

---

# ЛІКАРСЬКА СПРАВА ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

---

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

---

Нагороджений Почесною грамотою

---

Президії Верховної Ради Української РСР

---



**1-2** (1150)

СІЧЕНЬ–БЕРЕЗЕНЬ  
2018

---

Київ  
Ференець В. Б.  
2019

---

---

**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. Лакаш, В. Г. Лизогуб, І. Р. Малиш, Х. К. Мурадян, Т. Д. Нікула, В. В. Оржешковський (головний редактор), Є. Г. Педаченко, 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,  
ЄДРФОУ 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 15.02.2019. Підписано до друку 26.03.2019. Формат 70×108/16.  
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Ум.-друк. арк. 14,35.  
Ум. фарбо-відб. 15,23. Обл.-вид. арк. 13,86. Тираж 800 прим. Зам. 15-2019.

---

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

Г. К. ДЗЮБ<sup>1</sup>, В. А. ПРОЦИК<sup>2</sup>**ПСИХОДИАГНОСТИКА СУИЦИДА**<sup>1</sup>Киевский национальный университет им. Т. Шевченко<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца <grigori\_dzub@gmx.net>

*Предложена оригинальная гипотеза обнаружения готовности к самоубийству: диссоциация между низкой самооценкой и высоким уровнем притязаний имеет место при всех видах суицида. Главным положением является то, что суицид совершается в ситуации, когда окружающие условия являются или представляются полностью несовместимыми с самооценкой человека, сохранением личности, тогда защитная приспособительная реакция личности совершается самым радикальным способом – самоуничтожением. Поэтому для обнаружения готовности к самоубийству можно использовать методы экспериментально-психологического (психодиагностического) исследования. Это методы самооценки ситуации, т. е. тестовки собственных достижений, а также определения уровня притязаний в поведении. Расхождение показателей этих тестов будет отражать степень готовности к суициду. Путём клинического и экспериментально-психологического исследований получено подтверждение. На материале 240 испытуемых использовали модифицированные методики Дембо – Рубинштейн и Ф. Норре. Основную группу составили 160 лиц, совершивших суицидальную попытку, из них 98 женщин и 62 мужчины, средний возраст  $(41,0 \pm 9,7)$  года, в том числе 86 – с депрессивными расстройствами, 46 – с невротическими нарушениями и 28 психически здоровых. В контрольной группе было 80 здоровых, не совершавших суицидальных попыток, с идентичными гендерным соотношением, средним возрастом и социальным положением. Модификация методик заключалась в том, чтобы результаты были представлены в количественном выражении в баллах. В основной группе показатели диссоциации между высоким уровнем притязаний и низким уровнем самооценки по методикам Дембо – Рубинштейн и Ф. Норре были  $46,8 \pm 4,6$ , а в контрольной –  $27,00 \pm 5,24$  ( $P < 0,001$ ). Отличие между диссоциациями в основной и контрольной группах очень значительное ( $P < 0,0005$ ), показатели 40–45 баллов свидетельствуют о суицидальном риске, а 50–55 уверенно указывают на предстоящую попытку самоубийства. В итоге гипотеза подтверждена и возникает валидный метод предсказания суицида или оценки степени его риска. Способ пригоден для практического использования.*

---

**Ключевые слова:** самоубийство; риск суицида; психодиагностика.

---

**Введение.** Определение групп риска и профилактика суицида остаются актуальной проблемой. Однако результаты исследований, посвящённых поиску предикторов суицидального поведения (психопатологических, личностных, социально-демографических, соматических), не позволили разработать действенных критериев предсказания самоубийств (predictive validity), считая это пока невозможным [6, 9, 11]. ВОЗ указывает на 800 причин самоубийств, среди них 41 % – неизвестны, 19 % – страх наказания, 18 % – психическая болезнь, 16 % – домашние трагедии, 1,2 % – физические болезни и др. В частности, наиболее важные клинико-психопатологические критерии имеют достоверную корреляцию лишь со степенью серьёзности суицидального намерения, что свидетельствует об опосредованном значении психопатологических признаков. Результаты таких исследований в области предсказания суицидального поведения указывают на необходимость других методических подходов [1, 8, 10]. Есть основания предполагать, что более валидные показатели может иметь психодиагностическая методология.

**Обоснование гипотезы.** Трудности прогноза связывают со многими индивидуальными факторами суицидального риска, непостоянством, изменчивостью пре-

диспонирующих переменных и их сочетаний. Традиционный подход содержит не просто набор социодемографических критериев, но, по сути, аналогию с прогнозированием динамики психопатологических состояний, имеющих свои патокинетические стереотипы. А совершение суицида не предсказуемо подобно динамике психопатологических явлений, поскольку является поведенческой реакцией, и, как любой другой поведенческий акт, не может включать вполне надёжный клинический даже самый обширный комплекс критериев предсказания.

Как следствие – первое наиболее общее положение: суицидальное поведение правомерно рассматривать не только как патологию с точки зрения рациональности поведения индивида. Развитие мышления в процессе эволюции биологического вида человека разумного связано с появлением нового поведенческого акта – действий по самоуничтожению, не встречающихся в предшествующей лестнице видов. Животные не совершают самоубийств, они способны к самозащите тела, но не собственной личности. Эволюционное совершенствование всякой функции имеет пределы, устанавливаемые потому, что из-за какой-то чрезмерности она становится невыгодной для выживания вида. Это касается, согласно эволюционной теории, иных условий отбора в природе, тем не менее не совсем бесспорно представление о том, что усложнение поведения человека без границ должно быть безусловно выгодным, напротив, имеется фактор, ограничивающий усложнение мышления и поведения.

**Второе положение.** Суицидальные тенденции имеют определённое сходство с патологией влечений, однако косвенное. Например, вероятность повторного суицида многократно увеличивается. Далее при тяжёлой депрессии может отсутствовать логическая обоснованность (личностный смысл) и предварительное планирование суицидального акта. По другому происходит осознание конца жизни у детей 6–8-летнего возраста, т. е. в начале второго, эгоцентрического, и задолго до третьего, социального, этапа развития самосознания. Поэтому недостаточно оснований выявлять главные критерии предсказания суицида среди социально-демографических. Однако вряд ли следует употреблять и понятие влечение к смерти. Это вновь приведёт к мысли о том, что данное глубинное влечение выявляется опять аналогично генезу психопатологических симптомов по принципам этио-эпигенетической теории Джексона – Эя-Биликевича. Термин «влечение к смерти» сам по себе является оксюмороном – влечение к прекращению влечений, и за счёт своей парадоксальности имеет запоминающееся звучание.

