. Неинвазивная масочная вентиляция лёгких у больных с острой дыхательной недостаточностью: современные аспекты применения // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 54–61.*
4. *Marchenkov Yu. V., Lobus T. V., Savchenkov S. B. Neinvazivnaya masochnaya ventilyatsiya lyogkih u bol'nyh s ostroj dyhatel'noj nedostatochnost'yu: sovremennye aspekty primeneniya // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 2000. – № 6. – S. 54–61 (in Rus.).*
5. *Сатишур О. Е. Механическая вентиляция лёгких. – М.: Мед. лит., 2006. – 352 с.*
5. *Satishur O. E. Mekhanicheskaya ventilyatsiya lyogkih. – M.: Med. lit., 2006. – 352 s. (in Rus.).*
6. *Antonelli M., Conti G., Bufi M. et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial // JAMA. – 2000. – Vol. 283, N 2. – P. 235–241.*
7. *Appendini L., Patessio A., Zanaboni S. et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 149. – P. 1069–1076.*
8. *Austan F., Polise M. Management of respiratory failure with noninvasive positive pressure ventilation and heliox adjunct // Heart Lung. – 2002. – Vol. 31. – P. 214–218.*
9. *Barach A. L. Physiologically directed therapy in pneumonia // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 17. – P. 812–819.*
10. *Bellone A., Monari A., Cortellaro F. et al. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1860–1865.*
11. *Bellone A., Vettorello M., Monari A. et al. Noninvasive pressure support ventilation vs. continuous positive airway pressure in acute hypercapnic pulmonary edema // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31. – P. 807–811.*
12. *DeVita M. A., Friedman V., Petrella V. Mask continuous positive airway pressure in AIDS // Crit. Care Clin. – 2003. – N 9. – P. 137–151.*
13. *Masip J., Roque M., Sanchez B. et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2005. – Vol. 294, N 24. – P. 3124–3130.*
14. *Meduri G. U., Abou-Shala N., Fox R. C. et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure // Chest. – 2002. – Vol. 100. – P. 445–454.*
15. *Meduri G. U., Conoscenti C. G., Menashe P. et al. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure // Chest. – 2010. – Vol. 118, N 4. – P. 865–870.*
16. *Pennock B. E., Kaplan P. D. Noninvasive ventilation for postoperative support and facilitation of weaning // Respir. Care Clin. N. Am. – 2006. – Vol. 2, N 2. – P. 293–311.*
17. *Ward W. L., Pennock B. E., Kaplan P. D. et al. BiPAP ventilatory support in the emergency room (ER) as an adjunct to therapy for acute left ventricular failure abstract // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 426.*

### ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ НЕІНВАЗИВНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПІСЛЯ ЛОБЕКТОМІЇ

М. В. Красносельський, Є. М. Крутько, О. М. Юрченко, О. А. Галушко (Харків, Київ)

Інтерес до проблеми сучасних апаратів неінвазивної вентиляції легень (НІВЛ) в нашій країні ще більше підвищився, оскільки використання простого, нетравматичного методу вентиляції легень дозволяє у деяких хворих уникнути інтубації трахеї і проведення інвазивної

штучної вентиляції легень (ШВЛ) через інтубаційну трубку, отже, і пов'язаних з ними ускладнень. Вивчали ефективність та показання до використання НІВЛ у хворих з онкологічними захворюваннями, які перенесли оперативні втручання на органах грудної клітки. У період з 2013 р. було досліджено 34 пацієнти, які перенесли операцію на органах грудної клітки. Пацієнтів було розподілено на дві групи. В I групу включено пацієнтів ( $n = 24$ ), яким в ранньому післяопераційному періоді проводили НІВЛ; в II – пацієнтів ( $n = 10$ ), ведення яких проводили згідно з локальним протоколом. Застосування НІВЛ у хворих, оперованих на органах грудної клітки, було ефективним, оскільки покращались показники гемодинаміки і газового складу крові, що дозволяє запобігти розвитку дихальної недостатності.

**Ключові слова:** дихальна недостатність; неінвазивна вентиляція; онкологія; гіпоксія.

## EXPERIENCE WITH THE USE OF NONINVASIVE VENTILATION IN CANCER PATIENTS AFTER LOBECTOMY

N. V. Krasnoselskyi<sup>1</sup>, E. N. Krut'ko<sup>1</sup>, O. N. Yurchenko<sup>1</sup>, O. A. Halushko<sup>2</sup> (Kharkiv, Kyiv; Ukraine)

<sup>1</sup>Grigoriev Institute of Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine;

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

With the appearance of the modern devices for noninvasive ventilation (NIAVL) in our country, the interest to this issue has increased even more, because the use of a simple, atraumatic method of ventilation allows to avoid intubation and of invasive mechanical ventilation through an endotracheal tube with their complications for some patients. The purpose of the study was to investigate the effectiveness and indications for the use of noninvasive ventilation in cancer patients which underwent surgical operations on the thoracic organs. Since 2013, 34 patients who underwent surgical treatment on the thoracic organs have been examined. Patients were divided into two groups. The first group included patients ( $n = 24$ ), which received noninvasive lung ventilation (NIAVL) in the early postoperative period. The second group consisted of patients ( $n = 10$ ) that were treated according to the local protocol. The use of NIAVL in patients that were operated on the chest organs proved to be effective as it improved hemodynamics and blood gases balance and it can prevent the development of respiratory failure.

**Key words:** respiratory failure; noninvasive ventilation; cancer; hypoxia.

УДК 613.84:[616.24-007.272+616.37-002.2]-036.1-092

DOI 10.31640/JVD.7-8.2018(18)

Надійшла 04.10.2016

O. S. KHUKHLINA, O. O. URSUL, I. V. DUDKA, K. V. VILIGORSKA, L. V. KANIOVSKA,  
V. S. GAIDYCHUK, O. S. VOEVIDKA, S. V. KOVALENKO (Chernivci, Ukraine)

## IMPACT OF SMOKING ON THE MAIN PATHOGENETIC LINKS OF COMORBID COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University" <oksanakhukhlina@gmail.com>

*In the result of the study examined 79 patients, among them 30 patients with isolated course of COPD, stage IIB, 22 patients with COPD, stage IIB with comorbid CP in exacerbation phase, 27 patients with isolated course of CP. Smoking impacts deprivation of CFTR function, which regulates chlorine ions transport through chorine channel, localized in the epithelial cells of exocrine glands. The inhibition of the functioning of the chloride channel leads to thickening of the exocrine glands secret that results in its poor evacuation and then obstruction with fibrosis in the organs, such as lungs, liver, gallbladder, pancreas. That why tobacco smoking may be a risk factor for development not only COPD, but also CP.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis; alpha1-antitrypsin (A1AT); Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR).

**Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) continues to stay one of the main reasons of morbidity and is on the 4-th place among leading chronic pathologies with a high mortality rate. According to the expert data, up to 2020 it will take the 3-rd place, because nowadays, COPD incidence is increasing. [GOLD 2015]. From 8 % to 20 % of adult patients in the age of 40 and older have COPD [9]. COPD incidence in Ukraine is 3,5–4,2 % of adult population [11].

Substantial widespread incidence of the COPD, progressively increasing number of patients with this pathology, long-term recurrent course, the age of patients (middle and older) are the conditions for comorbid pathologies, and chronic pancreatitis (CP) in particular [1, 5]. Up to date, researchers from different countries marked a significant incidence of acute pancreatitis (more than 1.5 times) with its transformation into chronic form in 15–30 % of cases [3, 6, 7]. According to research data in Ukraine the incidence of disorders of the pancreas in 2012 was 226 cases per 100 000 of population, the prevalence was 2471 per 100 000 of population [10].

The main provocative factor of COPD is a long-term smoking (10–20 pack-years) [9]. According the WHO data in 2013 there were 1 milliard smokers in the world. Also, the connection between smoking and the development of chronic pancreatitis in patients with COPD and alcohol abuse was confirmed by some European researchers [16, 18]. But recently the fact that smoking is an independent factor for the development of chronic or acute pancreatitis was revealed. Also there is an influence of smoking on bicarbonates and water secretion by exocrine acinar cells, oxidative stress induction and the elevated level of pancreatic calcification. [9, 10, 18]. Negative impact of smoking on alpha1-antitrypsin (A1AT) level, which is a strong proteinases inhibitor and protects the tissues from the disruptive influence of neutrophil elastase, was found [2, 4, 8, 13, 17].

The negative impact of smoking on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) that functions as a channel across the membrane of cells which produces mucus, sweat, saliva, tears, and digestive enzymes is confirmed. The channel transports negatively charged particles called chloride ions into and out of cells [5]. The inhibition of the functioning of the chloride channel leads to thickening of the exocrine glands secret that results in its poor evacuation and then obstruction with fibrosis in the organs, such as lung and the pancreas. (A. Harris, 1993). CFTR localizes in the epithelial cells and regulates exocrine function of lungs, liver, gallbladder, pancreas and sweat glands [14, 19].

Considering that the “gold” standard of diagnosis in function violation of CFTR is the analysis of ion concentration (mainly chlorine ions) of the sweat with the help of test with pylocarpinum (sweat test) we studied the likability of the influence of smoking on chlorine channel function in patients with comorbid COPD and CP and its impact on serum level of A1AT.

**The aim** – to investigate the influence of smoking on TP function and serum concentration of A1AT in patients with comorbid course of COPD and CP.

**Material and methods.** We examined 79 patients, among them 30 (38 %) patients with isolated course of COPD, stage IIB (1-st group), 22 (27,8 %) patients with COPD, stage IIB with comorbid CP in exacerbation phase (2-nd group), 27 (34,2 %) patients with isolated course of CP (3-rd group). The sex prevalence was in male patients: 46 male patients (58,2 %) and 33 female patients (41,8 %). The mean age was  $(54,8 \pm 5,9)$  years old. The informed consent was obtained from all patients involved in the study.

The inclusion criteria for the patients were according the severity of the COPD course. COPD was diagnosed according to the clinical protocol approved by the Ministry of Health of Ukraine № № 555 (06.27.2013) and GOLD 2013. CP was diagnosed according to the clinical protocol approved by Ministry of Health of Ukraine № № 638 (10.09.2014) and clinical symptoms: pain, dyspepsia, exocrine pancreatic insufficiency, ultrasound (US) of the pancreas.



Control group (CG) consisted of 12 practically healthy individuals (PHI), age ( $52,8 \pm 10,4$ ) years old, male – 5 (41,7 %), female – 7 (58,3 %) who at the moment of the study had no chronic or acute pathology.

Exclusion criteria were the following diseases: bronchial asthma, severe cardiovascular pathology (IHD, CHF IIA, IIB, III, HHD I-IIIrd stage, cardiomyopathy, rheumatic heart disease), connective tissue diseases like systemic lupus, scleroderma, polymyositis, oncological diseases, tuberculosis, occupational diseases, acute and chronic cholecystitis, hepatitis, ulcers in the gastrointestinal tract, renal pathology.

For the evaluation of the symptoms all patients with COPD were asked to fill-in Modified Medical Research Council scale (mMRC) and they underwent COPD Assessment Test (CAT). The mMRC scale showed only one symptom – dyspnea, while CAT shows us the influence of COPD on patient's quality of life in more detailed manner. Smoking history was evaluated by calculating the "pack-years" index.

The complex ultrasonography (US) of the pancreas was done with AU-4 Idea" (Biomedica, Italy) convex sonde at a rate 3,5 MHz. We estimated the size, density and echostructure of the pancreas parenchyma, Wirsung duct dilatation and the state of its walls.

The pulmonary function test (PFT) was done with computer spirometry on spirometer "Microlab-3300" ("Sensor – Medics", Netherlands). According to COPD recommendations for diagnosis,  $FEV_1 < 80\%$  and  $FEV_1/FVC < 70\%$  were the signs of not fully reversible obstruction. To test the reversibility of bronchial obstruction we used inhalation of  $\beta$ -agonist (salbutamol, 400 mcg). In all patients PFT indices were estimated after bronchodilator administration (approximately 15 minutes after).  $FEV_1$  increasing rate was not more than 15 % or 200 ml.

For the definition of chlorine ions concentration in the sweat we used L. E. Gibson, R. E. Cooke (1959) method: "A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis". Sweating was induced by pilocarpine iontophoresis on the forearm. The positive result was estimated as  $> 60$  mmol/l, with the marginal level 40–60 mmol/l and negative result was estimated as  $< 40$  mmol/l. The A1AT level in blood serum was estimated by enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA test by Immundiagnostik (Germany).

The results were calculated in «Statistica for Windows 6.0» with the use of statistical significant parametric and nonparametric criteria.

**Results and discussion.** During our research all patients with COPD of the II-nd stage according to clinical symptoms estimation, function and complication evaluation were diagnosed as clinical group B according to GOLD. The main complaint was expiratory dyspnea (100 % of all patients) that appeared during even minimal physical effort and at night. All patients were complaining on dry cough (8,9 %) and productive cough with mucous (46,7 %) or purulent sputum (44,4 %). During physical examination in patients with isolated COPD course the dilatation of intercostal space was found, the apex of the lungs showed higher  $V/Q$  ratio and lower position of diaphragm, deviation in percussion, tachypnea, auscultation – rhonchi, extended exhalation. In comorbidity of COPD and CP we noted abdominal bloating due to meteorism.

From 79 patients – 46 patients were smokers (58,2 %), pack-year index was ( $21,07 \pm 11,45$ ). From 30 patients of the 1<sup>st</sup> group – 14 (46,7 %) were smokers, in the 2<sup>nd</sup> group, from 22 patients – 15 (68,2 %) and 13 patients (48,1 %) from the 27 patients of the 3<sup>rd</sup> group. The highest percentage of patients who were smokers we can note in the 2<sup>nd</sup> group, the group with comorbid COPD and CP course.

The results of mean indices of chlorine ions in sweat in comparison with the results in the group of practically healthy individuals were the following: in the 1<sup>st</sup> group ( $22,0 \pm 6,6$ ) mmol/l ( $P > 0,05$ ), in the 2<sup>nd</sup> group ( $54,4 \pm 6,1$ ) mmol/l ( $P < 0,05$ ), 3<sup>rd</sup> group ( $30,0 \pm 17,3$ ) mmol/l ( $P > 0,05$ ), and in the control group ( $20,22 \pm 5,20$ ) mmol/l, with the likely intra-group difference in indices of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> group ( $P < 0,05$ ).

Statistically significant rise of chlorine ions in sweat was detected in the 2-nd group. This can be connected with the negative influence of smoking on chlorine channel. In 1983 Michael Welsh on the animal model of dog trachea showed that tobacco smoke deprives ion transport and suggested that this fact can explain pathological mucociliary clearance of respiratory tract that is present in smokers [20]. Cantin et al., investigated the effect of tobacco smoke on human respiratory tract epithelium and showed that chlorine channel function reduces under smoke, the glands start producing thick bronchial secret which results in poor mucociliary clearance [12]. This phenomena was called chronic bronchitis or “smoker’s lung”. M. T. Dransfeld et al. [15], confirmed the existence of CFTR dysfunction in the lungs that manifests as pathological chlorine transport in patients with COPD or smokers. CFTR is localized in the epithelium cells of the pancreas and encodes chlorine channel function. According to that we may suggest that there are pathological secretion in the pancreas that explains frequent comorbid course or intra-development of COPD and CP in patients who smoke.

Recently, the dependence between smoking and blood serum level of A1AT was found, that was proved by many Ukrainian and international researchers [2, 4, 8, 13]. A1AT is also called A1- proteinase inhibitor because it inhibits the activity of numerous proteinases making the protection of the tissues and cells, in particular from their enzymatic action. For example, in chronic inflammation process A1AT has protective action against neutrophil elastase that ruins lung elastin in COPD. Tobacco smoke oxidizes methionine residue of A1AT that is responsible for elastin binding, that leads to emphysema progression. Taking into account the facts that are mentioned above, we investigated the blood serum level A1AT in patients with isolated COPD course and in patients with COPD and comorbid CP, depending on the presence of provoking factor, such as smoking.

We examined 50 patients, 30 male (60 %), 20 female (40 %). The mean age was  $(61,2 \pm 9,8)$  years old. The patients were divided into 2 groups: in the 1-st group were 21 patients with isolated COPD course, stage II B (42 %), 2-nd group: 29 patients (58 %) with COPD, stage II B and comorbid CP in the exacerbation phase. The control group included 10 practically healthy individuals of corresponding age and sex without any chronic pathology.

Mean indices of A1AT in blood of the patients of the 1-st group were  $(1,39 \pm 0,05)$  g/l ( $P < 0,05$ ), 2-nd –  $(1,54 \pm 0,09)$  g/l ( $P > 0,05$ ), while in the control group –  $(1,72 \pm 0,10)$  g/l. It should be noted, that blood serum levels of A1AT in all groups of patients that were involved into research were in normal ranges  $(0,9–2)$  g/l. The difference between A1AT levels in patients who were smokers and non-smokers was the following: in the 1-st group starting point from 61,9 % and  $(1,25 \pm 0,05)$  g/l ( $P < 0,05$ ) up to 38,1 % and  $(1,60 \pm 0,09)$  g/l ( $P < 0,05$ ), in the 2-nd group 55,2 % –  $(1,27 \pm 0,03)$  g/l ( $P < 0,05$ ) up to 44,8 % –  $(1,88 \pm 0,07)$  g/l ( $P < 0,05$ ), while in control group 40 % –  $(1,63 \pm 0,06)$  g/l up to 60 % –  $(1,79 \pm 0,06)$  g/l ( $P > 0,05$ ). Therefore, we can detect that the highest percentage of smokers is in the 1-st group, that coincides with low levels of A1AT in the same group. So, the preliminary conclusion might be done – smoking can be a risk factor that inhibits a normal production of A1AT.

**Conclusions.** 1. Smoking impacts deprivation of CFTR function, which regulates chlorine ions transport through chlorine channel, localized in the epithelial cells of exocrine glands. This manifests in thickening of the gland secret that worsens COPD and CP comorbid course. 2. Tobacco smoking may be a risk factor for development not only COPD or other respiratory problems, but also CP which, according to the results of our research inhibits normal production A1AT in the group with comorbid COPD and CP.

**Prospect for further research** is studying of genetic factors that may contribute to pathogenesis of mutual burdening syndrome of COPD and CP.

## References

1. Бабінець Л. С., Квасніцька О. С., Крисків О. І. та ін. Супутнє хронічне обструктивне захворювання легень як предиктор ускладнення клінічного перебігу та зниження якості життя при хронічному панкреатиті // Буковин. мед. вісн. – 2011. – Т. 15, Вип. 59, № 3. – С. 153–156.
2. Болокадзе Є. О. Особливості діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ на сучасному етапі // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – Вип. 62, № 1. – С. 59–62.
3. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
4. Дорофеев А. Е., Хоростовська-Винимко Й., Чуков А. Б. та ін. Тяжкість перебігу хронічних обструктивних захворювань легень у пацієнтів Донецького регіону залежно від генотипічних та фенотипічних чинників ризику // Медицина транспорту України. – 2013. – № 2. – С. 17–22.
5. Железнякова Н. М., Пасієшвілі Т. М. Особливості клінічної маніфестації хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на хронічний панкреатит // Семейная медицина. – 2015. – Вип. 62, № 6. – С. 60–72.
6. Калинин А. В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм (сообщение первое) // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2006. – № 6. – С. 5–15.
7. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 540 с.
8. Перцева Т. О., Гашинова К. Ю., Віклієнко Ю. І. ХОЗЛ: рівень ААТ у сироватці крові та частота загострень захворювання // Клініч. медицина. – 2011. – Т. 16/4. – С. 1–4.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638.
11. Феценко Ю. І. Хроническое обструктивное заболевание лёгких – актуальная медико-социальная проблема // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – № 2. – С. 6–7.
12. Cantin A. M., Hanrahan J. W., Bilodeau G. et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 1139–1144.
1. Babinec L. S., Kvasnic'ka O. S., Kriskiv O. I. ta in. Suputne hronichne obstruktivne zahvoryuvannya legen' yak prediktor uskladnennya klinichnogo perebigu ta znizhennya yakosti zhittya pri hronichnomu pankreatiti // Bukovin. med. visn. – 2011. – T. 15, Vip. 59, № 3. – S. 153–156.
2. Bolokadze E. O. Osoblivosti diagnostiki ta prognozuvannya perebigu HOZL na suchasnomu etapi // Medicina s'ogodni i zavtra. – 2014. – Vip. 62, № 1. – S. 59–62.
3. Gubergric N. B., Hristich T. N. Klinicheskaya pankreatologiya. – Doneck: OOO «Lebed'», 2000. – 416 s.
4. Dorofeev A. E., Horostovs'ka-Vinimko J., Chukov A. B. ta in. Tyazhkist' perebigu hronichnih obstruktivnih zahvoryuvan' legen' u pacientiv Donec'kogo regionu zalezno vid genotipichnih ta fenotipichnih chinnikov riziku // Medicina transportu Ukraïni. – 2013. – № 2. – S. 17–22.
5. Zheleznyakova N. M., Pasieshvili T. M. Osoblivosti klinichnoi manifestacii hronichnogo obstruktivnogo zahvoryuvannya legen' u hvorih na hronichnij pankreatit // Semejnaya medicina. – 2015. – Vip. 62, № 6. – S. 60–72.
6. Kalinin A. V. Hronicheskij pankreatit: rasprostranennost', ehtiologiya, patogenez, klassifikaciya i klinicheskaya harakteristika ehtiologicheskikh form (soobshchenie pervoe) // Klin. perspektivy gastroehnterol., gepatol. – 2006. – № 6. – S. 5–15.
7. Maev I. V., Kazyulin A. N., Kucheryavyj Yu. A. Hronicheskij pankreatit. – M.: Medicina, 2005. – 540 s.
8. Perceva T. O., Gashinova K. Yu., Vikliencko Yu. I. HOZL: riven' AAT u sirovatci krovi ta chastota zagostren' zahvoryuvannya // Klin. medicina. – 2011. – T. 16/4. – S. 1–4.
9. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi), tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi ta medichnoi rehabilitacii. Hronichne obstruktivne zahvoryuvannya legen'. Nakaz MOZ Ukraïni vid 27.06.2013 r. № 555.
10. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) medichnoi dopomogi ta medichnoi rehabilitacii. Hronichnij pankreatit. Nakaz MOZ Ukraïni vid 10.09.2014 r. № 638.
11. Feshchenko Yu. I. Hronicheskoe obstruktivnoe zabolevanie legkih – aktual'naya mediko-social'naya problema // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2011. – № 2. – S. 6–7.
11. Feshchenko Yu. I. Hronicheskoe obstruktivnoe zabolevanie legkih – aktual'naya mediko-social'naya problema // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2011. – № 2. – S. 6–7.

13. *Chotirmall S. H., Alawi M. A., Eney T. M.* et al. Alpha-1 protienase inhibitors for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency: safety, tolerability, and patient outcomes // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2015. – N 11. – P. 143–151.
14. *Courville C. A., Tidwell S., Liu B.* et al. Acquired defects in CFTR-dependent  $\beta$ -adrenergic sweat secretion in chronic obstructive pulmonary disease // *Respiratory Research*. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 15–25.
15. *Dransfield M. T., Wilhelm A. M., Flanagan B.* et al. Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in the lower airways in COPD // *CHEST*. – 2013. – Vol. 144, N 2. – P. 498–506.
16. *Haritha J., Wilcox C. M.* Evaluation of patients knowledge regarding smoking and chronic pancreatitis. A pilot study // *J. Gastroenterol. Pancreatol. Liver Disord*. – 2015. – N 1. – P. 1–4.
17. *Janciaus S. M., Bals R., Koczulla R.* et al. The discovery of alpha-1 antitrypsin and its role in health and disease // *Respiratory med*. – 2011. – Vol. 105. – P. 1129–1139.
18. *Kadiyala V., Lee L. S., Banks P.* et al. Cigarette smoking impairs pancreatic duct cell bicarbonate secretion // *J. of the pancreas*. – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 31–38.
19. *Rab A., Rowe S. M., Raju S. V.* Cigarette smoke and CFTR: implications in the pathogenesis of COPD // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. – 2013. – Vol. 305. – P. 530–541.
20. *Welsh M. J., Smith A. E.* Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis // *CELL*. – 1993. – Vol. 73. – P. 1251–1254.

#### ВПЛИВ КУРІННЯ НА ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*О. С. Хухліна, О. О. Урсул, І. В. Дудка, К. В. Вілігорська, Л. В. Каньовська, В. С. Гайдичук,  
О. С. Воевідка, С. В. Коваленко (Чернівці)*

Обстежено 79 хворих, серед яких 30 з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) ПІВ у фазі неінфекційного загострення і 22 хворих на ХОЗЛ ПІВ у фазі неінфекційного загострення та супровідним ХП у фазі помірною загострення, 27 хворих з ізольованим перебігом ХП у фазі загострення. Виявлено пригнічення функції трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ) під впливом тютюнового диму, який функціонує як цАМФ-залежний хлоридний канал, та відповідальний за транспорт іонів хлору, натрію і бікарбонатів. Пригнічення функції хлоридного каналу призводить до згущення секрету екзокринних залоз та порушення його евакуації, що викликає прогресування обструкції й фіброзу в ушкоджених органах. ТРБМ локалізується в епітеліальних клітинах легень, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози. Тому куріння можна розглядати як фактор ризику розвитку не тільки ХОЗЛ, але і ХП.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень; хронічний панкреатит;  $\alpha$ 1-антитрипсин (А1АТ); трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу.

#### ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*О. С. Хухлина, О. А. Урсул, И. В. Дудка, К. В. Вилигорская, Л. В. Каневская, В. С. Гайдичук,  
А. С. Воевидка, С. В. Коваленко (Черновцы)*

В результате проведённого исследования обследовано 79 больных, среди которых 30 больных с изолированным течением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) ПІВ в фазе неинфекционного обострения, 22 больных ХОБЛ ПІВ, в фазе неинфекционного обострения и сопутствующим ХП в фазе умеренного обострения, 27 больных с изолированным течением ХП в фазе обострения. Выявлено угнетение трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (ТРБМ) под влиянием табачного дыма, который функционирует как цАМФ-зависимый хлоридный канал, и ответственный за транспорт ионов хлора, натрия и бикарбонатов. Угнетение хлоридного канала приводит к сгущению секрета экзокринных желёз и нарушению его эвакуации, что вызывает прогрессирование обструкции и фиброза в органах и тканях. ТРБМ локализуется в эпителиальных клетках лёгких, печени, жёлчного пузыря, поджелудочной железы. Поэтому курение можно рассматривать как фактор риска развития не только ХОБЛ, но и ХП.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких; хронический панкреатит;  $\alpha$ 1-антитрипсин (А1АТ); трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза.

Л. Ф. МАТЮХА, Т. А. ТИТОВА

## ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги (зав. – проф. Л. Ф. Матюха)  
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. Л. П. Шупика <titta3001@gmail.com>

*Вивчали ефективність застосування перорального антимікробного препарату Флапрокс та оцінювали динаміку клініко-лабораторних показників порівняно з терапією нітрофуранами у хворих із загостренням хронічної інфекції сечовивідних шляхів в амбулаторних умовах. Досліджено результати терапії 40 пацієнтів із загостренням хронічного пієлонефриту у віці ( $39,8 \pm 8,9$ ) року. Хворі I групи (26 осіб) отримували препарат флапрокс по 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів, II групи (14 осіб) – препарат нітрофурану 0,1 г 4 рази на добу 10 днів. Регресування клінічних проявів інфекції сечовивідних шляхів в процесі дослідження відмічено в обох групах. В I групі динаміка зменшення симптомів загальної інтоксикації та нормалізації місцевих симптомів і запальних змін в крові та сечі була більш вираженою з 5-го дня лікування і зберігалася протягом всього курсу терапії. Застосування препарату флапрокс протягом 10 днів дозволяє достовірно зменшити або усунути прояви дизурії, інфікування сечових шляхів (бактеріурія), запального процесу (лейкоцитурія) без негативних змін у біохімічному аналізі крові.*

**Ключові слова:** інфекції сечовивідних шляхів; пієлонефрит; флапрокс; кишкова паличка; біоплівки; лейкоцитурія; бактеріурія.

**Актуальність теми.** Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є найпоширенішим захворюванням серед різних вікових категорій. Вони посідають перше місце за частотою серед всіх нефрологічних захворювань та одне з провідних місць серед інфекційної патології людини. Персистенція цих захворювань протягом тривалого часу призводить до зниження функції нирок за рахунок розвитку тубуло-інтерстиціальних змін, порушення уродинаміки та розвитку хронічної хвороби нирок, що обумовлює не тільки медичне, але й економічне значення даної проблеми. ВООЗ вважає пієлонефрит проблемою соціального значення, оскільки захворювання частіше розвивається в осіб працездатного віку і нерідко стає причиною інвалідизації хворих.

**Епідеміологія** Епідеміологія інфекції сечовивідних шляхів різноманітна. Структура мікрофлори залежить від нозології захворювання, його перебігу чинників, що провокують запальний процес.

Спектр етіологічних агентів при інфекції нижніх і верхніх сечовивідних шляхів досить однаковий. У ньому переважають здебільшого представники сімейства *Enterobacteriaceae*, а серед них кишкова паличка (*Escherichia coli*), частка якої, за даними різних авторів, становить від 40 до 90 %. Висока частка серед збудників *Staphylococcus (S.) saprophyticus* (5–10 %), також виділяють й інших представників *Enterobacteriaceae*, зокрема *Proteus (P.) mirabilis*, *Klebsiella (K.) pneumoniae*, ентєрококи, грампозитивні організми, такі як стрептококи групи В і D, що становлять близько 1–2 %.

Таким чином, основним збудником ІСШ вважають *Escherichia coli*. Даний мікроорганізм широко представлений в нормофлорі (до  $10^8$  КУО/г), в нормі сприяє стимуляції імунореактивності організму за рахунок постійного подразнення системи локального імунітету [9, 17]. Досліджена здатність деяких видів синтезувати вітаміни групи В і К, антибактеріальні речовини (мікроцин і коліцин), коротколанцюгові жирні кислоти. В умовах зниження чисельності популяції й ослаблення протекторних властивостей облігатних сахаролітичних мікроорганізмів концентрація *E. coli* може різко збільшуватися, реалізуючи патогенні властивості [3, 9].

*E. coli* має широкий спектр ферментів, гемопротеїнів (цитохроми і каталази), які можуть активно розвиватися і отримувати енергію як в аеробних, так і в анаеробних умовах [3]. Саме ці фактори пояснюють унікальний адаптивний механізм даних мікроорганізмів та їх здатність швидко реагувати на зміни умов життя.

Уропатогенні штами *E. coli* мають ряд особливостей, які підвищують їхню адаптацію до умов сечовивідного тракту, і піогенну агресивність (здатність індукувати гнійне запалення) [4]. Вони також високо споріднені до уротелію – адгезію до клітин епітелію внаслідок фімбрії і ворсин, що перешкоджає розвитку імунної відповіді пацієнта [4]. В дослідженнях було показано, що бактерії здатні проникати в уротелій ниркових мисок і ниркові сосочки та адгезувати на уроепітелії перш ніж проникнути у тканину нирки [11, 31]. При перевищенні допустимої концентрації клітин *E. coli* реалізується здатність цих мікроорганізмів мігрувати в мезентеріальні лімфатичні вузли і в кров з подальшим розвитком генералізованих інфекційних процесів.

У відповідь на проникнення уропатогенних бактерій і їх адгезію до епітеліальних клітин макроорганізму включається універсальний захисний механізм – апоптоз ушкоджених клітин, їх злушчування з подальшим видаленням при сечовипусканні, що перешкоджає розвитку запальних захворювань в нижніх сечових шляхах. Бактерії, що встигли проникнути в більш глибокі шари і знаходяться в біоплівках, уникають процесу апоптозу.

Велике значення у формуванні інфекційних процесів надають концепції бактеріальних біоплівок. За даними досліджень, близько 65 % інфекцій обумовлено саме біоплівками, які розглядають як структурне поєднання мікроорганізмів, інкапсульованих в саморозвиненому полімерному матриксі, адгезоване до біотичної або абіотичної поверхні [11, 21].

Формування біоплівок відбувається за кількома етапами, протягом яких мікроорганізми активно змінюють поверхневі властивості слизових оболонок або сторонніх тіл та сприяють адгезії планктонних (плаваючих) бактеріальних клітин. Розвинена біоплівка складається з групи мікроорганізмів, відокремлених інтерстиціальними проміжками, заповненими навколишньою рідиною. Основною структурною одиницею біоплівки є мікроколонія, яка залежно від виду мікроорганізмів, що її формують, містить 10–25 % мікробних клітин та 75–90 % екзополісахаридного матриксу, а також водні канали, через які надходять додаткові поживні речовини і кисень, необхідні для росту клітин [11, 24].

#### Особливості інфекційного фактора при пієлонефриті

Хронічні інфекції принципово відрізняються від гострих формуванням біоплівок. Фагоцити макроорганізму не здатні поглинати біоплівки, на відміну від окремих бактеріальних клітин [14, 36]. Штами, виділені від хворих на хронічний пієлонефрит, у разі можливості формування біоплівок значно перевершували штами, виділені від хворих на гострий пієлонефрит. Інтенсивне утворення біоплівок клінічними ізолятами *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* є важливим фактором хронізації інфекцій сечовидільного тракту [7].

Відмічено також більшу здатність формування біоплівок для мікроорганізмів – збудників пієлонефриту, що перебігає на фоні сечокам'яної хвороби [7].

#### Підходи до антимікробної терапії ІСШ

За результатами досліджень, більшість антимікробних препаратів (АМП) можуть уповільнювати формування біоплівки тільки шляхом елімінації незахищених планктонних бактерій. Таким чином, під час гострої фебрильної фази інфекції антимікробної терапії достатньо, оскільки за фебрильну реакцію відповідальні саме планктонні бактерії. Однак бактерії в біоплівці є факторами ризику рецидиву запального процесу, що зумовлено вивільненням планктонних мікроорганізмів з поверхневого шару зрілої біоплівки, їхнім поширенням над поверхнею, розвитком бактеріурії, а в подальшому бактеріємії, ендотоксинемії та

інших гострих інфекційно-запальних ускладнень, в тому числі синдрому системної запальної реакції й уросепсису.

Слід зазначити, що АМП, ефективні проти планктонних бактерій, часто не виявляють необхідної антимікробної дії на бактеріальні біоплівки. Це, з одного боку, пов'язано з тим, що вибір АМП ґрунтується на чутливості бактеріальної культури, отриманої з планктонних бактерій. Разом з тим, планктонні бактерії відрізняються від бактерій в біоплівці поведінкою і фенотиповими формами. З іншого боку, неефективність антимікробної терапії в лікуванні інфекції, зумовленої бактеріальними біоплівками, можна пояснити такими факторами [11, 35]:

- непроникненням АМП на всю глибину біоплівки через бар'єрну функцію глікокаліксу, що покриває її зовні;
- уповільненням або припиненням penetрації АМП в глибокі шари мікробної біоплівки внаслідок звуження водних каналців у біоплівці;
- виведенням АМП назовні матриксом біоплівки (ефлюкс, або зовнішня резистентність);
- дезактивацією (нейтралізація) позитивно зарядженого антибіотика негативно зарядженим полімером матриксу;
- переходом бактерій в стан своєрідного анабіозу і затримки реплікації, тобто мікроорганізми в біоплівці ростуть повільніше, тому вони більш стійкі до антимікробних препаратів;
- протеїнами, що зв'язують антимікробні препарати, недостатньо експресуються у бактерії в біоплівці;
- активацією в біоплівках бактерій багатьма генами, якими змінюють клітинну оболонку, молекулярні мішені і чутливість до антимікробних препаратів (внутрішня резистентність);
- здатністю бактерій синтезувати ферменти, що безпосередньо руйнують антибіотик.

Таким чином, бактерії в біоплівці можуть виживати за наявності антимікробних препаратів в концентрації, вищій в 1000–1500 разів за необхідну для ерадикації планктонних клітин того самого виду бактерій (клітини-персистери) [11, 28].

Для лікування інфекції, викликаной біоплівкою, слід застосовувати АМП, які добре проникають через глікокалікс і мають високу бактерицидну активність щодо повільно зростаючих бактерій [11, 34]. Слід зазначити, що АМП більш ефективні проти біоплівок безпосередньо СВШ порівняно з біоплівками на катетерах [11, 30]. Це може бути обумовлено синергічною дією антибактеріальних препаратів і факторів захисту макроорганізму [11, 29].

Можливість антимікробних препаратів проникати в біоплівку значною мірою різниться і залежить як від типу АМП, так і від віку біоплівки. Аміноглікозиди і бета-лактами здатні перешкоджати формуванню «молодих» біоплівок, тоді як фторхінолони завдяки значній проникаючій здатності, ефективні щодо «молодих» і «старих» біоплівок. Більше того, концентрація фторхінолонів тривалий час зберігається в даних структурах і їх виявляють у біоплівках протягом 1–2 тиж після закінчення курсу антибактеріальної терапії [11, 32, 33].

Розвиток резистентності до АМП першої лінії – започатковані широкомасштабні дослідження з визначення чутливості мікроорганізмів: АРМІДА (2000–2001 рр.), AREST (2008–2009 рр.), ДАРМІС (2011 р.). За результатами досліджень, зроблено акценти на застосуванні АМП в терапії ІСШ залежно від рівня ураження сечовивідної системи, ускладнень процесу та чутливості мікрофлори. При неускладненому циститі перевагу в застосуванні надають нітрофуранам, цефалоспорином та триметоприму.

Слід зауважити, що неускладнений цистит у чоловіків без залучення до процесу передміхурової залози зустрічається рідко, тому для пацієнтів із симптомами

ІСШ необхідне лікування АМП, що проникають у тканину передміхурової залози. Відповідно рекомендують тривалість лікування не менше семи днів, переважно із застосуванням триметоприму сульфаметоксазолу або фторхінолону з урахуванням результатів тесту на чутливість мікрофлори (табл. 1).