**Третье положение.** Суицид следует понимать как приспособительную реакцию: сложившиеся обстоятельства несовместимы или же представляются токовыми (в частности, при депрессии) с сохранением собственной личности. Если эти обстоятельства устранить невозможно, то, защищая свою личность, прекратить их действие приходится даже самыми крайними средствами – уничтожением личности. Э. Шнейдман из Лос-Анджелесского центра исследований пишет следующее: «Общей целью для всякого суицида является поиск решения» [4]. Конкретнее это было сформулировано еще психиатром Й. Фридрейхом: суицид является патологической, неэффективной, но именно приспособительной, защитной реакцией, актом самосохранения личности [7]. То же, но иными словами высказал социолог Э. Дюркгейм: «Самоубийства порождаются той утончённой человеческой этикой, которая ставит человеческую личность превыше самого существования» [5].

**Цель исследования** – экспериментальное подтверждение теоретической посылки – диссоциация между самооценкой и уровнем притязаний является базовым механизмом суицидального поведения. Разработка прикладного метода предсказания суицида.

**Материалы и методы.** Обследовано 240 лиц за период с 1997 по 2018 г.; I (основная) группа состояла из 160, II (контрольная) – из 80. В основную группу включены лица, совершившие суицидальную попытку, 98 женщин и 62 мужчины,

средний возраст –  $(41,0 \pm 9,7)$  года, в том числе 28 психически здоровых, 76 с депрессивными расстройствами и 46 с нарушениями невротического состояния. Диагноз устанавливал консилиум в составе не менее одного профессора, доктора медицинских наук и двух доцентов, кандидатов наук Киевского национального университета им. Т. Шевченко, Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца и Киевского медицинского университета, 55 обследовано амбулаторно и 105 – во время госпитализации в базовые клиники указанных вузов. Контрольная группа составлена по принципу «один к одному», т. е. подбору равноценно возрасту, полу, соматическому состоянию, образованию и социальному положению. Примечательно, что 2 человека были исключены из этой группы, поскольку у них обнаружены суицидоопасные показатели, после чего они сознались в совершении попыток самоубийства в прошлом.

Анализ суицидальных рисков проводили методом клинической беседы и психодиагностическим – методики Дембо – Рубинштейна и Ф. Норре, вариант Б. Беганишвили [2].

**Результаты и их обсуждение.** В клиническом плане учитывали, что высказанные во введении положения парадоксальны не более чем представление об адаптационном смысле любого соматического синдрома. Тем не менее, противоречие содержится – стремление к самосохранению путём самоуничтожения, и оно должно быть выражено соответствующими клиническими признаками, т. е. антисуицидные признаки в процессе суицидальных действий могут отражать степень серьёзности и риска повторения попытки.

Под антисуицидными признаками подразумевается наличие у больных осознаваемого противодействия суициду в период приготовления или совершения попытки. Так, у одной категории из 56 больных не обнаружено мыслей о сопротивлении своему суицидальному плану или отмечается вытеснение совершённых поступков такой направленности. Например, больной с меланхолическим синдромом в своём самоотчёте указывает, что «думалось только о бессмысленности жизни». Или, например, больная, демонстративно нанеся себе поверхностное повреждение кожи, настаивает, что ее спасла лишь случайность, она имела решительное намерение погибнуть.

У другой категории из 104 больных отмечается осознанное противодействие выполняемому суицидному замыслу. Например, пациентка с истинной попыткой объясняет, что она думала: «потом пусть уже что угодно врачи сделают, только бы легче стало» (т. е. альтернативный вариант событий). Или в самоотчёте больных высказана боязнь выполнения суицидальных действий (т. е. одновременно и желание, и страх смерти). При демонстративных попытках, в отличие от пациентов первой категории, имеется той или иной степени признание мотивов шантажа: «это была скорее фантазия, я воображала и грозила, точно зная, что до конца не сделаю» или: «была готова на всё и хотелось это всем доказать» (т. е. частичное осознание демонстративности суицидальных действий).

При анализе характерна независимость переменной – не обнаружено связи антисуицидных тенденций со структурой и тяжестью психопатологических синдромов, с видами суицида – демонстративным, аффективным, истинным, как и с вариантами личностного смысла – протестом, призывом, избеганием и др.

Таким образом, при антисуицидных мыслях или осознанных действиях, сопутствующих суицидальному поведению, риск повторной и, есть основания полагать, завершённой попытки оказывается ниже вне подчинённости другим психопатологическим, психологическим, социальным показателям. Неожиданно пациентка с психопатической, очевидно, демонстративной попыткой, но без упомянутых антисуицидных элементов может иметь более высокий риск совершения самоубийства, чем больная с тяжёлой депрессией, но с контрастными мыслями о возможной боли и мучениях при реализации попытки.

Антисуицидные признаки можно учитывать при клиническом осмотре как информативные в отношении прогноза повторного суицида. По данным статистики, процент стационарных больных, которые поступали с повторной суицидальной попыткой, составил среди первой категории 85 и среди второй – 6 [3].

Для психодиагностического метода характерна достаточная для данных задач валидность тестового исследования. Метод основан на представлении, согласно которому суицид возникает при переживании пациентом своей неспособности изменить обстоятельства, несовместимые с сохранением личности, т. е. за всем многообразием суицидальных мотивов, смыслов всегда стоит общий результирующий элемент. В прикладном психодиагностическом подходе отражением ключевого механизма суицида является, с одной стороны, диссоциация между относительно высоким уровнем притязаний (который при депрессиях остается или сохранным, или чаще повышенным) и, с другой, – низким уровнем самооценки.

Использованы известные психодиагностические методики, дополненные количественной оценкой результатов. Моторная проба Шварцландера оказалась технически неудобной, поэтому применяли методику оценки уровня притязаний Ф. Норре (Бежанишвили). Как и в оригинальной методике, перед испытуемым раскладывают вертикально два столбика по 12 пронумерованных карточек, на обороте которых написаны задания (например, назвать 5 государств на букву «П» и т. д.) нарастающей сложности от 1-го к 12-му номеру. Модификация не меняет сути методики. Несколько устаревших вопросов изменены (вместо «известных советских киноартистов на букву ...» стало «известных Вам киноартистов ...» и т. п.). Далее испытуемый получает следующее задание: за ограниченное время (!) 5 мин перевертывать карточки и устно решать задания, чтобы набрать максимальное количество баллов, за успешные ответы – сумма решённых номеров. При этом нет никаких ограничений в порядке выбора первой и последующих карточек, можно отказываться от попыток решения для экономии времени, необходим только достигнутый результат. Оценка уровня притязаний психологом состоит из общей суммы: номер карточки, с которой испытуемый начинает выполнять задание, – «притязать» на результат; плюс 5 баллов за каждую неадекватную реакцию на неуспешный ответ по типу повышенного уровня притязаний (т. е., если после нерешённого задания, он выбирает сложнее); или минус 5 баллов за реакцию на успешный ответ по типу сниженного уровня – если после решённого задания испытуемый выбирает более простое. Показатели значительно различаются: у суицидентов – 20–26 баллов, в контрольной группе – 6–18 баллов, несмотря на психомоторное торможение у некоторых пациентов с депрессией. Результаты в основной группе –  $22,8 \pm 3,2$ , в контрольной –  $10,7 \pm 4,6$  ( $P < 0,001$ ).

Вторая методика исследования уровня самооценки включает вербальный вариант самооценочного теста Дембо – Рубинштейн. Следует напомнить, что методика состоит из четырёх шкал, по которым испытуемый ставит оценку своему здоровью, умственным способностям, характеру и уровню счастья. Нумерация в каждом из четырёх столбиков утверждений, по 9 пунктам, происходит от высшей до наименьшей оценки своих качеств.

Модификация данной методики формальная. Во-первых, вербальный вариант позволяет суммировать количество баллов (выбранных номеров ответа), что и является показателем уровня самооценки. Во-вторых, испытуемый отвечает полуанонимно, т. е. не называет выбранных пунктов, а сообщает психологу/врачу только сумму набранных баллов. Это принципиально важно (!) для обеспечения откровенности выбора. Получаем обычно 22–28 баллов при депрессии и 12–18 – при нормотимии. Показатели в основной группе –  $24,0 \pm 3,2$ , в контрольной –  $14,8 \pm 3,4$  ( $P < 0,001$ ).

Различие данных по обеим методикам характеризует степень диссоциации при наличии таковой, между высоким уровнем притязаний и низким уровнем



самооценки, т. е. суммируется показатель уровня притязаний и показатель самооценки (чем больше баллов, тем она ниже). Показатели в основной группе –  $46,8 \pm 4,6$ , в контрольной –  $-27,00 \pm 5,24$  ( $P < 0,001$ ). Различия были явными в индивидуальных наблюдениях и достоверны уже в малых выборках. Возможно, речь идёт даже о наивысшей валидности этого критерия среди других способов оценки суицидального риска. О наличии последнего свидетельствует диссоциация более 40–45 баллов, а 50–55 баллов и выше позволяют на практике уверенно ожидать предстоящую суицидальную попытку (независимо какая личность – возбудимая или сензитивная, больной с гипотимией или параноидом, благополучного социального положения или нет и т. п.), т. е. экспериментально отражено наличие базового элемента суицидального поведения. Не только абсолютный показатель, но в динамике быстрое повышение рассогласования притязаний и самооценки (формулы П. Стивенсена «я непременно должен, но неспособен») можно назвать предвестником суицида.

Несмотря на узкий частный вопрос суицидологии, сразу замечен индекс цитирования англоязычных тезисов в Research Gate и появился полный текст устного доклада в русском учебнике. Практики приняли методiku как безальтернативную. Если возникает интерес, т. е. обязанность указать на недостатки. Мы имеем не до конца доработанный метод. Простота видимая, для подобной психодиагностики необходимы высококвалифицированный психолог, организация обстановки, установление контакта с испытуемым. Поэтому тестовые методики по самооценке и уровню притязаний следовало бы обновить/заменить. Валидность приемлемая, но имеются претензии к точности и надёжности, что, впрочем, относится к компетенции специалистов в этой области. Кроме того, выявить высокий показатель, предсказывающий суицидальную попытку, недостаточно. Желательно использовать более низкие показатели не ориентировочно, а сопоставить со степенью суицидального риска, что опять предполагает огромную исследовательскую работу. Однако имеющийся начальный вариант уже пригоден для практики клинического психолога и врача.

**Выводы.** 1. Наличие клинических антисуицидальных компонентов свидетельствует о более низком риске повторного и завершённого суицида. 2. Психодиагностические показатели диссоциации между низкой самооценкой и высоким уровнем притязаний являются валидными для предсказания суицида.

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Аванесов С. С.* Вольная смерть. Ч. 1. Основания философской суицидологии. – Томск: Том. гос. ун-тет, 2003. – 396 с.
1. *Avanesov S. S.* Vol'naya smert'. Ch. 1. Osnovaniya filosofskoj suicidologii. – Tomsk: Tom. gos. un-tet, 2003. – 396 p.
2. *Бурлачук Л. Ф.* Психодиагностика. – СПб: Питер, 2006. – 351 с.
2. *Burlachuk L. F.* Psihodiagnostika. – SPb: Piter, 2006. – 351 p.
3. *Дзюб Г. К., Кузнецов В. М., Нестерчук Н. В.* Ургентна психиатрия. – К.: ТОВ Офсет, 2010. – 191 с.
3. *Dzyub G. K., Kuznecov V. M., Nesterchuk N. V.* Urgentna psihiatriya. – K.: TOV Ofset, 2010. – 191 p.
4. *Шнейдман Э.* Душа самоубийцы. – М.: Смысл, 2001. – 316 с.
4. *Shnejdman E.* Dusha samoubijcy. – M.: Smysl, 2001. – 316 p.
5. *Durkheim E.* Le Suicide: Etude de sociologie. – Paris: Presses universitaires de France, 1960. – 463 p.
6. *Franklin J.* Suicide Prediction Remains Difficult Despite Decades of Research. – 2018. – <https://www.scientificamerican.com/article/suicide-prediction-remains-difficult-despite-deca>
7. *Friedreich J. B.* Systematische Literatur der ärztlichen und gerichtlichen Psychologie. – Berlin: Enslin, 1833. – 216 p.
8. *Glenn C. R., Nock M. K.* Improving the Short-Term Prediction of Suicidal Behavior // Am. J. Prev. Med. – 2014. – Vol. 47, N 3 (Suppl 2). – S. 176–180.
9. *Goldstein R. B., Black D. W., Nasrallah A. et al.* The Prediction of Suicide Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of a Multivariate Model Applied to Suicide Among 1906 Patients With Affective Disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 1991. – Vol. 48, N 5. – P. 418–422.