Таблиця 1. Рекомендовані схеми емпіричної пероральної антимікробної терапії при неускладненому пієлонефриті (2018) [20]

Антимікробний препарат	Добова доза	Тривалість терапії, дні	Примітка
Ципрофлоксацин	500–750 мг двічі на добу	7	Стійкість до фторхінолону повинна бути менше 10 %
Левофлоксацин	750 мг на добу	5	
Триметоприм сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	14	Якщо такі агенти використовують емпірично, слід вводити первинну внутрішньовенну дозу тривалої парентеральної антимікробної терапії (наприклад, цефтріаксон)
Цефподоксим	200 мг двічі на добу	10	
Цефтибутен	400 мг на добу	10 днів	

Нітрофурані (нітрофурантоїн, фуразидин), як і інші уроантисептики, не рекомендовано призначати при пієлонефриті, оскільки вони не сприяють створенню необхідної концентрації в тканині нирок [15]. Тому перевагу при антимікробній терапії пієлонефриту надають препаратам групи цефалоспоринів і фторхінолонів, високоефективних при терапії ІСШ різної локалізації. Цефалоспорини частіше рекомендують для дітей і вагітних, фторхінолони – для дорослих.

Слід зауважити, що за класифікацією, прийнятою EAU та внесеною до Urological Infections Guidelines (2017), до ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів належать всі випадки захворювання у пацієнтів з ризиками ускладненого перебігу ІСШ, тобто чоловіки, пацієнти з анатомічними або функціональними порушеннями сечового тракту, постійними сечовими катетерами, захворюваннями нирок і/або іншими супутніми імунодефіцитними станами (наприклад, діабет) тощо.

Як препарати першої лінії при лікуванні ускладнених ІСШ також розглядають фторхінолони, які застосовують при асоційованих із структурними порушеннями органів сечостатевого апарату станах, супутніх захворюваннях та при ІСШ з обтяженим перебігом [19, 20, 26]. Такий підхід відповідає рекомендаціям Європейської асоціації урологів (EAU 2015, 2017, 2018) та залишається актуальним [20].

Серед фторхінолонів провідне місце в терапії ІСШ на амбулаторному етапі посідає ципрофлоксацин. Широке застосування препаратів ципрофлоксацину обумовлено спектром дії, високою біодоступністю при прийомі *per os*, здатністю препарату проникати практично в усі біологічні середовища (це надає перевагу фторхінолонам при таких ІСШ, як пієлонефрит, а також при епідидиміті і простатиті, перед препаратами інших груп, які не сприяють створенню необхідної концентрації в тканинах органів-мішеней), високою ефективністю щодо практично всіх груп мікроорганізмів–збудників ІСШ при порівняно низьких мінімальних пригнічувальних концентраціях.

Механізм дії ципрофлоксацину полягає в інгібуванні ферментів ДНК-гірази, топоізомераз II і IV, що призводить до порушення реплікації бактеріальної ДНК, забезпечуючи таким чином бактерицидну дію препарату. Досліджено додаткові механізми впливу фторхінолонів, зокрема ципрофлоксацину, при запальних процесах. Фторхінолони з циклопропілфрагментом в положенні N1 структури ядра хінолону (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин) стимулюють синтез IL-2 і  $\gamma$ IFN, знижують продукування прозапальних цитокінів IL-1 і TNF $\alpha$ . Імуномодуюча дія цих фторхінолонів обумовлена впливом на внутрішньоклітинні циклічні АМФ і фосфодіестерази, на фактори транскрипції, такі



як NF-каппа  $\beta$  тощо. Слід зазначити, що фторхінолони мають імуномодулюючу активність, зокрема при латентних або хронічних інфекціях [23]. Таким чином вони запобігають розвитку хронізації перебігу запального процесу. Отже, ципрофлоксацин забезпечує комплексну дію в сечовивідних шляхах, оскільки не тільки сприяє елімінації збудників, а й регулює місцеві захисні реакції тканин.

**Мета дослідження** – вивчити ефективність застосування перорального антимікробного препарату Флапрокс виробництва «Біофарма» (Туреччина), що містить в одній таблетці 500 мг ципрофлоксацину, та динаміки клініко-лабораторних показників порівняно з традиційною терапією нітрофуранами у пацієнтів із загостренням хронічної інфекції сечовивідних шляхів в амбулаторних умовах.

**Матеріали і методи.** Досліджено й одночасно проконтрольовано 40 пацієнтів (16 чоловіків, 24 жінки) із загостренням хронічного пієлонефриту. До I (основної) групи ввійшло 26 хворих, до II (контрольної) групи – 14 хворих. Середній вік пацієнтів –  $(39,8 \pm 8,9)$  року. Дослідження проводили на базі амбулаторії селища Хотів Київської області.

У всіх хворих загострення хронічного пієлонефриту підтверджено клініко-лабораторними показниками, морфологічно – показники сечі відповідали клінічним даним і характеризувалися маркерами активного запального процесу.

Пацієнти I групи (26 хворих) отримували препарат Флапрокс по 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів, пацієнти II групи – стандартну терапію з використанням нітрофуранів (фурагін) 0,1 г 4 рази на добу 10 днів. Усім пацієнтам рекомендували дотримувати дієти, водного режиму, призначали жарознижувальні препарати в перші 2 дні лікування, які в подальшому відміняли. На етапі лікування I і II групи були порівнянні за діагнозом, віком, статтю.

На 5-й день лікування та на 10-й день закінчення антибактеріальної терапії проводили контроль за станом пацієнтів. У хворих оцінювали клінічні прояви загострення сечових шляхів і симптомів інтоксикації організму. Серед клінічних ознак звертали увагу на загальні симптоми інтоксикації (підвищення температури тіла, головний біль, біль у м'язах, пітливість, слабкість) та місцеві прояви у вигляді дизурії, болю у попереку, болем при пальпації в ділянці нирок, позитивного симптому Пастернацького. Основні клінічні симптоми реєстрували перед початком та на 5-й і 10-й день лікування. Інформацію про стан хворих і отримані результати терапії заносили в індивідуальні реєстраційні картки.

В динаміці пацієнтам виконували лабораторні та інструментальні дослідження. Кров і сечу досліджували до призначення терапії, на 5-й день лікування та відразу після його закінчення. Загальний аналіз сечі і аналіз сечі за Нечипоренком проводили до прийому антибактеріальних препаратів, на 5-й день лікування і після його закінчення. В крові ознаки загострення запального процесу оцінювали за вираженістю показників – лейкоцитоз, зміщення формули вліво, рівень ШОЕ; при проведенні макроскопічного дослідження сечі і мікроскопічного дослідження сечового осаду – за лейкоцитурією, ознаками ураження епітелію сечових шляхів, бактеріурією.

Ультразвукове дослідження проводили всім хворим перед початком антибактеріальної терапії і після неї, під час якого визначали стан кортико-медулярного шару. Супутні захворювання у пацієнтів обох груп були у стані ремісії і компенсації.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за програмою Excel.

**Критерії виключення:** хронічна ниркова недостатність, об'ємні процеси, вагітність, наявність сечового катетера, гострий пієлонефрит, гострий цистит, анемія.

**Критерії ефективності:** зменшення клінічних проявів (дизурія, біль у попереку, зниження температури тіла, больовий синдром, біль у м'язах, пітливість,

слабкість), лабораторних ознак загострення запального процесу (лейкоцитурія, бактеріурія), ультразвукових змін (покращання стану кортико-медулярного шару).

**Результати та їх обговорення.** У пацієнтів I групи швидше, ніж II групи, зменшувалися клінічні прояви, нормалізувалися лабораторні та інструментальні показники. Симптоми інтоксикації, головний біль зникали на 3-й день. Дизуричні прояви зменшувалися на 5-й день у 69 % пацієнтів в I групі і у 57 % пацієнтів II групи. Симптом Пастернацького ставав негативним на 5-й день, чутливість нирок при пальпації на 5-й день зберігалася у 59 % I групи і у 68 % у II групі.

При лабораторному дослідженні виявлено зникнення запальних змін у сечі. Так, лейкоцитурія поступово зменшувалася в обох групах, проте в I групі позитивна динаміка відбувалася швидше і кількісні показники лейкоцитів у сечі на 5-й день були нижчими порівняно з II групою; лейкоцити в пробі сечі за Нечипоренком знизилися до 10–20 в полі зору  $\pm$  3–4 ( $P < 0,01$ ) в I групі у 100 % пацієнтів на 10-й день, в II групі – у 89 %. Зникнення бактеріурії спостерігалось в обох групах однаково на 10-й день.

Таблиця 2. Загальні симптоми інтоксикації

Симптом інтоксикації	Група					
	до лікування		3-й день лікування		10-й день лікування	
	I	II	I	II	I	II
Температура тіла	Підвищена	Підвищена	–	+	–	–
				52 %		
Головний біль	+++	+++	+	++	–	–
Біль у м'язах	+++	+++	+	++	–	–
Пітливість	+++	+++	+	++	–	–
Слабкість	+++	+++	+	+++	–	+

Таблиця 3. Місцеві симптоми інтоксикації, %

Місцеві клінічні прояви	Група					
	до лікування		5-й день лікування		10-й день лікування	
	I	II	I	II	I	II
Дизурія	100	100	31	43	0	1
Біль у попереку	100	100	48	56	0	0
Болючість при пальпації в ділянці нирок	100	100	59	68	0	0
Симптом Пастернацького	Позитивний	Позитивний	Негативний	Позитивний	Негативний	Негативний
				62		

Таблиця 4. Лабораторні показники

Показник	Група					
	до лікування		5-й день лікування		10-й день лікування	
	I	II	I	II	I	II
	<i>Сечовий осад, %</i>					
Лейкоцитурія:						
загальний аналіз сечі	100	100	18	23	0	0
аналіз сечі за Нечипоренком	100	100	26	34	0	11
Бактеріурія	++	++	–	+	–	–
Епітелій сечових шляхів	+++	+++	+	++	–	+
				17		3

Показник	Група					
	до лікування		5-й день лікування		10-й день лікування	
	I	II	I	II	I	II
	<i>Кров</i>					
Лейкоцитоз	+++	+++	+	++	–	–
ШОЕ	++	++	++	+++	+	++
	<i>УЗД</i>					
Ультразвукова візуалізація нирок (зміни кортикомедулярного шару)	+++	+++	+	++	–	+

Застосування препарату Флапрокс при лікуванні загострень хронічної інфекції сечовивідних шляхів дало можливість швидше, ніж в II групі, досягти бажаного терапевтичного ефекту, що підтверджено результатами клініко-лабораторних показників.

**Висновки.** Розглянуто питання етіології та фактори, що впливають на хронізацію ІСШ, підходи та рекомендації з терапії даних захворювань, в тому числі з урахуванням сучасних знань про поєднання мікроорганізмів. Досліджено можливості оптимізації антимікробної терапії лікарями загальної практики – сімейними лікарями при веденні пацієнтів з ІСШ в амбулаторних умовах. Зазначено, що на сучасному етапі призначення АМП при пієлонефриті необхідно проводити не лише з урахуванням збудників ІСШ та їхню чутливість до препаратів *in vitro*, але й здатність до формування біоплівки. Обґрунтовано клінічну ефективність препарату Флапрокс завдяки впливу на систему сечовиділення, бактерицидну дію на основні збудники ІСШ на різних етапах контамінації сечових шляхів, в тому числі при бактеріальних біоплівках, протизапальну дію та імуномодулюючу активність ципрофлоксацину.

Показано ефективність терапії ІСШ препаратом Флапрокс порівняно із застосуванням нітрофуранів та досягнення позитивної динаміки клінічних і лабораторних показників за більш короткий термін. На фоні прийому препарату Флапрокс швидше змінювалися загальні (температура тіла, пітливість, слабкість) і місцеві (дизурія, локальний біль) клінічні прояви, лабораторні (лейкоцитурія, бактеріурія, епітеліальні клітини) та інструментальні (стан кортико-медулярного шару) показники, більш виражену тенденцію спостерігали вже з 5-го дня лікування, яка зберігалася протягом всього курсу терапії. Це дозволяє рекомендувати препарат Флапрокс як антимікробну терапію при загостренні хронічної інфекції сечовивідних шляхів в умовах амбулаторії.

#### Список літератури

1. Берестенко С. В. Эффективность антисептика Декасан в комплексном лечении больных с обострением хронического цистита // Здоровье мужчины. – 2012. – № 2. – С. 22–28.
2. Ермоленко В. М., Филатова Н. Н., Малкоч А. В. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте // Лечащий врач. – 2012. – № 8. – С. 8–11.
3. Жабченко И. А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение в клинической практике // Тавриче-
1. Berestenko S. V. Ehffektivnost' antiseptika Dekasan v kompleksnom lechenii bol'nyh s obostreniem hronicheskogo cistita // Zdorov'e muzhchiny. – 2012. – № 2. – S. 22–28.
2. Ermolenko V. M., Filatova N. N., Malkoch A. V. Infekciya mochevyh putej i ee lechenie v vozrastnom aspekte // Lechashchij vrach. – 2012. – № 8. – S. 8–11.
3. Zhabchenko I. A. Uropatogennyye shtammy *Escherichia coli*: osobennosti funkcionirovaniya, faktory virulentnosti, znachenie v klinicheskoy praktike // Tavricheskij med.-

- ский мед.-биол.вестн. – 2013. – Т. 16, № 2, Ч. 2 (62). – С. 201–206.
4. *Зайцев А. В.* Особенности лечения и профилактики неосложнённой инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Лекции для врачей // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 4. – С. 22–30.
  5. *Иванов Д. Д., Кушніренко С. В.* Інфекції сечових шляхів у практиці сімейного лікаря // Семейная медицина. – 2015. – № 2. – С. 46–50.
  6. *Иванов Д. Д.* Інфекції сечових шляхів: лікування пієлонефриту // Почки. – 2013. – № 3. – С. 11–20.
  7. *Лагун Л. В., Атанасова Ю. В., Тапальский Д. В.* Формирование микробных биоплёнок у возбудителей острого и хронического пиелонефрита // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – № 3. – С. 18–23.
  8. *Маянский А. Н.* Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 4. – С. 1–8.
  9. *Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія / За ред. акад. В. П. Широбокова.* – Вид. 2-ге. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 952 с.
  10. *Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В.* и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования ДАРМИС (2010–2011) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 280–320.
  11. *Перепанова Т. С.* Значение инфекций, обусловленных образованием биоплёнок, в урологической практике // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 44. – С. 18–27.
  12. *Перепанова Т. С., Волкова Е. М.* К вопросу патогенеза рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей // Эксперим. и клин. урология. – 2015. – № 3. – С. 100–105.
  13. *Перепанова Т. С., Козлов Р. С., Дехнич А. В.* и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложнённой инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей ДАРМИС // Там же. – 2012. – № 2. – С. 78–83.
  14. *Петухова И. Н.* Роль биоплёнок в хронизации инфекций мочевых путей // Урология сегодня. – 2013. – № 2. – С. 14–15.
  15. *Практическое пособие по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Стра-*
- biol.vestn.* – 2013. – Т. 16, № 2, Ch. 2 (62). – С. 201–206.
  4. *Zajcev A. V.* Osobennosti lecheniya i profilaktiki neoslozhnennoj infekcii nizhnih mochevyvodyashchih putej u zhenshchin. Lekcii dlya vrachej // EHffektivnaya farmakoterapiya. – 2015. – № 4. – S. 22–30.
  5. *Ivanov D. D., Kushnirenko S. V.* Infekcii sechovih shlyahiv u praktici simejnogo likarya // Semejnaya medicina. – 2015. – № 2. – S. 46–50.
  6. *Ivanov D. D.* Infekcii sechovih shlyahiv: likuvannya pielonefritu // Pochki. – 2013. – № 3. – S. 11–20.
  7. *Lagun L. V., Atanasova Yu. V., Tapal'skij D. V.* Formirovanie mikrobnih bioplenok u vzbuditelej ostrogo i hronicheskogo pielonefrita // ZHurn. mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. – 2013. – № 3. – S. 18–23.
  8. *Mayanskij A. N.* Citokiny i mediatornye funkcii uroehpiteliya v vospalitel'nyh reakciyah mochevyvodyashchej sistemy // Citokiny i vospalenie. – 2003. – № 4. – S. 1–8.
  9. *Medichna mikrobiologiya, virusologiya, imunologiya / Za red. akad. V. P. SHirobokova.* – Vid. 2-e. – Vinnicya: Nova kniga, 2011. – 952 s.
  10. *Palagin I. S., Suhorukova M. V., Dekhnich A. V.* i dr. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditelej vnebol'nichnyh infekcij mochevyh putej v Rossii: rezul'taty issledovaniya DARMIS (2010–2011) // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. – 2012. – T. 14, № 4. – S. 280–320.
  11. *Perepanova T. S.* Znachenie infekcij, obuslovlennyh obrazovaniem bioplyonok, v urologicheskoy praktike // EHffektivnaya farmakoterapiya. – 2013. – № 44. – S. 18–27.
  12. *Perepanova T. S., Volkova E. M.* K voprosu patogenezu recidiviruyushchej infekcii nizhnih mochevyvodyashchih putej // Ehksperim. i klin. urologiya. – 2015. – № 3. – S. 100–105.
  13. *Perepanova T. S., Kozlov R. S., Dekhnich A. V.* i dr. EHmpiricheskij vybor antimikrobnih preparatov pri neoslozhnennoj infekcii nizhnih mochevyh putej: issledovanie rezistentnosti vzbuditelej DARMIS // Tam zhe. – 2012. – № 2. – S. 78–83.
  14. *Petuhova I. N.* Rol' bioplenok v hronizacii infekcij mochevyh putej // Urologiya segodnya. – 2013. – № 2. – S. 14–15.
  15. *Prakticheskoe posobie po antiinfekcionnoj himioterapii / Pod red. L. S. Strachunskogo,*

- чунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2007. – 248 с.
16. Синякова Л. А., Косова И. В. Антимикробная терапия неосложнённых инфекций мочевых путей // *Consilium Medicum*. – 2014. – № 7. – С. 29–33.
17. Широбоков В. П., Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микробная экология человека. – К.: ООО «Червона Рута-Турс», 2010. – 336 с.
18. Anderson G. G., Palermo J. J., Schilling J. D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections // *Science*. – 2003. – Vol. 301, N 5629. – P. 105–107.
19. Bonkat G. (Co-chair), Pickard R. (Co-chair), Bartoletti R. et al. EAU GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS // 2018 Edition of the Eur. Association of Urology (EAU) Guidelines. Pocket Guidelines. – 2018. – Vol. 415. – P. 257–261. <https://ru.scribd.com/document/376891488>.
20. Bonkat G. (Co-chair), Pickard R. (Co-chair), Bartoletti R. et al. Wullt Guidelines Associates: T. Cai, B. Köves, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. Guidelines on Urological infections // *Eur. Association of Urology*. – 2017. – Vol. 64. – P. 14–20.
21. Costerton J.W. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection // *Trends Microbiol*. – 2001. – Vol. 9, N 2. – P. 50–52.
22. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. // *Infection*. – 2005. – Vol. 33 (Suppl. 2). – P. 55–70.
23. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones // *Lancet Infect Dis*. – 2003. – Vol. 6, N 3. – P. 359–371.
24. Denstedt J. D., Reid G., Sofer M. Advances in ureteral stent. technology // *World J. Urol*. – 2000. – Vol. 18, N 4. – P. 237–242.
25. Flores-Mireles Ana L., Walker Jennifer N., Caparon Michael, Hultgren Scott J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // *Nature Reviews Microbiology*. – 2015. – Vol. 13. – P. 269–284.
26. Grabe M. (Chair), Bartoletti R., Bjerklund Johansen T. E. et al. Guidelines on Urological Infections // *Eur. Association of Urology*. – 2015. – Vol. 86 – P. 13–26.
27. Joseph A., Parkinson R. Urology and Urinary Tract Infections in Adults // *Guideline for the treatment of urinary tract infections in adults // Nottingham Antibiotic Guidelines Committee*. – 2017. – Vol. 15. – P. 10–13.
28. Lewis K., Spoering A. L., Kaldalu N. et al. Persisters: specialized cells responsible for biofilm tolerance // *Biofilms, infection and antimicrobial therapy / Ed. by J. L. Pace, M. Rupp, R. G. Finch. Taylor & Francis Group, 2005*. – P. 241–257.
29. Nickel J. C., Costerton J. W., McLean R. J. et al. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1994. – Vol. 33 (Suppl. A). – P. 31–41.
30. Nickel J. C., Olson M., McLean R. J. et al. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model // *Br. J. Urol*. – 1987. – Vol. 59, N 1. – P. 21–30.
31. Nickel J. The battle of the bladder: the pathogenesis and treatment of uncomplicated cystitis // *Int. Urogynecol. J*. – 1990. – N 1. – P. 218–222.
32. Reid G., Habash M., Vachon D. et al. Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2001. – Vol. 17, N 4. – P. 317–319.
33. Shigeta M., Komatsuzawa H., Sugai M. et al. Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents // *Chemotherapy*. – 1997. – Vol. 43, N 2. – P. 137–141.
34. Shigeta M., Tanaka G., Komatsuzawa H. et al. Permeation of antimicrobial agents through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a simple method // *Chemotherapy*. – 1997. – Vol. 43, N 5. – P. 340–345.
35. Tenke P., Kovacs B., Jäckel M. et al. The role of biofilm infection in urology // *World J. Urol*. – 2006. – Vol. 24, N 1. – P. 13–20.
36. Wolcott R. D., Ehrlich G. D. Biofilms and Chronic Infections // *JAMA: The J. of the Am. Med. Association*. – 2008. – Vol. 299. – P. 2682–2684. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.22.2682>.
- Yu. B. Belousova, S. N. Kozlova. – М., 2007. – 248 с.
16. Sinyakova L. A., Kosova I. V. Antimikrobnaya terapiya neoslozhnyonnyh infekcij mochevyh putej // *Consilium Medicum*. – 2014. – № 7. – С. 29–33.
17. Shirobokov V. P., Yankovskij D. S., Dyment G. S. Mikrobnaya ehkologiya cheloveka. – К.: ООО «Chervona Ruta-Turs», 2010. – 336 s.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ИНФЕКЦИИ  
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ  
В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

*Л. Ф. Матюха, Т. А. Титова* (Киев)

Изучена эффективность применения перорального антимикробного препарата Флапрокс и оценена динамика клинико-лабораторных показателей по сравнению с терапией нитрофуранами у больных с обострением хронической инфекции мочевыводящих путей в амбулаторных условиях. Исследованы результаты терапии 40 пациентов с обострением хронического пиелонефрита в возрасте ( $39,8 \pm 8,9$ ) года. Больные I группы (26 лиц) получали препарат флапрокс по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, II группы (14 лиц) – нитрофуран 0,1 г 4 раза в сутки 10 дней. Регрессирование клинических проявлений инфекции мочевыводящих путей в процессе исследования отмечено в обеих группах. В I группе динамика уменьшения симптомов общей интоксикации и нормализации местных симптомов и воспалительных изменений в крови и моче имела более выраженную тенденцию уже с 5-го дня лечения и сохранялась в течение всего курса терапии. Применение препарата Флапрокс в течение 10 дней позволяет достоверно уменьшить или устранить проявления дизурии, инфицирование мочевых путей (бактериурия), воспалительного процесса (лейкоцитурия) без негативных изменений в биохимическом анализе крови.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей; пиелонефрит; флапрокс; кишечная палочка; биоплёнки; лейкоцитурия; бактериурия.

TREATMENT OF OBJECTS OF URINARY  
TRACT INFECTION IN OUTPATIENT  
(AMBULATORY CARE) SETTINGS

*L.F. Matyukha, T. A. Titova* (Kyiv, Ukraine)

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

The usage effectiveness of oral antimicrobial drug Flaprox was studied and the dynamics of clinical and laboratory indicators were compared versus with nitrofurans therapy in patients with exacerbation of chronic urinary tract infections on an outpatient basis were evaluated. There were investigated the results of treatment of 40 patients at the age ( $39.8 \pm 8.9$ ) years with exacerbation of chronic pyelonephritis. Patients of the I group (26 persons) received Flaprox 500 mg twice a day 10 days long, group II (14 persons) – nitrofurantoin 0.1 g 4 times a day 10 days long. The clinical manifestations regression of urinary tract infection in the research/study process was noted in both groups. In the group I, the dynamics of reduction of symptoms of general intoxication and normalization of local symptoms and inflammatory changes in blood and urine has a more pronounced tendency from 5 days of treatment and persisted throughout the course of therapy. Flaprox using for 10 days allowed to reliably reduce or eliminate dysuria, infection of the urinary tract (bacteriuria), and inflammatory process (leukocyturia) without negative changes in the blood biochemistry analysis.

**Key words:** urinary tract infections; pyelonephritis; Flaprox; *Escherichia coli*; biofilms; leukocyturia.

К. В. АЙМЕДОВ<sup>1</sup>, В. В. БАБІЄНКО<sup>2</sup>, С. П. ГОРИЩАК<sup>3</sup>, Ю. О. АСЄЄВА<sup>1</sup>

## МОДЕЛЬ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ ДОПОМОГИ ОСОБАМ З НАСЛІДКАМИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

<sup>1</sup>Кафедра психології (зав. – проф. К. В. Аймедов)

Одеського національного медичного університету; <sup>2</sup>Кафедра гігієни та медичної екології (зав. – проф. В. В. Бабієнко) Одеського національного медичного університету;

<sup>3</sup>Кафедра хірургії № 3 з курсом нейрохірургії (зав. – проф. Є. О. Григор'єв)  
Одеського національного медичного університету <Dgylia.as@gmail.com>

*Стаття присвячена проблемі лікування та супроводу осіб, які перенесли неврологічне захворювання. Звернено увагу на необхідність впровадження комплексного медико-фармакологічного, психосоціального та медико-психологічного супроводу хворих з наслідками неврологічних захворювань. Підкреслена необхідність створення і розробки моделі мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання. Розроблено основні принципи психосоціального супроводу та реабілітації осіб з наслідками неврологічного захворювання. Вказано на необхідність створення мультидисциплінарних бригад медико-психологічної і психосоціальної допомоги цим особам та їхньому найближчому оточенню. Запропоновано варіант моделі мультидисциплінарної допомоги, що ґрунтується на біопсихосоціальному підході до лікування з урахуванням необхідності підготовки та психологічного супроводу найближчого оточення осіб з наслідками неврологічного захворювання.*

**Ключові слова:** неврологічне захворювання; нейрохірургія; медико-психологічний; психосоціальний; медико-фармакологічний супровід; біопсихосоціальний підхід; реабілітація; супровід; психосоціальна реабілітація; мультидисциплінарні бригади.

**Вступ.** Нині концепція реабілітації хворих з неврологічними захворюваннями включає як лікування, так і профілактику та подальший супровід після хвороби, допомогу в пристосуванні до життя після перенесеної неврологічної травми, застосування нових способів пристосування до праці. Але реабілітація включає не тільки вище зазначені напрями, а насамперед новий підхід до хворого.

У сучасній медицині застосовують новітні технології, досвід і майстерність фахівців, які дозволяють врятувати життя людини. Але важливо розуміти, що навіть досконала праця нейрохірурга не може повністю відновити колишній стан пацієнта або наблизити його до такого, якщо він не отримає повноцінного курсу реабілітації. В Україні донедавна реабілітації хворих після нейрохірургічного втручання не надавали належного значення, цей етап у багатьох випадках був формальним і навіть пацієнти не розраховували на його позитивні результати, покладаючи всю відповідальність на лікаря, який проводив початкове лікування. Разом з тим за кордоном давно зрозуміли важливість етапу реабілітації та адаптації, тому там не один лікар-реабілітолог, а багато лікарів беруть участь у процесі реабілітації після операції і травми, що активно розвиває мультидисциплінарний підхід до лікування.

**Мета дослідження** – створення та розробка моделі мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання.

**Матеріали і методи.** Сучасні технології дозволяють проводити комплексну реабілітацію дозовано, з різною швидкістю, підбираючи інтенсивність занять індивідуально для кожного конкретного пацієнта. Важливу роль в реабілітації відіграють фізичні вправи, оскільки пацієнти після неврологічної травми скаржаться на порушення рухів. При порушеннях мови пацієнт займається з логопедом. Він ніби вчиться заново говорити. Якщо пацієнт раніше мав спеціальність, то фізіолог допомагає відновити йому втрачені навички або набути інші, що найкраще підходять для нього у післяопераційному періоді. Лікування та реабілітація хворих, які перенесли нейрохірургічне втручання, є складною загальнобіологічною, ме-

дичною та психосоціальною проблемою, вирішення якої передбачає біопсихосоціальний підхід [3, 6].

Отже, саме комплексна реабілітація дозволяє пацієнтові одужати повністю, а не частково. Успіх лікування залежить як від правильно встановленого діагнозу, так і від оптимально підбраного і проведеного лікування, а також правильної та своєчасної реабілітації пацієнта з наслідками неврологічного захворювання. Однак, незважаючи на значний прогрес у лікуванні наслідків неврологічних захворювань та зміни підходу до реабілітації і супроводу таких пацієнтів, кількість осіб, яким встановлюють інвалідність, з кожним роком в Україні збільшується, що зумовлює необхідність розробки і створення моделі мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання.

**Методологія,** аналіз та синтез науково-теоретичних даних і результатів експериментальних досліджень з проблеми психологічного, медичного та соціально-гуманітарного супроводу пацієнтів з наслідками неврологічного захворювання.

**Результати та їх обговорення.** Серед наслідків неврологічного захворювання особливе місце посідають ті види, що потребують нейрохірургічного втручання. Актуальність даного аспекта проблеми відмічено в значній кількості експериментальних та теоретичних досліджень: В. П. Берсенева, Т. А. Доброхотова, Ю. В. Зотова, А. Д. Кравчука, Е. А. Кондратьєва, А. М. Коновалова, Л. Б. Ліхтермана, Х. Мухамеджанова, А. В. Новокшенова, В. С. Стариха, В. А. Хачатрян, F. G. Barker, J. Chinarian, M. Dujovny, A. Pompili, A. R. Rezaei, B. V. Silver, T. Yamashima, T. Yamamoto та ін. Інтерес авторів пояснюється тим, що в багатьох випадках нейрохірургічне втручання є найбільш ефективним і найчастіше єдино можливим, а супровід і реабілітація в таких випадках посідають важливе місце. Більше того, особливості сучасних можливостей нейрохірургії, поліпшення діагностичних і лікувальних можливостей призводять до зміни наслідків захворювання.

Останніми роками досягнуто значного успіху в хірургічному лікуванні наслідків неврологічних захворювань, однак практично всі дослідники, які вивчають дану нозологію, визначають в своїх працях значне коло невирішених питань [6, 12, 25, 26]. Різноманітність форм наслідків такого роду захворювань, складність патогенезу і різних клінічних проявів та величезні економічні збитки, під час лікувального процесу – причини для продовження всебічного наукового дослідження цієї проблеми. Оптимізація і подальша розробка методів нейрохірургічного лікування, вдосконалення заходів запобігання розвитку наслідків дуже актуальні в майбутньому. Оскільки наслідки неврологічних захворювань різноманітні і можливості сучасної діагностики та лікування досягли значних успіхів, необхідно осучаснити процес реабілітації та переглянути його основні принципи, найважливішою складовою є питання мультидисциплінарної реабілітації з позиції біопсихосоціального підходу.

Численні наслідки неврологічних захворювань та травм зумовлює мультидисциплінарність підходу до реабілітації з метою відновлення втрачених чи частково втрачених функцій організму хворого, а маркерами актуалізації даної проблематики є значне їх поширення (в середньому в світі 2–4 на 1000 населення на рік) з найвищою ураженістю дітей та осіб молодого віку, а також високий рівень летальності й інвалідизації таких хворих, тяжкість наслідків із стійкою або тимчасовою втратою працездатності.

Наприклад, черепно-мозкова травма (ЧМТ) призводить до величезних економічних втрат внаслідок витрат на надання екстреної, стаціонарної допомоги і подальшої реабілітації постраждалих, а також значних витрат на адаптацію осіб з наслідками ЧМТ, які вижили [2, 10, 18, 21, 23, 24]. Зокрема, в США витрати тільки на лікування потерпілого з легкою ЧМТ становлять в середньому 2700 доларів [29, 30]. Як причина смерті травма посідає третє місце в світі після серцево-судинних і онкологічних захворювань. При цьому майже в 50 % випадків при-



чиною смерті внаслідок травматизму є ЧМТ [3, 11, 12, 20, 22, 23, 27]. За летальними наслідками та інвалідизацією населення ЧМТ посідає перше місце серед всіх видів травми: за даними різних авторів летальність у постраждалих з ЧМТ становить 30,7–35 % [2, 8, 10, 11, 23]. Незважаючи на це, тільки 20 % постраждалих з ЧМТ і близько 60 % з тяжкою ЧМТ госпіталізують до спеціалізованих нейрохірургічних і нейротравматологічних установ [5, 9, 11, 20, 21].

Інвалідизація населення внаслідок всіх травм становить 25–30 %, при цьому в загальній структурі травматизму ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) становить до 30–40 %. За частотою ЧМТ у понад 5 разів перевищує інші види нейрохірургічної патології разом [1, 3, 5–8].

Значні успіхи, досягнуті в нейрохірургії за останні два десятиліття, пов'язані з впровадженням новітніх досягнень різних галузей науки і техніки: електроніки, оптики, приладобудування тощо. Але процес автоматизованої обробки інформації та застосування інформатизації в повсякденній практичній лікарській діяльності, як не парадоксально, різко загальмували. Так, в США – лідера комп'ютеризації 20 000 000 нуклеотидів ДНК сотень організмів уведено в базу даних вручну [7, 8, 12, 13, 29–31]. Це може бути обумовлено тим, що успішність вирішення діагностичних завдань за допомогою математичних методів залежить від вибору системи ознак, за якими приймається рішення, і алгоритми вирішення, яких, в свою чергу, повинні бути інформативними і мати однозначне тлумачення [14–16, 19, 22, 23]. Також слід враховувати, що серед різноманітних уражень нервової системи лише частина потребує оперативного лікування. Це, перш за все, травми нервової системи і їх ускладнення, пухлини головного і спинного мозку, аневризми судин мозку, геморагічний та ішемічний інсульт, деякі наслідки запальних захворювань, екстрапірамідні синдроми, епілепсія, деякі вади розвитку тощо. Цим обумовлена відсутність і дотепер єдиного підходу до ряду проблем в діагностиці і лікуванні неврологічних захворювань та травм. Ускладнює таку позицію й застосування різних класифікацій, розроблених за різними принципами. Їх фрагментарність, діагностика і прогноз за окремо взятими ознаками поки що не дозволяють вирішити проблему прогнозу перебігу неврологічних захворювань, що, в свою чергу, зумовлює проблематичність створення моделі мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання.

Отже, лікування та реабілітація хворих, які перенесли нейрохірургічне втручання, є складною загальнобіологічною, медичною та психосоціальною проблемою, вирішення якої передбачає біопсихосоціальний підхід [14, 16, 19, 26, 27].

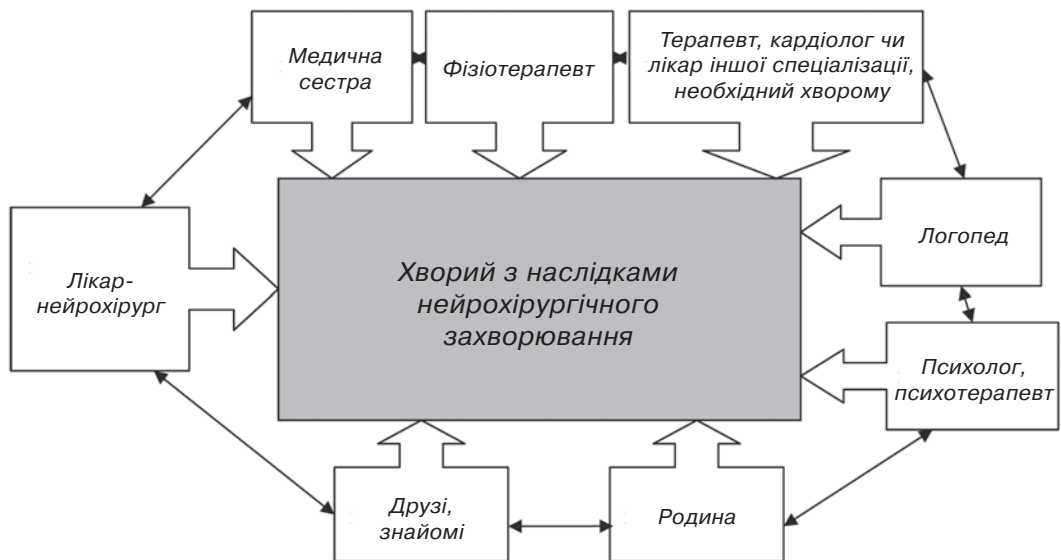
Однак протягом тривалого періоду в лікуванні основну увагу приділяли відновленню рухової функції, тоді як проблемам психоемоційного стану постраждалих, особливо в гострому і ранньому періодах перебігу хвороби, приділяли недостатню увагу. В. Н. Мошков вважає, що психологічна реабілітація повинна передувати фізичній: інертність хворих серйозно гальмує відновне лікування [19]. На думку ряду авторів, гострий період є важливим проміжком часу в формуванні у хворого уявлення про особливості його захворювання і можливості реабілітації за умови можливості спілкування з хворим. Успішна медична та фізична реабілітація зумовлюють максимально можливий в кожному окремому випадку рівень відновлення втрачених функцій, зниження смертності в результаті неврологічних захворювань та травм, продовження життя пацієнтів, поліпшення його якості [2, 4, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 21, 24, 26, 28].

Реабілітація після нейрохірургічного втручання на сучасному етапі є комплексом заходів, які включають участь лікарів різних сфер – фізіотерапевта, масажиста, психолога, логопеда та ін. Адаптація і реабілітація даної категорії пацієнтів стають мультикомплексними з єдиною метою – по можливості максимально повно відновити втрачені функції у пацієнта, враховуючи наслідки травми або захворювання і проведеного лікування. Ця робота вимагає від пацієнта насамперед тер-

піння і наполегливості, а від лікарів – спеціальних навичок, реабілітаційного обладнання, тренажерів та іншої апаратури. Особливу увагу приділяють етапу швидкої регенерації м'язів при їх атрофії, пов'язаної з тривалою гіподинамією, щоб відновити силу і тонус кінцівки, повний обсяг рухів в суглобах після імобілізації, прискорити регенерацію тканини хрящів, поліпшити трофіки тканин органів і кісток, збільшити рухливість при спайках в черевній порожнині після порожнинних операцій, підвищити загальний тонус пацієнта і психоемоційний стан, зняти біль і набряки після травми суглобів, відновити фізичну активність після інсульту, парезу і паралічу, а також в післяопераційному періоді, що пов'язано із захворюваннями і травмами опорно-рухового апарату тощо. Фізичні вправи, сучасна апаратура допомагають стимулювати місцевий і загальний імунітет, покращувати процеси репарації тканин, відновлювати крово- і лімфообіг. Однак психологічний супровід та емоційне налаштування пацієнта відіграють важливу роль в даному процесі.

Найголовнішою вимогою в процесі створення й розробки мультидисциплінарної моделі супроводу та реабілітації хворих з наслідками нейрохірургічного захворювання повинна бути узгодженість всієї системи надання такого роду допомоги: узгодженість та врахування індивідуально-психологічних особливостей хворого з метою створення ефективних методів особистісно-орієнтованих впливів на хворого, а також врахування та орієнтація на корекцію проблем адаптації хворих на кожному етапі психологічної реабілітації в системі біопсихосоціального підходу, ґрунтуючись на моделі комплексного міждисциплінарного підходу до даної категорії хворих (схема)

**Схема взаємодії спеціалістів під час реабілітації хворого з наслідками нейрохірургічного захворювання**



Слід зазначити, що робота медичного персоналу, залученого до реабілітації хворого з наслідками нейрохірургічного захворювання чи травми в моделі мультидисциплінарної допомоги повинна бути узгоджена з усіма членами бригади, зорієнтована на емоційну підтримку і формування у хворого позитивної лікувальної перспективи та установок на здоровий спосіб життя і сприяти формуванню оптимістичної життєвої позиції.

Враховуючи повну клінічну картину хвороби, можна виділити певні етапи мультидисциплінарної допомоги пацієнтам з наслідками нейрохірургічного захворювання чи травми:

- відновне лікування, головним завданням якого є відновлення біофізіологічних функцій організму;
- реадаптація – розвиток адаптивних можливостей. Основну роль відіграють психосоціальні методи. Медикаментозне лікування застосовують як підтримуючу терапію;
- реабілітація – відновлення хворого в правах, відносинах та соціальному статусі, який був до хвороби. Провідна роль належатиме психологічному супроводу, соціотерапевтичним методам, груповій терапії, арт-терапії і аква-терапії тощо.

При цьому слід враховувати й основні напрями реабілітації і залежно від галузі застосування методів поновлення втрачених чи частково втрачених функцій організму пацієнтів з наслідками нейрохірургічного захворювання згрупувати таким чином:

- кардіологічну реабілітацію пацієнтів здійснюють після гострого періоду інфаркту міокарда, при захворюваннях серця і судин;
- ортопедичну реабілітацію проводять після травм і операцій з приводу захворювань кістково-м'язової системи, вадах розвитку хребта, переломах і порушеннях постави;
- неврологічну і нейрохірургічну реабілітацію виконують після травм і операцій на органах нервової системи, при захворюваннях периферичної нервової системи, інсульті, парезах і паралічі. В її проведенні бере участь найбільша кількість фахівців – невролог, фізіотерапевт, масажист, психолог і психіатр, логопед та ін.

Основними методами вказаних видів реабілітації є: фізіотерапевтичне лікування; лікувальна гімнастика; масаж; мануальна терапія; електроміостимуляція; кріо-, кінезі-, механо-, ерго-, голкорексфлексотерапія; допомога логопеда; психологічний супровід тощо. Слід зазначити, що різкі і драматичні зміни в способі життя, обмеження можливостей, біль і неможливість звичного спілкування важко впливають на психіку людини, а пригнічений стан, в свою чергу, сповільнює фізіологічне відновлення. Тобто створюється хибне коло і щоб його розірвати пацієнтам потрібна не тільки підтримка й увага близьких, але і робота з психологом чи психотерапевтом. Таким чином, для нормальної реабілітації пацієнтів після нейрохірургічного втручання необхідна розробка програми індивідуальної мультидисциплінарної допомоги.

Для етапу медичної реабілітації характерне врахування біологічно обумовлених можливостей організму хворого до відновлення (нейропластичність) і перебудови порушених функцій [3–5, 7, 10–12, 15–18]. Провідними механізмами реабілітації в цей період є відновлення порушених функцій і компенсація (заміщення) функції, пристосування за допомогою різних засобів (біологічних, ортопедичних, допомога персоналу і родичів). Відновлення та компенсація доповнюють один одного і сприяють адаптації хворого до навколишнього середовища [18–21, 23, 25].

Етап психологічного супроводу при реабілітації даної категорії хворих слід формувати з урахуванням таких основних аспектів:

- визначення індивідуально-психологічних особливостей хворого (соматичних, рухових, когнітивних, індивідуально-психологічних якостей) на кожному етапі реабілітації та у разі необхідності їх корекція;
- відображення динаміки змін в системі відносин особистості хворого на кожному з етапів реабілітації, оскільки на кожному з них відбувається пристосування системи відносин особистості: самосприйняття і самодопомога; формування прихильності до лікування і співпраця з персоналом; усвідомлення нової соціальної ролі, нового способу життя тощо;
- систематичне інформування та переконання хворого про необхідність виконання всіх умов реабілітації з метою формування прихильності до лікування;

налаштування хворого на співпрацю з персоналом та прояв активності під час самостійних занять; формування установки на здоровий спосіб життя; готовності хворого до виконання психосоціальних умов реабілітації (після виписки із стаціонару виконання всіх призначень і реабілітаційних рекомендацій фахівців у домашніх умовах як фактор безперервності виконання реабілітаційних режимів нервово-психічного та фізичного навантаження, спрямованого на закріплення результатів лікування);

- створення умов для впровадження багаторівневої психологічної регуляції, яка включає біологічний (психофізіологічний), внутрішньо- та міжособистісний рівень;
- забезпечення безперервності психологічних впливів на різних етапах психосоціальної реабілітації (на стаціонарному та амбулаторному). Регулярне спостереження за станом пацієнта в динаміці і психологічний супровід його забезпечують найкращі умови для відновлення фізичних і психічних функцій, реінтеграції хворого в сім'ю і суспільство. Після виписки із стаціонару можна використовувати дистанційні форми зв'язку – інтернет, телефон, скайп тощо;
- постійне консультування та орієнтація родичів хворого на створення гуманістичного, емпатичного середовища в домашніх умовах.

Індивідуальний підхід на етапі надання психологічної допомоги повинен включати такі форми, як медична та навчальна моделі психотерапії. Медична модель передбачає консультування і психотерапію, нерідко і психофармакотерапію. Навчальна модель психотерапії орієнтована на досягнення пацієнтом пристосування до обмежень і повинна бути сконцентрована на активізації його участі в реабілітаційному процесі. Медична модель доречна в гострій фазі переживання нейрохірургічної травми, а навчальна – під час відновного процесу [2, 4, 12, 17, 21, 27]. Слід враховувати, що важливим резервом, який допомагає пацієнтові вирішити проблеми як на ранніх етапах після нейрохірургічного захворювання, так і у віддаленому його періоді є надія на одужання, успішність лікування, задоволення якістю життя. Надія є сильним мотивом і допомагає подолати наслідки захворювання [27]. При цьому важливо донести до пацієнта усвідомлення будь-яких позитивних «зрушень» в здоров'ї від початку захворювання дотепер.

Отже, одним з ключових елементів у моделі мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання повинна бути психологічна реабілітація, яку слід розглядати як систему багатокомпонентних психологічних впливів, спрямованих, з одного боку, на хворого з метою досягнення психологічної адаптації пацієнта після нейрохірургічного втручання; з іншого – на мікросоціум хворого з метою створення позитивного психотерапевтичного середовища в його оточенні.

В широкому розумінні модель мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання повинна включати: систему державних, економічних, медичних, професійних, педагогічних і психологічних заходів, спрямованих на пристосування хворого до життя і праці та на запобігання утворенню дефекту. Основною метою такої допомоги слід вважати відновлення становища людини в його власних очах і положення в суспільстві. До основних принципів такого роду мультидисциплінарної допомоги належить: принцип єдності біологічних і психосоціальних впливів; принцип поступовості – перехід від більш простих методів до більш складних; принцип партнерства лікаря та хворого; принцип усунення різнобічності зусиль і впливів у реабілітаційній програмі (медичні, психологічні, сімейні, професійні, сфера дозвілля).

Таким чином, модель мультидисциплінарної допомоги як системи не тільки фармакологічних, медичних, а й психологічних впливів на хворого на різних етапах реабілітації повинна бути спрямована на формування внутрішніх установок особистості щодо реабілітації: прихильності до лікування, співпраці з

персоналом, активності в лікуванні, установок на здоровий спосіб життя; метою є досягнення психологічної адаптації пацієнта після нейрохірургічного втручання до умов життя.

Слід також враховувати і намагання та очікування мікросоціуму хворого з наслідками нейрохірургічного втручання чи травми. Однією з актуальних проблем є встановлення міжособистісних відносин у сім'ї та в найближчому оточенні, а також вирішення проблем, пов'язаних з втратою і зміною соціальних ролей та дефіцитом соціальної підтримки. Під час спілкування з іншими людьми відбувається інтеріоризація соціальних норм і відносин, у хворого змінюється самооцінка, формується ставлення до хвороби, до оточуючих тощо. Тому в процесі реабілітації хворого при спілкуванні з родичами слід більше уваги приділяти інформуванню та сімейному консультуванню. На нашу думку, доцільно повідомляти рідним інформацію про особливості когнітивних порушень хворого, про емоційний стан, реакції особистості на захворювання; надавати розширену інформацію про необхідну допомогу хворому з боку близьких щодо відновлення порушених рухових і когнітивних функцій залежно від вираженості клінічних порушень хворого; давати консультації та залучати психологів до поліпшення взаємодії і співпраці хворого із сім'єю і найближчим оточенням. Отже, поряд з психологічною допомогою хворому на етапі психологічної реабілітації слід приділяти достатню увагу формуванню гуманістично-орієнтованого реабілітаційного середовища, тобто розробляти та впроваджувати тренінгові програми, програми психологічної підтримки не тільки хворих, але і їх найближчого оточення (родичі, медперсонал та спільнота хворих), і це й стане базою для формування комплексної терапії, що включатиме й терапію середовищем.

Аналіз результатів досліджень вказує на те, що у разі відсутності психологічного супроводу при реабілітації хворих з наслідками нейрохірургічного захворювання чи травми має місце поширення процесу хронізації психосоматичних захворювань – у 334,36 на 100 000 населення відбуваються повторні рецидиви психосоматичної хвороби [2]. При існуючих схемах лікування повторні епізоди виникають протягом першого року в 57–67 % випадків, а протягом п'яти років – в 69–95,5 %. Кожен наступний епізод, крім значних витрат у разі стаціонарного лікування, призводить до прогресу хвороби, істотного погіршення психосоматичних функцій пацієнта і, як результат, – до ранньої інвалідації.

Використання мультидисциплінарного підходу дозволяє сформулювати стратегію медико-психологічної реабілітації хворих з позиції біопсихосоціальної моделі надання медичної допомоги.

**Висновки.** Отже, модель мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками нейрохірургічного захворювання слід розробляти з урахуванням індивідуально-психологічних особливостей хворих на принципах біопсихосоціального підходу. Систему заходів мультидисциплінарної допомоги з формування терапевтичного середовища слід створювати на взаємодії, взаємопідтримці та обізнаності всіх членів терапевтичної групи: родичів і найближчого оточення хворого, всіх членів мультидисциплінарної бригади, робота якої спрямована на реабілітацію й адаптацію пацієнта. Така орієнтація всіх членів терапевтичного середовища хворого сприятиме підвищенню власної відповідальності пацієнта за результат лікування.

#### Список література

1. *Алешина Е. Н.* Клинико-психологические особенности пациентов зрелого возраста с умеренными когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии.
1. *Aleshina E. H.* Kliniko-psihologicheskie osobennosti pacientov zrelogo vozrasta s umerennymi kognitivnymi rasstrojstvami pri discirkulyatornoj encefalopatii: Avto-

- патии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 22 с.
2. *Амон Г.* Психосоматическая терапия. – СПб: Речь, 2000. – 216 с.
  3. *Барановский А. Ю.* Гирудотерапия: Руководство для врачей. – М.: Вест, 2008. – 304 с.
  4. *Беребин М. А.* Концепция отношений В. Н. Мясищева и теория психической адаптации личности // Вест. ЮУрГУ. – 2008. – № 33. – С. 18–26.
  5. *Визель Т. Г.* Основы нейропсихологии. – М.: АСТ Астрель, 2005. – 356 с.
  6. *Виленский Б. С.* Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. – СПб: Фолиант, 2004. – 512 с.
  7. *Гафарова М. Э., Наумова Г. М., Кошелёв В. Б.* и др. Агрегация и дезагрегация эритроцитов при тромбоэмболической модели инсульта у крыс // Нейронаука для медицины и психологии. Сб. X междунар. междисциплинар. конгр. – Судак, 2014. – С. 63–69.
  8. *Гусев Е. И., Чуканова А. С.* Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // Журн. неврологии и психиатрии им С. С. Корсакова. – 2015. – № 3. – С. 4–9.
  9. *Ермакова Н. Г.* Психологическая коррекция самооношения у больных с когнитивными нарушениями после инсульта // Известия РГПУ им. А. И. Герцена. – 2014. – № 167. – С. 90–104.
  10. *Еремеев Ю. А., Джангильдин Ю. Т., Кочетков А. В., Куликов М. П.* Клинико-психологические особенности больных с травматической болезнью спинного мозга // Труды X Междунар. конф. «АСВОМЕД-2008» «Современные технологии восстановительной медицины». – М., 2008. – С. 68–69.
  11. *Кадыков А. С., Шахпаранова Н. В.* Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии // Нервные болезни. – 2014. – № 1. – С. 22–25.
  12. *Корсакова Н. К.* Клиническая нейропсихология. – М.: Академия, 2003. – 246 с.
  13. *Курбанов Р. С.* Качество жизни пациентов с травматической болезнью спинного мозга. – М.: МГППУ, 2011. – С. 423–426.
  14. *Лукутина А. И.* Психические нарушения у пациентов с травмой опорнодвигательного аппарата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 23 с.
  15. *Лурия А. Р.* Основы нейропсихологии. – М.: Академия, 2002. – 448 с.
  16. *Методы нейропсихологической диагностики:* Хрестоматия. – М., 2009. – 322 с.
- ref. dis. ... kand. med. nauk. – М., 2011. – 22 s.
  2. *Amon G.* Psihosomaticeskaya terapiya. – SPb: Rech', 2000. – 216 s.
  3. *Baranovskij A. Yu.* Girudoterapiya: Rukovodstvo dlya vrachej. – М.: Ves', 2008. – 304 s.
  4. *Berebin M. A.* Konceptiya otnoshenij V. N. Myasishcheva i teoriya psihicheskoj adaptacii lichnosti // Vest. YUUrGU. – 2008. – № 33. – S. 18–26.
  5. *Vizel' T. G.* Osnovy nejropsihologii. – М.: AST Astrel', 2005. – 356 s.
  6. *Vilenskij B. S.* Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii: Rukovodstvo dlya vrachej. – SPb: Foliant, 2004. – 512 s.
  7. *Gafarova M. E., Naumova G. M., Koshelev V. B.* i dr. Agregaciya i dezagregaciya eritrocitov pri tromboembolicheskoj modeli insul'ta u kryс // Nejrонаuka dlya mediciny i psihologii. Sb. H mezhdunar. mezhdisciplinar. kongr. – Sudak, 2014. – S. 63–69.
  8. *Gusev E. I., Chukanova A. S.* Sovremennye patogeneticheskie aspekty formirovaniya hronicheskoj ishemii mozga // ZHurn. nevrologii i psixiatrii im S. S. Korsakova. – 2015. – № 3. – S. 4–9.
  9. *Ermakova N. G.* Psihologicheskaya korrekciya samootnosheniya u bol'nyh s kognitivnymi narusheniyami posle insul'ta // Izvestiya RGPU im. A. I. Gercena. – 2014. – № 167. – S. 90–104.
  10. *Eremeev Yu. A., Dzhangil'din Yu. T., Kochetkov A. V., Kulikov M. P.* Kliniko-psihologicheskie osobennosti bol'nyh s travmaticheskoj boleznyu spinnogo mozga // Trudy H Mezhdunar. konf. «ASVOMED-2008» «Sovremennye tekhnologii vosstanovitel'noj mediciny». – М., 2008. – S. 68–69.
  11. *Kadykov A. S., Shahparanova N. V.* Rannyaya rehabilitaciya bol'nyh, perenessih insul't. Rol' medikamentoznoj terapii // Nervnye bolezni. – 2014. – № 1. – S. 22–25.
  12. *Korsakova N. K.* Klinicheskaya nejropsihologiya. – М.: Akademiya, 2003. – 246 s.
  13. *Kurbanov R. S.* Kachestvo zhizni pacientov s travmaticheskoj boleznyu spinnogo mozga. – М.: MGPPU, 2011. – S. 423–426.
  14. *Lukutina A. I.* Psihicheskie narusheniya u pacientov s travmoj opornodvigatel'nogo apparata: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – М., 2008. – 23 s.
  15. *Luriya A. R.* Osnovy nejropsihologii. – М.: Akademiya, 2002. – 448 s.
  16. *Metody nejropsihologicheskoy diagnostiki:* Hrestomatiya. – М., 2009. – 322 s.

17. Морозов И. Н., Млявых С. Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор) // Мед. альм. – 2011. – № 4. – С. 157–159.
18. Мошков В. Н. Лечебная физическая культура в клинике нервных болезней. – М.: Медицина, 2003. – 224 с.
19. Напреско О. К. Депресія та тривога. Профілактика в первинних структурах охорони здоров'я // За ред. проф. І. П. Смирної. – К.: Здоров'я, 1999. – 165 с.
20. Олейник С. А. Механизмы психической адаптации и дезадаптации у больных с болевыми и безболевыми формами ишемической болезни сердца – участников профилактической программы: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Томск, 1992. – 24 с.
21. Полищук Н. Е. Современные принципы диагностики и лечения больных с позвоночно-спинномозговой травмой: Метод. рекомендации. – М., 2006. – 36 с.
22. Савенкова І. І. Локалізація ступеня суб'єктивної виразності болю в онтогенетичній розгортці хворих на хронічні гастроентерологічні розлади // Пробл. загальної та педагогічної психології. – К., 2009. – Т. 11. – С. 482–490.
23. Суслина З. А., Пирадов М. А., Домашенко М. А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 5–14.
24. Симонова І. А. Епидемиологія позвоночно-спинномозгової травми та організація медичинської допомоги постраждали: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 24 с.
25. Цветкова Л. С. Восстановление высших психических функций. – М.: Академический проект, 2004. – 148 с.
26. Шабетник О. И. Особенности нарушений высших психических функций и их восстановление у лиц с правополушарными очаговыми поражениями мозга: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – М., 2011. – 22 с.
27. Шехорина А. В. Качество жизни пациентов с травматической болезнью спинного мозга. – М.: МГППУ, 2011. – С. 511–516.
28. Шкловский В. Востановление речевой функции у больных с разными формами афазии // М.: «Ассоциация дефектологов», 2000. – 96 с.
29. Barton J. Stroke and Rehabilitation: Psychological Perspectives. – Oxford Handbook of Rehabilitation Psychology, 2012. – P. 235–248.
30. Elliot T. R., Rath J. F. Rehabilitation Psychology. – Oxford Handbook of Counseling Psychology, 2012. – P. 679–702.
17. Morozov I. N., Mlyavh S. G. Epidemiologiya pozvonochno-spinnomozgovoy travmy (obzor) // Med. al'm. – 2011. – № 4. – S. 157–159.
18. Moshkov V. N. Lechebnaya fizicheskaya kul'tura v klinike nervnyh boleznej. – M.: Medicina, 2003. – 224 s.
19. Naprecnko O. K. Depresiya ta trivoga. Profilaktika v pervinnih strukturah ohoroni zdorov'ya // Za red. prof. I. P. Smirnoyi. – K.: Zdorov'ya, 1999. – 165 s.
20. Olejnik S. A. Mekhanizmy psihicheskoy adaptacii i dezadaptacii u bol'nyh s boleвыми i bezbolevymi formami ishemicheskoy bolezni serdca – uchastnikov profilakticheskoy programmy: Avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. – Tomsk, 1992. – 24 s.
21. Polishchuk N. E. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya bol'nyh s pozvonochno-spinnomozgovoy travmoy: Metod. rekomendacii. – M., 2006. – 36 s.
22. Savenkova I. I. Lokalizaciya stupenya sub'ektivnoi viraznosti bolyu v ontogenetichnij rozgortci hvorih na hronichni gastroenterologichni rozladi // Probl. zagal'noi ta pedagogichnoi psihologii. – K., 2009. – T. 11. – S. 482–490.
23. Suslina Z. A., Piradov M. A., Domashenko M. A. Insul't: ocenka problemy (15 let spustya) // ZHurn. nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova. – 2014. – T. 114, № 11. – S. 5–14.
24. Simonova I. A. Epidemiologiya pozvonochno-spinnomozgovoy travmy i organizaciya medicinskoj pomoshchi postrazhdali: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – SPb, 2000. – 24 s.
25. Cvetkova L. S. Vosstanovlenie vysshih psihicheskikh funkcij. – M.: Akademicheskij projekt, 2004. – 148 s.
26. Shabetnik O. I. Osobennosti narushenij vysshih psihicheskikh funkcij i ih vosstanovlenie u lic s pravopolusharnymi ochagovymi porazheniyami mozga: Avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. – M., 2011. – 22 s.
27. Shekhorina A. V. Kachestvo zhizni pacientov s travmaticheskoy bolezn'yu spinnogo mozga. – M.: MGPPU, 2011. – S. 511–516.
28. Shklovskij V. Vostanovlenie rechevoj funkcii u bol'nyh s raznymi formami afazii // M.: «Associaciya defektologov». 2000. – 96 s.

МОДЕЛЬ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ ПОМОЩИ  
ЛИЦАМ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ  
НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

*К. В. Аймедов, Е. А. Григорьев, С. П. Горещак, Ю. А. Асеева (Одесса)*

Статья посвящена проблеме лечения и сопровождения лиц, перенесших неврологическое заболевание. Авторы обращают внимание на необходимость внедрения комплексного медико-фармакологического, психосоциального и медико-психологического сопровождения больных с последствиями неврологических заболеваний. Подчёркнута необходимость создания и разработки модели мультидисциплинарной помощи лицам с последствиями неврологического заболевания. Разработаны основные принципы психосоциального сопровождения и реабилитации лиц с последствиями неврологического заболевания. Указано на необходимость создания мультидисциплинарных бригад медико-психологической и психосоциальной помощи данной категории больных и их ближайшему окружению. Предложен вариант модели мультидисциплинарной помощи, основанной на биопсихосоциальном подходе к лечению с учётом необходимости подготовки и психологического сопровождения ближайшего окружения лиц с последствиями неврологического заболевания.

**Ключевые слова:** неврологическое заболевание; нейрохирургия; медико-психологическое; психосоциальное; медико-фармакологическое сопровождение; биопсихосоциальный подход; реабилитация; сопровождение; психосоциальная реабилитация; мультидисциплинарные бригады.

MODEL OF MULTIDISCIPLINARY ASSISTANCE  
TO PEOPLE WHO SUFFER  
CONSEQUENCES OF NEUROLOGICAL DISEASES

*K. Aymedov<sup>1</sup>, V. Babienko<sup>2</sup>, S. Gorishchek<sup>3</sup>, Yu. Aseyeva<sup>1</sup> (Odesa, Ukraine)*

<sup>1</sup>National Medical University; <sup>2</sup>Head of Department of Hygiene and Medical Ecology, the Odessa National Medical University; <sup>3</sup>Department of surgery 3 with the course of neurosurgery in the Odessa National Medical University, chief physician of the City's Children Polyclinic № 6

The article is devoted to the problem of treatment and support of people who have suffered from a neurological disease. The authors turn attention to the need to implement a comprehensive medical-pharmacological, psychosocial and medical-psychological support for patients with consequences of neurological diseases. The necessity of creating and developing a model of multidisciplinary assistance to those who are experiencing the consequences of neurological disease is emphasized. The basic principles of psychosocial support and rehabilitation of persons with the consequences of a neurological disease have been developed. They point to the need to create interdisciplinary teams of medical-psychological and psychosocial assistance, as this category of people and their closest environment. Authors propose a variant of the model of multidisciplinary care based on the biopsychosocial approach to treatment, taking into account the need for training and psychological support to the closest environment of people who are experiencing the consequences of neurological disease.

**Key words:** neurological disease; neurosurgery; medical-psychological; psychosocial; medical-pharmacological; biopsychosocial approach; rehabilitation; support; psychosocial rehabilitation; multidisciplinary brigades.



Н. Г. ПШУК, А. О. КАМІНСЬКА

## СТАН ПРОФЕСІЙНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ЛІКАРІВ ХІРУРГІЧНОГО ТА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ (клінічна феноменологія, психокорекція)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова &lt;adonidisvernalis@gmail.com&gt;

*В результаті дослідження 255 лікарів хірургічного та терапевтичного профілю встановлено, що обов'язковими проявами професійної дезадаптації у лікарів зазначених соціально-професійних груп є соматовегетативний дисбаланс (76,2 %), порушення сну (78,9 %) та емоційні розлади (91,6 %). Виділено патологічні складові, взаємовплив яких формує клінічну специфіку та особливості перебігу феномена професійної дезадаптації у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю. На основі отриманих даних була науково обґрунтована, розроблена і впроваджена система психокорекції професійної дезадаптації лікарів хірургічного та терапевтичного профілю, оцінена її ефективність.*

**Ключові слова:** професійна дезадаптація; лікарі хірургічного та терапевтичного профілю; психокорекція.

Сучасні несприятливі соціально-економічні та політичні умови в Україні значно загострили проблему адаптації лікаря до професійної діяльності, підвищили вимоги до якості та ефективності медичного обслуговування [1, 3, 6]. Оскільки адаптація є багаторівневим динамічним процесом, то вона пов'язана із змінами роботи різних органів і систем організму, визначає рівень психофізіологічного і психічного здоров'я людини та ступінь загальної ефективності на біологічному, психічному і соціально-психологічному рівнях [2].

Професійна діяльність лікаря характеризується підвищеною стресогенністю у зв'язку з необхідністю роботи в умовах підвищеного інтелектуального та психо-емоційного напруження, дефіциту часу й інформації, високого рівня відповідальності за здоров'я і життя пацієнтів [8, 10]. Психоемоційні навантаження на фоні хронічної перевтоми, що відіграє дезадаптивну роль, спричинюють виникнення преморбідних станів і психосоматичних захворювань [2, 4, 5].

Особливо це стосується лікарів хірургічного та терапевтичного профілю, структура особистості яких у процесі професійної діяльності зазнає постійного психотравмуючого впливу, що обумовлено характером організації праці, психологічним тиском з боку всіх учасників лікувального процесу і спричинює формування станів професійної дезадаптації (ПД) [5].

ПД визначають як стійке порушення активного процесу пристосування індивіда до умов професійної діяльності, викликане неможливістю реалізувати мету діяльності або як будь-яке порушення динамічної рівноваги в системі «індивід – професійне середовище». Виділяють такі показники ПД: втома, виснаження; психосоматичне нездужання; безсоння; негативне ставлення до роботи; скорочення кількості робочих дій; зловживання хімічними агентами – кавою, спиртними напоями, тютюнокурінням; відсутність апетиту або переїдання; негативна професійна «Я-концепція»; агресивні почуття (дратівливість, тривожність, занепокоєння, підвищене збудження); пригнічений настрій та пов'язані з ним емоції: цинізм, песимізм, почуття безпорадності, безнадії, апатія, субдепресія; почуття провини [2, 6]. Порушення адаптації до професійної діяльності як багатовимірний та інтегральний процес істотно позначається на професійній ефективності окремого індивіда й робочого колективу, а також на стані здоров'я та тривалості активного періоду життя фахівця [2, 5, 7].

Т. Н. Taft [10] зазначає, що професійний стрес та дезадаптація серед лікарів привертають велику увагу науковців. Впродовж останнього десятиліття відмічається загальне зниження рівня задоволеності роботою у медичних працівників. Такі дані корелюють з підвищенням рівня професійного стресу та емоційного вигорання, які, в свою чергу, пов'язані із збільшенням кількості звільнень, психологічним і фізичним дистресом та підвищенням рівня стресу взагалі. Крім того, якість допомоги пацієнтам, стосунки в системі лікар – пацієнт і комплаєнс зазнають негативного впливу через професійний стрес та дезадаптацію лікарів, що робить дане питання складною багатовимірною проблемою. Незважаючи на досить велику кількість досліджень ПД, дотепер немає єдиної думки про психологічний сенс та механізми формування цього феномена, в тому числі щодо конкретних соціально-професійних груп медичних працівників.

Проблему розвитку та специфіки проявів ПД у лікарів систематично ще не вивчено. Основну увагу дослідників зосереджено на вивченні синдрому вигорання як одного з найбільш типових і виражених негативних проявів професійної дезадаптації в сфері лікарської діяльності. У зв'язку з цим необхідність поглиблення теоретичних уявлень про психологічні чинники розвитку ПД у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю, а також розробка методичних підходів до психодіагностики, психокорекції та психопрофілактики стану ПД лікарів, які працюють в умовах тривалого й інтенсивного професійного стресу, є особливо актуальним завданням медичної психології.

Протягом трьох років на основі інформованої згоди з дотриманням принципів медичної біоетики та деонтології за спеціально розробленою анкетною і за методикою О. Н. Родіної (2003) обстежено 255 лікарів хірургічного і терапевтичного профілю з метою виявлення ознак ПД.

Першу основну групу (ОГ1) становили 97 лікарів хірургічного профілю з ПД за опитувальником О. Н. Родіної, другу основну групу (ОГ2) – 85 лікарів терапевтичного профілю з ПД; групу контролю (КГ) – 73 лікарі без ознак ПД.

За стажем професійної діяльності за спеціальністю розподіл обстежених був таким: у 6,6 % респондентів був стаж до 5 років, у 16,3 % – 5–10 років, у 27,6 % – 10–15 років, у 38,1 % – 15–20 років та у 11,3 % – стаж понад 20 років.

У зв'язку з тим, що терапевтичний та хірургічний профілі лікувальної діяльності асоційовані з певними гендерними особливостями, розподіл обстежених за статтю був таким: до ОГ1 включено 28 (28,9 %) осіб жіночої та 69 (71,1 %) чоловічої статі, до ОГ2 – відповідно 55 (64,7 %) та 30 (35,3 %) осіб. До КГ увійшло 33 особи жіночої (45,2 %) та 40 (54,8 %) чоловічої статі.

Загальний рівень та окремі компоненти ПД визначали з використанням опитувальника «Оцінка професійної дезадаптації», розробленого О. Н. Родіною і адаптованого для оцінки стану працівників різних професій М. А. Дмитрієвою (2003). Стан психоемоційної сфери визначали за шкалами Гамільтона для оцінки депресії (Hamilton Rating Scale for Depression – HDRS, 1960) та тривоги (Hamilton Rating Scale for Anxiety – HARS, 1959). Для оцінки ефективності розробленої системи психокорекційних заходів використовували шкалу оцінки якості життя (ЯЖ) SF-36 (The Short Form-36 or Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, John E. Ware, Cathy D. Sherbourne, 1992).

Для статистичної обробки даних використовували процедури первинної та вторинної (кореляційної та варіаційної) статистики. Метод полягав у проведенні порівняльного дослідження за t-критерієм за традиційною методикою для параметричної і критерієм Вілкоксона для непараметричної статистики. Також обробку отриманих даних здійснювали за критерієм Стьюдента для визначення достовірності різниці між групами. Математичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері за прикладним пакетом програм «Statistica for Windows. Release 6.0».

За результатами дослідження за опитувальником О. Н. Родіної, поширення ПД серед лікарів хірургічного та терапевтичного профілю становило 74,72 % (70,58 % – в ОГ1 і 78,85 % – в ОГ2).

Як свідчать отримані дані, облігатними компонентами ПД є погіршення самопочуття з порушенням емоційного резонансу, зниження загальної активності, відчуття втоми (у 88,6 % обстежених ОГ1 та у 94,6 % осіб ОГ2), зниження мотивації до діяльності, соматовегетативний дисбаланс, диссомнічні порушення. Так, у 87,6 % лікарів ОГ1 та у 64,7 % ОГ2 діагностовано соматовегетативний дисбаланс, який проявлявся у коливаннях артеріального тиску, появи напруження або неприємних відчуттів в очах; головному болю у скронях та чолі; больових відчуттях у ділянках спини і шиї; запамороченні, нудоті, тяжкості в голові; відчутті шуму або дзвону у вухах; відчутті появи «мушок» перед очима; приступах задишки, утрудненому диханні, посиленому серцебитті; спітнінні, появи червоних плям на шиї та щоках.

Невід'ємною складовою психо вегетативних розладів є порушення сну, що проявлялось у труднощах засинання, частих пробудженнях, відчутті недостатнього відпочинку після сну (89,7 % респондентів в ОГ1 та 68,2 % в ОГ2).

Дослідження особливостей соціальної взаємодії показало відсутність прагнення лікарів з ПД спілкуватись з оточуючими, труднощі у встановленні комунікативного контакту з незнайомими людьми, конфліктність у робочому колективі та в сім'ї. Такі особливості превалювали у лікарів терапевтичного профілю з ПД (89,4 % в ОГ2 проти 64,9 % обстежених ОГ1). Зниження мотивації до діяльності превалювало у лікарів терапевтичного профілю (96,4 % в ОГ2 проти 76,2 % лікарів хірургічного профілю).

Дослідження ступеня вираженості ПД у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю залежно від стажу професійної діяльності показало, що із збільшенням стажу ПД стає більш вираженим. Так, у лікарів ОГ1 і ОГ2 із стажем професійної діяльності до 10 років достовірно частіше ( $P < 0,005$ ) визначається низький рівень ПД (94,5 % в ОГ1 та 93,1 % в ОГ2). Помірний та виражений рівні ПД діагностовано у лікарів ОГ1 та ОГ2 із стажем професійної діяльності 10–15 років (17,5 % в ОГ1; 28,7 % в ОГ2), 15–20 років (29,7 % в ОГ1; 27 % в ОГ2) та понад 20 років (30,9 % в ОГ1; 21,9 % в ОГ2).

При вивченні стану психоемоційної сфери з використанням HDRS виявлено, що із загальної кількості лікарів з ПД прояви депресивного реагування відмічено у 41,2 %. Ознаки вираженої патологічної тривоги за шкалою HARS властиві 31,1 % респондентів ОГ1, 48,9 % респондентів ОГ2 та 7,9 % КГ, проте у респондентів КГ рівень вираженості тривоги не досягав тривожного.

Дослідження проявів формування залежності від психоактивних речовин у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю показало, що в ОГ1 порівняно з ОГ2 превалює тютюнокуріння (ОГ1 – 32,3 % обстежених, ОГ2 – 23,9 %;  $P < 0,001$ ) та епізодичне вживання спиртних напоїв (ОГ1 – 25,2 % респондентів, ОГ2 – 19,2 %;  $P < 0,001$ ). Разом з тим в ОГ2 відмічається тенденція до надмірного споживання кави та міцного чаю (ОГ2 – 32,7 % проти ОГ1 – 28,4 %;  $P < 0,001$ ). Однак у жодному випадку ознак сформованої залежності від психоактивних речовин не виявлено.

Серед компонентів суб'єктивної самооцінки психоемоційного стану в ОГ1 превалюють емоційне напруження, дратівливість (87,8 %), у тоді як в ОГ2 – втоми й емоційне виснаження (88,6 %). Незадоволеність стосунками у трудовому колективі превалює у респондентів ОГ2 (66,3 % проти 58,7 % в ОГ1;  $P < 0,001$ ), що доповнює інформацію про професійну дезадаптацію як про стан, що супроводжується порушеннями міжособистісної взаємодії в професійному середовищі. Зокрема, страх або тривогу під час перебування у трудовому колективі переживають 25,3 % обстежених ОГ1 та 27,4 % осіб ОГ2 ( $P < 0,05$ ). Разом з тим від-

чуття страху і тривоги під час виконання професійних обов'язків частіше виявлено у лікарів ОГ2 (13,4 % ОГ1 проти 19,3 % ОГ2;  $P < 0,001$ ). Такі суб'єктивні скарги, як відчуття страху або тривоги під час виконання професійних обов'язків та в робочому колективі, почуття невдоволення собою, втома і виснаження можна класифікувати як порушення психологічної адаптації і вважати станами суб'єктивного дистресу, які виникли в процесі пристосування до професійної діяльності та супроводжуються змінами соціального функціонування.