10. Harris K. M., Syu J. J., Lello O. D. et al. The ABC's of Suicide Risk Assessment: Applying a Tripartite Approach to Individual Evaluations. – Published: June 1. – 2015. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127442>
11. Pokorny A. D. Prediction of suicide in psychiatric patients. Report of a prospective study // Arch. Gen. Psychiatry. – 1983. – Vol. 40, N 3. – P. 249–257.

## ПСИХОДІАГНОСТИКА СУЇЦИДУ

Г. К. Дзюб, В. А. Процик (Київ)

Запропоновано оригінальну гіпотезу виявлення готовності до самогубства: дисоціація між низькою самооінкою і високим рівнем домагань має місце при всіх видах суїциду. Головним положенням є те, що суїцид відбувається в ситуації, коли навколишні умови є або уявляються повністю несумісними з самооінкою людини, збереженням особистості, тоді захисна пристосувальна реакція особистості відбувається найрадикальнішим способом – самознищенням. Тому для виявлення готовності до самогубства можна використати методи експериментально-психологічного (психодіагностичного) дослідження. Це методи самооінки ситуації, тобто тест оцінки власних достоїнств, а також визначення рівня домагань в поведінці. Розбіжність показників цих тестів буде відображати ступінь готовності до суїциду. Шляхом клінічного й експериментально-психологічного дослідження отримано підтвердження. На матеріалі 240 осіб використовували модифіковані методи Дембо – Рубінштейн та Норре. Основну групу становили 160 осіб, які здійснили суїцидальну спробу, з них 98 жінок і 62 чоловіки, середній вік –  $(41,0 \pm 9,7)$  року, в тому числі 86 – з депресивними розладами, 46 – з невротичними порушеннями і 28 психічно здорових. У контрольній групі було 80 здорових, що не здійснювали суїцидальних спроб, з ідентичним гендерним співвідношенням, середнім віком і соціальним становищем. Модифікація методик полягала в тому, щоб результати були представлені в кількісному вираженні в балах. В основній групі показники дисоціації між високим рівнем домагань і низьким рівнем самооінки за методиками Дембо – Рубінштейн та F. Норре були  $46,8 \pm 4,6$ , а в контрольній –  $27,00 \pm 5,24$  ( $P < 0,001$ ). Відмінність між дисоціаціями в основній і контрольній групах дуже значна ( $P < 0,0005$ ), показник 40–45 балів свідчить про суїцидальний ризик, а 50–55 впевнено вказують на очікувану спробу самогубства. В результаті гіпотезу підтверджено і виникає валідний метод передбачення суїциду або оцінки ступеня його ризику, спосіб придатний для практичного використання.

**Ключові слова:** самогубство; ризик суїциду; психодіагностика.

## PSYCHODIAGNOSTICS OF SUICIDE

G. K. Dzuby, V. A. Protzyk<sup>2</sup> (Kiev, Ukraine)

<sup>1</sup>Kiev Taras Shevchenko National University; <sup>2</sup>Bogomolets National Medical University

An original hypothesis for the detection of suicidal readiness has been proposed: the dissociation between low self-esteem of personal qualities and high level of claims in behavior exists in all types of suicides. The main point is that suicide occurs in a situation where environmental conditions are appear to be completely incompatible with a person's self-esteem; preserving the personality then the protective adaptive response of the personality is accomplished in the most radical way – self-destruction. Therefore, to detect readiness for suicide, you can use the methods of experimental psychological (psychodiagnostic) research. These are methods of self-assessment of a situation, that is, a tests assessing one's own merits and determining the level of claims in behavior. Discrepancies in the performance of these tests will reflect the degree of readiness for suicide. Confirmation has been obtained through clinical and experimental psychological research. On the material of 240 subjects, the modified methods of Dembo – Rubinstein and Hoppe were used. The main group consisted of 160 persons who committed suicidal attempts, of which 98 women and 62 men, average age  $(41.0 \pm 9.7)$  years, including 86 with depressive disorders, 46 with neurotic disorders and 28 mentally healthy. In the control group there were 80 healthy individuals who did not commit suicidal attempts, with identical gender balance, average age and social status. The modification of the methods was that the results were presented in quantitative terms in points. In the main group, the dissociation indicators between the high level of claims and low self-esteem according to the methods of Dembo – Rubinstein and F. Hoppe were  $46.8 \pm 4.6$ , and in the control group –  $27.00 \pm 5.24$  ( $P < 0,001$ ). The difference between dissociation in the main and control groups is very significant ( $P < 0,0005$ ), a score of 40–45 points indicates a suicidal risk, and 50–55 and more confidently point to the upcoming suicide attempt. As a result, the hypothesis is confirmed and a valid method of predicting suicide or assessing the degree of its risk arises; the method is suitable for practical use.