Проте 94,5 % обстежених ніколи не звертались по кваліфіковану психологічну допомогу, хоча 20,3 % мали таку потребу. Привертає увагу те, що 67,3 % респондентів ОГ1 та ОГ2 пов'язують погіршення стану свого здоров'я з професійною діяльністю.

Результати вивчення оцінки ЯЖ за шкалою SF-36, що включає фізичні та психічні компоненти функціонування, вказують на знижений загальний показник ЯЖ у респондентів ОГ1 та ОГ2, зокрема виявлено зниження фізичного компонента ЯЖ в ОГ1 (65,8 бала  $\pm$  4,3 бала в ОГ1 та 71,6 бала  $\pm$  5,1 бала в ОГ2) та психічного компонента ЯЖ в ОГ2 (51,2 бала  $\pm$  3,7 бала в ОГ1 проти 44,2 бала  $\pm$  3,3 бала в ОГ2), що відображає превалювання певних симптоматологічних компонентів ПД в групах обстежених лікарів. Отримані результати узгоджуються з даними аналізу компонентів ПД і враховані нами при розробці комплексної системи психокорекційних заходів, спрямованої на усунення стану ПД у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю.

За структурою система психокорекційних заходів як для лікарів хірургічного, так і терапевтичного профілю включала три основні етапи: а) психодіагностичний; б) комплексну психокорекцію; в) моніторинг психологічних змін.

Мішенями системи психокорекційних заходів були: патологічний психоемоційний стан (психоемоційне перевантаження), дезадаптивні поведінкові паттерни, індивідуально-психологічні фактори формування ПД, для лікарів хірургічного профілю додатково соматовегетативний дисбаланс, для лікарів терапевтичного профілю – порушення соціальної взаємодії.

До участі у психокорекційних заходах залучено 83 лікарі хірургічного та терапевтичного профілю з ПД (дві психокорекційні підгрупи, ПкП1 – лікарі хірургічного профілю та ПкП2 – лікарі терапевтичного профілю). До контрольних підгруп включено 80 лікарів хірургічного та терапевтичного профілю з ПД (КПг1 та КПг2 відповідно), які не брали участі у заходах психокорекції.

Період визначення ефективності розробленої системи психокорекційних втручань становив 6 міс від початку. Критеріями ефективності були позитивна динаміка загального рівня та деяких проявів ПД і динаміка ЯЖ.

Ефективність запропонованої психокорекційної системи оцінювали під час психодіагностичного обстеження. Було виявлено достовірне зниження рівня вираженості симптомів ПД, зокрема зменшення вираженості соматовегетативного дисбалансу та диссомнічних проявів, порушень міжособистісної комунікації, покращання психоемоційного стану, підвищення мотивації до професійної діяльності у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю, які брали участь у психокорекційних заходах ( $P < 0,001$ ). У лікарів хірургічного та терапевтичного профілю контрольних підгруп позитивної динаміки за зазначеними показниками не виявлено. Дослідження ефективності розробленої системи психокорекції ПД у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю показало, що редукція ознак ПД відбулась у 68,1 % респондентів, які брали участь у психокорекційних заходах (65,9 % – ОГ1 та 70,3 % – ОГ2) і у 17,2 % обстежених групи контролю.

Дослідження ЯЖ у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю, які брали участь у психокорекційних заходах, дало змогу визначити її підвищення за показниками фізичного і психологічного функціонування порівняно з контрольними підгрупами ( $P < 0,01$ ).

**Висновки.** Аналіз психологічних змін, що відбулися внаслідок реалізації розробленої системи психокорекційних заходів, спрямованих на усуненні ПД, дозволяє дійти висновку про значні зміни деяких індивідуально-психологічних характеристик лікарів: достовірно знизилися показники ПД, емоційного дискомфорту, ескапізму, інтолерантних комунікативних установок. Ці зміни стосуються всіх основних індивідуально-психологічних особливостей, що корелюють з ПД і свідчать про ефективність розробленої психокорекційної системи.

Таким чином, розроблена система психокорекції показала її ефективність щодо редукції симптомів ПД та підвищення компенсаторних ресурсів особистості лікарів хірургічного та терапевтичного профілю.

#### Список літератури

1. Аймедов К. В. Специфические особенности синдрома профессионального выгорания медицинских работников // Таврич. журн. психиатрии. – 2012. – Т. 16, Вып. 61, № 4. – С. 107–110.
1. Ajmedov K. V. Specificcheskie osobennosti sindroma professional'nogo vygoraniya medicinskih rabotnikov // Tavrich. zhurn. psichiatrii. – 2012. – Т. 16, Vyp. 61, № 4. – С. 107–110.
2. Вітенко І. С., Кожина Г. М., Маркова М. В., Гайчук Л. М. Особливості та проблеми формування психологічної адаптації сімейного лікаря до професійної діяльності // Мед. психологія. – 2011. – Т. 6, Вип. 24, № 4. – С. 82–86.
2. Vitenko I. S., Kozhina G. M., Markova M. V., Gajchuk L. M. Osoblivosti ta problemi formuvannya psihologichnoї adaptacії simejnogo likarya do profesijnої diyal'nosti // Med. psihologiya. – 2011. – Т. 6, Vip. 24, № 4. – С. 82–86.
3. В'юн В. В., Коростій В. І., Вітенко І. С. Медико-психологічна підтримка вряча в період адаптації к професійнональной деятельности // Там само. – 2013. – № 4. – С. 11–13.
3. V'yun V. V., Korostij V. I., Vitenko I. S. Mediko-psihologicheskaya podderzhka vracha v period adaptacії k professional'noj deyatel'nosti // Tam samo. – 2013. – № 4. – S. 11–13.
4. Кожина Г. М., Коростій В. І., В'юн В. В. та ін. Механізми формування і психотерапевтична корекція розладів адаптації лікарів у процесі їхньої професійної діяльності // Там само. – 2014. – № 2. – С. 82–86.
4. Kozhina G. M., Korostij V. I., V'yun V. V. ta in. Mekhanizmi formuvannya i psihoterapevtichna korekciya rozladiv adaptacії likariv u procesi ihn'ої profesijnої diyal'nosti // Tam samo. – 2014. – № 2. – S. 82–86.
5. Ловчев А. Ю., Ванчакова Н. П., Корячкин В. А. Психологические и психофизиологические характеристики профессиональной дезадаптации, их динамика у анестезиологов – реаниматологов и хирургов // Вест. Санкт-Петербург. ун-та. – 2009. – Сер. 11, Вып. 3. – С. 184–189.
5. Lovchev A. Yu., Vanchakova N. P., Koryachkin V. A. Psihologicheskie i psihofiziologicheskie harakteristiki professional'noj dezadaptacії, ih dinamika u anesteziologov – reanimatologov i hirurgov // Vest. Sankt-Peterburg. un-ta. – 2009. – Ser. 11, Vyp. 3. – S. 184–189.
6. Продан М. І. Психопрофілактика і психокорекція професійної дезадаптації у середнього медичного персоналу, які працюють з хворими на туберкульоз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2012. – 22 с.
6. Prodan M. I. Psihoprofilaktika i psihokorekciya profesijnої dezadaptacії u seredn'ogo medichnogo personalu, yaki pracuyut' z hvorimi na tuberkul'oz: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Harkiv, 2012. – 22 s.
7. Чабан О. С., Хаустова О. О. Дезадаптація людини в умовах суспільної кризи: нові синдроми та напрямки їх подолання // Журн. психіатрії і мед. психології. – 2009. – Вып. 23, № 3. – С. 13–21.
7. Chaban O. S., Haustova O. O. Dezadaptaciya lyudini v umovah suspil'noї krizi: novi sindromi ta napryamki ih podolannya // Zhurn. psichiatrii i med. psihologii. – 2009. – Vip. 23, № 3. – S. 13–21.
8. Bittner J. G., Bittner, Khan Z., Babu M. et al. Stress, burnout, and maladaptive coping: Strategies for surgeon well – being // Bulletin of the Am. college of surgeons. – 2011. – Vol. 96, N 8. – P. 17–22.
9. Dewa C. S., Loong D., Bonato S. et al. How does burnout affect physician productivity? A systematic literature review // BMC Health Services Research. – 2014. – Vol. 14. – P. 1–10.
10. Taft T. H., Keefer L., Keswani R. N. Friends, alcohol, and a higher power: An analysis of adaptive and maladaptive coping strategies among gastroenterologists // J. of Clin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 45, N 8 – P. e76–e81.

СОСТОЯНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ВРАЧЕЙ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ  
(клиническая феноменология, психокоррекция)

*Н. Г. Пуук, А. А. Каминская (Винница)*

В результате исследования 255 врачей хирургического и терапевтического профиля установлено, что облигатными проявлениями профессиональной дезадаптации у врачей указанных социально-профессиональных групп являются соматовегетативный дисбаланс (76,2 %), нарушение сна (78,9 %) и эмоциональные расстройства (91,6 %). Выделены патологические составляющие, взаимовлияние которых формирует клиническую специфику и особенности течения феномена профессиональной дезадаптации у врачей хирургического и терапевтического профиля. На основе полученных данных была научно обоснована, разработана и внедрена система психокоррекции профессиональной дезадаптации врачей хирургического и терапевтического профиля, оценена её эффективность.

**Ключевые слова:** профессиональная дезадаптация; врачи хирургического и терапевтического профиля; психокоррекция.

STATES OF PROFESSIONAL DISADAPTATION IN SURGEONS AND PHYSICIANS  
(clinical phenomenology, psychocorrection)

*N. Pshuk, A. Kaminska (Vinnytsya, Ukraine)*

National Pirogov Memorial Medical University

As a result of study of 255 surgeons and physicians, it was revealed that somatic-vegetative imbalance (76.2 %), sleep disorders (78.9 %) and emotional disorders (91.6 %) are essential signs of professional disadaptation in doctors of these social-occupational groups. We distinguished pathological components of disadaptation, interaction of which forms clinical specificity and features of the phenomenon of professional disadaptation in surgeons and physicians. On the basis of the obtained data, psychological correction system of professional disadaptation for the doctors of surgical and therapeutic profile was scientifically substantiated, developed and implemented, and its effectiveness was evaluated.

**Key words:** professional disadaptation; surgeons and physicians; psychocorrection.

УДК 618.11/.12-002-085.276+615.276

DOI 10.31640/JVD.5-6.2018(22)

Надійшла 16.05.2015

*А. В. ЗАБОЛОТНА, А. Я. СЕНЧУК*

КЛІНІЧНА І ЛАБОРАТОРНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНИХ  
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ГОСТРОГО САЛЬПІНГООФОРИТУ

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – проф. А. Я. Сенчук)  
ПВНЗ «Київський медичний університет» <zabolotnay@meta.ua>

*Вивчали клінічну та лабораторну ефективність комплексних протизапальних і антитромботичних препаратів для лікування 100 хворих з гострим сальпінгоофоритом. Найближчі і віддалені результати лікування (через 14 днів і через 6–9 міс після початку терапії) вказували на високу ефективність запропонованого комплексу протизапальної терапії з включенням комплексного антибактеріального препарату (антибактеріальна і антипротозойна спрямованість) у комплексі з місцевою протизапальною, антитромботичною, протеолітичною (ректальні супозиторії із стрептокіназою і стрептодорназою) терапією гострого сальпінгоофориту. З урахуванням використаних критеріїв ефективності (динаміка болювого синдрому, дані загального і гінекологічного огляду, результати гемограми, бактеріоскопії мазків з цервікального каналу і піхви, УЗД органів малого тазу, ускладнення, тривалість курсу лікування, побічні ефекти терапії) ефективність лікування пацієнток становила 96 %. Висока ефек-*

*тивність терапії не супроводжувалася побічними ефектами і добре переносилася хворими.*

---

**Ключові слова:** гострий сальпінгофорит; ефективність; антибактеріальна; протизапальна терапія; антитромботичні препарати.

---

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) становлять основну частку гінекологічної захворюваності та є причиною безпліддя [1, 2]. У структурі ЗЗОМТ провідне місце посідають захворювання придатків матки, а їх частота становить від 75 до 92,7 %. Неefективне лікування гострого сальпінгіту призводить до його трансформації у хронічний запальний процес, який характеризується затяжним, часто рецидивним перебігом з подальшим розвитком хронічного тазового болю, порушенням менструальної функції, сексуальною дисфункцією, спайковим процесом, ризиком позаматкової вагітності, непрохідністю маткових труб та безпліддям, а також формуванням гнійних утворень за типом піосальпінксу, піовара, тубооваріальних абсцесів тощо [3, 4].

Лікування ЗЗОМТ потребує значних зусиль та матеріальних витрат, а підходи, часто використовувані у клінічній практиці, мають ряд суттєвих недоліків, насамперед низька ефективність, високий відсоток рецидивів і ускладнень. Більшість авторів [5, 7, 8] пов'язують це з превалюванням в етіології хвороби умовно-патогенної флори, мікробних асоціацій, антропозоонозів, а також з формуванням форм збудників, стійких до метронідазолу та кліндаміцину. Це зумовлює необхідність використовувати в комплексній терапії гострого сальпінгофориту високі концентрації антибактеріальних засобів, які вводять ентерально і парентерально, що призводить до їхнього негативного впливу на органи і системи жіночого організму.

Прояви гострого сальпінгофориту (біль, підвищення температури тіла, симптоми інтоксикації тощо) потребують невідкладного призначення стартової (емпіричної) терапії. Несвоєчасна або недостатня терапія значно погіршує прогноз захворювання. Саме тому в цих випадках препаратами вибору є комплексні антибактеріальні засоби з антибактеріальною і антипротозойною спрямованістю. Крім того, сальпінгофорит майже в 100 % випадків виявляють у поєднанні з вагінозом або вагінітом, що обумовлює необхідність призначення також емпіричної терапії, комплексних протизапальних препаратів інтравагінально [3, 7].

Згідно із сучасними поглядами про патогенез запалення придатків матки [6, 9], основною причиною неefективного лікування гострого сальпінгофориту і можливої його трансформації у хронічну стадію є виникнення навколовогнища запалення захисно-приспосувальної реакції у вигляді масивного мікротромбозу в судинах та капілярах басейну судин, які відповідають за кровопостачання в органі, ураженому запальним процесом. Це дозволяє знизити вірогідність поширення інфекції на інші органи. Разом з тим мікротромбоз судин навколовогнища запалення не дає можливості проникати у вогнище власним клітинам (лімфоцити, макрофаги, фагоцити тощо) та антибактеріальним засобам для боротьби з інфекцією. Це призводить до подовження термінів лікування запального процесу, формується нечутливість мікроорганізмів до антибактеріальної і протизапальної терапії, створюються умови для виникнення спайкового процесу в органах малого таза.

Виникає необхідність ліквідації мікротромбозу навколовогнища запалення та полегшення доступу хіміотерапевтичних засобів для створення їхньої достатньої концентрації у вогнищі запалення, що значно знизить ризик виникнення ускладнень (спайкові процеси), підвищить ефективність лікування, що проводиться.

Саме тому вважаємо актуальним пошук оптимальних підходів до терапії ЗЗОМТ і профілактики негативних наслідків запалення. На нашу думку, можливими шляхами вирішення проблеми може бути своєчасне призначення емпіричної

терапії, до складу якої входить застосування per os комплексного препарату з антибактеріальною і антипротозойною дією, а також місцевого (інтравагінального) використання комплексних протизапальних засобів на фоні антитромботичної терапії (ректальне введення антитромботичних препаратів), що покращує надходження антибактеріальних препаратів безпосередньо до запального вогнища. Такий підхід дасть можливість зменшити дози лікарських засобів, знизити частоту розвитку системних побічних реакцій та алергізацію організму і значно підвищити ефективність терапії і прогноз захворювання [3, 4, 6, 7].

**Мета дослідження** – вивчення ефективності та безпечності використання комплексу протизапальної терапії з включенням комплексного антибактеріального препарату (антибактеріальна і антипротозойна спрямованість) у поєднанні з місцевою протизапальною (вагінально) й антитромботичною (ректальні супозиторії Дистрептаза, які містять стрептокіназу і стрептодорназу) терапією гострого сальпінгоофориту.

**Матеріали і методи.** Обстежено 100 пацієнок з гострим сальпінгоофоритом, результати якого порівнювали з даними обстеження 30 здорових жінок. Групи були репрезентативні за віком, паритетом, основними даними акушерського, гінекологічного і соматичного анамнезу.

Критеріями включення хворих в дослідження були: вік від 18 до 45 років і діагноз «гострий сальпінгоофорит» (больовий синдром, температурна реакція, посилення секреторної функції). Усім пацієнткам проведено повне клініко-лабораторне обстеження відповідно до плану клінічного дослідження на початку лікування і на 14–18-ту добу після його закінчення.

Для лікування жінок з гострим сальпінгоофоритом застосовували комплексну протизапальну терапію, основним компонентом якої були антибактеріальний препарат широкого спектра дії з антибактеріальною і антипротозойною спрямованістю (200 мг офлоксацину та 500 мг орнідазолу), який призначали емпірично; у перші два дні по 1 таблетці вранці і по 2 таблетки ввечері, потім по 1 таблетці вранці й ввечері впродовж п'яти діб.

Офлоксацин належить до фторхінолонових антибіотиків, високоефективний щодо більшості аеробних грамотрикативних та грампозитивних мікроорганізмів. Офлоксацин швидко і практично повністю абсорбується з травного каналу (біодоступність 96 %) та створює терапевтичні концентрації в крові через 1–2 год після прийому всередину; період напіввиведення препарату становить 5–8 год.

Фармакологічна дія орнідазолу – антибактеріальна та антипротозойна. Активний стосовно *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* і *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium*) й анаеробних коків. Орнідазол добре всмоктується після прийому per os, максимальна концентрація його у крові досягається через 3 год, а період напіввиведення становить 12–14 год (порівняно з метронідазолом має більш тривалу дію).

Вагінально впродовж 8–16 діб призначали комплексний препарат (вагінальна таблетка, яка містить 500 мг орнідазолу, 100 мг міконазолу нітрату, 100 мг неомицину сульфату, 3 мг преднізолону), показаний для лікування бактеріального вагінозу та вагінітів, спричинених *Candida albicans*, і змішаних інфекцій (трихомонади, анаеробна інфекція, зокрема гарднерели та дріжджоподібні гриби).

Протизапальне лікування проводили на фоні антитромботичної, протеолітичної терапії у вигляді ректальних свічок, зокрема призначали Дистрептазу®. До складу ректальних супозиторіїв входять два компоненти: стрептокіназа (15 000 МЕ) і стрептодорназа (1250 МЕ) в оптимальних дозах для максимального протеолітичного і фібринолітичного ефекту. Режим застосування препарату залежав від ступеня тяжкості запального процесу: при легкому ступені по 1 супозиторію 2 рази на день протягом 1 тиж; при середній тяжкості – по 1 супозиторію 3 рази на день 3 дні, потім по 1 супозиторію 2 рази на день 9 днів.



Дистрептаза виявляє фібринолітичну, протеолітичну дію, знімає набряк та покращує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, значно збільшує концентрацію й ефективність антибактеріальних засобів у вогнищі запалення, з 2-ї доби в 3 рази зменшує больовий синдром, дизуричні прояви, нормалізує репарацію, скорочує термін лікування, підвищує ефективність терапії, зменшує ризик рецидиву, ускладнень (спайки, безпліддя, ПМЦ тощо).

Крім того, з першого дня лікування пацієнтки отримували гепатопротекторні препарати (хофітол тощо). З метою нормалізації мікробіоценозу піхви після курсу протизапальної терапії рекомендували прийом еубіотиків.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за комп'ютерними програмами «Statistica 6.0» і «Excel 5.0». Різницю вважали достовірною при  $P < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Середній вік пацієнток становив  $(32,6 \pm 6,4)$  року і  $(30,7 \pm 5,7)$  року відповідно в основній і контрольній групах.

Аналіз клінічних даних свідчить про те, що при легкому ступені хвороби і середньої тяжкості до лікування був відповідно у 40 (40 %) і 60 (60 %) осіб з гострим сальпінгоофоритом. Основною скаргою всіх пацієнток з гострим сальпінгоофоритом був біль. Він локалізувався первинно внизу живота; з них 68 (68 %) хворих вказували на іррадіацію болю в нижні кінцівки і пах, рідше – в поперек і пряму кишку.

Симптоми інтоксикації були у всіх обстежених і найчастішими з них підвищення температури тіла – у 100 %; тахікардія – у 94 (94 %) хворих. Симптомами інтоксикації ми також вважали загальну слабкість, лихоманка, сухість в ротовій порожнині, диспептичні розлади. Дана симптоматика спостерігалася досить часто і свідчила про гострі ЗЗОМТ.

У більш ніж половини пацієнток обох груп відмічали дизуричні явища, що свідчить про мікробну колонізацію і запальний процес в сечовивідній системі. Симптоми подразнення очеревини малого тазу виявлено у кожній третій пацієнтки.

Скарги на болючу менструацію були у 76 % хворих, що може вказувати на спайковий процес в малому тазі та/або вогнища ендометріозу.

Про гострий аднексит свідчили показники ШОЕ і лейкоцитарної формули в обстежених хворих (табл. 1). Аналіз даних табл. 1 вказує на запальний процес в організмі обстежених, а також зміщення лейкоцитарної формули вліво, певне пригнічення імунної системи і високі показники ШОЕ.

Таблиця 1. Лейкоцитарна формула та показники ШОЕ в обстежених пацієнток ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група		Контрольна група ( $n = 30$ )
	до лікування ( $n = 100$ )	після лікування ( $n = 50$ )	
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ в 1 л	$11,0 \pm 0,2^*$	$6,5 \pm 0,2^A$	$6,2 \pm 0,3$
Паличкоядерні, %	$8,3 \pm 0,3^*$	$5,5 \pm 0,1^A$	$5,4 \pm 0,2$
Сегментоядерні лейкоцити, %	$59,5 \pm 0,1^*$	$57,1 \pm 0,6^A$	$56,9 \pm 0,2$
Лімфоцити, %	$26,4 \pm 0,5^*$	$31,1 \pm 2,2^A$	$30,5 \pm 2,1$
Моноцити, %	$5,3 \pm 0,2^*$	$9,2 \pm 0,4^A$	$9,8 \pm 0,3$
Еозинофіли, %	$1,6 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,4^A$	$3,9 \pm 0,2$
ШОЕ, мм/год	$24,6 \pm 2,4^*$	$10,1 \pm 3,3^A$	$8,9 \pm 0,9$

\*  $P < 0,05$  між контрольною групою та показниками до лікування.

<sup>A</sup>  $P < 0,05$  між показниками до і після лікування.

Результати бактеріоскопії мазків вагінальних виділень показали достатньо високу ефективність запропонованого нами методу лікування. У переважній більшості випадків (96 %) виявлено I і II ступені чистоти піхвової флори: невелику

кількість лейкоцитів (до 10–12 у полі зору), помірну кількість епітелію, кокову мікрофлору і палички Додерлейна у великій кількості.

Результати бактеріологічного дослідження посівів матеріалу, отриманого з цервікального каналу, і діагностика основних урогенітальних інфекцій методом ПЛР хворих з гострим сальпінгофоритом до та через 2 тиж після закінчення антибіотикотерапії наведено в табл. 2.

**Таблиця 2. Збудники запальних захворювань органів малого таза, виділені з цервікального каналу хворих з гострим сальпінгофоритом (абс. од., %)**

Збудник	Основна група	
	до лікування (n = 100)	після лікування (n = 50)
<i>St. aureus</i>	18/18	0
<i>St. epidermidis</i>	8/8	0
<i>Str. β-haemoliticus</i>	6/6	0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	38/38	1/2
<i>E. coli</i>	20/20	3/6
<i>Candida albicans</i>	10/10	2/4
<i>Ureaplasma ur.</i>	10/10	0
<i>Mycoplasma vag.</i>	6/6	0
<i>Trichomonas vag.</i>	20/20	0
Мікробні асоціації	40/40	1/2

Аналіз даних табл. 2 вказує на поліетиологічність сальпінгофориту і пояснює втрату нозологічної специфічності клінічної картини. Як видно з табл. 2, досить великий відсоток запальних захворювань пов'язаний з *Gardnerella vaginalis*, *St. aureus*, *E. coli*, *Trichomonas vag.* У 20 (40 %) хворих запальний процес був спричинений мікробними асоціаціями.

Про покращання доступу антибактеріальних препаратів до вогнища запалення свідчила майже повна елімінація збудників гострого сальпінгофориту через 14 днів після завершення лікування (див. табл. 2).

Аналізуючи клінічні прояви ЗЗОМТ після курсу протизапальної терапії, слід зазначити її високу ефективність, про що свідчить задовільний загальний стан всіх жінок за оцінкою лікаря і пацієнток. При цьому на незначний ниючий біль без іррадіації скаржилися 6 (6 %) жінок.

Про переваги запропонованої комплексної терапії з включенням тромбо- та протеолітика Дистрептази свідчили також нормалізація температури тіла, зникнення дизуричних явищ і залишкових проявів тубооваріальних утворень, покращання якості виділень із статевих шляхів, зникнення свербіжув в ділянці вульви, а у віддаленому періоді – болючої менструації.

Об'єктивними ознаками ефективності терапії гострого сальпінгофориту є показники кровообігу в яєчникових артеріях (табл. 3).

Аналіз наведених у табл. 3 даних вказує, що порівняно з показниками доплерометрії до лікування на 14–18 добу від початку терапії настало покращання показників кровообігу (МСШК, СДВ і СШК). Такі показники кровообігу в яєничковій артерії слід розцінювати як результат ефективної протизапальної терапії з включенням антитромботичного та протеолітичного Дистрептази®.

Тривалість стаціонарного лікування становила  $(6,4 \pm 2,1)$  доби.

Оцінюючи найближчі і віддалені результати лікування (через 14 днів і через 6–9 міс після початку терапії), слід вказати на високу ефективність запропонованого нами комплексу протизапальної терапії з включенням комплексного антибактеріального препарату і ректально тромболітика, протеолітика Дистрептаза. Так, з урахуванням використаних нами критеріїв ефективності (динаміка больо-

вого синдрому, дані загального і гінекологічного огляду, результати гемограми, бактеріоскопії мазків з цервікального каналу і піхви, УЗД органів малого таза, ускладнення, тривалість курсового лікування, побічні ефекти терапії) ефективність лікування пацієнток становила 96 %.

**Таблиця 3. Допплерометричні показники кровообігу в яєчникових артеріях у жінок з гострим сальпінгофоритом до та через 14–18 днів від початку лікування ( $M \pm m$ )**

Показник	Основна група		Контрольна група ( $n = 30$ )
	до лікування ( $n = 100$ )	після лікування ( $n = 50$ )	
МСШК	10,3 ± 1,5	13,4 ± 1,8 <sup>А</sup>	15,6 ± 1,2*
КДШК	4,5 ± 1,2	5,1 ± 1,2	5,3 ± 1,1
СДВ	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,4 <sup>А</sup>	3,6 ± 0,3*
ІР	0,40 ± 0,01	0,5 ± 0,1	0,50 ± 0,01
ПІ	1,00 ± 0,05	1,10 ± 0,06	1,20 ± 0,08
СШК	6,6 ± 1,2	8,8 ± 1,2 <sup>А</sup>	11,7 ± 1,3*

<sup>А</sup>  $P < 0,05$  між показниками до та після лікування.

\*  $P < 0,05$  між показниками до лікування та в контрольній групі.

\*\*  $P < 0,05$  між показниками після лікування та в контрольній групі.

**Висновок.** Отже, емпіричне застосування ентерально ОФОРу (антибактеріальна і антипротозойна спрямованість) у комплексі з місцевою протизапальною (вагінально Неотризол<sup>®</sup>) й антитромботичною, протеолітичною (ректальні супозиторії із стрептокіназою і стрептодорназою Дистрептаза<sup>®</sup>) терапією в комплексному лікуванні гострого сальпінгофориту високоефективне, не супроводжується побічними ефектами і добре переноситься пацієнтками.

#### Список літератури

1. *Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии* / Под ред. В. А. Бенюка. – К.: Издат. дом «Здоровье Украины», 2007. – 512 с.
2. *Гойда Н. Г., Мойсенко Р. В., Жилка Н. Я.* та ін. Довідник з питань репродуктивного здоров'я. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
3. *Краснопольский В. И.* Реабилитация больных с гнойными воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений) // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 77–82.
4. *Радзинский В. Е., Духин А. О., Костин И. Н.* Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 51–54.
5. *Рос Д.* Воспалительные заболевания органов малого таза // Здоровье женщины. – 2007. – Вып. 31, № 3. – С. 101–102.
6. *Сенчук А. Я., Ропяк А. М., Доскоц І. О.* Стан системи гемостазу в хворих із хронічним сальпінгофоритом у стадії загострення до та після протизапальної терапії // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 1. – С. 76–78.
1. *Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch' v ginekologii* / Pod red. V. A. Benyuka. – K.: Izdat. dom «Zdorov'e Ukrainy», 2007. – 512 s.
2. *Gojda N. G., Mojseenko R. V., Zhilka N. Ya.* та ін. Dovidnik z pitan' reproduktivnogo zdorov'ya. – K.: Vid-vo Raevs'kogo, 2004. – 128 s.
3. *Krasnopol'skij V. I.* Reabilitaciya bol'nyh s gnojnyimi vospalitel'nymi zabojevanijami vnutrennih polovyh organov (diagnostika i korrekciya autoimmunnyh narushenij) // Ros. vestn. akushera-ginekologa. – 2005. – № 2. – S. 77–82.
4. *Radzinskij V. E., Duhin A. O., Kostin I. N.* Re-produktivnoe zdorov'e zhenshchin posle hirurgicheskogolecheniya ginekologicheskikh zabojevanij // Akusherstvo i ginekologiya. – 2006. – № 4. – S. 51–54.
5. *Ros D.* Vospalitel'nye zabojevaniya organov malogo taza // Zdorov'e zhenshchiny. – 2007. – Vip. 31, № 3. – S. 101–102.
6. *Senchuk A. Ya., Ropyak A. M., Doskoch I. O.* Stan sistemi gemostazu v hvorih iz hronichnim sal'pingooforitom u stadii zagostrennya do ta pislya protizapal'noї terapiї // Aktual'ni pitannya pediatriї, akusherstva ta ginekologii. – 2009. – № 1. – S. 76–78.

7. Серов В. Н., Хонина А. Н., Дробинская Н. А. и др. Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 36–42.
8. Eckert L. O., Thwin S. S., Hillier S. L. et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P. 305–313.
9. Hellebrekers B. W., Trimbos-Kemper T. C., Trimbos J. B. et al. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 203–212.
7. Serov V. N., Honina A. N., Drobinskaya N. A. i dr. Kliniko-immunologicheskie osobennosti sistemnoj vospalitel'noj reakcii u bol'nyh s akusherstvom i hirurgicheskoj patologiej // Akusherstvo i ginekologiya. – 2006. – № 2. – S. 36–42.

### КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО САЛЬПИНГООФОРИТА

*А. В. Заболотная, А. Я. Сенчук (Киев)*

Изучали клиническую и лабораторную эффективность комплексных противовоспалительных и антитромботических препаратов для лечения 100 больных с острым сальпингоофоритом. Ближайшие и отдалённые результаты лечения (через 14 дней и через 6–9 мес от начала лечения) указывали на высокую эффективность предложенного комплекса противовоспалительной терапии с включением комплексного антибактериального препарата (антибактериальная и антипротозойная направленность) в комплексе с местной противовоспалительной, антитромботической, протеолитической (ректальные суппозитории со стрептокиназой и стрептодорназой) терапией. С учётом используемых критериев эффективности (динамика болевого синдрома, данные общего и гинекологического осмотра, результаты гемограммы, бактериоскопии мазков с цервикального канала и влагалища, УЗИ органов малого таза, осложнения, длительность курса лечения, побочные эффекты лечения) эффективность лечения пациенток составляла 96 %. Высокая эффективность терапии не сопровождалась побочными эффектами и хорошо переносилась больными.

**Ключевые слова:** острый сальпингоофорит; эффективность; антибактериальная; противовоспалительная терапия; антитромботические препараты.

### CLINICAL AND LABORATORY EFFICIENCY OF USING ANTI-INFLAMMATORY AND ANTITHROMBOTIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF ACUTE SALPINGOOPHORITIS

*A. Zabolotna, A. Senchuk (Kyiv, Ukraine)*

*PHEI «Kyiv Medical University»*

We studied clinical and laboratory efficacy of using comprehensive anti-inflammatory and antithrombotic agents for the treatment of 100 patients with acute salpingoophoritis. The criteria for attracting patients to the study were: age 18 to 45 years and diagnosis “acute salpingoophoritis” (pain radiating to the lower extremities and groin, at least in the lower back and rectum, symptoms of intoxication (fever, tachycardia), increased secretory function). The nearest and remote results of treatment (in 14 days and after 6–9 months after initiation of therapy) pointed to the high efficiency of the proposed complex anti-inflammatory therapy involving complex antibacterial drug (antibacterial and antiprotozoal orientation) in combination with a local anti-inflammatory, anti-thrombotic, proteolytic (rectal suppositories with streptokinase and streptodornase) therapy of acute salpingoophoritis. Taking the used effectiveness criteria (data of pain, data of general and gynecological examination, hemogram data, smear microscopy of the cervix and vagina, pelvic ultrasound, complications, duration of treatment, side effects of therapy) treatment efficiency of patients was 96 %. High efficiency of treatment is not accompanied by side effects and is well tolerated by patients.

**Key words:** acute salpingoophoritis; efficiency; antibacterial; anti-inflammatory therapy; antithrombotic drugs.

Ю. А. БЕССМЕРТНЫЙ, В. И. ШЕВЧУК, Г. В. БЕССМЕРТНАЯ,  
С. В. ШЕВЧУК (Винница)

## КРОВООБРАЩЕНИЕ В КУЛЬТЕ КОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ АМПУТАЦИОННОЙ ПЛАСТИКИ

НИИ реабилитации лиц с инвалидностью Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова <bezsmertnyiyurii@gmail.com>

*Определяли наиболее эффективные способы ампутационной пластики, обеспечивающие адекватное кровообращение в культе кости. Проведены три серии опытов на 75 собаках с закрытием опиала миодезом, сочетанием миодеза с костной пластикой тонкой кортикальной пластинкой, взятой из подлежащей удалению части конечности (основные группы), фасцио- и миопластика со шиванием мышц антагонистов под опиалом (контрольная группа). Сроки наблюдения – 1, 3 и 8 мес. Показано преимущество плотного закрытия костномозговой полости при помощи миодеза и его сочетания с костной пластикой тонкой кортикальной пластинкой. Восстановление нарушенного при ампутации внутрикостного давления (ВКД) в течение 1 мес происходит только при миодезе с плотным закрытием мышцами и костной пластикой тонкой кортикальной пластинкой, плотно уложенной у края вскрытой костномозговой полости. При фасцио- и миопластике в ближайшие сроки (1–3 мес) ВКД низкое, а в отдалённые (8 мес) высокое вследствие выраженного венозного застоя. Восстановление нарушенной замкнутости костномозговой полости достигается уже во время операции, что обеспечивает полное сдавление просвета питающей артерии вместе с венозным синусом и быстрое формирование костной замыкательной пластинки с восстановлением нормальной внутрикостной циркуляции. При фасцио- и миопластической ампутации неполное закрытие костномозгового канала тканями является препятствием для мощного кровотока по внутрикостным магистральным сосудам, которые под его влиянием становятся извитыми и образуют сосудистые конгломераты. Последние, занимая просвет костномозгового канала, создают механическое препятствие для восстановления замкнутости костномозговой полости, необходимой для нормализации внутрикостной микроциркуляции.*

---

**Ключевые слова:** ампутация; внутрикостная циркуляция; репаративная регенерация; костная замыкательная пластинка.

---

**Введение.** Ампутациям конечностей посвящено большое количество работ. В последнее время особенно интенсивно изучают проблемы прогнозирования заживления раны [2, 3, 7], болевого синдрома [1, 6, 8, 13], техники ампутаций в различных модификациях [5, 9–12, 14]. К сожалению, в этих работах не нашли отражения такие важные вопросы, как заживление культы кости, факторы, влияющие на процесс репаративной регенерации, и исходы ампутаций. Мы учитывали то обстоятельство, что неудовлетворительные исходы заживления костной культы наблюдаются у 97,1 % обследованных [4], а формирование функциональной костной культы в сроки 1–1,5 мес после ампутации отмечено только у 10 % [7]. Учитывая такие результаты, считали целесообразным изучить в эксперименте влияние различных видов пластики на характер кровообращения в культе кости.

При ампутации создаются новые соотношения между пересечённой костью и окружающими её мягкими тканями. Пересечение мышц неизбежно сопровождается нарушением их функции, приводит к атрофии и, следовательно, к ухудшению кровообращения. Это влечёт за собой изменение режима кровоснабжения прилегающей к мышцам кости. В результате пересечения надкостницы и кости повреждается система питающей артерии, которая, являясь одной из мышечных ветвей, в середине диафиза проникает в кость и в костномозговом канале делится на проксимальные и дистальные сосуды, разветвляющиеся на множество более

мелких. Последние в виде пре- и посткапилляров по системе фолькмановских каналов проникают во внутренние слои кортикальной пластинки, а по гаверсовым каналам в виде капилляров распределяются вдоль кости и питают внутренние две трети толщины кортикального слоя диафиза. Повреждается и система периостальных сосудов, которые проникают из надкостницы в компактное вещество кости через фолькмановские и гаверсовы каналы и питают наружную треть кортикального слоя.

Кроме того, ампутация конечности из-за нарушения герметизма в костномозговом канале сопровождается снижением в нём давления, необходимого для циркуляции крови через сосуды узких сосудистых каналов кортикальной пластинки.

Что касается особенностей трофики обызвествленной костной ткани, то следует помнить, что для питания толстой кортикальной диафизарной пластинки трубчатой кости необходим достаточный проток крови по узким внутрикостным сосудам, для чего требуется повышение внутрикостного давления (ВКД) в костномозговом канале; его величина должна превышать обычный уровень внутрикостного давления.

Таким образом, при ампутации создаются предпосылки для нарушения кровообращения, что может неблагоприятно влиять в первую очередь на питание конца культы кости и состояние репаративной регенерации, направленной на формирование замыкательной кортикальной пластинки. Последняя способствует восстановлению герметизма в костномозговом канале культы и тем самым нормализации условий циркуляции в нём.

Эти обстоятельства побудили хирургов прибегнуть к ряду пластических мероприятий, которые, казалось бы, должны способствовать формированию замыкательной кортикальной пластинки. Так, было предложено закрытие костномозгового канала лоскутом фасции. В последнее время получило распространение сшивание мышц ампутационной культы на торцевой её поверхности [5]. Однако, как показала клиническая практика, после таких операций не всегда наступало быстрое формирование замыкательной кортикальной пластинки. В связи с изложенным оправдан поиск усовершенствованных методов пластики конца культы.

На основании личного опыта мы убедились, что наиболее целесообразной пластической операцией является миодез – прикрепление пересечённых мышц к концу культы через просверленные отверстия и сшивание краёв их над торцевой поверхностью. Полученные благоприятные клинические результаты мы предположительно связывали с нормализацией трофики, что требовало в первую очередь изучения состояния микроциркуляции в культе путём экспериментальной проверки.

**Цель исследования** – определить наиболее эффективные способы ампутационной пластики, обеспечивающие адекватное кровообращение в культе кости.

**Материалы и методы.** Проведено три серии опытов на 75 взрослых беспородных собаках. В I (основной) серии у 26 животных применяли апробированную нами в клинике методику миодеза – прикрепление пересечённых мышц к концу культы через просверленные отверстия и плотное сшивание краёв их под торцевой поверхностью. Во II (также основной) серии опытов у 9 животных методику миодеза дополняли закрытием зияющей костномозговой полости свободной костной пластинкой, взятой из диафизарного отдела подлежащей удалению кости. В III (контрольной) серии опытов у 40 животных выполняли фасциопластическое укрытие опиала и миопластическое с ушиванием мышц под опиалом. Сроки наблюдения – 1, 3 и 8 мес. Методы исследования – гистологический и измерение ВКД.

С целью исследования внутрикостного кровообращения измеряли ВКД, величина которого связана с уровнем артериального и венозного давления и регулируется нервными, гуморальными и местными факторами.

ВКД измеряли ртутным манометром под общим интраплевральным гексеналовым наркозом. Фиксированным на спине животным просверливали электродрелью кортикальный слой кости на 3 см выше торца культы, в полученные отверстия ввинчивали канюли, которые после промывания изотоническим раствором натрия хлорида с гепарином подсоединяли к манометру при помощи полиэтиленовых трубок (внутренний диаметр 3 мм), заполненных указанным выше раствором с гепарином (5000 ЕД на 50 мл раствора). Через 3–10 мин от начала измерения ВКД стабилизировалось, этот уровень рассматривали как основной, его абсолютную величину учитывали при расчётах и проведении пробы. В ряде случаев ВКД измеряли при помощи механотропных датчиков давления с графической регистрацией на самописце Н 338-6 по общепринятой методике с использованием измерителя давления. Как функциональную пробу использовали флебоокклюзионную: после разреза кожи и выделения сосудисто-нервного пучка в бедренном треугольнике бедренную вену пережимали мягким зажимом, затем определяли интенсивность изменения ВКД. Измеренное у 10 животных в средней трети диафиза бедренной кости до ампутации ВКД варьировало от 19 до 46 мм рт. ст. и в среднем составило  $(32,00 \pm 0,82)$  мм рт. ст. Непосредственно после ампутации ВКД снижается до нуля.

Перед выведением из опыта собакам внутриартериально вводили 10 000 ЕД гепарина на изотоническом растворе натрия хлорида. Через 15 мин животных забивали быстрым внутривенным введением 1 мл тиопентала натрия и перевязывали брюшную аорту. Ниже лигатуры вводили канюлю от системы для внутриартериального нагнетания, фиксировали её в просвете и проводили наливку сосудов 10 % тушь-желатиновой смесью. Конечность вычленяли, брали кусочек мышцы для гистохимического исследования, остальные мышцы удаляли. Оставался тонкий слой окружающей кость ткани. Выполняли продольный фронтальный срез культы бедренной кости длиной 5 см от опилов. После декальцинации в 15 % растворе азотной кислоты проводили заливку его в целлоидин. Срезы толщиной 15–20 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Одновременно изготавливали просветлённые препараты. Толщина срезов составляла 15–30 мкм.

Эксперименты выполняли в соответствии с принципами гуманного обращения с животными, изложенными в директивах Европейского сообщества [86(609)ТТС] и Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

**Результаты и их обсуждение.** Первая (основная) серия опытов проведена на 26 животных. Через 1 мес (13 животных) после операции у 11 из них на уровне опилов бедренной кости определялось формирование замыкательной костной пластинки остеонно-балочного строения из зрелой, а у 2 – из не вполне зрелой костной ткани. Форма конца культы в 8 наблюдениях цилиндрическая, в 1 – с округлым концом, в 4 поперечник торца культы расширен за счёт небольших периостальных регенератов, слившихся у опилов кортикальной диафизарной пластинки с сетью эндостальных балок. В нижнем отделе балок на уровне опилов выявлена замыкательная костная пластинка. Формирование последней начиналось от внутренней поверхности кортикальной диафизарной пластинки на конце опилов. Это происходило путём замещения небольшой зоны жирового костного мозга фиброретикулярной остеобластической тканью. Вначале появлялись балки эндостального костеобразования, а в дальнейшем формировалась пластинка из компактной кости. Состояние сосудов, определяемое на тотальных препаратах с наливкой тушью, к концу 1 мес приблизительно соответствовало внутрикостной гемоциркуляции нормального диафиза. На конце культы сосуды определялись в виде небольших ветвей среди жирового костного мозга. Более крупных ветвей здесь не выявлено в связи с их облитерацией. В одном случае, в котором в послеоперационном периоде отмечался перелом кортикальной диа-

физарной пластинки и ВКД было снижено, кортикальная замыкательная пластинка сформировалась выпуклостью в костномозговой канал. Это свидетельствует о важном влиянии на её формирование ВКД, которое определяется состоянием микроциркуляторной сети. ВКД, измеренное у 7 животных этой серии, составило  $(30,30 \pm 0,56)$  мм рт. ст. ( $P > 0,05$ ).

Через 3 мес (7 животных) после ампутации у 6 из них сформирована цилиндрическая культя кости, у 1 – умеренно коническая. Соответственно этому костная замыкательная пластинка в 6 наблюдениях состояла из зрелой, а в 1 – из не вполне зрелой костной ткани. Костномозговой канал конца культы в 6 наблюдениях на всем протяжении был заполнен жировым костным мозгом с микроциркуляторной сетью, приближающейся к норме, а в одном встречались редкие сосуды синусоидного типа и тканевые кисты. Данные функциональной флебоокклюзионной пробы свидетельствовали об удовлетворительном состоянии кровообращения культы.

В опытах со сроком наблюдения 8 мес, в которых у всех 6 животных образовалась цилиндрическая культя кости, результаты гистологического исследования и изучения микроциркуляторной сети были аналогичны полученным в предыдущий срок.

Вторая (основная) серия опытов проведена на 9 животных. Через 1 мес (3 животных) после ампутации у всех животных на уровне опиала сформировалась костная кортикальная замыкательная пластинка из зрелой костной ткани. Форма конца культы цилиндрическая. В межбалочных пространствах – жировой костный мозг с заполненными тушью микрососудами, близкими к сосудам нормальной кости. В проксимальном отделе костномозгового канала определялся жировой костный мозг с характерной микрососудистой сетью. Данные функциональной флебоокклюзионной пробы свидетельствовали об удовлетворительном состоянии кровообращения культы.

Через 3 мес (3 животных) у всех животных сформировалась культя цилиндрической формы с костной кортикальной замыкательной пластинкой. Сосудистая сеть дистального и проксимального отделов костномозгового канала была представлена сосудами микроциркуляторной сети, приближающейся к норме.

Через 8 мес (3 животных) у всех животных сформировалась культя кости цилиндрической формы с костной кортикальной замыкательной пластинкой на конце. Состояние микроциркуляторной сети приближалось к норме.

Контрольная серия опытов проведена на 40 собаках, из которых у 18 осуществлена фасциопластика и у 22 – миоластика (по 4–10 животных в каждом сроке наблюдения). Через 1 мес после ампутации ни в одном из 8 случаев (у 4 – фасциопластика, 4 – миоластика) не отмечено образования замыкательной костной пластинки. В межбалочных пространствах эндостально образованной костной ткани определялась рыхлая волокнистая и фиброретикулярная ткань с множеством заполненных тушью синусоидов и сосудов, переходящих из костномозгового канала в волокнистотканное окаймление культы. В проксимальных отделах костномозгового канала были видны также заполненные тушью множественные широкие синусоиды, очаги некробиоза и кровоизлияний. ВКД, измеренное у 9 животных, составило  $(9,80 \pm 0,64)$  мм рт. ст. Низкие показатели ВКД в этот срок обусловлены недостаточно герметичным закрытием костномозговой полости во время операции, её функциональной разгерметизацией ветвями питающей артерии вследствие несовершенного костного регенерата.

Через 3 мес после ампутации (у 5 – фасциопластика, у 8 – миоластика) только в 2 наблюдениях с миоластикой форма конца культы была цилиндрической. В остальных препаратах его форма была неправильной (8 – с расширенным на большом протяжении основанием, 2 – с искривлением оси культы, 1 – коническая).



Костная кортикальная замыкательная пластинка не сформирована ни в одном наблюдении. Балки замыкающего эндостального регенерата различной степени зрелости. Межбалочные пространства заполнены отёчной рыхлой волокнистой и фиброретикулярной тканью с большим количеством широких сосудов синусоидного типа и тканевых кист. Выявлено большое количество переходящих из костномозгового канала культы в волокнистотканное её окаймление, заполненных тушью крупных ветвей питающей артерии и венозного синуса. Вследствие резкого нарушения внутрикостной циркуляции произошло рассасывание костного вещества кортикальной диафизарной пластинки, которое выявлено и вдали от опиления. Показатели ВКД в этот срок значительно превышали исходные. При проведении функциональной флебоокклюзионной пробы отмечено незначительное повышение ВКД и замедленное его восстановление. Это свидетельствует о том, что усиленный приток крови опережает восстановление адекватного оттока. Возникает венозный застой, чем и объясняются высокие цифры ВКД.

Через 8 мес (у 9 – фасциопластика, у 10 – миопластика) большинство культей представляли деформированный сегмент диафиза. Цилиндрическая форма опиленной кости сохранилась лишь в 8 наблюдениях. По ходу сосудистых каналов отмечалась резорбция. На конце этих культей выявлено очаговое рассасывание. Формирование костной кортикальной замыкательной пластинки произошло лишь в 3 наблюдениях с миопластикой. В остальных случаях замыкательный регенерат на конце культы представлен незрелой костной тканью. В проксимальных отделах в межбалочных пространствах определялись заполненные тушью тонкостенные сосуды синусоидного типа с широкими просветами. В концевом отделе культы наблюдался жировой костный мозг с кистами и заполненными тушью сосудами синусоидного типа. В ряде случаев имело место расширение магистральных сосудов культы. Показатели ВКД имели тенденцию к снижению, однако исходного уровня не достигали, что связано с наблюдавшейся незавершённостью репаративного процесса.

Репаративный процесс не был завершён в 16 случаях. В 13 наблюдалось пролабирование заполненных тушью сосудов из костномозгового канала в волокнистотканное окаймление культы.

Сопоставление результатов, полученных в основных и контрольной сериях опытов, свидетельствует о разных состояниях внутрикостной микроциркуляции в ампутационных культях. В норме диафизарный отдел трубчатой кости имеет цилиндрическую форму, стенками его являются кортикальный слой из компактной костной ткани, полость костномозгового канала замкнута. Поэтому очень важно, чтобы в культе кости при репаративной регенерации сохранились присущие ей структура и форма и, возможно, быстрее восстановилась нарушенная при ампутации замкнутость костномозговой полости. Такая замкнутость необходима для восстановления внутрикостной гемоциркуляции, поскольку её нарушение приводит к дистрофии костной ткани.

В основной серии с миодезом и при сочетании миодеза с костнопластическим закрытием зияющей костномозговой полости уже через 1 мес после операции выявлен процесс формирования костной кортикальной замыкательной пластинки. Последняя обеспечивала герметизм вскрывшейся костномозговой полости. Следует отметить корреляционную связь между динамикой ВКД и течением репаративного процесса. Плотное закрытие костномозговой полости способствовало восстановлению ВКД через 1 мес, что свидетельствует об интенсификации репаративных процессов в этот период; оно определяло и более эффективное влияние упругих деформаций.

Состояние сосудов в культях опытных групп, определяемое на тотальных препаратах с наливкой тушью, к концу 1 мес приблизительно соответствовало вну-

трикостной гемоциркуляции нормального диафиза; на конце культы сосуда определялись в виде небольших ветвей среди жирового костного мозга. Более крупных ветвей не отмечено, очевидно, в связи с их облитерацией.

В контрольной группе с фасцио- и миопластикой из 40 опытов только в 3 характере внутрикостной циркуляции приближался к таковым опытной группы. В остальных наблюдениях характер внутрикостной микроциркуляции отличался от нормы, в некоторых случаях очень резко. В таких культях нормализации внутрикостной циркуляции не наступало даже в отдалённые сроки, не наблюдалось завершённости репаративного процесса, что приводило к патологической перестройке костной ткани. На окрашенных тушью препаратах выявлено множество отклонений как в системе микроциркуляции, так и в состоянии магистральных сосудов. Из-за несовершенства перекрытия костномозгового канала магистральные сосуды не редуцировались, сеть их резко расширялась, занимая значительную часть его просвета, выходя в соединительнотканное окаймление торцевой поверхности культы, в связи с чем не было возможности формирования совершенной замыкательной костной пластинки. Во внутрикостной микроциркуляторной сети появлялись несвойственные диафизу нормальной кости синусоиды и юкстакапиллярные пути циркуляции в виде тканевых кист. Мы рассматриваем их появление как приспособительно-адаптационную реакцию на неблагоприятные условия, создающиеся на конце культы, в случаях, когда не проводятся специальные мероприятия для быстрого формирования костной замыкательной пластинки. Известно, что костная ткань организуется на плотной основе, и создание такой основы в виде прочно укрепленной под опилом мышечной ткани или кортикальной пластинки способствует быстрому формированию замыкательной костной пластинки. Как показали проведённые исследования, при фасцио- и миопластике, очевидно, такой жёсткости натяжения не достигается.

**Выводы.** 1. Восстановление нарушенного при ампутации ВКД в течение 1 мес происходит только при миодезе с плотным закрытием мышцами и костной пластикой тонкой кортикальной пластинкой, плотно уложенной у края вскрытой костномозговой полости. При фасцио- и миопластике в ближайшие сроки (1–3 мес) ВКД низкое, а в отдалённые (8 мес) высокое вследствие выраженного венозного застоя. 2. При миодезе и костной пластике достигается восстановление нарушенной замкнутости костномозговой полости уже во время операции, что обеспечивает полное сдавление просвета питающей артерии вместе с венозным синусом и быстрое, через 1 мес, формирование костной замыкательной пластинки с восстановлением нормальной внутрикостной циркуляции. 3. При фасцио- и миопластической ампутации неполное закрытие костномозгового канала тканями является препятствием для мощного кровотока по внутрикостным магистральным сосудам, которые под его влиянием становятся извитыми и образуют сосудистые конгломераты. Последние, занимая просвет костномозгового канала, в свою очередь, создают механическое препятствие для восстановления замкнутости костномозговой полости, необходимой для нормализации внутрикостной микроциркуляции.

#### Список литературы

1. *Безмертний Ю. О., Шевчук В. І.* Діагностика, лікування та профілактика місцевого післяампутаційного больового синдрому нижньої кінцівки // Ортопедія, травматологія і протезирование. – 2010. – № 3. – С. 44–49.
1. *Bezsmertnyi Yu. O., Shevchuk V. I.* Diahnostyka, likuvannya ta profilaktyka mistsevoho pisliaamputatsiinoho bolovoho syndromu nyzhnoi kintsivky // Ortopedyia, travmatolohyia y protezyrovanye. – 2010. – № 3. – S. 44–49.
2. *Васильев А. Ю., Егорова Е. А., Выкльук М. В.* Клинико-лучевая диагностика изменений культы бедра и голени после
2. *Vasil'ev A. Ju., Egorova E. A., Vyklyuk M. V.* Kliniko-luchevaja diagnostika izmenenij kul'ti bedra i goleni posle amputacij vsled-

- ампутаций вследствие минно-взрывной травмы // Мед. визуализация. – 2011. – № 1. – С. 107–116.
3. Васильев А. Ю., Егорова Е. А., Смыслёва М. В. Лучевая диагностика изменений культей нижних конечностей при протезировании // Клини. медицина. – 2013. – № 5. – С. 51–57.
  4. Войновский Е. А., Пыльников С. А., Ковалёв А. С. и др. Результаты ампутаций нижних конечностей в современных вооружённых конфликтах. Болезни и пороки культей // Мед. вестн. МВД. – 2015. – № 5. – С. 10–14.
  5. Шевчук В. І., Безсмертний Ю. О., Курьченко В. І. М'язова пластика під час ампутацій і реампутацій гомілки // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – № 4. – С. 13–18.
  6. Bosanquet D. C., Glasbey J. C., Stimpson A. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of perineural local anaesthetic catheters after major lower limb amputation // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2015. – Vol. 50, N 2. – P. 241–249.
  7. Bosse M. J., Morshed S., Reider L. et al. Transtibial Amputation Outcomes Study (TAOS): Comparing Transtibial Amputation With and Without a Tibiofibular Synostosis (Ertl) Procedure // J. Orthop. Trauma. – 2017. – Vol. 31, N 1. – P. 63–69.
  8. Chim H., Miller E., Gliniak C. et al. The role of different methods of nerve ablation of neuroma // Plast. Reconstr. Surg. – 2013. – Vol. 131, N 5. – P. 1004–1012.
  9. Kahle J. T., Highsmith M. J., Kenney J. et al. The effectiveness of the bone bridge transtibial amputation technique: A systematic review of high-quality evidence // Prosthet. Orthot. Int. – 2017. – Vol. 41, N 3. – P. 219–226.
  10. Lewandowski L. R., Tintle S. M., D'Alleyrand J. C., Potter B. K. The utilization of a suture bridge construct for tibiofibular instability during transtibial amputation without distal bridge synostosis creation // J. Orthop. Trauma. – 2013. – Vol. 27, N 10. – P. 239–242.
  11. Malloy J. P., Dalling J. G., El Dafrawy M. H. et al. Tibiofibular bone-bridging osteoplasty in transtibial amputation: case report and description of technique // J. Surg. Orthop. Adv. – 2012. – Vol. 21, N 4. – P. 270–274.
  12. Plucknette B. F., Krueger C. A., Rivera J. C., Wenke J. C. Combat-related bridge synostosis versus traditional transtibial amputation: comparison of military-specific outcomes // Strategies Trauma Limb Reconstr. – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 5–11.
  13. Preißler S., Htielemann D., Dietrich C. et al. Preliminary Evidence for Training-Induced Changes of Morphology and Phantom Limb Pain // Front Hum. Neurosci. – 2017. – N 11. – P. 319.
  14. Ranz E. C., Wilken J. M., Gajewski D. A., Neptune R. R. The influence of limb alignment and transfemoral amputation technique on muscle capacity during gait // Comput. Methods. Biomech. Biomed. Engin. – 2017. – Vol. 20, N 11. – P. 1167–1174.
  - stvie minno-vzryvnoj travmy // Medicinskaja vizualizacija. – 2011. – № 1. – S. 107–116.
  3. Vasil'ev A. Yu., Egorova E. A., Smyslenova M. V. Luchevaja diagnostika izmenenij kul'tej nizhnih konechnostej pri protezirovanii // Klin. medicina. – 2013. – № 5. – S. 51–57.
  4. Vojnovskij E. A., Pil'nikov S. A., Koval'jov A. S. y dr. Rezul'taty amputacij nizhnih konechnostej v sovremennyh vooruzhennyh konfliktah. Bolezni i poroki kul'tej // Medicinskij vestnik MVD. – 2015. – № 5. – S. 10–14.
  5. Shevchuk V. I., Bezsmertnyi Yu. O., Kyrychenko V. I. M'iazova plastyka pid chas amputatsii i reamputatsii homilky // Ortopedyia, travmatolohyia y protezyrovanye. – 2010. – № 4. – S. 13–18.

## КРОВООБІГ В КУКСІ КІСТКИ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ АМПУТАЦІЙНОЇ ПЛАСТИКИ

Ю. О. Безсмертний, В. І. Шевчук, Г. В. Безсмертна, С. В. Шевчук (Вінниця)

Визначали найбільш ефективні способи ампутаційної пластики, що забезпечують адекватний кровообіг в куksі кістки. Проведено три серії дослідів на 75 собаках із закриттям опилу міодезом, поєднанням міодезу з кістковою пластикою тонкою кортикальною пластинкою, взятою частини кінцівки, що підлягає видаленню (основні групи), фасціо- і міопластика із зшиванням м'язів антагоністів під опилом (контрольна група). Терміни спостереження – 1, 3 та 8 міс. Доведено перевагу щільного закриття кісткової порожнини за допомогою міодезу і його поєднання з кістковою пластикою тонкою кортикальною пластинкою. Відновлення порушеного при ампутації внутрішньокісткового тиску (ВКТ) протягом 1 міс відбувається тільки при міодезі з щільним закриттям м'язами і кістковою пластикою тонкою кортикальною пластинкою, щільно укладеною біля краю розкритої кістковомозкової порожнини. При фасціо- і міопласти-

ці в найближчі терміни (1–3 міс) ВКТ низький, а у віддалені (8 міс) високий внаслідок вираженого венозного застою. При міодезі і кістковій пластиці досягається відновлення порушеної замкнутості кістковомозкової порожнини вже під час операції, що забезпечує повне стиснення просвіту живильної артерії разом з венозним синусом і швидке формування кісткової замикаючої пластинки з відновленням нормальної внутрішньокісткової циркуляції. При фасціо- і міопластичній ампутації неповне закриття кістковомозкового каналу тканинами є перешкодою для потужного кровообігу по внутрішньокісткових магістральних судинах, які під його впливом стають звитими й утворюють судинні конгломерати. Останні, займаючи просвіт кістковомозкового каналу, утворюють механічну перешкоду для відновлення замкнутості кістковомозкової порожнини, необхідної для нормалізації внутрішньокісткової мікроциркуляції.

**Ключові слова:** ампутація; внутрішньокісткова циркуляція; репаративна регенерація; кісткова замикальна пластинка.

#### CIRCULATION IN STUMP OF BONE AT VARIOUS METHODS OF AMPUTATION PLASTICS

*Yu. O. Bezsmertnyi, V. I. Shevchuk, H. V. Bezsmertna, I. V. Shevchuk (Vinnytsya, Ukraine)*

Scientific Research Institute of Invalid Rehabilitation on the base of National Pirogov Memorial Medical University

The purpose of the study was to determine the most effective methods of amputation plasty, which provide adequate blood circulation in the bone stump. Three series of experiments were performed on 75 dogs with closure of the sawdust with myodesis, a combination of myodesis with bone plasty with a thin cortical plate taken from the part of the limb to be removed (main groups), fascioplactic and myoplastic, with the cross-linking of the antagonist muscles under the sawdust (control group). The observation period was 1, 3, 8 months. The advantage of dense closure of the medullary cavity with the help of myodesis and its combination with bone plasticity by a thin cortical plate has been proved. Restoration of intraosseous pressure disturbed during amputation during a month period occurs only with myodesis with tight closure of muscles and bone plastic with a thin cortical plate tightly laid at the edge of the open bone marrow cavity. With fascio- and myoplasty in the next time (1–3 months), it is low, and in the distant (8 months) – high, due to pronounced venous stasis. Restoration of the impaired closure of the medullary cavity is achieved already during the operation, which ensures complete compression of the lumen of the feeding artery along with the venous sinus, and rapid formation of the osseous occlusal plate with restoration of normal intraosseous circulation. With fascio- and myoplastic amputation, incomplete closure of the medullary canal with tissues is an obstacle to powerful blood flow along the intraosteal main vessels, which under its influence become convoluted and form vascular conglomerates. The latter, occupying the lumen of the medullary canal, create a mechanical obstacle to the restoration of the closed bone marrow cavity necessary for normalization of intraosseous microcirculation.

**Key words:** amputation; intraosseous circulation; reparative regeneration; bone closure plate.

А. О. ГУДЗЕНКО<sup>1</sup>, В. В. ШАПОВАЛОВ<sup>1, 2</sup> (мол.), В. О. ШАПОВАЛОВА<sup>1</sup>,  
В. В. ШАПОВАЛОВ<sup>3</sup> (Харків)

## ОРГАНІЗАЦІЙНО-ПРАВОВІ ТА СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПОСТРАЖДАЛИХ В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ НА РЕГІОНАЛЬНОМУ РІВНІ

<sup>1</sup>Кафедра медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації (зав. – проф. В. О. Шаповалова) Харківської медичної академії післядипломної освіти; <sup>2</sup>Національна асоціація адвокатів України, <sup>3</sup>Відділ з питань спецперевірок та фармації Управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації <pharm\_law@ukr.net>

*У статті складено регіональний перелік лікарських засобів (ЛЗ) для фармацевтичного забезпечення психічних розладів у постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій. Вивчено асортимент ЛЗ, що знаходяться в обігу на регіональному фармацевтичному ринку, за міжнародними непатентованими назвами. Систематизовано реєстраційні дані досліджуваних ЛЗ. Проаналізовано дані щодо виробників та лікарських форм ЛЗ. Згідно з чинним законодавством визначено режим контролю ЛЗ, необхідних для фармакокорекції психічних розладів.*

---

**Ключові слова:** фармацевтичне забезпечення; лікарські засоби; постраждалі під час антитерористичної операції; психічні розлади; судова фармація; регіональний рівень.

---

**Вступ.** У попередніх наших публікаціях було розглянуто організаційно-правові підходи до обігу лікарських засобів (ЛЗ) при наданні медико-фармацевтичної допомоги постраждалим з бойовою травмою на ранньому госпітальному етапі в умовах районної лікарні. Проведено організаційно-правовий аналіз надання медико-фармацевтичної допомоги військовослужбовцям, постраждалим під час проведення антитерористичної операції (АТО) на Сході України; з'ясовано види поранень у постраждалих пацієнтів; встановлено невирішені питання з удосконалення порядку фармацевтичного забезпечення наркотичними і психотропними ЛЗ на всіх етапах їх обігу в рамках організації фармацевтичної справи с позиції фармацевтичного права [1, 9].

Також при вивченні організації фармацевтичного забезпечення військовослужбовців, які брали участь у бойових діях, було розглянуто питання про сучасний стан медико-фармацевтичного забезпечення пільгових категорій населення України, до яких чинним законодавством належать військовослужбовці, які брали участь у проведенні АТО. Було узагальнено судово-фармацевтичну практику щодо порушень прав на доступність для пільгового контингенту населення (учасники бойових дій АТО) ЛЗ. Встановлено, що внаслідок проведення бойових дій в Україні велика кількість військовослужбовців потребують медичної та фармацевтичної допомоги. Більше 12 тис. осіб вже пройшли курс лікування у медичних установах України, проте залишається актуальним забезпечення поранених та хворих військовослужбовців необхідною фармакотерапією в амбулаторних умовах [2].

У подальшому при судово-фармацевтичному вивченні лікарських помилок, що виникають на підставі здійснення обігу ЛЗ в порівняльному аспекті, наведено

статистичні показники смертності у різних країнах світу та види помилок лікаря. При розгляді статистики несвоєчасного встановлення діагнозу було також виявлено лікарські помилки за результатами аналізу судово-фармацевтичної практики з обігу ЛЗ різних клініко-фармакологічних (КФГ), класифікаційно-правових (КПГ) та номенклатурно-правових (НПГ) груп [5].

Про необхідність застосування мультидисциплінарного підходу до вивчення показників фармацевтичного забезпечення громадян різних категорій було зазначено у дослідженнях В. В. Шаповалова [3].

Отже, організаційно-правові дослідження тісно перетинаються із судово-фармацевтичними і створюють повну картину доступності фармацевтичного забезпечення і обігу ЛЗ різних КФГ, КПГ, НПГ. Важливість і необхідність проведення досліджень в галузі судової фармації було обґрунтовано раніше [4, 7, 8, 10].

Під час поточних судово-фармацевтичних досліджень було виявлено проблему несвоєчасного забезпечення ЛЗ військовослужбовців, які брали участь в АТО. У зв'язку з вищенаведеним актуальним стало вивчення стану справ щодо фармацевтичного забезпечення постраждалих з психічними розладами в умовах надзвичайних ситуацій шляхом маркетинг-аналізу асортименту ЛЗ на регіональному рівні.

**Мета дослідження** – провести організаційно-правові та судово-фармацевтичні дослідження фармацевтичного забезпечення психічних розладів у постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій на рівні Харківського регіону.

Для досягнення поставленої мети під час дослідження вирішували такі завдання: 1) визначити ЛЗ, необхідні для фармацевтичного забезпечення психічних розладів у постраждалих під час АТО, які неможливо забезпечити за кошти державного та місцевого бюджетів для подальшого складання регіонального переліку; 2) вивчити асортимент ЛЗ, що знаходяться в обігу на регіональному фармацевтичному ринку, за міжнародними непатентованими назвами (МНН); 3) систематизувати реєстраційні дані досліджуваних ЛЗ; 4) проаналізувати виробників та лікарські форми ЛЗ; 5) визначити режим контролю ЛЗ згідно з чинним законодавством.

**Матеріали і методи.** Матеріалом дослідження були дані наукової літератури, Інтернет-ресурсів; інструкції для медичного застосування ЛЗ, дозволених до обігу на території України; АТС-класифікація ЛЗ [6]; Державний формуляр лікарських засобів (9-й випуск), затверджений наказом МОЗ України від 03.04.2017 р. № 363 «Про затвердження дев'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності»; наказ МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460 «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу»; наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, облік та знищення рецептурних бланків і вимог-замовлень»; наказ МОЗ України від 19.01.2017 р. № 41 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів».

Під час проведення досліджень використовували нормативно-правовий, описувальний, документальний, маркетинговий, системний та судово-фармацевтичний методи аналізу.

**Результати та їх обговорення.** На підставі викопіровки ЛЗ для фармацевтичного забезпечення психічних розладів у постраждалих під час надзвичайних ситуацій вітчизняного та іноземного виробництва, що знаходяться в обігу на регіональному фармацевтичному ринку та які неможливо забезпечити за кошти державного і місцевого бюджетів, було складено для Харківської області регіональний перелік, представлений 13 зареєстрованими в Україні ЛЗ (табл. 1).

*Таблиця 1. Регіональний перелік лікарських засобів, необхідних для фармацевтичного забезпечення психічних розладів у постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій*

INN (МНН)	Торговельна назва	Код АТС-класифікації
Agomelatine	Мелітор	N06AX22
Betahistine	Вестіном	N07CA01
Bisoprolol	Бісопролол-КВ	C07AB07
Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін)	Нейровітан	A11EA
Escitalopram	Ципралекс	N06AB10
Glutamic acid	L-глутамінова кислота	N07XX
Haloperidol	Галоприл	N05AD01
Mebicar	Транквілар ІС	N05BX
Melatonin	Віта-мелатонін	N05CH01
Mono (церебролізін)	Церебролізін	N06BX
Paroxetine	Пароксин	N06AB05
Piracetam	Пірацетам-Дарниця	N06BX03
Sertraline	Сертралофт	N06AB06

Дані табл. 1 свідчать, що серед наведених МНН ЛЗ є комбінований ЛЗ (нейровітан), до складу якого входять октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид і ціанокобаламін.

Для маркетинг-аналізу було обрано лише дозволені для обігу на території України ЛЗ, реєстраційні дані яких наведено у табл. 2.

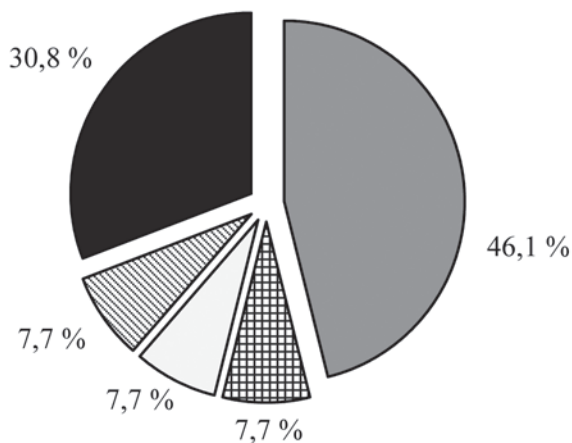
*Таблиця 2. Реєстраційні дані лікарських засобів*

INN (МНН)	Торговельна назва	Реєстраційне посвідчення	Термін дії реєстраційного посвідчення
Agomelatine	Мелітор	UA/4972/01/01	Необмежений з 19.07.2016 р.
Betahistine	Вестіном	UA/6356/01/01	Необмежений з 31.01.2017 р.
Bisoprolol	Бісопролол-КВ	UA/8672/01/02	з 09.04.2013 по 09.04.2018 р.
Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін)	Нейровітан	UA/7433/01/01	з 18.01.2013 по 18.01.2018 р.
Escitalopram	Ципралекс	UA/8760/01/01	з 21.06.2013 по 21.06.2018 р.
Glutamic acid	L-глутамінова кислота	UA/6723/01/01	з 21.02.2017 по 21.02.2022 р.
Haloperidol	Галоприл	UA/6576/01/01	Необмежений з 09.08.2017 р.
Mebicar	Транквілар ІС	UA/8851/01/01	з 02.08.2013 по 02.08.2018 р.

Закінчення табл. 2

INN (МНН)	Торговельна назва	Реєстраційне посвідчення	Термін дії реєстраційного посвідчення
Melatonin	Віта-мелатонін	UA/7898/01/01	з 14.01.2013 по 14.01.2018 р.
Mono (церебролізин)	Церебролізин	UA/9989/01/01	з 18.03.2014 по 18.03.2019 р.
Paroxetine	Пароксин	UA/3184/01/01	з 30.04.2015 по 30.04.2020 р.
Piracetam	Пірацетам-Дарниця	UA/3225/02/01	Необмежений з 12.05.2017 р.
Sertraline	Сертралофт	UA/8406/01/03	з 10.04.2013 по 10.04.2018 р.

З даних табл. 2 видно, що на регіональному фармацевтичному ринку є ЛЗ з необмеженим терміном дії реєстраційного посвідчення, що становить майже 31 % загальної кількості досліджуваних ЛЗ. Відповідно до наказу МОЗ України від 23.07.2015 р. № 460 ЛЗ після закінчення 5-річного періоду після реєстрації може бути перереєстрований на необмежений період. Розподіл ЛЗ за терміном дії реєстраційного посвідчення зображено на рис. 1.



**Рис. 1.** Розподіл лікарських засобів за терміном дії реєстраційного посвідчення:

■ – необмежений термін; ■ – до 2018 року; ▨ – до 2019 року; □ – до 2020 року; ▩ – до 2022 року

На наступному етапі було проведено аналіз виробників досліджуваних ЛЗ (табл. 3). Так, 69,2 % ЛЗ виробляють українські фармацевтичні виробники, решта 30,8 % – виробництво Ірландії, Йорданії, Данії і Австрії (однаково по 7,7 %).

**Таблиця 3.** Характеристика лікарських засобів за виробником і лікарською формою

INN (МНН)	Виробник	Лікарська форма
Agomelatine	Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія	Таблетки, вкриті плівкою/облатки, по 25 мг, по 14 табл. у блистері: по 1 або по 2, або по 4 блистери в коробці з картону
Betahistine	ПАТ «Фармак», Україна	Таблетки по 8 мг, 16 мг, 24 мг по 10 табл. у блистері; по 3 блистери у пачці



INN (МНН)	Виробник	Лікарська форма
Bisoprolol	ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна	Таблетки по 10 мг по 10 табл. у блістері, по 3 блістери у паці
Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін)	Хікма Фармасьютикалз Ко. Лтд., Йорданія	Таблетки, вкриті оболонкою, по 10 табл. у блістері; по 3 блістери у картонній коробці
Escitalopram	Х. Лундбек А/С, Данія	Таблетки, вкриті плівкою/оболонкою, по 10 мг № 28 (14 × 2) у блістерах
Glutamic acid	ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна	Таблетки, вкриті оболонкою, по 250 мг, по 10 табл. у блістерах; по 3 блістери у паці
Haloperidol	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна	Розчин для ін'єкцій 5 мг/мл амп. 1 мл, № 10
Mebicar	Товариство з додатковою відповідальністю «Інтерхім», Україна	Таблетки по 0,3 г № 20 (10 × 2) у блістерах
Melatonin	ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна	Таблетки по 3 мг № 30 (10 × 3) у блістерах в паці
Mono (церебролізин)	ЕВЕР Нейро Фарма ГмБХ, Австрія	Розчин для ін'єкцій, 215,2 мг/мл по 1 мл (215,2 мг) або по 2 мл (430,4 мг) в ампулах № 10; по 5 мл (1076 мг) або по 10 мл (2152 мг), або по 20 мл (4304 мг) в ампулах № 5; по 30 мл (6456 мг) або по 50 мл (10760 мг) у флаконах № 1
Paroxetine	ТОВ «Фарма Старт», Україна	Таблетки, вкриті плівкою/оболонкою, по 20 мг по 10 табл. у блістері по 3 або 6 блістерів у паці з картону
Piracetam	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	Розчин для ін'єкцій, 200 мг/мл по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в паці
Sertraline	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна ТОВ «Фармекс груп», Україна	Таблетки, вкриті оболонкою, по 50 мг № 30 (10 × 3) у блістерах

Розподіл ЛЗ за лікарською формою зображено на рис. 2, з якого видно, що 76,9 % ЛЗ випускають у твердій лікарській формі у вигляді таблеток, 23,1 % – у формі розчинів для ін'єкцій.