**Key words:** suicide; risk of suicide; psychodiagnostics.



С. В. ГОЛОВКО<sup>1</sup>, Є. А. ЛИТВИНЕЦЬ<sup>2</sup>, В. Р. БАЛАБАНИК<sup>1</sup> (Київ)

## ГОСТРИЙ ЕПІДИДИМІТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

<sup>1</sup>Клініка урології Національного військового медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України; <sup>2</sup>Кафедра урології (зав. – проф. Є. А. Литвинець) ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» <basil\_bvr@i.ua>

*Гострий епідидиміт (ГЕ) – поширене інфекційне захворювання невизначеної етіології близько в 30 % випадків з протоколами лікування на основі досліджень, опублікованих понад 15 років тому назад. Бактеріальний початковий механізм поширення через урогенітальний тракт є найбільш частим етіологічним фактором виникнення ГЕ. В групі дорослих основним збудником є Chlamidia trachomatis. Діагностика епідидиміту завжди ґрунтується на вивченні анамнезу, клінічних симптомах та лабораторних даних. Сучасні дані вказують, що сексуально активних пацієнтів з ГЕ слід обстежувати для виявлення збудників інфекції, що передаються статевим шляхом (незалежно від віку хворого). Додаткові лабораторні дослідження та ультразвукову візуалізацію можна використати для проведення диференціальної діагностики. Хоча нині немає науково доведених рекомендацій з антимікробної терапії, понад 85 % бактеріальних штамів, що стали причиною ГЕ, були чутливими до фторхінолонів та цефалоспоринов 3-го покоління. У статті автори наводять сучасні дані про визначення, епідеміологію, діагностику та терапію ГЕ. Пацієнти з ГЕ повинні отримувати відповідний діагностичний комплекс та антимікробну терапію для безпечного консервативного лікування.*

**Ключові слова:** гострий епідидиміт; інфекції, що передаються статевим шляхом; антибактеріальна терапія.

**Вступ.** Придаток яєчка є спіралеподібним тубулярним органом, що прикріплюється до яєчка. Функція придатка включає транспорт, дозрівання та накопичення сперми. Придаток може стати мішенню для розвитку різних запальних процесів за участі інфекційних агентів або без них. Клінічним проявом вказаного запалення є епідидиміт.

**Епідеміологія** Епідидиміт – клінічний стан з частотою, що коливається від 25 до 65 випадків на 10 000 населення (табл. 1).

Таблиця 1. Огляд епідеміологічних досліджень епідидиміту

Автор	Рік	Країна	Вік, роки	Захворюваність, на 10 000 чоловіків	Коментарі
М. О. Koch та співавт.	1977–1978	США	Всі роки	40	Оцінка, понад 60 % подальших досліджень
S. Collins та співавт.	1990–1994	США	18–50	29	Консультація лікаря загальної практики та уролога
V. Bohm та співавт.	2001–2004	США	14–35	37	Аналіз страхових даних, тільки перше звернення
P. Nicholson та співавт.	2003–2007	Велика Британія	15–60	25	Консультація терапевта
I. C. Nickel та ін.	2004	Канада	Всі роки	65	Консультація уролога

Однак більшість даних отримано за рахунок кодованих діагнозів, що охоплюють різні прошарки населення, тому діагноз гострого епідидиміту (ГЕ), хронічного епідидиміту (ХЕ) та рецидивного епідидиміту (РЕ) не завжди суворо розділено. I. C. Nickel та співавт. [25] вважать, що у понад 80 % всіх випадків хвороба має хронічний пере-

біг (тривалість захворювання більше 3 міс). Крім того, деякі автори наводять такі дані: питома вага хворих з ХЕ серед всіх звернень до поліклініки у чоловіків до 50 років становить 0,29 % [7], а частка хворих на урологічні захворювання серед всіх амбулаторних пацієнтів не перевищує 1 % [7]. ХЕ є найчастішою причиною болю у калитці у дорослих амбулаторних пацієнтів. Частота ХЕ в США досягає 600 000 випадків щорічно [6]. В одному з перспективних досліджень повідомляється, що частота епідидиміту у дітей становить 1 випадок на 1000 хлопчиків [31].

ГЕ можна виявити у будь-якому віці і частота його в значній мірі залежить від групи досліджуваного населення [16, 18, 28]. У двох різних дослідженнях ХЕ показано, що найчастіше захворювання зустрічалось у віці ( $49 \pm 15$ ) року (коливання від 21 до 83 років) та 41,1 року (18–78 років) [24, 25], тоді як середній вік пацієнтів з хронічним боєм у калитці, як повідомлялось в іншому дослідженні, становив 34 роки (коливання від 19 до 52 років) [32]. Вищевказані дані свідчать, що як ГЕ, так і ХЕ є важливою проблемою у чоловіків репродуктивного віку.

**Гострий епідидиміт** *Визначення.* Гострий епідидиміт – запалення придатка, що супроводжується боєм, набряком та іншими симптомами, тривалістю менше 6 тиж. Ця клінічна картина переважно одностороння, звичайно триває протягом декількох днів. Без адекватної терапії можливе подальше поширення запалення на яєчко протягом 2–3 днів. Тому зрозуміло, чому деякі автори використовують термін «епідидимоорхіт».

**Етіологія, патофізіологія.** Розвиток ГЕ може бути пов'язаний з різними етіологічними факторами. Основним шляхом проникнення інфекції до придатка яєчка вважають початкове проникнення мікроорганізмів з уретри. Вже в 1927 р. М. F. Campbell [5] дійшов висновку, що гонококовий епідидиміт виникає в результаті висхідного поширення збудників з ділянки уретри, що призводить до розвитку епідидиміту через 2–3 тиж. Інші дослідження показали, що у хворих з постійним катетером бактеріальні збудники виділялись із сім'явальної протоки та могли бути ідентичними тим, які висівали із сечі. Ця гіпотеза була підтверджена в дослідженнях одночасно патогенних бактерій, що висівали симультанно із сечі/уретри та придатка. Авторами показано ідентичність збудників у 84 % випадків [3, 4, 8]. Нарешті висхідну бактеріальну модель було доведено працями, в яких повідомлялось про втягнення у запальний процес передміхурової залози та сім'яних міхурців, що підтверджено даними біопсії, ультразвуковими дослідженнями і змінами простатспецифічного антигену [8, 18, 28].

Однак справжня частота бактеріального походження при ГЕ наразі невідома. Раніше, до ідентифікації *Chlamidia trachomatis* як головного інфекційного чинника у хворих молодого віку, в дослідженнях, присвячених вивченню етіології ГЕ, повідомлялось про високу частоту ідіопатичних випадків (близько 50 %) [22]. Незважаючи на це, у дослідженнях 80-х та 90-х років мали місце дані про 30 % ідіопатичних випадків [3, 8, 11, 14, 30]. Їх відсоток вдалось суттєво знизити до 13 в сучасних дослідженнях, що застосовували сучасну молекулярну діагностику, включаючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [28].