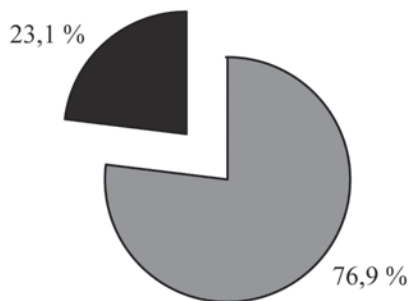


Рис. 2. Розподіл лікарських засобів за лікарською формою  
 ■ – розчини для ін'єкцій; ■ – таблетки

На підставі аналізу інструкцій для медичного застосування ЛЗ, АТС-класифікації і чинних нормативно-правових документів визначено параметри режиму контролю ЛЗ, необхідних для надання психореабілітації постраждалим під час АТО (табл. 4).

**Таблиця 4. Параметри режиму контролю лікарських засобів, необхідних для фармакокорекції психічних розладів у постраждалих під час антитерористичної операції**

INN (МНН)	Клініко-фармакологічна група	Класифікаційно-правова група	Номенклатурно-правова група
Agomelatine	N06AX22	Загальна	За рецептом Ф-1
Betahistine	N07CA01	Загальна	За рецептом Ф-1
Bisoprolol	C07AB07	Загальна	За рецептом Ф-1
Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін)	A11EA	Загальна	Без рецепта
Escitalopram	N06AB10	Загальна	За рецептом Ф-1
Glutamic acid	N07XX	Загальна	Без рецепта
Haloperidol	N05AD01	Загальна	За рецептом Ф-1
Mebicar	N05BX	Загальна	Без рецепта
Melatonin	N05CH01	Загальна	За рецептом Ф-1
Mono (церебролізін)	N06BX	Загальна	За рецептом Ф-1
Paroxetine	N06AB05	Загальна	За рецептом Ф-1
Piracetam	N06BX03	Загальна	За рецептом Ф-1
Sertraline	N06AB06	Загальна	За рецептом Ф-1

У табл. 4 наведено параметри режиму контролю ЛЗ за трьома ознаками: клініко-фармакологічна, класифікаційно-правова і номенклатурно-правова.

Більш детально клініко-фармакологічну класифікацію досліджуваних ЛЗ для надання психореабілітації постраждалим під час АТО за кодами АТС наведено у табл. 5.

**Таблиця 5. Клініко-фармакологічна класифікація лікарських засобів за АТС-кодами**

Група ЛЗ за АТС-класифікацією	Підгрупа другого рівня за АТС-класифікацією	INN (МНН)
A – засоби, що впливають на травну систему та метаболізм	A 11 Вітаміни	Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін)
C – засоби, які впливають на серцево-судинну систему	C07 Блокатори бета-адренорецепторів	Bisoprolol
N – засоби, що діють на нервову систему	N05 Психолептичні засоби	Haloperidol
N – засоби, що діють на нервову систему	N05 Психолептичні засоби	Mebicar
N – засоби, що діють на нервову систему	N05 Психолептичні засоби	Melatonin
N – засоби, що діють на нервову систему	N06 Психоаналептики	Agomelatine
N – засоби, що діють на нервову систему	N06 Психоаналептики	Escitalopram
N – засоби, що діють на нервову систему	N06 Психоаналептики	Mono (церебролізін)

Група ЛЗ за АТС-класифікацією	Підгрупа другого рівня за АТС-класифікацією	INN (МНН)
N – засоби, що діють на нервову систему	N06 Психоаналептики	Paroxetine
N – засоби, що діють на нервову систему	N06 Психоаналептики	Piracetam
N – засоби, що діють на нервову систему	N06 Психоаналептики	Sertraline
N – засоби, що діють на нервову систему	N07 Інші засоби, що діють на нервову систему	Betahistine
N – засоби, що діють на нервову систему	N07XX	Acidum Glutamicum

З табл. 5 видно, що більшість ЛЗ за клініко-фармакологічною ознакою має АТС-код N, тобто належать до таких, що діють на нервову систему. Зазначений код, згідно з АТС-класифікацією, розподіляється на такі клініко-фармакологічні підгрупи: N05 – психолептичні засоби; N06 – психоаналептики; N07 – решта засобів, що діють на нервову систему. Розподіл ЛЗ за АТС-кодом N у відсотковому співвідношенні зображено на рис. 3, з якого видно, що більшість ЛЗ (54,5 %) належить до підгрупи N06.

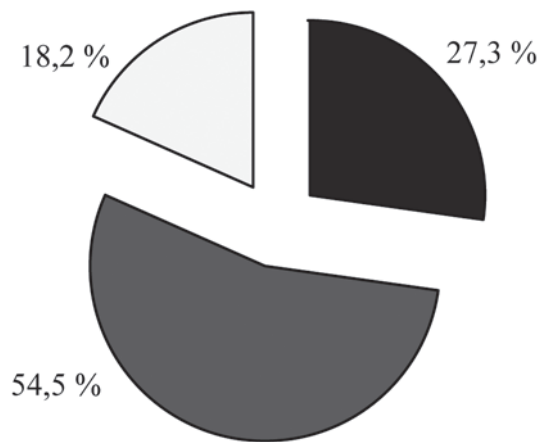


Рис. 3. Розподіл лікарських засобів за АТС-кодом N:

■ – N05; ■ – N06; □ – N07

Досліджувані ЛЗ, необхідні для надання психореабілітації постраждалим під час АТО та які неможливо забезпечити за кошти державного та місцевого бюджетів на рівні Харківського регіону, належать до загальної класифікаційно-правової групи (див. табл. 4).

За номенклатурно-правовою ознакою (див. табл. 4) більшість ЛЗ (76,9 %) відпускають за багаторазовим рецептом лікаря Ф-1, крім Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін), Glutamic acid і Mebicar, які відпускають з аптек та їх структурних підрозділів без рецепта (23,1 %).

Таким чином, проведено організаційно-правове та судово-фармацевтичне дослідження забезпечення постраждалих ЛЗ, необхідними для надання психореабілітації під час АТО на рівні Харківського регіону.

**Висновки.** 1. Складено регіональний перелік ЛЗ для фармацевтичного забезпечення психічних розладів постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій. Встановлено, що асортимент ЛЗ, необхідних для надання психореабілітації постраж-

далим в ході АТО, на регіональному рівні представлений 13 зареєстрованими в Україні МНН, серед яких 31% становлять ЛЗ з необмеженим терміном дії реєстраційного посвідчення. 2. Маркетинг-аналіз виробників досліджуваних ЛЗ показав, що 69,2 % ЛЗ виробляють українські фармацевтичні виробники, інші 30,8 % ЛЗ – Ірландія, Йорданія, Данія і Австрія (однаково по 7,7 %). Більшість ЛЗ (76,9 %) випускаються у твердій лікарській формі у вигляді таблеток, а 23,1 % – у формі розчинів для ін'єкцій. 3. При вивченні клініко-фармакологічних груп ЛЗ для надання психореабілітації постраждалим в ході АТО з'ясовано, що більшість ЛЗ належать до засобів, які діють на нервову систему – АТС-код «N». 4. Визначено режим контролю ЛЗ, необхідних для фармакокорекції психічних розладів, що має такий вигляд: 1) за клініко-фармакологічною ознакою – більшість ЛЗ має АТС-код N06 (54,5 %), тобто належить до психоаналептиків; 2) за класифікаційно-правовою ознакою – всі ЛЗ належать до загальної групи; 3) за номенклатурно-правовою ознакою – більшість ЛЗ відпускаються за багаторазовими рецептами Ф-1 (76,9 %), крім Comb drug (октотіамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін), Glutamic acid і Mebicar.

#### Список літератури

1. *Бондарчук Г. В., Гудзенко А. О., Тарасова І. В.* та ін. Організаційно-правові підходи з обігу лікарських засобів при наданні медико-фармацевтичної допомоги постраждалим з бойовою травмою на основі фармацевтичного права // Фармаком. – 2016. – № 3 (Додаток). – С. 129–138.
2. *Гудзенко А. О., Шаповалов В. В., Семеновка О. В.* та ін. Організація фармацевтичного забезпечення військовослужбовців, які брали участь у бойових діях, на засадах фармацевтичного права // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2016. – Вип. 3, № 3. – С. 20–28.
3. *Шаповалов В. В.* Судово-фармацевтичні основи пошуку способів фармакокорекції наркопациєнтів з девіантною поведінкою в рамках державної концепції протидії наркоманії і наркозлочинності: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – К., 2017. – 44 с.
4. *Шаповалов В. В., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Рогожнікова О. В.* Режим контролю анальгетичних лікарських засобів у фармакотерапії больового синдрому різного генезу в учасників бойових дій, які брали участь в антитерористичній операції: інформаційний лист про нововведення. – Уст.-розробн.: ХМАПО МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2016. – № 219–2016, вип. 13. – 5 с.
5. *Шаповалов В. В., Шаповалов В. В. (мл.), Шаповалова В. А.* и др. Судебно-фармацевтическое изучение врачебных ошибок при осуществлении оборота лекарственных средств и оказании помощи больным, страдающим злокачественными новообразованиями // Науч. ведом. Белгород.
1. *Bondarchuk H., Hudzenko A., Tarasova I.* та ін. Orhanizatsiino-pravovi pidkhody z obihu likarskykh zasobiv pry nadanni medyko-farmatsevychnoi dopomohy postrazhdalym z boiovoiu travmoiu na osnovi farmatsevychnoho prava // Farmakom. – 2016. – № 3 (Dodatok). – S. 129–138.
2. *Hudzenko A., Shapovalov V (ml.), Semenкова O. V.* та ін. Orhanizatsiia farmatsevychnoho zabezpechennia viiskovosluzhbovtiv, yaki braly uchast u boiovykh diiakh, na zasadakh farmatsevychnoho prava // Science Rise: Pharmaceutical Science. – 2016. – Vyip. 3, № 3. – S. 20–28.
3. *Shapovalov V. V.* Sudovo-farmatsevychni osnovy poshuku sposobiv farmakokorektsii narkopatsiientiv z deviantnoiu povedinkoju v ramkakh derzhavnoi kontseptsii protyidii narkomanii i narkozlochynnosti: Avtoref. dys. ... d-ra farmats. nauk. – Kyiv, 2017. – 44 s.
4. *Shapovalov V. (ml.), Shapovalova V., Shapovalov V., Rohozhnikova O.* Rezhym kontroliu analhetychnykh likarskykh zasobiv u farmakoterapii bolovoho syndromu riznogo henezu v uchasnnykh boiovykh dii, yaki braly uchast v antyterorystychnii operatsii : informatsiinyi lyst pro novovvedennia – Ust.-rozrobn.: KhMAPO MOZ Ukrainy, Ukrmedpatentinform MOZ Ukrainy. – K.: Ukrmedpatentinform MOZ Ukrainy, 2016. – № 219–2016, vyip. 13. – 5 s.
5. *Shapovalov V., Shapovalov V. (ml.), Shapovalova V.* i dr. Sudebno-farmatsevticheskoe izuchenie vrachebnykh oshibok pri osuschestvlenii oborota lekarstvennykh sredstv i okazanii pomoschi bolnyim, stradayushchim zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami // Nauchnyie vedomosti Belgorodskogo gosu-

- гос. ун-та (Медицина. Фармація). – 2017. – Вып. 38, № 12 (261). – С. 130–140.
6. *ATC-classification* [Електронний ресурс] // Compendium on line. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/atc>.
7. *Shapovalov V. (Jr.), Gudzenko A., Komar L. et al.* Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients' accessibility to medicines // *Pharmacia*. – 2017. – Vol. 65, N 2. – P. 23–29.
8. *Shapovalov V. (Jr.), Gudzenko A., Shapovalova V. et al.* Forensic and pharmaceutical study of the presence of a causal link between the degree of alcohol abuse and qualification level of the respondents // *Pharmacia*. – 2017. – Vol. 66, N 3. – P. 31–39.
9. *Shapovalov V. (Jr.), Zbrozhek S., Gudzenko A. et al.* Organizational and legal analysis of the pharmaceutical provision for the most common diseases of society // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. – 2018. – N 51. – P. 118–124.
10. *Shapovalov V. (Jr.), Gudzenko A., Shapovalova V. et al.* Organizational, legal and marketing characteristics of domestic medicines for pharmaceutical provision to victims suffered from emergency situations in Ukraine // *The Pharma Innovation Journal*. – 2018. – N 7. – P. 586–589.

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ И СУДЕБНО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ  
ПОСТРАДАВШИХ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ  
СИТУАЦИЙ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

*А. О. Гудзенко, В. В. Шаповалов (мл.),  
В. А. Шаповалова, В. В. Шаповалов (Харьков)*

В статье составлен региональный перечень лекарственных средств для фармацевтического обеспечения психических расстройств пострадавших в условиях чрезвычайных ситуаций. Изучен ассортимент лекарственных средств, которые находятся в обороте на региональном фармацевтическом рынке, по международным непатентованным названиям. Систематизированы регистрационные данные исследуемых лекарственных средств. Проанализированы данные относительно производителей и лекарственных форм лекарственных средств. Согласно действующего законодательства, определён режим контроля лекарственных средств, необходимых для фармакокоррекции психических расстройств.

**Ключевые слова:** фармацевтическое обеспечение; лекарственные средства; пострадавшие во время антитеррористической операции; психические расстройства; судебная фармация; региональный уровень.

ORGANIZATIONAL AND LEGAL, FORENSIC AND PHARMACEUTICAL  
RESEARCHES OF PHARMACEUTICAL PROVISION  
FOR MENTAL DISORDERS OF VICTIMS  
IN THE EMERGENCIES AT REGIONAL LEVEL

*A. A. Gudzenko<sup>1</sup>, V. V. Shapovalov<sup>1,2</sup>,  
V. A. Shapovalova<sup>1</sup>, V. V. Shapovalov<sup>3</sup> (Kharkiv, Ukraine)*

<sup>1</sup>Medical and pharmaceutical law, general and clinical pharmacy department of the Kharkiv Medical Academy of postgraduate education; <sup>2</sup>Ukrainian national bar association;

<sup>3</sup>Department for special inspections and pharmacy Healthcare department of the Kharkiv regional state administration

The article contains a regional list of medicines for pharmaceutical provision of mental disorders of victims of emergency situations. The assortment of medicinal products in circulation on the regional pharmaceutical market according to the international non-patented names is presented. The registration data of the researched medicinal remedies are systematized. The data about the producers and pharmaceutical forms of medicinal products are analyzed. According to the current legislation the control of the medicines necessary for the pharmaceutical correction of mental disorders is determined.

**Key words:** pharmaceutical provision; medicines; victims in the emergencies; mental disorders; forensic pharmacy; regional level.

О. П. МИХАЙЛИК (Київ)

## РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПРЕДИСПОЗИЦІЙНИХ ЧИННИКІВ, ЩО СПРИЧИНЮЮТЬ РОЗВИТОК ДЕЗАДАПТИВНИХ СТАНІВ У КУРСАНТІВ ВІЙСЬКОВИХ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Головне управління Національної гвардії України <oleg-19-04@hotmail.com>

*У статті висвітлено результати вивчення специфічних умов навчання і військової служби та визначено основні предиспозиційні чинники, що спричинюють формування дезадаптивних станів у курсантів військових закладів вищої освіти.*

---

**Ключові слова:** предиспозиційні чинники; розлади адаптації; патологія психогенного походження; дезадаптивні стани; військовослужбовці; курсанти; військові заклади вищої освіти.

---

**Вступ.** Навчання у військових закладах вищої освіти (ВЗВО) пов'язано із змінами соціальних, побутових, харчових та інших стереотипів і зазнає впливу незвичних, а іноді екстремальних умов та факторів військової служби. Така перебудова впливає на неспецифічну та специфічну резистентність організму людини, внаслідок чого виникає підвищення захворюваності, особливо на ранніх етапах служби [2, 3]. Таким чином, курсанти змушені постійно перебувати під впливом декількох груп факторів, що призводить до порушення процесу адаптації до навчання і, як наслідок, спричинюють виникнення та розвиток у них дезадаптивних станів [1].

Слід враховувати, що в формуванні цих станів найбільше патогенне значення мають не реальні перешкоди, що заважають задоволенню актуальної потреби, а неможливість реалізації мотивованої поведінки і таким чином дезадаптивні прояви виражаються у вигляді розвитку у людини інтрапсихічного конфлікту [5, 9, 10, 12].

Доведено, що головними факторами виникнення різноманітних нервово-психічних розладів є соціальні умови та біологічні особливості організму [6, 8, 11]. Внаслідок цього процес адаптації людини слід розглядати на біологічному, психологічному і соціальному рівнях [4, 7].

В нашому дослідженні це проявилось у появі у курсантів групи дослідження дезадаптивних станів, що розвивалися в результаті порушення процесу адаптації до навчання у ВЗВО.

**Мета дослідження** – вивчити специфічні умови навчання та військової служби, що спричинюють формування дезадаптивних станів у курсантів ВЗВО.

**Матеріали і методи.** Нами проведено комплексне та динамічне дослідження 1219 курсантів чоловічої статі Національної академії Національної гвардії України (Академія), які вступили до Академії за власним бажанням із всіх регіонів країни. Вік на час вступу коливався у межах від 16 до 23 років. Всі курсанти пройшли обстеження стану здоров'я з аналізом соціально-психологічних чинників і їх визнано придатними до навчання у ВЗВО.

Для реалізації досягнення поставленої мети використовували методи: клінічний, соціально-демографічний, психодіагностичний, математично-статистичний.

**Результати та їх обговорення.** За час спостереження встановлено, що у 95 курсантів в різні терміни навчання, з різним ступенем прояву патологічного стану мали місце дезадаптивні стани внаслідок порушення процесу адаптації до навчання у ВЗВО, що становило 7,8 % загальної кількості осіб, які навчались.

Серед цих курсантів було сформовано групу дослідження, яке проводили на базі медичної частини Академії.

При проведенні дослідження нами визначено предиспозиційні чинники, що спричинюють розвиток у курсантів дезадаптивних станів: фактори, властиві військовим підрозділам; фактори, властиві навчальним закладам, і медико-біологічні фактори.

Серед факторів, властивих військовим підрозділам, виділено такі:

- специфічні умови військового побуту, зокрема показники, суворо регламентовані військовими Статутами: зміна розпорядку дня, втрата особистої свободи і зміна життєвого ритму, необхідність пристосування до нових, а часто і незручних вимог суворої субординації і військової дисципліни, необхідність постійного носіння форменого одягу і дотримання статутного зовнішнього вигляду, нівеляція індивідуальних особистісних якостей;
  - необхідність постійного проживання у численному колективі. Військовий підрозділ істотно відрізняється від цивільного колективу. Він включає осіб, у яких різні індивідуальні характерологічні особливості, звички, інтереси, світогляд, рівень початкових знань і різне ставлення до навчання. При цьому спілкування в таких умовах триває 24 год на добу;
  - необхідність відриву від навчальних занять на заходи, що забезпечують життєдіяльність військового підрозділу (різні види нарядів, варти). Умови несення служби під час варті, яку призначають для цілодобової охорони об'єктів, вимагають витривалості, значного нервово-психічного напруження, підвищеної уваги, постійної готовності до швидких і рішучих дій. Несення служби під час постів, особливо в нічний час, супроводжується очікуванням можливих подій, почуттям тривоги, невпевненості в собі, своїх можливостях правильно діяти, особливо у разі необхідності використання зброї на поразку. Також несення служби під час варті і наряду супроводжується дефіцитом часу для сну або його порушенням. Переривчастий сон не забезпечує повного відновлення організму, призводить до втоми, дратівливості, порушення поведінки;
  - специфічні умови проведення навчальних занять. Необхідність значної кількості навчального часу знаходиться на польових заняттях у навчальному центрі в різну пору року за різних погодних умов;
  - підвищена загальнофізична і спеціальна підготовка, що супроводжується значним фізичним навантаженням;
  - доступ до вогнепальної зброї. Почуття підвищеної відповідальності за збереження власного життя і життя товаришів під час поводження із зброєю;
  - причетність до правоохоронної системи. Необхідність виконання завдань, покладених на внутрішні війська МВС України відповідно до законодавства України. Курсантів систематично залучають до несення служби з охорони громадського порядку в місці дислокації навчального закладу: патрулювання вулиць разом з працівниками міліції, здійснення охоронного і пропускового режимів у разі проведення масових заходів на площах, стадіонах, під час проїзду державних посадовців тощо;
  - нестатутні стосунки. Неправильні взаємовідносини в колективі, що мають місце за деяких обставин, призводять до виникнення конфліктних ситуацій.
- Як студенти вищого навчального закладу курсанти зазнають дії на них факторів, властивих навчальним закладам:
- отримання нових спеціальних знань та навичок;
  - висока інтенсивність навчання. Необхідність засвоєння значного обсягу навчального матеріалу в умовах обмеження часу;
  - необхідність тривалий час знаходитись сидячи за столом в аудиторіях під час занять, самостійної підготовки та в бібліотеках.

Слід враховувати і медико-біологічні фактори, характерні для юнаків призовного віку, які обумовлюють підсилення дії на курсантів вищеперелічених чинників.

- Юнацький психічний інфантилізм у поєднанні з фізичною акселерацією, який характеризується невідповідністю психічного формування у молодих хлопців у поєднанні з так званим гормональним вибухом. Це, в свою чергу, викликає значне напруження нервової системи.
- Гіперконформізм. Відсутність життєвого досвіду у поєднанні з досить високими амбіціями щодо місця та ролі у новому колективі призводить до необдуманого копіювання шкідливих звичок – куріння, вживання спиртних напоїв і психостимуляторів, грубість у поводженні з товаришами по службі, спроба протиставити себе оточуючим та непокора молодшим командирам.
- Стан після втраченого підвищеного догляду з боку батьків, що був раніше. Досить значна кількість юнаків призовного віку, які знаходились під опікою батьків, недостатньо сформована до самостійного життя. У них слабка фізична підготовка, вони не здатні вирішувати проблеми, що виникають перед ними, тощо.

У свою чергу, дія цих чинників на курсантів потенціювалася почуттям самотності, пов'язаним з відривом від звичної домашньої обстановки і зміни постійного місця проживання, розлукою із сім'єю, близькими родичами, шкільними товаришами, зміною характеру і режиму харчування, деякими побутовими незручностями.

У результаті проведеної стратифікації цих чинників за рівнем значущості, встановлено:

- *фактори, притаманні військовим підрозділам*, – втрата особистої свободи (67,4 %), розлучення з родиною, близькими родичами, шкільними товаришами (64,2 %), зміна ритму життя (62,1 %), зміна розпорядку дня (49,5 %), проживання у численному колективі (35,8 %), пристосування до нових вимог суворої субординації та військової дисципліни (33,7 %), відрив від звичних домашніх умов, зміна постійного місця проживання (32,6 %), доступ до вогнепальної зброї (24,2 %), носіння форменого одягу і підтримка уставного зовнішнього вигляду (22,1 %), побутові незвичності (17,9 %), зміна характеру і режиму харчування (15,8 %), підвищені вимоги на заняттях із загальнофізичної та спеціальної підготовки (15,8 %), специфічні умови проведення навчальних занять (12,6 %), відрив від навчальних занять на заходи забезпечення життєдіяльності військового підрозділу (11,6 %), відношення до правоохоронної системи (10,5 %), неуставні відносини (7,4 %);
- *фактори, притаманні навчальним закладам*, – висока інтенсивність навчання (36,8 %), отримання нових спеціальних знань та навичок (20 %), необхідність тривалий час знаходитись сидячи за столом в аудиторіях під час занять, самостійної підготовки та в бібліотеках (12,6 %);
- *медико-біологічні фактори* (28,4 %) – юнацький психічний інфантилізм у поєднанні з фізичною акселерацією, відсутність життєвого досвіду з високими амбіціями щодо свого місця та ролі у новому колективі, стан після підвищеного догляду з боку батьків.

При проведенні аналізу предиспозиційних чинників ми дійшли висновку, що фундаментом у розвитку дезадаптивних станів є конфлікти: внутрішньоособистісні, міжособистісні та службові.

При внутрішньоособистісному конфлікті головна роль належить людині. Його розвиток тісно пов'язаний із суб'єктивним сприйняттям курсантом вирішеної (у його розумінні) ситуації, що виникла. Внаслідок цього формувалася неправильна оцінка службових взаємовідносин у середині підрозділу, статутні вимоги сприй-



мали упереджено, агресивно. Формувалася невиражена невротична симптоматика: зниження настрою, емоційна лабільність, астения, порушення сну тощо.

У деяких випадках курсант, який має внутрішньоособистісний конфлікт, настільки занурюється у свої переживання, що це може призвести його до формування міжособистісного або службового конфлікту.

Основою міжособистісного конфлікту є психологічна несумісність як між курсантами, так і між начальником і підлеглим. Він ґрунтується на відмінностях у особистісних налаштуваннях, побутових стосунках, базового рівня культури спілкування. При цьому відбувається провокація і прогрес психопатологічної симптоматики дезадаптивних станів.

Службовий конфлікт формується при зіткненні особистісних налаштувань (переконань) курсанта і реально існуючих службових обов'язків, регламентованих службовою діяльністю. Особистісні налаштування протистоять офіційним вимогам.

Слід звернути увагу на те, що у курсантів групи дослідження часто мало місце поєднання різних типів конфліктів, що посилювало перебіг дезадаптивних станів. Також має значення і вік курсантів, який становив у них на момент вступу до Академії від 16 до 21 року (табл. 1).

*Таблиця 1. Розподіл за віком курсантів групи дослідження на момент вступу до військових закладів вищої освіти*

Група дослідження (n = 95)	Вік, роки					
	16	17	18	19	20	21
Абс. од.	15	57	14	6	2	1
%	15,8	60	14,7	6,3	2,1	1,1

Нами встановлено, що у 72 (75,8 %) курсантів групи дослідження біологічний вік на момент вступу до Академії становив до 18 років, а середній показник – 17,2 року. Звичайно в осіб молодого віку не сформований на достатньому рівні адаптивний захисний потенціал до специфічних умов навчання у ВЗВО, що відображено і у році навчання, на якому вперше виявлено дезадаптивні стани (табл. 2).

*Таблиця 2. Розподіл за роками навчання, під час якого вперше виявлено дезадаптивні стани у курсантів групи дослідження*

Група дослідження (n = 95)	Рік навчання				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Абс. од.	46	23	20	4	2
%	48,4	24,2	21,1	4,2	2,1

Слід звернути увагу на те, що кількість курсантів першого року навчання становить 48,4 %, а разом з другим – 72,6 %. В цей період, як правило, більше проявляються порушення процесу адаптації до військової служби, що пов'язано із змінами соціальних, побутових, харчових та інших стереотипів, а також поєднано з впливом незвичних, а інколи екстремальних умов та факторів, характерних під час навчання у ВЗВО.

Таким чином, вказані вище фактори спричинили досить специфічні умови для розвитку порушень процесу адаптації до навчання в ВЗВО та появи дезадаптивних станів у курсантів групи дослідження.

**Висновки.** Предиспозиційні чинники, що спричинюють формування і розвиток дезадаптивних станів у курсантів ВЗВО, фактори, властиві військовим підрозділам; фактори, властиві навчальним закладам; медико-біологічні фактори. До них належать: втрата особистої свободи (67,4 %), розлучення з родиною, близькими родичами, шкільними товаришами (64,2 %), зміна ритму життя (62,1 %), зміна

розпорядку дня (49,5 %), висока інтенсивність навчання (36,8 %), проживання у численному колективі (35,8 %), пристосування до нових вимог суворої субординації та військової дисципліни (33,7 %), відрив від звичних домашніх умов, зміна постійного місця проживання (32,6 %), медико-біологічні (28,4 %), доступ до вогнепальної зброї (24,2 %), носіння форменого одягу і підтримка уставного зовнішнього вигляду (22,1 %), отримання нових спеціальних знань та навичок (20 %), побутові незвичності (17,9 %), зміна характеру і режиму харчування (15,8 %), підвищена загальнофізична та спеціальна підготовка (15,8 %), специфічні умови проведення навчальних занять (12,6 %), необхідність знаходитись тривалий час сидячи за столом в аудиторіях під час занять, самостійної підготовки та в бібліотеках (12,6 %), відрив від навчальних занять на заходи забезпечення життєдіяльності військового підрозділу (11,6 %), належність до правоохоронної системи (10,5 %), неуставні відношення (7,4 %).

#### Список літератури

1. Андрусенко А. Н. Функциональное состояние курсантов высших военно-морских учебных заведений при проведении спасательной подготовки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2010. – 24 с.
1. *Andrusenko A. N. Funkcional'noe sostoyanie kursantov vysshih voenno-morskih uchebnyh zavedenij pri provedenii spasatel'noj podgotovki: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – SPb, 2010. – 24 s.*
2. Дмитриева Т. Б., Положий Б. С. Этнокультуральные аспекты депрессивных расстройств // Арх. психиатрии. – 2003. – Т. 9, Вып. 32, № 1. – С. 11–14.
2. *Dmitrieva T. B., Polozhij B. S. Etnokul'tural'nye aspekty depressivnyh rastrojstv // Arh. psihiatrii. – 2003. – T. 9, Vip. 32, № 1. – S. 11–14.*
3. Доровских И. В., Заковряшин А. С., Мальцев Г. Ю. и др. Варианты ситуационного невротического реагирования у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // Воен.-мед. журн. – 2004. – Т. 325, № 6. – С. 45–48.
3. *Dorovskih I. V., Zakovryashin A. S., Mal'cev G. Yu. i dr. Varianty situacionnogo nevroticheskogo reagirovaniya u voennosluzhashchih, prohodyashchih voennuyu sluzhbu po pryzivu // Voen.-med. zhurn. – 2004. – T. 325, № 6. – S. 45–48.*
4. Загородников Г. Н. Об адаптации военнослужащих к военной службе // Там же. – 1992. – Т. 313, № 12. – С. 16–17.
4. *Zagorodnikov G. N. Ob adaptatsii voennosluzhashchih k voennoj sluzhbe // Voen.-med. zhurn. – 1992. – T. 313, № 12. – S. 16–17.*
5. Курасов Е. С. Некоторые индивидуально-личностные особенности курсантов с пограничными психогенными расстройствами // Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии: Материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (СПб, 16–17 июня. 2005 г.). – СПб, 2005. – С. 107–108.
5. *Kurasov E. S. Nekotorye individual'no-lichnostnye osobennosti kursantov s pogranichnymi psihogennymi rastrojstvami // Aktual'nye problemy klinicheskoy, social'noj i voennoj psihiatrii: Materialy vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem (SPb, 16–17 iyun. 2005 g.). – SPb, 2005. – S. 107–108.*
6. Михайлов Б. В., Табачников С. И., Марута Н. О. та ін. Концептуальні основи і стратегія розвитку психотерапії в Україні // Актуальные проблемы сексологии и медицинской психологии: науч.-практ. конф., посвящённой 15-летию кафедры сексологии и мед. психологии Харьков. мед. акад. последипломного образования. – Харьков, 2002. – С. 157–163.
6. *Mihajlov B. V., Tabachnikov S. I., Maruta N. O. ta in. Konceptual'ni osnovi i strategiya rozvitku psihoterapii v Ukraini // Aktual'nye problemy seksologii i medicinskoj psihologi: nauch.-prakt. konf., posvyashchyonnoj 15-letiyu kafedry seksologii i med. psihologii Har'kov. med. akad. poslediplomnogo obrazovaniya. – Har'kov, 2002. – S. 157–163.*
7. Мосягин И. Г., Малиницкий А. К. Психологические и социально-психологические аспекты адаптации военнослужащих, призванных из разных регионов, к службе на Европейском Севере России // Воен.-мед. журн. – 2007. – Т. 328, № 3. – С. 39–42.
7. *Mosyagin I. G., Malinickij A. K. Psihofiziologicheskie i social'no-psihologicheskie aspekty adaptatsii voennosluzhashchih, pryzvannyh iz raznyh regionov, k sluzhbe na Evropejskom Severe Rossii // Voen.-med. zhurn. – 2007. – T. 328, № 3. – S. 39–42.*
8. Положий Б. С. Социальное состояние общества и психическое здоровье: Руковод-
8. *Polozhij B. S. Social'noe sostoyanie obshchestva i psihicheskoe zdorov'e: Rukovodstvo*

- ство по социальной психиатрии // Под ред. Т. Б. Дмитриевой. – М.: Медицина, 2001. – С. 36–51.
9. Семікіна О. Є., Канцедаль Т. В. Аналіз особливостей психотравмуючих обставин та їх вплив на ефективність терапії у хворих на соматоформну вегетативну дисфункцію // Укр. вісн. психоневрології. – 2008. – Т. 16, Вип. 54, № 1. – С. 88.
  10. Хмарук І. Н., Горбаткова Е. А. Мотивационный конфликт как фактор риска суицидального поведения военнослужащих по призыву // Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии: материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (СПб, 6–17 июня. 2005 г.). – СПб, 2005. – С. 118.
  11. Чабан О. С., Харченко Є. М., Венгер О. П. та ін. Деякі особливості сучасних невротичних розладів // Арх. психіатрії. – 2002. – Т. 8, Вип. 30, № 3. – С. 65–69.
  12. Шмыков В. И. Социально-психологические ресурсы психической устойчивости сотрудников ОВД // Вест. Моск. ун-та МВД России. – 2007. – № 5. – С. 133–135.
  - po social'noj psihiatrii // Pod red. T. B. Dmitrievoy. – M.: Medicina, 2001. – S. 36–51.
  9. Semikina O. E., Kancedal T. V. Analiz osoblivostej psihotravmuyuchih obstavlin ta ih vpliv na effektivnist' terapii u hvorih na somatoformnu vegetativnu disfunkciyu // Ukr. visn. psihonevrologii. – 2008. – T. 16, Vip. 54, № 1. – S. 88.
  10. Hmaruk I. N., Grbatkova E. A. Motivacionnyj konflikt kak faktor riska suicidal'nogo povedeniya voennosluzhashchih po prizyvu // Aktual'nye problemy klinicheskoy, social'noj i voennoj psihiatrii: materialy vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem (SPb, 6–17 iyun. 2005 g.). – SPb, 2005. – S. 118.
  11. Chaban O. S., Harchenko E. M., Venger O. P. ta in. Deyaki osoblivosti suchasnih nevrotichnih rozladiv // Arh. psihiatrii. – 2002. – T. 8, Vip. 30, № 3. – S. 65–69.
  12. Shmykov V. I. Social'no-psihologicheskie resursy psihicheskoy ustojchivosti sotrudnikov OVD // Vest. Mosk. un-ta MVD Rossii. – 2007. – № 5. – S. 133–135.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРЕДИСПОЗИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ РАЗВИТИЕ ДЕЗАДАПТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У КУРСАНТОВ ВЫСШИХ ВОЕННЫХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

О. П. Михайлик (Киев)

В статье освещены результаты изучения специфических условий обучения и воинской службы, а также определены основные предиспозиционные факторы, способствующие формированию дезадаптивных состояний у курсантов высших военных учебных заведений.

**Ключевые слова:** предиспозиционные факторы; расстройства адаптации; патология психогенного происхождения; дезадаптивные состояния; военнослужащие; высшие военные учебные заведения.

#### THE RESULTS OF THE STUDY OF PREDISPOSITIONAL FACTORS CAUSING THE DEVELOPMENT OF MALADAPTIVE STATES IN CADETS OF HIGHER MILITARY EDUCATIONAL INSTITUTIONS

O. P. Mykhailyk (Kyiv, Ukraine)

Main Department of the National Guard of Ukraine

The article highlights the results of studying the specific conditions of training and military service, as well as identifies the main predispositional factors that contribute to the formation of maladaptive states in cadets of higher military educational institutions.

**Key words:** predispositional factors; adaptation disorders; pathology of psychogenic origin; maladaptive states; military personnel; higher military educational institutions.

*В. В. ЛЮБЧАК<sup>1</sup>, В. М. ПЛАКСА<sup>1</sup>, О. І. МАЛІГОН<sup>2</sup>, В. П. ЛЮБЧАК<sup>3</sup>, Л. М. ХОМЕНКО<sup>1</sup>*  
(Суми)

## **ЖУРНАЛ «ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО»: У ДЖЕРЕЛ 100-РІЧНОЇ ІСТОРІЇ УКРАЇНСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ ПУБЛІЦИСТИКИ**

<sup>1</sup>Сумський державний університет, Медичний інститут; <sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти; <sup>3</sup>Інститут традиційної медицини <ur3abm@i.ua>

*Стаття присвячена 100-річчю з моменту виходу в світ першого номера журналу «Врачебное дело» (нині «Лікарська справа • Врачебное дело»), відомого не тільки вітчизняним лікарям, але й фахівцям ближнього та дальнього зарубіжжя. Простежено початок розвитку медичної публіцистики України з 1918 р. на прикладі опрацьованих архівних примірників журналу «Врачебное дело». Визначено актуальні питання медичної публіцистики початку ХХ ст. та їх відображення на сучасному етапі.*

---

**Ключові слова:** публіцистика; історія; Лікарська справа; Служба крові.

---

**Вступ.** 1 грудня 2018 р. минуло 100 років з моменту виходу в світ першого номера журналу «Врачебное дело» (нині «Лікарська справа • Врачебное дело»), відомого не тільки вітчизняним лікарям, але й фахівцям ближнього та дальнього зарубіжжя. Видання до 2018 р. цитувалися в Medlayn, Publayn, Index medicus, входив до переліку наукометричних журналів. З 1946 р. індексувався базою Scopus. З моменту заснування тираж журналу був досить високим – від 5000 до 64 000 примірників. Ініціаторами створення цього наукового видання були члени Харківської медичної спільноти, серед яких найактивнішими були Н. Ф. Мельников-Разведенков, П. І. Шатилов, В. В. Фавр, І. В. Кудинцев та ін.