Патогенетичний спектр пов'язаний з глибиною виконаних мікробіологічних досліджень, а також залежить від віку популяції. Традиційно вважали, що етіологія збудника у пацієнтів до 35 років в основному була пов'язана з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ПСС), наприклад *Ch. trachomatis*, тоді як у хворих у віці старше 35 років основний етіологічний чинник належав до ентеробактерій (наприклад, *Escherichia coli*) [14]. На жаль, це положення є актуальним і нині в інтернаціональних посібниках [6, 13], хоча останнім часом в сучасних дослідженнях наводяться переконливі докази про те, що ПСС не обмежуються певним віком [11, 28].

Крім того, слід звернути увагу на те, що системне поширення вірусів, як з'ясувалось, є вірогідною причиною епідидиміту, бо близько 5 % хворих повідомили про попередню респіраторну вірусну інфекцію, яка виникла приблизно на 14 днів раніше від розвитку ГЕ [28].

Однак дослідження вірусних збудників ГЕ досить рідкі, хоча в них вказано, що саме вірус епідемічного паротиту та ентеровірус у деяких випадках є нечастим етіологічним чинником цього захворювання [28, 31]. Остаточо не в'яяснено, чи епідидиміт є наслідком прямої вірусної інфекції чи постінфекційної імунологічної епідидимальної реакції [28, 31].

**Симптоми та клінічна картина.** Основними симптомами хвороби є звичайно біль та набряк калитки [4, 18]. В 96 % випадків ГЕ – одностороння [11, 16, 19, 30]. Середній термін від перших симптомів до медичного огляду становить 2–4 доби [3, 18, 27, 28].

Типовим фізикальним симптомом є унілатеральний набряк та болісність ураженого придатка. Набряк частіше починається з хвоста придатка та поступово поширюється висхідним шляхом до його головки з наступним ураженням власне яєчка. Клінічний спектр ГЕ коливається від незначної болісності придатка при пальпації до тяжкої системної гіпертермії з переходом в уросепсис [2, 15, 18, 28]. У дослідженні 237 хворих з ГЕ А. Pilatz та співавт. [28] повідомили, що лихоманка (підвищення температури тіла  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) виявлена у 27 %. Н. Hongo та співавт. [15] відмітили, що вік старше 65 років, цукровий діабет і гіпертермія  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  були незалежними предикторами, пов'язаними з тяжким перебігом хвороби (в дослідження включено 160 пацієнтів з ГЕ). Клінічні та лабораторні ознаки ГЕ наведено нижче.

**Клінічні та лабораторні ознаки гострого епідидиміту:** Позитивний бакпосів сечі ( $> 10\ 000$  КУО/мл); Лихоманка  $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Еритема шкіри калитки; Лейкоцитоз (кількість лейкоцитів крові  $> 11\ 000$  в  $1\ \text{мм}^3$ ); Збільшення рівня С-реактивного білка; Уретрит ( $> 4$  лейкоцитів/збагачене середовище); Втягнення другого яєчка.

Цікаво, що тільки 30 % хворих скаржились на супутню дизурію [18, 27], тоді як симптомів уретриту було значно менше і в основному вони залежали від досліджуваної популяції та коливались з частотою від 0 до 73 % [14, 18, 27, 30]. Крім того, пацієнти з хламідійним епідидимітом звичайно не відмічали виділень з уретри [28].

Серед хворих із свинячим епідидимоорхітом набряк калитки зустрічався орієнтовно у 40 % пацієнтів через 5–10 днів від розвитку паротиту і у них відмічався односторонній біль та збільшення яєчка [34]. Однак масивні епідеміологічні дослідження, в яких брали участь декілька тисяч хворих до проведення вакцинації, переконливо показали, що епідемічний паротит первинно уражає яєчко, тоді як запалення придатка має вторинний характер [35].

**Діагностика. Медичний анамнез.** Ретельний збір анамнезу є суттєвим у виявленні можливих супутніх захворювань та факторів ризику [12, 26]. Крім того, необхідно звернути увагу на симптоми уретриту, можливі уретральні інструментальні дослідження, попередні операції на органах калитки, сексуальну активність в анамнезі і нині. Вивчення сексуальної активності дуже важливе, бо в багатьох дослідженнях показано, що до 37,5 % чоловіків мають декілька сексуальних партнерів одночасно [27]. Крім того, близько 66 % чоловіків до 35 років повідомляють про нові сексуальні контакти протягом попередніх 4 тиж [27]. Також слід звернути увагу на сексуальні відносини у професійних працівників цієї сфери і у гомосексуалістів [4, 19]. Але, незважаючи на важливість сексологічного анамнезу, останній ретельно вивчають орієнтовно тільки в 50 % випадків рутинної практики [10, 12].

**Фізичне обстеження.** У хворих слід оцінити загальні ознаки захворювання, зокрема наявність тахікардії або лихоманки, що може вказувати на тяжкий перебіг захворювання.

При обстеженні калитки можна виявити болісність сім'яного канатика. Придаток зазвичай болісний при пальпації і з явищами набряку; виявляється потовщення хвоста або всього придатка [5, 28]. Набряк яєчка може мати місце як на початку захворювання, так і пізніше [18, 19]. Кремастерний рефлекс (іпсилатеральне скорочення кремастерного м'яза в результаті підняття іпсилатерального яєчка) має місце на ранніх стадіях епідидиміту. Необхідно оцінити симптом Прена (зменшення болю

після підняття яєчка). Таким чином, у випадках ізольованого епідидиміту звичайна пальпація без виконання УЗД може бути достатньою для встановлення коректного діагнозу [14]. Враховуючи, що бактеріальний висхідний шлях є основним патогенетичним механізмом розвитку ГЕ, можна призначити ректальне обстеження з метою виключення формування абсцесу передміхурової залози [5].

*Додаткове обстеження.* УЗД вважають золотим стандартом обстеження захворювань органів калитки. Фактично у всіх хворих з ГЕ необхідно оцінити ступінь гіперперфузії придатка, бо саме підвищення кровопостачання викликає збільшення придатка в розмірах [3, 29]. Але враховуючи те, що більшість випадків ГЕ можна діагностувати на підставі клінічних даних [11, 18], УЗД калитки не є обов'язковим у хворих з рутинним збільшенням придатка [6, 11, 29].

Однак УЗД корисне у тяжких випадках, при персистенції хвороби або неясних ситуаціях, якщо адекватна пальпація неможлива внаслідок болю, індурації калитки, а також при реактивному гідроцеле великих розмірів [6]. Важливо, що за допомогою УЗД можливо легко виявити формування абсцесу та вторинного інфаркту яєчка. Крім того, у разі призначення консервативної терапії у тяжких випадках рекомендують постійний ультразвуковий моніторинг [29].

*Мікробіологічна діагностика.* Враховуючи, що висхідна бактеріальна інфекція уrogenітального тракту є основним патогенетичним шляхом виникнення ГЕ, необхідні діагностичні дослідження з метою підтвердження інфекційної етіології захворювання та виявлення безпосереднього збудника запального процесу. При аналізі сечі виявляється лейкоцитурія у понад 80 % хворих; позитивний нітритний тест визначається орієнтовно у 30 % пацієнтів [11, 16, 37]. Згідно із сучасними рекомендаціями необхідно виконувати бакпосів сечі на мікрофлору і чутливість до антибіотиків у всіх хворих з ГЕ [6, 13, 33]. Крім того, всім пацієнтам з тривалим сексуальним анамнезом та ознаками уретриту показано обстеження на ППСШ. Деякі автори вважають, що повноцінний скринінг у всіх сексуальноактивних хворих необхідний тому, що ППСШ часто виявляють у пацієнтів, які не повідомляють про вказані сексуальні ризики [28].

Залежно від можливостей лікувального стаціонару діагностика уретриту на ППСШ може включати отримання мазків з уретри або аналіз першої порції сечі. Подальші процедури включають забарвлення уретральних мазків за Грамом для виявлення збудників *Neisseria gonorrhoeae* або використання методу ПЛР для виявлення *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* або *Mycoplasma* spp. [6, 13, 33]. Пацієнтів також можна протестувати на наявність інших ППСШ залежно від індивідуального ризику [6]. Однак тільки до 30 % хворих віком до 35 років отримують адекватну діагностику при симптомах уретриту в клінічній практиці [10, 12].

Нині не має чітких рекомендацій з мікробіологічних досліджень порції сечі, отриманої після масажу передміхурової залози. Також не рекомендовано мікробіологічну діагностику сперми на стадії гострого запалення, що можна пояснити болем та низькою додатковою користю порівняно з адекватною діагностикою сечі [19, 30]. Інвазивні процедури (наприклад, аспіраційна біопсія придатка) застарілі через ризик виникнення обструкції. Тільки у випадках, коли показане хірургічне втручання (епідидим- або орхектомія), виділення збудника з вилученої тканини має практичне значення та дозволяє оптимізувати антимікробну терапію на етапі одужання [27, 28].

Особливо важливе виконання ретельної мікробіологічної діагностики до призначення антимікробної терапії, оскільки не всі патогенні чинники можна виявити [12, 19, 28].

*Лабораторні дослідження.* Системне запалення є постійним у хворих, його ступінь залежить від тяжкості локальних симптомів, тоді як лейкоцитоз описано тільки в 20 % випадків (за даними попередніх досліджень); за останніми даними, лейкоцитоз мав місце орієнтовно в 70 % випадків [28]. Крім того, корисним було визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) з метою підтвердження захворювання та його моніторингу [9, 28]. За даними різних досліджень, показники середньо-

го рівня СРБ досягали 60 мг/л [9, 28]. При застосуванні верхньої межі на рівні 20 мг/л чутливість та специфічність цього показника, як було показано, досягали 95 % (за винятком перекруту яєчка) [9], хоча дотепер не виявлено специфічного сироваткового маркера, що гарантовано підтверджував би ХЕ.

*Диференціальна діагностика.* Диференціальну діагностику ГЕ проводять з перекрутом яєчка, перекрутом привіска придатка яєчка, паховою килою, раком яєчка, варикоцеле з больовим синдромом, абсцесом калитки, флегмоною калитки, гострим орхітом та тупою травмою яєчка. Першим кроком повинно бути виключення перекруту яєчка, бо цей стан є показанням до проведення екстреного хірургічного втручання [36].

Хоча вік пацієнта, медичний анамнез, клінічні симптоми, лабораторні та ультразвукові дані звичайно дозволяють відрізнити деякі хвороби (табл. 2) [9, 36], можуть мати місце протилежні дані [20, 27]. Це пояснює високу частоту хірургічних експлоративних втручань (вище 60 % в попередніх дослідженнях, в яких застосовували не УЗД [16, 21]).

Таблиця 2. Диференціальна діагностика гострого епідидиміту

Показник	Гострий епідидиміт	Перекрут яєчка	Перекрут гідатиди
Тривалість симптомів	Декілька днів	Декілька годин	Декілька днів
Інтенсивність болю	Помірна	Сильна	Помірна
Вікова група	Всі вікові групи	Підлітки, пацієнти молодого віку	Діти
Набряк	Хвіст придатка, потім весь придаток, згодом і яєчко	Високе розташування, поперечно розташоване яєчко	Голівка придатка
Нудота/блювання	Не характерні	Можливі	Не характерні
Кремастерний рефлекс	Має місце при легких формах	Зазвичай відсутній	Має місце
Положення яєчка	Нормальне	Патологічна вісь	Вузлик, що пальпується
Симптом Прена	Полегшення болю (=позитивний)	Загострення болю (=негативний)	Точка синього кольору
Симптом Прена	Полегшення болю (=позитивний)	Загострення болю (=негативний)	Не визначається змін
Дизурія	Має місце	Рідко	Рідко
Чутливість	Локальна, згодом дифузна	Дифузна	Локальна, згодом дифузна
Лихоманка	Можлива	Немає	Немає
Піурія	Характерна	Не характерна	Не характерна
Лейкоцитоз	Характерний	Не характерний	Не характерний
Перфузія при УЗД	Збільшена в придатку	Відсутня або зменшена внутрішньотестикулярна	Нормальна або збільшена в голівці придатка

Сумарний аналіз 20 досліджень, результати яких опубліковані після 2000 р., показав чутливість у 90 % хворих та специфічність у 97 % хворих щодо виявлення перекруту яєчка методом УЗД [1]. Таким чином, широке застосування УЗД підтвердило його високу діагностичну цінність щодо зменшення невиправданих експлоративних хірургічних втручань на органах калитки [36]. Вказана концепція повинна ґрунтуватись на певних змінах локальної інфраструктури яєчка. Особливо важливо, що будь-яку затримку в діагностиці (наприклад, очікування радіолога) слід виключити з метою запобігання незворотним змінам яєчка внаслідок його перекруту [1, 36]. Крім того, фахівці повинні бути достатньо досвідченими в ультразвуковій діагностиці захворювань калитки для зменшення діагностичних помилок [17].