*а**б*

**Рис. 1.** Ініціатори створення журналу «Врачебное дело» Н. Ф. Мельников-Разведенков (а) та П. І. Шатилов (б)

До початку видання журналу «Врачебное дело» спільнота дала згоду на вихід у світ першого «Харьковского медицинского журнала», опублікованого у 1906 р. Наукові статті ґрунтувалися на досягненнях вчених та лікарів, але за відсутності

засобів і умов роботи журнал було закрито (1917 р.). Незабаром, 1 грудня 1918 р., опубліковано перший номер щотижневого наукового і професійно-суспільного медичного журналу «Врачебное дело» у співпраці з видавництвом «Соціалістична думка». Редакція першого щотижневика вважала за головну мету зібрати за короткий проміжок часу дані медичної літератури тяжкого періоду війни та революції. Незважаючи на те, що журнал було опубліковано на папері низької якості, він мав велику популярність. Того часу, це був єдиний медичний журнал на всю країну.



Рис. 2. Архівне фото: перший випуск журналу 1 грудня 1918 р.

проф. В. В. Фавра (гігієна, санітарія та міська медицина), прив.-доц. Е. К. Істомін (хірургія), проф. Е. Л. Браунштейн (офтальмологія), проф. М. М. Миронов (акушерство і гінекологія), проф. С. Н. Дивиденков (неврологія і психіатрія), проф. Я. С. Аркавін (педіатрія), д-р Л. Л. Рохлін (професійні рухи, лікарський побут і соціальна медицина) [8].

Першими секретарями редакції були: А. І. Гейманович та Л. Л. Рохлін. В наступних номерах Л. Л. Рохлін став редактором, передавши свої напрацювання В. М. Когану-Ясному.

На увагу заслуговує рекламна колонка в першому номері журналу, що свідчить про комерційну його підтримку за умов популярності, наприклад розміщення рекламної компанії «Общество вывоза Германии» [6]. З точки зору сучасної людини XXI ст. це може здатися дивним, але того часу виявляти інтерес до технологій було досить складно, бо не було Інтернету, до якого ми звикли при пошуку інформації про найсучасніші технології й обладнання. Щоб отримати необхідну річ, люди знайомилися з переліком товарів у друкованому каталозі та за відповідним кодом робили замовлення, що доставляли в країну з Німеччини. Дана знахідка вказує, що українська медицина того періоду, незважаючи на тяжкі часи та повну

**Мета дослідження** – простежити початок розвитку медичної публіцистики з 1918 р. на прикладі опрацьованих архівних примірників журналу «Врачебное дело». Визначити актуальні питання медичної публіцистики початку ХХ ст. та їх відображення на сучасному етапі.

**Завдання** – дослідити етапи розвитку медичної публіцистики з 1918 р. і донині на прикладі журналу «Врачебное дело»; з'ясувати актуальні питання медицини того часу та їх відображення нині.

**Аналіз та обговорення результатів.** Завдяки збільшенню зацікавленості суспільства до новітніх технологій в медицині, редакційна колегія взяла за мету гасло «друковане слово повинно відображати побут і професію лікаря». Лікарі почали обговорювати нові тенденції «журнальної справи» і переходу «Врачебного дела» на новий рівень.

До складу першої редакційної колегії входили проф. Н. Ф. Мельников-Разведенков (морфологія), проф. С. В. Коршун (біологія), проф. П. І. Шатилов (внутрішня медицина),

зупинку виробництва медичного обладнання, використовувала найсучасніші технології, а компанії-постачальники медичного обладнання фінансово підтримували існування такого необхідного суспільству видання, засновуючи традиції, що продовжують і донині більшість наукових журналів України.

У подальшому до роботи журналу приєдналися видатні вчені не тільки України, але всього світу. З 1919 р. з ним співпрацювали Л. С. Миронов, В. Я. Данилевський, А. А. Кісель, Л. Л. Гіршман та ін. Редакторами відділів і постійними авторами стали О. О. Богомолець, Н. Н. Петров, А. В. Палладін, К. Н. Георгієвський, М. І. Авербах, В. Н. Шапов, В. П. Протопопов, Н. П. Трінклер, А. М. Грінштейн [8].

У період громадянської війни та інтервенції, що порушили нормального життя, оскільки не було світла і тепла, більшість видавничих домів перестали функціонувати. Виняток становив журнал «Врачебное дело», який продовжував регулярно друкуватися. Тяжкі воєнні часи, розруха спонукали редакційну колегію об'єднати суспільство для досягнення єдиної мети – миру.

### ПОМОГИТЕ ВОЕННОПЛЕНЫМ!

*Лавина выходцевъ изъ плѣна – людскихъ тѣней, когда-то отборныхъ, здоровыхъ людей – дошла до Харькова. Здѣсь у насъ осѣли и будутъ осѣдать тѣсячи и десятки тысячъ саратовцевъ, уфимцевъ, рязанцевъ, сибиряковъ, всѣхъ тѣхъ, на чьей дорогѣ непроходиме фронты гражданской борьбы. Жертвы великой неслѣпости, именуемой войной – что встрѣтили они на своемъ скорбномъ пути? Взаимную злобу и разрушение – естественный финаль пятилѣтней войны. А плѣнные? Чьи они? Кому они принадлежат? О нихъ забыли. Кіевъ мало думалъ о нихъ, занятый борьбою за свою власть, за свое растущее благополучіе. Харькову пришлось бать послѣднимъ затормомъ – и нашъ городъ старой русской духовной культуры долженъ исполнить свой гражданский долгъ.*

*Товарищи – врачи, помогите военнопленнымъ! Взгляните въ ихъ безкровныя, землистыя, одутловатыя лица. Поймите ужасъ голодныхъ концентраціонныхъ лагерей. Въ нихъ жили они не дни, а годы. И тѣ, хто выжили – больны всѣ, всѣ поголовно. Для тысячъ этихъ больныхъ людей нельзя набрать достаточнаго числа платныхъ врачей, ибо то, что собирается для военнопленныхъ, тотчасъ же уходитъ на пищу для нихъ.*

*Въ огромномъ культурномъ та врачебномъ центрѣ люди не должны умирать отъ недостатка врачей. Прийдите же на помощь своимъ врачебнымъ трудомъ – удѣльте времени сколько, сколько можетъ каждый [6].*

Досить символічним є дане звернення, надруковане в другому номері журналу 1918 р., яке, на жаль, актуальне і нині. Це підкреслює тяжкий шлях України до повної незалежності, яку крок за кроком протягом ста років здобуває наша держава ціною крові своїх Героїв, не забуваючи про здоров'я та життя мирних громадян.

Розглядаючи найактуальніші питання того часу, матеріали журналу завжди були спрямовані на побудову сучасної моделі охорони здоров'я. Пропагували ідеї профілактики та диспансеризації. З усіх куточків світу в редакцію надходили статті, присвячені питанням розвитку медичної науки та організації охорони здоров'я. Протягом перших п'яти років було опубліковано 450 статей. Якщо протягом року заснування друкувалися лише харківські науковці, то у 1922 р. опубліковано праці авторів з 60 міст країни.

Журнал організував зв'язки з найбільш відомими представниками науково-дослідницької літератури на Заході. До редакції надходили наукові напрацювання з Парижу, Праги, Магдебурга, Брюсселя тощо.

При дослідженні архівних номерів журналу і донині відкривається багато знахідок. Наприклад, у доступній літературі вважають, що перше переливання крові

в Україні зроблено в Одесі у 1922 р. [4]. Однак у третьому номері журналу, надрукованому наприкінці 1918 р. та початку 1919 р., є інформація про створення кров'яних сироваток, що свідчить про переливання крові за групою ще на початку 1919 р. в Харькові [3]. Це означає, що у 2019 р. служба крові України відзначає своє 100-річчя.

З розвитком медичної науки на сторінках журналу широко висвітлювали питання серцево-судинної і легеневої патології. Багато уваги приділяли проблемі туберкульозу, судинним захворюванням головного мозку, нейроінфекційним ураженням. Також актуальними залишалися питання, що стосувалися ЛОР-захворювань, урології, стоматології, радіології, хірургії, історії медицини. Головним завданням журналу було висвітлення проблеми клінічної та експериментальної медицини, яку необхідно вирішувати в тісному зв'язку теоретичної і практичної медицини.

До 15-річного ювілею журналу «Врачебное дело» колегією УРСР від 29 травня 1933 р. було прийнято постанову, в якій вказувалося:

- організувати при Всеукраїнському інституті охорони здоров'я відділ з вивчення медичної преси;
- встановити в 1933 р. премії імені журналу «Врачебное дело»: за кращу сільську лікарню – 10 000 руб., за найкращий пункт науково-дослідницького інституту – 3000 руб.;
- затвердити щорічну премію імені журналу «Врачебное дело» 3000 руб. за найкращу наукову працю в галузі клінічної медицини;
- з 1934 р. розширити обсяг журналу, одночасно почати видання щомісячних доповнень до нього;
- виділити в розпорядження видання спеціальне приміщення, закріпивши його за редакцією [1, 2].

Серед перших статей журналу були такі:

1-й номер:

Серологічний діагноз висипного тифу за методом Р. Weil'я и А. Felix'a.

Пам'яті К. Н. Гамалія.

Про професійних рух серед лікарів.

2-й номер:

Випадок *diabetes inspidus* при лікуванні екстрактом із інфундибулярної частини придатка мозку.

Досвід війни в лікуванні інфікованих ран.

3-й номер:

Про вплив видалення простати на тестикули.

Генез токсико-інфекційних синдромів нервової системи – щодо розвитку атаксії Leyden – Westphal.

Повторювальні курси для лікарів.

У 1968 р. з нагоди 50-річчя журнал був нагороджений Почесною грамотою Президії Верховної ради Української РСР.

На момент перших випусків журналу штат включав 31 співробітника, в 1991 р. – 10, в 2013 р. – 3, нині – 1. Протягом багатьох років видання журналу відбувається завдяки професійній діяльності Соловйової Галини Олександрівни. До сьогодні допомагають у випуску журналу, знаходячись на заслуженому відпочинку, й інші. Так, більше 55 років присвятила журналу редактор Тамара Олександрівна Мііна та більше 25 років коректор Галина Олександрівна Авдесенко, яких з вдячністю за їх кропотливу працю згадують багато авторів публікацій.

До 1992 р. журнал фінансувало МОЗ України – єдиний його засновник, випуски були регулярними, з дотриманням термінів, після відмови в економічній підтримці – 6 разів на рік, потім – 4, у 2014 р. – 12, на даний час – 8, незважаючи на скрутну фінансову ситуацію, але з належним дотриманням 100-річних традицій української журналістики.

Пройшовши важкий, тернистий шлях тривалістю у 100 років, журнал не втратив своєї популярності, а навпаки, досягає вершин в галузі медичної публіцистики. Всі теми залишаються актуальними. Слід відмітити, що, незважаючи на труднощі, у професійній діяльності колектив завжди добросовісно виконує свої службові обов'язки завдяки згуртованості та доброзичливості. Журнал об'єднує майже всі напрями клінічних дисциплін, а також публікує статті з організації охорони здоров'я, історії медицини, гігієни, біології, клінічної біохімії, терапевтичної ортопедії, стоматології, офтальмології, радіології, фізіо- та фітотерапії, генетики, неонатології, трансфузіології тощо [7].

Роботою редакції керує головний редактор журналу Василь Володимирович Оржешковський (попередники: Г. О. Соловійова, В. В. Загородний, Г. Й. Маркевич, В. В. Лазоришинець, В. Г. Лизогуб, А. Є. Руденко, Д. І. Панченко, О. Горчаков, С. Я. Штейнберг, Н. Ф. Мельников-Разведенков, П. І. Шатилов, В. М. Коган-Ясний, Л. Л. Рохлін), якому допомагають члени редакційної колегії та редакційної ради. До складу редакційної колегії входять фахівці з усіх галузей медицини: Н. Г. Бичкова, С. В. Видиборець, О. П. Волосовець, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, С. Г. Гичка, Є. М. Горбань, Н. Г. Горовенко, Ю. В. Деева, С. М. Дроговоз, П. Ф. Дудка, І. М. Ємець, І. С. Зозуля, В. Е. Казмірчук, Л. Д. Калюжна, Ю. І. Комісаренко, С. І. Коровін, С. О. Крамарьов, В. П. Лакатош, В. Г. Лизогуб, Л. Д. Любич, Р. Г. Процюк, С. О. Риков, Н. О. Савичук, Г. О. Соловійова, О. К. Толстанов, Ю. І. Фещенко, Н. В. Харченко, О. С. Чабан, С. М. Шамраєв, Л. М. Шаповал, В. П. Шипулін, В. П. Ширококов, О. П. Яворовський.

Багато років в житті журналу активно приймали участь такі провідні фахівці, як К. М. Амосова, Л. Я. Бабиніна, М. В. Благодаров, Ж. І. Возіанова, Л. Г. Воронков, І. М. Ганджа, С. М. Гайдукова, В. В. Загородній, С. П. Катоніна, В. М. Князевич, В. М. Коваленко, Є. В. Коханевич, О. П. Краснюк, Б. П. Криштопа, Ю. І. Кундієв, Г. І. Лисенко, В. П. Лисенюк, В. Г. М'ясніков, Т. Д. Никула, В. А. Олійник, Є. Г. Педаченко, Л. А. Пиріг, С. Є. Подпрятков, Ю. В. Поляченко, Л. Г. Розенфельд, А. Ю. Романенко, І. З. Самосюк, А. М. Сердюк, В. П. Сільченко, М. Д. Тронько, А. Р. Уваренко, О. А. Федоровська, І. С. Чекман, С. О. Шалімов, І. П. Шлапак, Є. Є. Шунько.

Журнал завжди був трибуною МОЗ України для впровадження всього нового та передового в медицині, тому редакція журналу докладає всіх зусиль, щоб зберегти унікальне видання, яке може непомітно зникнути серед нових «одnodенних» медичних журналів. Аналізуючи історію становлення журналу, спостерігаємо складний шлях від професійної, а потім адміністративної моделі якості в публіцистиці до індустріальної від особистих думок фахівців до сучасної доказової медицини. Цей довгий шлях довжиною 100 років став взірцем для нових сучасних видань.

**Висновки.** Незважаючи на труднощі у видавничій справі, недостатнє фінансування, складний період у державі та світі в цілому, медична публіцистика в Україні не зупинялась протягом 1918–2018 рр., а, навпаки, крокувала вперед незважаючи на всі негаразди. Адже багато питань залишаються актуальними для дослідження, хоча досягнуто колосального прогресу науки за 100 років. З історичної точки зору, на прикладі першої згадки про службу крові України на прикінці 1918 р. початку 1919 р., архівні номери журналу мають величезне значення для дослідників історії медицини та її впливу на становлення України як повноцінної, незалежної європейської держави.

*Читачі та автори з вдячністю вітають редакційну колегію журналу «Лікарська справа • Врачебное дело» із 100-річчям, бажають процвітання, наснаги в роботі, розширення авторського колективу та налагодження зв'язків з іноземними партнерами.*



## С п и с о к л і т е р а т у р и

1. Гейманович А. И. Пятнадцать лет // Врачеб. дело. – 1933. – № 6–7. – С. 292–294.
2. К 15-летию журнала: Постановление редакционной коллегии // Врачеб. дело. – 1933. – № 5. – С. 225–226.
3. Лифшиц Я. И. Некоторые итоги и перспективы // Врачеб. дело. – 1933. – № 6–7. – С. 289–290.
4. Любчак В. В., Любчак В. П., Тимченко А. С., Сміянов В. А. Виробнича трансфузіологія: Монографія. – Суми: Сум. держ. ун-тет, 2017. – 272 с.
5. Новаченко Н. П., Кошкин М. Л., Синельников Р. Д. При помощи медицинской общестственности Харькова // Врачеб. дело. – 1958. – № 12. – С. 121–124.
6. Общество вывоза из Германии: Объявление // Врачебное дело. – 1918. – № 1. – С. 1–2.
7. Павловский Л. Н. 90 лет на страже здоровья (к 90-летию выхода в свет журнала «Врачебное дело») // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2008. – № 7–8. – С. 3–9.
8. Редакционная коллегия журнала: Объявление // Врачеб. дело. – 1918. – № 2. – С. 1–2.
1. Gejmanovich A. I. Pyatnadcat' let // Vracheb. delo. – 1933. – № 6–7. – S. 292–294.
2. K 15-letiyu zhurnala: Postanovlenie redakcionnoj kollegii // Vracheb. delo. – 1933. – № 5. – S. 225–226.
3. Lifshic Ya. I. Nekotorye itogi i perspektivy // Vracheb. delo. – 1933. – № 6–7. – S. 289–290.
4. Lyubchak V. V., Lyubchak V. P., Timchenko A. S., Smiyanov V. A. Virobnichya transfuziologiya: Monografiya. – Sumi: Sum. derzh. un-tet, 2017. – 272 s.
5. Novachenko N. P., Koshkin M. L., Sinel'nikov R. D. Pri pomoshchi medicinskoj obshchestvennosti Har'kova // Vracheb. delo. – 1958. – № 12. – S. 121–124.
6. Obshchestvo vyvoza iz Germanii: Ob'yavlenie // Vrachebnoe delo. – 1918. – № 1. – S. 1–2.
7. Pavlovskij L. N. 90 let na strazhe zdorov'ya (k 90-letiyu vyhoda v svet zhurnala «Vrachebnoe delo») // Lik. sprava=Vracheb. delo. – 2008. – № 7–8. – S. 3–9.
8. Redakcionnaya kollegiya zhurnala: Ob'yavlenie // Vracheb. delo. – 1918. – № 2. – S. 1–2.

ЖУРНАЛ «ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО»: У ИСТОЧНИКА 100-ЛЕТНЕЙ  
ИСТОРИИ УКРАИНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПУБЛИЦИСТИКИ

В. В. Любчак, В. М. Плакса, О. І. Малігон,  
В. П. Любчак, Л. М. Хоменко (Суми, Україна)

Статья посвящена 100-летию с момента выхода в свет первого номера журнала «Врачебное дело» (ныне «Лікарська справа • Врачебное дело»), известного не только отечественным врачам, но и специалистам ближнего и дальнего зарубежья. Прослежено начало развития медицинской публицистики Украины с 1918 г. на примере обработанных архивных номеров журнала «Врачебное дело». Определены актуальные вопросы медицинской публицистики начала XX в. и их отображения на современном этапе.

**Ключевые слова:** публицистика; история; Врачебное дело; Служба крови.

MAGAZINE «VRACHEBNOYE DELO»: THE SOURCE OF THE 100-YEAR  
HISTORY OF UKRAINIAN MEDICAL PUBLICISM

V. V. Lyubchak<sup>1</sup>, V. M. Plaksa<sup>1</sup>, O. I. Malihon<sup>2</sup>, V. P. Lyubchak<sup>3</sup>,  
L. M. Khomenko<sup>1</sup> (Sumy, Ukraine)

<sup>1</sup> Sumy State University, Medical Institute; <sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education;

<sup>3</sup> Institute of Traditional Medicine

The article is devoted to the 100th anniversary of the publication of the first issue of the journal «Vrachebnoye delo» (now «Lіkars'ka sprava • Vrachebnoye delo») known not only to domestic doctors, but also to specialists from near and far abroad. The beginning of the development of medical journalism in Ukraine since 1918 is traced, using the example of the processed archive issues of the journal «Vrachebnoye delo». Identified current issues of medical journalism beginning of the twentieth century and their display at the present stage.

**Key words:** journalism; history; General Medicine; Blood Service.

---

## ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ

---

### Кардіологія, ревматологія

- Бичков О. А., Бичкова Н. Г.* (Київ). Роль адгезивних та цитокинових порушень у перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з подагрою, 5–6, 30.
- Богдан Т. В., Добровольська І. О., Лавор Я. М., Моргун І. Л., Чередніченко Ю. В., Яковенко А. Ю.* (Київ). Роль сірковмісних амінокислот та їх похідних у патогенезі атеросклерозу, 7–8, 12.
- Винник Н. І., Лавренко А. В., Кайдашев І. П., Шаєнко З. О.* (Полтава). Оптимізація лікування хворих з інсулінорезистентністю з метою зниження вираженості факторів кардіоваскулярного ризику, 1–2, 110.
- Головко Т. О.* (Харків). Динаміка змін структурно-функціональних параметрів серця у дітей з патологією міокарда з урахуванням морфофункціональних особливостей правого шлуночка, 7–8, 32.
- Деміхова Н. В., Чернацька О. М., Мазур Т. С., Бокова С. І., Руденко Т. М., Бумейстер Л. В., Хотєєв Є. О., Руденко Є. П.* (Суми). Зв'язок ліпідного обміну і рівня альбумінурії з однуклеотидним поліморфізмом –204A > C [rs 3808607] гена Сур7А1 у хворих на цукровий діабет типу 2 та артеріальну гіпертензію, 7–8, 37.
- Зозуляк Н. В., Зозуляк З. В., Нейко В. Є., Ромаши І. Б., Ромаши І. Р., Гайова І. М., Тимків І. В., Близнюк М. В., Ромаши Н. І., Тодорів Т. В.* (Івано-Франківськ). Потенціювання стандартної терапії хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування донатора оксиду азоту L-аргініну, 7–8, 83.
- Зозуляк Н. В., Зозуляк З. В., Нейко В. Є., Ромаши І. Б., Ромаши І. Р., Гайова І. М., Тимків І. В., Близнюк М. В., Ромаши Н. І.* (Івано-Франківськ). Досвід застосування L-аргініну у хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу із супутньою артеріальною гіпертензією, 5–6, 85.
- Казмірко В. К., Надашкевич О. Н., Клочко В. Є., Іваніцька Л. М., Сілантьєва Т. С., Дубкова А. Г.* (Київ, Біла Церква, Львів). Стан дрібних судин (паренхіматозних артерій, артеріол, капілярів, венул) у хворих на облітеруючий тромбангіт, 5–6, 88.
- Кондратюк М. О., Гутор Т. Г., Стрільчук Л. М., Жакун І. Б., Сорокопуд О. О., Беш О. М.* (Львів). Індивідуальне прогнозування ускладнень при хронічній серцевій недостатності, 5–6, 37.
- Кузьміна Н. В., Грібенюк О. В., Осовська Н. Ю., Князькова І. І.* (Вінниця, Харків). Оцінка ефективності препарату Вазонат® хворих на гіпертонічну хворобу та неалкогольний стеатоз печінки, 1–2, 94.
- Кузьміна Н. В., Іванкова А. В., Іванов В. П., Лозинський С. Е.* (Вінниця). Діагностичне та прогностичне значення цистатину С як раннього маркера ниркової дисфункції у хворих із серцево-судинною патологією, 7–8, 17.
- Лебедева Є. О., Лазоршинець В. В., Груша М. М., Брянський М. М.* (Київ). Гемодинамічні механізми розвитку коронарної недостатності при звивистості вінцевого руслу, 3–4, 51.
- Музиченко П. Ф., Черняк В. А.* (Київ). Порівняльний аналіз використання різних інструментальних методів тимчасової зупинки кровотечі в хірургії магістральних судин, 3–4, 120.
- Рекалов Д. Г., Прытков А. В.* (Запорозжє). Клиническое значение биомаркёров для детерминации костно-хрящевой деструкции на раннем этапе развития ревматоидного артрита, 3–4, 98.
- Сергеева Л. А., Сергеева В. С., Оленев Д. Г., Вальченко О. І., Глебова О. І.* (Київ, Ірпінь). Вплив електромагнітного випромінювання радіочастотного діапазону на вегетативне забезпечення серцево-судинних реакцій організму людини, 1–2, 56.
- Соломенчук Т. М., Копчак Л. М., Чигрян Г. В.* (Львів). Астенія і якість життя хворих з артеріальною гіпертензією: ефективність мельдонію, 3–4, 105.
- Ткачук І. М., Михайлик О. П.* (Київ). Оцінка способу життя та поширення факторів ризику серцево-судинних захворювань серед лікарів військової первинної медичної допомоги, 1–2, 182.
- Чернюк С. В., Козлюк А. С., Кириченко Р. М.* (Київ). Інструментальна діагностика міокардиту: сучасні можливості, 3–4, 63.
- Швед Н. І., Прокопович Е. А., Геряк С. Н., Добрянская В. Ю.* (Тернополь). Эффективность биофлавоноидов и РНК-содержащих препаратов в комплексном лечении больных инфарктом миокарда с нарушением функционального состояния печени, 1–2, 46.
- Якименко Д. О.* (Одеса). Деякі особливості взаємозв'язку патогенетичних механізмів гіпосалівації при ревматоїдному артриті та синдромі Шегрена, 7–8, 79.

### Гастроентерологія

- Єсіпова С. І.* (Київ). Діагностика лактазної недостатності та ведення дітей з цією патологією (огляд літератури та власні дані), 5–6, 15.
- Кебало А. Б., Поточилова В. В., Миценко І. М., Яцик І. М., Чантурідзе А. А., Рейті А. О., Бондарчук Б. Г., Руднева К. Л., Ткачук О. В., Гордовський В. А.* (Київ). Порівняльна характеристика лабораторних досліджень септичних станів при некротичному панкреатиті, 5–6, 43.
- Литинська Т. О., Коржова Т. П.* (Київ). Роль порушення мікробіоти товстої кишки в патогенезі псоріазу та інфекційної екземи, 7–8, 92.
- Саволук С. І., Шуляренко О. В., Ігнатів І. М., Шуляренко Л. В., Сіряченко В. Г., Зуєнко В. В.* (Київ). Порівняння традиційної за Мілліган – Морганом та степлерної циркулярної гемороїдектомії, 3–4, 123.

Сидорчук Л. І., Ротар Д. В., Сидорчук А. С., Дейнека С. Є., Сидорчук І. Й. (Чернівці). Екологічний стан мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на хронічний вірусний гепатит С, 7–8, 50.

Сірчак Є. С., Курчак Н. Ю. (Ужгород). Диференційований підхід до лікування дисбіозу товстої кишки у хворих після холецистектомії та порівняльна оцінка його ефективності, 3–4, 74.

### Пульмонологія

Гуменюк Г. Л., Меренкова Є. О. (Київ). Можливості імуносупресивної терапії у хворих на саркоїдоз легень, 5–6, 64.

Дужий І. Д., Олещенко В. О., Дужий В. І., Олещенко Г. П., Юрченко А. В., Хурса Т. Г. (Суми, Київ). Лікарські помилки при діагностиці і лікуванні плевриту та синдрому плеврального випоту, 5–6, 22.

Єсіпова С. І. (Київ). Диференціальна діагностика стридорозного дихання в педіатричній практиці (огляд літератури та власні дані), 3–4, 28.

Клименко В. А., Яновська К. О., Пасічник Є. В., Марченко О. Ю. (Харків). Клінічний випадок туберкульозу у дитини грудного віку з бронхообструктивним синдромом, 1–2, 161.

Колонійцев В. І., Сироїд О. М., Лукавецький О. В. (Львів). Особливості клінічного перебігу і хірургічного лікування хворих на окультний рак жовчного міхура, 7–8, 87.

Колоскова О. К., Білоус Т. М., Білик Г. А., Дікал М. В., Ломакіна Ю. В., Копчук Т. Г. (Чернівці). Шляхи оптимізації лікування бронхіальної астми у дітей з урахуванням фенотипової, ендотипової та генотипової неоднорідності захворювання, 5–6, 96.

Колоскова О. К., Іванова Л. А., Білоус Т. М., Микалюк Л. В. (Чернівці). До питання оптимізації верифікації бронхіальної астми у дітей з проявами бронхообструктивного синдрому, 7–8, 55.

Марусик У. І. (Чернівці). Асоціація ацетиляторного статусу школярів, хворих на бронхіальну астму фізичного напруження, із зрушенням показників імунного захисту, 5–6, 54.

Савченко Л. В., Кайдашев І. П. (Полтава). Порушення харчового режиму як чинник розвитку аліментарного ожиріння у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, 5–6, 49.

Тиш О. Б., Матюха Л. Ф. (Київ). Взаємозв'язок мікробіоценозу бронхів та кишечника у пацієнтів молодого віку з рекурентним бронхітом, 3–4, 83.

Хухліна О. С., Урсул О. О., Вілігорська К. В., Каньовська Л. В., Гайдичук В. С., Восвідка О. С., Коваленко С. В. (Чернівці). Вплив куріння на основні патогенетичні ланки коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту, 7–8, 103.

### Гематологія

Бебешко В. Г., Бруслowa К. М., Пушкарьова Т. І., Цветкова Н. М., Ляшенко Л. О., Ярошенко Ж. С., Кузнецова О. Є., Гончар Л. О., Іванкін В. М., Маковей О. І. (Київ). Прогноз перебігу гострої лейкемії у дітей залежно від стану гемопоєзу та етапів хімотерапії, 1–2, 67.

Любчак В. П., Зазребельна А. О., Любчак В. В. (Суми). Підвищення якості надання трансфузіологічної допомоги наприкладі використання нових методик проведення плазмаферезу при псоріазі, 5–6, 156.

Олієвська С. К., Кузьмінська О. В., Труніна Т. І. (Київ). Вплив хлористого свинцю на систему регуляції агрегатного стану крові у білих щурів, 5–6, 122.

### Урологія, нефрологія

Гайсенюк Ф. З., Головка С. В., Джуран Б. В., Козут В. В., Савицький О. Ф., Кравчук В. М., Кобіріченко А. А., Сагалевич А. І. (Київ). Роль еластографії зсувної хвилі в діагностиці захворювань передміхурової залози, 1–2, 129.

Дученко К. А., Корнієнко В. І., Ладозубець О. В., Дрогвоз С. М. (Харків). Вплив фуросану на екскреторну функцію нирок на фоні водного навантаження, 5–6, 127.

Коржова Т. П., Бардов П. В., Шевченко О. П. (Київ). Включення тіотриазоліну в схему лікування хронічного простатиту і простатовезикуліту, ускладнених порушенням копулятивної та репродуктивної функції, 5–6, 111.

Курята О. В., Фролова Є. О. (Дніпро). Застосування інфузійної форми L-карнітину в комплексному лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок III стадії, 1–2, 117.

Матюха Л. Ф., Титова Т. А. (Київ). Лікування загострень інфекції сечовивідних шляхів в амбулаторних умовах, 7–8, 109.

Федорич П. В. (Київ). Діагностика та лікування поєднаних уражень сечостатевої системи трихомонадами різних видів і мікроорганізмами, асоційованими з бактеріальним вагінозом, 5–6, 100.

### Неврологія, психіатрія

Аймедов К. В., Бабієнко В. В., Горищак С. П., Асеева Ю. О. (Одеса). Модель мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання, 7–8, 119.

Вовк В. І. (Харків). Дані огляду літератури про сучасний стан вивчення депресії та суїциду в різних країнах (за гендерними, віковими та географічними ознаками), 1–2, 27.

Герасименко Л. О. (Полтава). Нова методика діагностики психосоціальної дезадаптації, 1–2, 82.

- Герасименко Л. О.* (Полтава). Особливості психосоціальної дезадаптації у жінок з клінічно визначеними розладами адаптації, 3–4, 87.
- Гудзенко А. О., Шаповалов В. В. (мол.), Шаповалов В. В.* (Харків). Організаційно-правові та судово-фармацевтичні дослідження фармацевтичного забезпечення психічних розладів постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій на регіональному рівні, 7–8, 149.
- Данилевская Е. Н., Иоффе Н. А.* (Київ). Факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования, 1–2, 41.
- Лембрик І. С., Приймак Р. Ю.* (Івано-Франківськ). Синдром емоційного вигорання у викладача медичного вузу, 5–6, 180.
- Ліскевич І. І.* (Івано-Франківськ). Ефективність використання рефлексотерапії в системі реабілітації дітей з дитячим церебральним паралічем (за оцінкою якості життя), 1–2, 125.
- Михайлик О. П.* (Київ). Результати вивчення предиспозиційних чинників, що спричинюють розвиток дезадаптивних станів у курсантів військових закладів вищої освіти, 7–8, 158.
- Пишук Н. Г., Камінська А. О.* (Вінниця). Стани професійної дезадаптації у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю, 7–8, 129.
- Рябоконе Н. О.* (Суми). Клінічна феноменологія тривожно-депресивних розладів у дітей, 1–2, 78.

### Імунологія

- Дола О. Л., Лакатош В. П., Антонюк М. І., Лакатош П. В.* (Київ). Показники місцевого імунітету у жінок з персистуючою формою латентної папіломавірусної інфекції шийки матки після вакцинації проти ВПЛ, 3–4, 41.
- Кебало А. Б., Чантурідзе А. А., Ткачук О. В.* (Київ). Імунний дисбаланс у патогенезі абдомінального сепсису при первинних та вторинних абсцесах печінки. особливості діагностики та оптимізація комплексного лікування, 7–8, 44.
- Мальцев Д. В.* (Київ). Оценка иммунного статуса у детей с расстройством аутистического спектра, ассоциированным с генетическим дефицитом фолатного цикла, 1–2, 11.
- Сельська З. В.* (Київ). Досвід застосування холекальциферолу у дітей з алергічними захворюваннями та оцінка рівня 25(OH) D, IgE та IgG в їх крові, 3–4, 47.
- Хоценко Г. О.* (Харків). Особливості імунітету у дітей раннього віку, народжених від матерів, які курять, 1–2, 24.
- Царик В. В., Новосольцев А. К.* (Київ). Роль герпесвірусів 6-го та 7-го типів у розвитку синдрому хронічної втоми (огляд літератури і описання клінічних випадків), 7–8, 24.
- Щербина М. О., Вигівська Л. А.* (Харків). Імунологічні предиктори внутрішньоутробного інфікування плода й новонародженого при вагітності, ускладненій бактеріально-вірусною інфекцією, 3–4, 35.

### Інфекційні хвороби

- Євтушенко В. В., Крамарьов С. О., Шадрін В. О., Загордонець Л. В.* (Київ). Ураження ендотелію при гострих інфекційних захворюваннях у дітей та його оцінка за біомаркером Е-селектином, 3–4, 68.
- Мальши Н. Г., Доан С. І., Чемич О. Н.* (Суми, Київ). Ротавірусная инфекция в Украине: особенности эпидемиологии, 3–4, 93.

### Ендокринологія

- Беловол А. Н., Князькова І. І., Мищенко В. Н., Богун М. В.* (Харьков). Ожирение у женщин в менопаузе, 1–2, 36.
- Керечанин І. В.* (Київ). Динаміка змін в ультраструктурі ендотеліоцитів судин гемомікроциркуляторного русла вилочкової залози щурів під дією метилтретбутилового ефіру, 3–4, 157.
- Керечанин І. В.* (Київ). Ультраструктура кровеносних капілярів вилочкової залози щурів у нормі та під впливом метилтретбутилового ефіру в експерименті, 5–6, 117.

### Онкологія

- Киркилевский С. И., Дубинина В. Г., Лукьянчук О. В., Лурия А. Г., Машуков А. А., Биленко А. А., Згура А. Н., Мерлич С. В., Рациборский Д. В., Шилин И. В.* (Київ, Одеса). Математическая формула с плавающей переменной для прогнозирования выживаемости и персонализации программы комплексного лечения больных раком желудка, 1–2, 63.
- Красносельский Н. В., Крутько Е. Н., Юрченко О. Н., Галушко А. А.* (Харьков, Київ). Опыт применения неинвазивной вентиляции лёгких у больных с онкологическими заболеваниями после лобэктомии, 7–8, 98.
- Красносельский Н. В., Крутько Е. Н., Юрченко О. Н., Калинич С. Н.* (Харьков). Роль плазмозаменителей в раннем послеоперационном периоде у больных с онкологическими заболеваниями после торакальных операций, 5–6, 60.
- Сивак Л. А., Тарасенко Т. С., Лялькін С. А., Касап Н. В., Кліманов М. Ю., Майданевич Н. М., Аскольський А. В., Верьовкіна Н. О.* (Київ). Прогнозування індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів, 7–8, 61.

Шаповалов В. В. (мол.), Гудзенко А. О., Шаповалова В. О., Шаповалов В. В. (Харків). Результати АВС/VEN-аналізу наркотичних анагетичних лікарських засобів, застосовуваних у фармакотерапії злоякісних новоутворень, 5–6, 162.

### Організація охорони здоров'я

Горачук В. В., Бугро В. І. (Київ). Дослідження географічної доступності вторинної медичної допомоги населенню в деяких регіонах України, 3–4, 169.

Горачук В. В., Круть А. Г., Михальчук В. М. (Київ). Підходи до нормативного врегулювання обігу медичних виробів як умова запобігання ризикам їхнього використання, 1–2, 166.

Жилка Н. Я., Кудря А. В. (Київ). Тенденції материнської смертності в Україні та її основні чинники, 3–4, 161.

Закрутько Л. І., Горбань А. Є., Лемко І. С., Гайсак М. О., Закрутько А. О. (Київ, Ужгород). Розробка та впровадження результатів наукових досліджень за напрямками «медична реабілітація. Фізіотерапія» за останні п'ять років у сфері охорони здоров'я України, 5–6, 147.

Музыченко П. Ф. (Київ). Экономическая эффективность внедрения инноваций, 5–6, 152.

Сурай І. Г., Охтень В. І. (Київ). Ліцензування господарської діяльності у системі охорони здоров'я України, 5–6, 172.

### Історія медицини

Любчак В. В., Плакса В. М., Малігон О. І., Любчак В. П. (Суми). Журнал «Врачебное дело»: у джерел 100-річної історії української медичної публіцистики, 7–8, 164.

Манорик-Мельничук М. В., Коцур В. А., Бідучак А. С., Чорненька Ж. А. (Чернівці, Київ). Андреас Везалій (1515–1564): на перехресті зародження та окреслення нових принципів світосприйняття, 3–4, 180.

### Ортопедія, травматологія

Голка Г. Г., Бітчук Д. Д., Бурлака В. В., Олійник А. О., Веснін В. В. (Харків). Бактеріологічні дослідження при кістково-суглобовому туберкульозі, 1–2, 89.

Бессмертный Ю. А., Шевчук В. И., Бессмертная Г. В., Шевчук С. В. (Вінниця). Кровообращение в культе кости при различных способах ампутационной пластики, 7–8, 141.

Король П. О., Ткаченко М. М. (Київ). Діагностична роль остеосцинтиграфії у ранньому прогнозуванні параендопротезних ускладнень при ендпротезуванні кульшових та колінних суглобів, 7–8, 73.

Кузнецова Л. П., Бондарь М. В., Строгонова Т. В., Богослав Т. В. (Запоріжжя). Оцінка якості життя хворих на остеоартроз з коморбідною патологією за MOS SF-36, 3–4, 128.

Шевчук В. И., Бессмертный Ю. А., Бессмертная Г. В., Шевчук С. В. (Вінниця). О рациональном и нерациональном типах заживления конца опила кости при различных способах ампутационной пластики, 5–6, 130.

Шевчук В. І., Бессмертний Ю. О., Безсмертна Г. В., Постовітенко К. П., Льюк І. А. (Вінниця). До питання про походження кістково-хрящових екзостозів на кінці кулки кістки, 1–2, 156.

Шевчук В. І., Бессмертний Ю. О., Безсмертна Г. В., Шевчук С. В. (Вінниця). Кістково-міопластична ампутація та реампутація гомілки, 3–4, 132.

### Ортопедична стоматологія, ортодонтія, офтальмологія

Бандрівський Ю. Л., Бандрівська О. О., Виноградова О. М., Дутко Х. О. (Тернопіль, Львів). Механізм виникнення гіперестезії та шляхи її корекції при стоматологічних втручаннях, 1–2, 33.

Варжапетян С. Д., Гулюк А. Г., Строгонова Т. В. (Запоріжжя). Розподіл рецепторів до лектинів у мембрані Шнайдера при різних етіологічних і патогенетичних формах ятрогенного верхньощелепного синуситу, 1–2, 143.

Каськова Л. Ф., Амосова Л. І., Бережна О. Е., Солошенко Ю. І., Моргун Н. А. (Полтава). Ефективність застосування способу вторинної профілактики флюорозу постійних зубів у дітей, 3–4, 148.

Курильців Н. Б. (Львів). Експериментальне вивчення морфологічних змін ока при бактерійному ендоефтальміті з використанням різних методів лікування, 5–6, 140.

Флис П. С., Касьяненко Д. М., Васильчук О. С., Филлимонов Ю. В., Браженко Ю. Ф., Дякова О. В., Павиенюк А. В. (Київ, Вінниця). Опыт лечения дистального прикуса с нарушенной функцией жевательных и мимических мышц съёмным функционально действующим двухчелюстным ортодонтическим активатором, 1–2, 148.

Хоменко Л. О., Леус П. А., Терехова Т. М., Сороченко Г. В. (Київ, Мінськ, Білорусь). Аналітична епідеміологія як «інструмент» для аналізу можливих причин різних тенденцій каріозної хвороби у дітей, 1–2, 151.

### Акушерство, гінекологія, педіатрія, генетика

Бакун О. В., Соколов Т. В. (Чернівці). Рівень антиваріальних антитіл в нормі і при патології, 1–2, 140.

Бондаренко Н. П., Лакатош В. П., Лакатош П. В. (Київ). Функціональний стан фагоцитів периферичної крові жінок, інфікованих парвовірусом В19, в різні триместри вагітності, 1–2, 71.

- Заболотна А. В., Сенчук А. Я.* (Київ). Клінічна і лабораторна ефективність комплексних протизапальних препаратів для лікування гострого сальпінгофориту, 7–8, 134.
- Льків О. П., Герасимюк Н. І., Флекей Н. В.* (Тернопіль). Кількісна характеристика структурних змін в яєчках шурів в умовах постструментомічного гіпотиреозу, 3–4, 152.
- Капустник Н. В.* (Харків). Гемодинамічні зміни у жінок з хронічними запальними захворюваннями придатків матки, 5–6, 74.
- Крутікова Е. І., Громова Д. М.* (Полтава). Профілактика ускладнень при мікроінвазивному втручанні з приводу посттравматичного стану шийки матки, 1–2, 134.
- Лисунець О. В., Дідик Н. В.* (Вінниця). Діагностика вродженої патології у практиці сімейного лікаря, 3–4, 115.
- Луценко Н. С., Мазур О. Д., Островський К. В., Плотникова В. Н.* (Запорозжє). Неспецифический вагинит: поновому к «старой» проблеме, 5–6, 68.
- Маланчук Л. М., Кривицька Г. О., Маланчук А. С.* (Тернопіль). Оцінка концентрації оксиду азоту в крові як маркера гестаційної ендотеліальної дисфункції, 3–4, 144.
- Росоха З. І., Шейко Л. П., Медведєва Н. Л., Горovenko Н. Г.* (Київ). Дослідження асоціації поліморфних варіантів гена *FGB* (-455G/A, C148T) з рівнем фібриногену у жінок з репродуктивним розладом, 7–8, 67.
- Сенчук А. Я., Заболотна А. В.* (Київ). Функціональний стан плода у вагітних з хронічним сальпінгофоритом в анамнезі, 5–6, 78.
- Щербина Н. А., Липко О. П., Щербина І. Н., Дынник А. А.* (Харьков). Состояние маточно-плацентарного ангиогенеза при позднем гестозе, 5–6, 81.
- Юрченко О. Н.* (Харьков). Комбинированная внутривенная анестезия в оперативной гинекологии одного дня, 3–4, 141.

### Різне

- Віцюк А. А.* (Київ). Здоров'я викладача як актуальна проблема сучасного суспільства, 1–2, 178.
- Гринько Л. П., Гринько П. О., Теремецький В. І., Батрин О. В.* (Полтава, Київ). Проблемні питання призначення та проведення судово-медичної експертизи при ятрогенних злочинах, 3–4, 175.
- Іванова Л. П.* (Київ). Оценка содержания остаточных количеств глифосата как критерий безопасности для здоровья человека применения десикантов на его основе, 3–4, 23.
- Казмирчук В. Е.* (Київ). Длинный путь к исцелению (редкие неклассические заболевания человека), 3–4, 14.
- Коляса Олег* (Львів). Політичні інститути через призму органістичного підходу, 5–6, 169.
- Монастирський В. А.* (Львів). Яке з двох вчень достовірне – вчення про старіння та антистаріння чи вчення про біокоагуляційну альтерацію і біодекоагуляційну регенерацію, 3–4, 3.
- Прокопчук В. С., Люкбэк А. В.* (Черновці, Україна; Эскильстуна, Швеция). Основы общей теории патологии (Часть 3. Сепсис как приспособительная защитная реакция организма), 7–8, 4.
- Прокопчук В. С., Люкбэк А. В.* (Черновці, Эскильстуна, Швеция). Основы общей теории патологии (Часть 2. Патогенез хронических болезней), 1–2, 3.
- Салех Е. Н., Шафран Л. М.* (Одесса). Внутривенные анестетики с позиций химической безопасности в хирургии, 5–6, 3.
- Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов В. В., Осинцева А. О.* (Харків). Судово-фармацевтична оцінка полінаркоманії при одночасному вживанні психоактивних речовин, 1–2, 171.

---

## ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

---

- |                                                         |                                                          |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <i>Аймедов К. В.</i> , 7–8, 119.                        | <i>Безсмертний Ю. О.</i> , 1–2, 156; 3–4, 132; 7–8, 141. |
| <i>Амосова Л. І.</i> , 3–4, 148.                        | <i>Беловол А. Н.</i> , 1–2, 36.                          |
| <i>Антонюк М. І.</i> , 3–4, 41.                         | <i>Бережна О. Е.</i> , 3–4, 148.                         |
| <i>Асєєва Ю. О.</i> , 7–8, 119.                         | <i>Бессмертная Г. В.</i> , 5–6, 130.                     |
| <i>Аскольський А. В.</i> , 7–8, 61.                     | <i>Бессмертный Ю. А.</i> , 5–6, 130.                     |
| <i>Бабієнко В. В.</i> , 7–8, 119.                       | <i>Беш О. М.</i> , 5–6, 37.                              |
| <i>Бакун О. В.</i> , 1–2, 140.                          | <i>Биленко А. А.</i> , 1–2, 63.                          |
| <i>Бандрівська О. О.</i> , 1–2, 33.                     | <i>Бичков О. А.</i> , 5–6, 30.                           |
| <i>Бандрівський Ю. Л.</i> , 1–2, 33.                    | <i>Бичкова Н. Г.</i> , 5–6, 30.                          |
| <i>Бардов П. В.</i> , 5–6, 111.                         | <i>Бідучак А. С.</i> , 3–4, 180.                         |
| <i>Батрин О. В.</i> , 3–4, 175.                         | <i>Білик Г. А.</i> , 5–6, 96.                            |
| <i>Бєбешко В. Г.</i> , 1–2, 67.                         | <i>Білоус Т. М.</i> , 5–6, 96; 7–8, 55.                  |
| <i>Безсмертна Г. В.</i> , 1–2, 156; 3–4, 132; 7–8, 141. | <i>Бітчук Д. Д.</i> , 1–2, 89.                           |
|                                                         | <i>Близнюк М. В.</i> , 5–6, 85; 7–8, 83.                 |

Богдан Т. В., 7–8, 12.  
 Богослав Т. В., 3–4, 128.  
 Богун М. В., 1–2, 36.  
 Бокова С. І., 7–8, 37.  
 Бондаренко Н. П., 1–2, 71.  
 Бондарчук Б. Г., 5–6, 43.  
 Бондарь М. В., 3–4, 128.  
 Браженко Ю. Ф., 1–2, 148.  
 Бруслова К. М., 1–2, 67.  
 Брянський М. М., 3–4, 51.  
 Бугро В. І., 3–4, 169.  
 Бумейстер Л. В., 7–8, 37.  
 Бурлака В. В., 1–2, 89.

Вальченко О. І., 1–2, 56.  
 Варжапетян С. Д., 1–2, 143.  
 Васильчук О. С., 1–2, 148.  
 Верьовкіна Н. О., 7–8, 61.  
 Веснін В. В., 1–2, 89.  
 Вигівська Л. А., 3–4, 35.  
 Винник Н. І., 1–2, 110.  
 Виноградова О. М., 1–2, 33.  
 Вілігорська К. В., 7–8, 103.  
 Віцюк А. А., 1–2, 178.  
 Вовк В. І., 1–2, 27.  
 Воєвідка О. С., 7–8, 103.

Гайдичук В. С., 7–8, 103.  
 Гайова І. М., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Гайсак М. О., 5–6, 147.  
 Гайсенюк Ф. З., 1–2, 129.  
 Галушко А. А., 7–8, 98.  
 Герасименко Л. О., 1–2, 82; 3–4, 87.  
 Герасимюк Н. І., 3–4, 152.  
 Геряк С. Н., 1–2, 46.  
 Глебова О. І., 1–2, 56.  
 Голка Г. Г., 1–2, 89.  
 Головка С. В., 1–2, 129.  
 Головка Т. О., 7–8, 32.  
 Гончар Л. О., 1–2, 67.  
 Горачук В. В., 1–2, 166; 3–4, 169.  
 Горбань А. Є., 5–6, 147.  
 Гордовський В. А., 5–6, 43.  
 Горишак С. П., 7–8, 119.  
 Горовенко Н. Г., 7–8, 67.  
 Гринько Л. П., 3–4, 175.  
 Гринько П. О., 3–4, 175.  
 Грібенюк О. В., 1–2, 94.  
 Громова Д. М., 1–2, 134.  
 Груша М. М., 3–4, 51.  
 Гудзенко А. О., 5–6, 162; 7–8, 149.  
 Гулюк А. Г., 1–2, 143.  
 Гуменюк Г. Л., 5–6, 64.  
 Гутор Т. Г., 5–6, 37.

Данилевская Е. Н., 1–2, 41.  
 Дейнека С. Є., 7–8, 50.  
 Деміхова Н. В., 7–8, 37.  
 Джуран Б. В., 1–2, 129.  
 Дідик Н. В., 3–4, 115.  
 Дікал М. В., 5–6, 96.  
 Доан С. І., 3–4, 93.  
 Добровольська І. О., 7–8, 12.  
 Добрянская В. Ю., 1–2, 46.  
 Дола О. Л., 3–4, 41.  
 Дроговоз С. М., 5–6, 127.  
 Дубинина В. Г., 1–2, 63.

Дубкова А. Г., 5–6, 88.  
 Дужий В. І., 5–6, 22.  
 Дужий І. Д., 5–6, 22.  
 Дутко Х. О., 1–2, 33.  
 Дученко К. А., 5–6, 127.  
 Дьнник А. А., 5–6, 81.  
 Дякова О. В., 1–2, 148.

Євтушенко В. В., 3–4, 68.  
 Єсіпова С. І. 3–4, 28; 5–6, 15.

Жакун І. Б., 5–6, 37.  
 Жилка Н. Я., 3–4, 161.

Заболотна А. В., 5–6, 78; 7–8, 134.  
 Загребельна А. О., 5–6, 156.  
 Закордонєць Л. В., 3–4, 68.  
 Закрутько А. О., 5–6, 147.  
 Закрутько Л. І., 5–6, 147.  
 Згура А. Н., 1–2, 63.  
 Зозуляк З. В., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Зозуляк Н. В., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Зуєнко В. В., 3–4, 123.

Іванова Л. П., 3–4, 23.  
 Иоффе Н. А., 1–2, 41.

Іваніцька Л. М., 5–6, 88.  
 Іванкін В. М., 1–2, 67.  
 Іванкова А. В., 7–8, 17.  
 Іванов В. П., 7–8, 17.  
 Іванова Л. А., 7–8, 55.  
 Ігнатів І. М., 3–4, 123.  
 Ільків О. П., 3–4, 152.  
 Ільюк І. А., 1–2, 156.

Казімірко В. К., 5–6, 88.  
 Казмирчук В. Є., 3–4, 14.  
 Кайдашев І. П., 1–2, 110; 5–6, 49.  
 Калинич С. Н., 5–6, 60.  
 Камінська А. О., 7–8, 129.  
 Каньовська Л. В., 7–8, 103.  
 Капустник Н. В., 5–6, 74.  
 Касап Н. В., 7–8, 61.  
 Каськова Л. Ф., 3–4, 148.  
 Касьяненко Д. М., 1–2, 148.  
 Кебало А. Б., 5–6, 43; 7–8, 44.  
 Керечанин І. В., 3–4, 157; 5–6, 117.  
 Кириченко Р. М., 3–4, 63.  
 Киркилевський С. І., 1–2, 63.  
 Клименко В. А., 1–2, 161.  
 Кліманов М. Ю., 7–8, 61.  
 Клочко В. Є., 5–6, 88.  
 Князькова Й. Й., 1–2, 36; 1–2, 94.  
 Кобірінченко А. А., 1–2, 129.  
 Коваленко С. В., 7–8, 103.  
 Когут В. В., 1–2, 129.  
 Козлюк А. С., 3–4, 63.  
 Коломійцев В. І., 7–8, 87.  
 Колоскова О. К., 5–6, 96; 7–8, 55.  
 Коляса Олег, 5–6, 169.  
 Кондратюк М. О., 5–6, 37.  
 Копчак Л. М., 3–4, 105.  
 Копчук Т. Г., 5–6, 96.  
 Коржова Т. П., 5–6, 111.  
 Коржова Т. П., 7–8, 92.  
 Корнієнко В. І., 5–6, 127.

- Король П. О., 7–8, 73.  
 Коцур В. А., 3–4, 180.  
 Кравчук В. М., 1–2, 129.  
 Крамарьов С. О., 3–4, 68.  
 Красносельский Н. В., 5–6, 60; 7–8, 98.  
 Кривицька Г. О., 3–4, 144.  
 Крутікова Е. І., 1–2, 134.  
 Круть А. Г., 1–2, 166.  
 Крутько Е. Н., 5–6, 60; 7–8, 98.  
 Кудря А. В., 3–4, 161.  
 Кузнєцова Л. П., 3–4, 128.  
 Кузнєцова О. Є., 1–2, 67.  
 Кузьміна Н. В., 1–2, 94; 7–8, 17.  
 Кузьмінська О. В., 5–6, 122.  
 Курильців Н. Б., 5–6, 140.  
 Курчак Н. Ю., 3–4, 74.  
 Курята О. В., 1–2, 117.
- Лавор Я. М., 7–8, 12.  
 Лавренко А. В., 1–2, 110.  
 Ладогубець О. В., 5–6, 127.  
 Лазорининець В. В., 3–4, 51.  
 Лакагош В. П., 1–2, 71; 3–4, 41.  
 Лакагош П. В., 1–2, 71; 3–4, 41.  
 Лебедева Є. О., 3–4, 51.  
 Лембрик І. С., 5–6, 180.  
 Лемко І. С., 5–6, 147.  
 Леус П. А., 1–2, 151.  
 Липко О. П., 5–6, 81.  
 Лисунець О. В., 3–4, 115.  
 Литинська Т. О., 7–8, 92.  
 Ліскевич І. І., 1–2, 125.  
 Лозинський С. Є., 7–8, 17.  
 Ломакіна Ю. В., 5–6, 96.  
 Лукавецький О. В., 7–8, 87.  
 Лукьянчук О. В., 1–2, 63.  
 Лурич А. Г., 1–2, 63.  
 Луценко Н. С., 5–6, 68.  
 Любчак В. В., 5–6, 156; 7–8, 164.  
 Любчак В. П., 5–6, 156; 7–8, 164.  
 Люкбэк А. В., 1–2, 3; 7–8, 4.  
 Лялькін С. А., 7–8, 61.  
 Ляшенко Л. О., 1–2, 67.
- Мазур О. Д., 5–6, 68.  
 Мазур Т. С., 7–8, 37.  
 Майданевич Н. М., 7–8, 61.  
 Маковей О. І., 1–2, 67.  
 Маланчук А. С., 3–4, 144.  
 Маланчук Л. М., 3–4, 144.  
 Малігон О. І., 7–8, 164.  
 Малыш Н. Г., 3–4, 93.  
 Мальцев Д. В., 1–2, 11.  
 Мандрик-Мельничук М. В., 3–4, 180.  
 Марусик У. І., 5–6, 54.  
 Марченко О. Ю., 1–2, 161.  
 Матюха Л. Ф., 3–4, 83; 7–8, 109.  
 Машуков А. А., 1–2, 63.  
 Медведєва Н. Л., 7–8, 67.  
 Меренкова Є. О., 5–6, 64.  
 Мерлич С. В., 1–2, 63.  
 Микалюк Л. В., 7–8, 55.  
 Михайлик О. П., 1–2, 182; 7–8, 158.  
 Михальчук В. М., 1–2, 166.  
 Мищенко І. М., 5–6, 43.  
 Мищенко В. Н., 1–2, 36.  
 Монастирський В. А., 3–4, 3.  
 Моргун І. Л., 7–8, 12.
- Моргун Н. А., 3–4, 148.  
 Музиченко П. Ф., 3–4, 120; 5–6, 152.
- Надашкевич О. Н., 5–6, 88.  
 Нейко В. Є., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Новоскольцев А. К., 7–8, 24.
- Оленев Д. Г., 1–2, 56.  
 Олещенко В. О., 5–6, 22.  
 Олещенко Г. П., 5–6, 22.  
 Олієвська С. К., 5–6, 122.  
 Олійник А. О., 1–2, 89.  
 Осинцева А. О., 1–2, 171.  
 Осовська Н. Ю., 1–2, 94.  
 Островський К. В., 5–6, 68.  
 Охтеня В. І., 5–6, 172.
- Павшенюк А. В., 1–2, 148.  
 Пасічник Є. В., 1–2, 161.  
 Плакса В. М., 7–8, 164.  
 Плотникова В. Н., 5–6, 68.  
 Постовітенко К. П., 1–2, 156.  
 Поточилова В. В., 5–6, 43.  
 Приймак Р. Ю., 5–6, 180.  
 Прокопович Е. А., 1–2, 46.  
 Прокопчук В. С., 1–2, 3; 7–8, 4.  
 Прыткова А. В., 3–4, 98.  
 Пушкарьова Т. І., 1–2, 67.  
 Пшук Н. Г., 7–8, 129.
- Рациборський Д. В., 1–2, 63.  
 Рейгі А. О., 5–6, 43.  
 Рекалов Д. Г., 3–4, 98.  
 Ромаш І. Б., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Ромаш І. Р., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Ромаш Н. І., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Россоха З. І., 7–8, 67.  
 Ротар Д. В., 7–8, 50.  
 Руденко Є. П., 7–8, 37.  
 Руденко Т. М., 7–8, 37.  
 Руднева К. Л., 5–6, 43.  
 Рябокони Н. О., 1–2, 78.
- Савицький О. Ф., 1–2, 129.  
 Саволок С. І., 3–4, 123.  
 Савченко Л. В., 5–6, 49.  
 Сагалевиц А. І., 1–2, 129.  
 Салех Е. Н., 5–6, 3.  
 Сельська З. В., 3–4, 47.  
 Сенчук А. Я., 5–6, 78; 7–8, 134.  
 Сергєєва В. С., 1–2, 56.  
 Сергєєва Л. А., 1–2, 56.  
 Сивак Л. А., 7–8, 61.  
 Сидорчук А. С., 7–8, 50.  
 Сидорчук І. Й., 7–8, 50.  
 Сидорчук Л. І., 7–8, 50.  
 Сироїд О. М., 7–8, 87.  
 Сілантьєва Т. С., 5–6, 88.  
 Сірчак Є. С., 3–4, 74.  
 Сіряченко В. Г., 3–4, 123.  
 Соколов Т. В., 1–2, 140.  
 Соломенчук Т. М., 3–4, 105.  
 Солошенко Ю. І., 3–4, 148.  
 Сорокопуд О. О., 5–6, 37.  
 Сороченко Г. В., 1–2, 151.  
 Стрільчук Л. М., 5–6, 37.  
 Строгонова Т. В., 1–2, 143; 3–4, 128.  
 Сурай І. Г., 5–6, 172.



Тарасенко Т. С., 7–8, 61.  
 Теремецький В. І., 3–4, 175.  
 Терехова Т. М., 1–2, 151.  
 Тимків І. В., 5–6, 85; 7–8, 83.  
 Титова Т. А., 7–8, 109.  
 Тиш О. Б., 3–4, 83.  
 Каченко М. М., 7–8, 73.  
 Ткачук І. М., 1–2, 182.  
 Ткачук О. В., 5–6, 43; 7–8, 44.  
 Тодорів Т. В., 7–8, 83.  
 Труніна Т. І., 5–6, 122.

Урсул О. О., 7–8, 103.

Федорич П. В., 5–6, 100.  
 Филімонов Ю. В., 1–2, 148.  
 Флекей Н. В., 3–4, 152.  
 Флис П. С., 1–2, 148.  
 Фролова Є. О., 1–2, 117.

Хоменко Л. О., 1–2, 151.  
 Хотєєв Є. О., 7–8, 37.  
 Хоценко Г. О., 1–2, 24.  
 Хурса Т. Г., 5–6, 22.  
 Хухліна О. С., 7–8, 103.

Царик В. В., 7–8, 24.  
 Цветкова Н. М., 1–2, 67.

Чантурідзе А. А., 5–6, 43.  
 Чантурідзе А. А., 7–8, 44.  
 Чемич О. Н., 3–4, 93.  
 Чередніченко Ю. В., 7–8, 12.

Чернацька О. М., 7–8, 37.  
 Чернюк С. В., 3–4, 63.  
 Черняк В. А., 3–4, 120.  
 Чнгрян Г. В., 3–4, 105.  
 Чорненька Ж. А., 3–4, 180.

Шадрін В. О., 3–4, 68.  
 Шаєнко З. О., 1–2, 110.  
 Шаповалов В. В. (мол.), 1–2, 171; 5–6, 162; 7–8, 149.  
 Шаповалов В. В., 1–2, 171; 5–6, 162; 7–8, 149.  
 Шаповалова В. О., 1–2, 171; 5–6, 162; 7–8, 149.  
 Шафран Л. М., 5–6, 3.  
 Швед Н. І., 1–2, 46.  
 Шевченко О. П., 5–6, 111.  
 Шевчук В. І., 1–2, 156; 3–4, 132; 5–6, 130; 7–8, 141.  
 Шевчук С. В., 3–4, 132; 5–6, 130; 7–8, 141.  
 Шейко Л. П., 7–8, 67.  
 Шилин І. В., 1–2, 63.  
 Шуляренко Л. В., 3–4, 123.  
 Шуляренко О. В., 3–4, 123.

Щербина І. Н., 5–6, 81.  
 Щербина М. О., 3–4, 35.  
 Щербина Н. А., 5–6, 81.

Юрченко А. В., 5–6, 22.  
 Юрченко О. Н., 3–4, 141; 5–6, 60; 7–8, 98.

Якименко Д. О., 7–8, 79.  
 Яковенко А. Ю., 7–8, 12.  
 Яновська К. О., 1–2, 161.  
 Ярошенко Ж. С., 1–2, 67.  
 Яцик І. М., 5–6, 43.

## ЗМІСТ

### Проблемна стаття

*Прокопчук В. С., Люкбэк А. В.* (Черновці, Україна; Ескільстун, Швеція). Основы общей теории патологии (Часть 3. Сепсис как приспособительная защитная реакция организма)..... 4

### Огляд літератури

*Богдан Т. В., Добровольська І. О., Лавор Я. М., Моргун І. Л., Чередніченко Ю. В., Яковенко А. Ю.* (Київ). Роль сірковмісних амінокислот та їх похідних у патогенезі атеросклерозу..... 12

*Кузьміна Н. В., Іванкова А. В., Іванов В. П., Лозинський С. Е.* (Вінниця). Діагностичне та прогностичне значення цистатину С як раннього маркера ниркової дисфункції у хворих із серцево-судинною патологією..... 17

*Царик В. В., Новоскольтцев А. К.* (Київ). Роль герпесвірусів 6-го та 7-го типів у розвитку синдрому хронічної втоми (огляд літератури і описання клінічних випадків)..... 24

## CONTENTS

### Current article

*Prokopchuk V. S. (Prokopchuk), A. V. Lyckbäck* (Chernovtsy, Ukraine; Eskilstuna, Sweden). Basis of the general theory of pathology (Part 3. Sepsis as an adaptive protective response of organism)..... 4

### Surveys of literature

*Bogdan T. V., Dobrovolskaya I. O., Lavor Y. M., Morgun I. L., Cherednichenko J. V., Yakovenko A. Y.* (Kiev). The role of sulfur-containing aminoacids and the irderivatives in the pathogenesis of atherosclerosis..... 12

*Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E.* (Vinnytsia). Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology..... 17

*Tsaryk V. V., Novoskoltsev A. K.* (Kyiv). The role of herpesviruses 6 and 7 in the development of chronic fatigue syndrome: a review of literature and description of clinical cases..... 24

**Оригінальні дослідження**

- Головка Т. О.* (Харків). Динаміка змін структурно-функціональних параметрів серця у дітей з патологією міокарда з урахуванням морфофункціональних особливостей правого шлуночка ..... 32
- Деміхова Н. В., Чернацька О. М., Мазур Т. С., Бокова С. І., Руденко Т. М., Бумейстер Л. В., Хотєєв Є. О., Руденко Є. П.* (Суми). Зв'язок ліпідного обміну і рівня альбумінурії з однонуклеотидним поліморфізмом –204А > С [rs 3808607] гена СУР7А1 у хворих на цукровий діабет типу 2 та артеріальну гіпертензію.... 37
- Кебкало А. Б., Чантурідзе А. А., Ткачук О. В.* (Київ). Імунний дисбаланс у патогенезі абдомінального сепсису при первинних та вторинних абсцесах печінки. особливості діагностики та оптимізація комплексного лікування ..... 44
- Сидорчук Л. І., Ротар Д. В., Сидорчук А. С., Дейнека С. Є., Сидорчук І. Й.* (Чернівці). Екологічний стан мікробіоти порожнини товстої кишки хворих на хронічний вірусний гепатит С..... 50
- Колоскова О. К., Іванова Л. А., Білоус Т. М., Микалюк Л. В.* (Чернівці). До питання оптимізації верифікації бронхіальної астми у дітей з проявами бронхообструктивного синдрому..... 55
- Сивак Л. А., Тарасенко Т. Є., Лялькін С. А., Касап Н. В., Кліманов М. Ю., Майданевич Н. М., Аскольський А. В., Верьовкіна Н. О.* (Київ). Прогнозування індивідуальної чутливості до хіміопрепаратів... 61
- Россоха З. І., Шейко Л. П., Медведєва Н. Л., Горovenko Н. Г.* (Київ). Дослідження асоціації поліморфних варіантів гена *FGB* (-455G/A, C148T) з рівнем фібриногену у жінок з репродуктивним розладами.... 67
- Король П. О., Ткаченко М. М.* (Київ). Діагностична роль остеосцинтиграфії у ранньому прогнозуванні параендопротезних ускладнень при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів..... 73
- Якименко Д. О.* (Одеса). Деякі особливості взаємозв'язку патогенетичних механізмів гіпосалівації при ревматоїдному артриті та синдромі Шегрена ..... 79

**На допомогу практичному лікарєві**

- Зозуляк Н. В., Зозуляк З. В., Нейко В. Є., Ромаш І. Б., Ромаш І. Р., Гайова І. М., Тимків І. В., Близнюк М. В., Ромаш Н. І., Тодорів Т. В.* (Івано-Франківськ). Потенціювання стандартної терапії хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування донатора оксиду азоту L-аргініну ..... 83

**Original investigations**

- Holovko T. A.* (Kharkiv, Ukraine). Dynamic pattern in the structural-functional parameters of the heart in children with myocardial pathology, taking into account morphological functional features of the right ventricle
- Demikhova N. V., Chernatska O. M., Mazur T. S., Bokova S. I., Rudenko T. M., Bumeister L. V., Khotyeev Ye. O., Rudenko Ye. P.* (Sumy). Lipid profile and albuminuria relationship with nucleotide polymorphism –204 A > C [rs 3808607] of CYP7A1 gene in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension
- Kebkalo A. B., Chanturidze A. A., Tkachuk O. V.* (Kyiv). Immune imbalance in the pathogenesis of abdominal sepsis in the patients with the primary and secondary liver abscesses. features of the diagnostics and optimization of complex treatment
- Sydorchuk L. I., Rotar D. V., Sydorchuk A. S., Dejneka S. E., Sydorchuk I. Y.* (Chernivtsi). Ecological state of colon cavitory microbiota in patients with chronic course of viral hepatitis C
- Koloskova O. K., Ivanova L. A., Bilous T. M., Mykaliuk L. V.* (Chernivtsi). On the optimization of verification of bronchial asthma in children with manifestations of bronchoobstructive syndrome
- Syvak L. A., Lyalkin S. A., Tarasenko T. Ye., Kasap N. V., Klimanov M. Y., Maydanevich N. N., Askolsky A. V., Verovkina N. O.* (Kiev). Prediction of individual sensitivity for chemotherapy
- Rossokha Z. I., Sheyko L. P., Medvedeva N. L., Gorovenko N. G.* (Kyiv). Research of the association of polymorphic variants of the *FGB* gene (-455G/A, C148T) with average level of fibrinogen in women with reproductive disorders
- Korol P. O., Tkachenko M. M.* (Kiev). Diagnostic role of bone scintigraphy in early prognosis of paraendoprosthetic complications in arthroplasty of hip and knee joints
- Yakimenko D. O.* (Odessa). Some features of the relationship between pathogenetic mechanisms of hyposalivation in rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome

**Guide lines for the practitioner**

- Zozuliak N. V., Zozuliak Z. V., Neiko V. Ye., Romash I. B., Romash I. R., Gayova I. M., Tymkiv I. V., Blyzniuk M. V., Romash N. I., Todoriv T. V.* (Ivano-Frankivsk). Standard therapy potentiation of patients with Stable Angina FC III with concomitant Hypertension through nitric oxide donator L-arginine administration

<i>Коломійцев В. І., Сироїд О. М., Лукавецький О. В.</i> (Львів). Особливості клінічного перебігу і хірургічного лікування хворих на окультний рак жовчного міхура.....	87	<i>Kolomyitsev V. I., Syroid O. M., Lukavetskiy O. V.</i> (Lviv). Peculiarities of clinical presentation and surgical treatment of patients with occult carcinoma of gallbladder	
<i>Литинська Т. О., Коржова Т. П.</i> (Київ). Роль порушення мікробіоти товстої кишки в патогенезі псоріазу та інфекційної екземи.....	92	<i>Lytynska T. A., Korgova T. P.</i> (Kyiv). The role of intestinal microbiote disorders in the pathogenesis of psoriasis and eczema infectious	
<i>Красносельський Н. В., Крутько Е. Н., Юрченко О. Н., Галушко А. А.</i> (Харьков, Киев). Опыт применения неинвазивной вентиляции лёгких у больных с онкологическими заболеваниями после лобэктомии.....	98	<i>Krasnoselskyi N. V., Krut'ko E. N., Yurchenko O. N., Halushko O. A.</i> (Kharkiv, Kiev). Experience with the use of noninvasive ventilation in cancer patients after lobectomy	
<i>Хухліна О. С., Урсул О. О., Вілігорська К. В., Каньовська Л. В., Гайдичук В. С., Воевідка О. С., Коваленко С. В.</i> (Чернівці). Вплив куріння на основні патогенетичні ланки коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту.....	103	<i>Khukhlina O. S., Ursul O. O., Dudka I. V., Viligorska K. V., Kaniovska L. V., Gaidychuk V. S., Voevidka O. S., Kovalenko S. V.</i> (Chernivci). Impact of smoking on the main pathogenetic links of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis	
<i>Матюха Л. Ф., Титова Т. А.</i> (Київ). Лікування загострень інфекції сечовидних шляхів в амбулаторних умовах.....	109	<i>Matyukha L. F., Titova T. A.</i> (Kyiv). Treatment of objects of urinary tract infection in outpatient (ambulatory care) settings	
<i>Аймедов К. В., Бабієнко В. В., Горищак С. П., Асєєва Ю. О.</i> (Одеса). Модель мультидисциплінарної допомоги особам з наслідками неврологічного захворювання.....	119	<i>Aymedov K. V., Babienko V. V., Gorishchek S. P., Aseyeyv Yu. O.</i> (Odesa). Model of multidisciplinary assistance to people who suffer consequences of neurological diseases	
<i>Пишук Н. Г., Камінська А. О.</i> (Вінниця). Стани професійної дезадаптації у лікарів хірургічного та терапевтичного профілю.....	129	<i>Pshuk N. G., Kaminska A. O.</i> (Vinnytsya). States of professional disadaptation in surgeons and physicians (clinical phenomenology, psychocorrection)	
<i>Заболотна А. В., Сенчук А. Я.</i> (Київ). Клінічна і лабораторна ефективність комплексних протизапальних препаратів для лікування гострого сальпінгоофориту....	134	<i>Zabolotna A. V., Senchuk A. Ya.</i> (Kyiv). Clinical and laboratory efficiency of using anti-inflammatory and antithrombotic drugs for the treatment of acute salpingoophoritis	
<i>Бессмертный Ю. А., Шевчук В. И., Бессмертная Г. В., Шевчук С. В.</i> (Винница). Кровообращение в культе кости при различных способах ампутационной пластики.....	141	<i>Bezsmertnyi Yu. O., Shevchuk V. I., Bezsmertna H. V., Shevchuk I. V.</i> (Vinnytsya). Circulation in stump of bone at various methods of amputation plastics	
<b>Медицне та фармацевтичне право</b>		<b>Medical and pharmaceutical law</b>	
<i>Гудзенко А. О., Шаповалов В. В. (мол.), Шаповалова В. О., Шаповалов В. В.</i> (Харків). Організаційно-правові та судово-фармацевтичні дослідження фармацевтичного забезпечення психічних розладів постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій на регіональному рівні.....	149	<i>Gudzenko A. A., Shapovalov V. V., Shapovalova V. A., Shapovalov V. V.</i> (Kharkiv). Organizational and legal, forensic and pharmaceutical researches of pharmaceutical provision for mental disorders of victims in the emergencies at regional level	
<b>Військова медицина</b>		<b>Military medicine</b>	
<i>Михайлик О. П.</i> (Київ). Результати вивчення предриспозитивних чинників, що спричинюють розвиток дезадаптивних станів у курсантів військових закладів вищої освіти....	158	<i>Mykhailyk O. P.</i> (Kyiv). The results of the study of predispositional factors causing the development of maladaptive states in cadets of higher military educational institutions	
<b>Історія медицини</b>		<b>History of medicine</b>	
<i>Любчак В. В., Плакса В. М., Малігон О. І., Любчак В. П., Хоменко Л. М.</i> (Суми). Журнал «Врачебное дело»: у джерел 100-річної історії української медичної публіцистики.....	164	<i>Lyubchak V. V., Plaksa V. M., Malihon O. I., Lyubchak V. P., Khomenko L. M.</i> (Sumy). Magazine «vrachebnoye delo»: the source of the 100-year history of ukrainian medical publicism	