*Лікування.* Терапія ГЕ повинна бути спрямована на лікування інфекційного процесу та зменшення симптомів захворювання. Таким чином, проведення антимікроб-



ної терапії досить важливе. Постільний режим, припідняте положення калитки та локальне охолодження застосовували досить часто до появи антимікробних препаратів [5]. Хоча нині відсутні рандомізовані дослідження, вказані рекомендації ще достатньо актуальні. Ад'ювантну кортикостероїдну терапію, як і блокаду сім'яного канатика, нині не застосовують через невисоку ефективність та збільшення можливості введення нестероїдних протизапальних і анальгезуючих засобів [3, 23].

Хворих можна безпечно лікувати амбулаторно. Госпіталізація показана пацієнтам з тяжкою супутньою патологією, вираженим больовим синдромом, високою лихоманкою або енцефалопатією [6, 28].

При використанні адекватної діагностики та антимікробної терапії хірургічне втручання застосовують досить рідко, воно включає головним чином епідидим-, орх- або орхіепідидимектомію [28]. Вказані операції слід виконувати хворим з рефрактерним епідидимітом та вторинним інфарктом яєчка, тоді як деякі автори пропонують дренивання абсцесу придатка [2]. Сучасні дослідження показали, що формування абсцесу придатка можна усунути антимікробною терапією [28].

**Антимікробна терапія.** Емпірична антимікробна терапія повинна враховувати наявність найбільш вірогідних мікробних збудників та можливість адекватної penetрації препарату в придаток. На жаль, антимікробні дослідження цієї проблеми рідкісні. Але в цих дослідженнях доведено, що тетрацикліни показали хороші результати у хворих з підозрою на *C. trachomatis* [3]. Важливим кроком було застосування групи фторхінолонів, що почалось в 1980-х роках внаслідок їх ефективної дії проти як *C. trachomatis*, так й інших уропатогенів [21]. В єдиному рандомізованому контрольованому дослідженні було доведено суттєву перевагу ципрофлоксацину порівняно з півампіциліном та повідомлено про клінічну неефективність на рівні 20 % проти 40 % відповідно [11]. Ці дані стали основою для сучасних центрів з контролю та профілактики захворювань і Європейської школи урологів, що рекомендує застосування фторхінолонів, ефективних проти *C. trachomatis*, як терапії першої лінії (за винятком випадків, викликаних *N. gonorrhoeae*) [6, 13]. Останні дослідження підтвердили рекомендації, в яких повідомлялось, що понад 85 % бактеріальних штамів чутливі (незважаючи на збільшення частоти антимікробної резистентності в усьому світі) як до фторхінолонів, так і до цефалоспоринов 3-го покоління [28]. Однак дотепер не наведено доказово підтверджених рекомендацій з тривалості проведення антимікробної терапії.

У хворих з підтвердженими ІПСШ терапія сексуального партнера обов'язкова, вона спрямована на запобігання реінфікуванню та поширенню ІПСШ [24, 27].

**Висновки.** Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що гострий епідидиміт є складною соціальною і медичною проблемою з огляду на поширеність серед чоловіків молодого віку та його негативний вплив на репродуктивну функцію, а також імовірність розвитку тяжких ускладнень, які можуть спричинити видалення органу. В лікуванні гострого епідидиміту нині превалює консервативно-вничікувальна тактика, яка передбачає консервативну терапію і застосування оперативного втручання лише при розвитку гнійних ускладнень. Не завжди задовільні результати консервативного лікування і висока частота порушень репродуктивної функції після перенесеного гострого епідидиміту спонукають до пошуку новітніх методів, спрямованих на поліпшення результатів консервативного лікування, що зумовлює необхідність розробки нових способів впливу на запальний процес у придатку яєчка.

#### Список літератури

1. Altinkilic B., Pilatz A., Weidner W. Detection of normal intratesticular perfusion using color coded duplex sonography obviates need for scrotal exploration in patients with suspected testicular torsion // J. Urol. – 2013. – N 189. – P. 1853–1858.
2. Banyra O., Shulyak A. Acute epididymo-orchitis: staging and treatment // Cent. Eur. J. Urol. – 2012. – N 65. – P. 139–143.

3. *Berger R. E., Alexander E. R., Harnisch J. P.* et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases // *J. Urol.* – 1979. – N 121. – P. 750–754.
4. *Berger R. E., Kessler D., Holmes K. K.* Etiology and manifestations of epididymitis in young men: correlations with sexual orientation // *J. Infect. Dis.* – 1987. – N 155. – P. 1341–1343.
5. *Campbell M. F.* Gonococcus epididymitis: observations in three thousand cases from the urological service of bellevue hospital // *Ann. Surg.* – 1927. – N 86. – P. 577–590.
6. *CDC Guidelines.* Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines., Centers for Disease Control and Prevention; 2010. – <https://www.cdc.gov/std/treatment/2010>
7. *Collins M. M., Stafford R. S., O’Leary M. P., Barry M. J.* How common is prostatitis? A national survey of physician visits // *J. Urol.* – 1998. – N 159. – P. 1224–1228.
8. *Doble A., Taylor-Robinson D., Thomas B. J.* et al. Acute epididymitis: a microbiological and ultrasonographic study // *Br. J. Urol.* – 1989. – N 63. – P. 90–94.
9. *Doehn C., Fornara P., Kausch I.* et al. Value of acute-phase proteins in the differential diagnosis of acute scrotum // *Eur. Urol.* – 2001. – N 39. – P. 215–221.
10. *Drury N. E., Dyer J. P., Breitenfeldt N.* et al. Management of acute epididymitis: are European guidelines being followed? // *Eur. Urol.* – 2004. – N 46. – P. 522–524. – discussion 4–5.
11. *Eickhoff J. H., Frimodt-Moller N., Walter S., Frimodt-Moller C.* A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age // *BJU Int.* – 1999. – N 84. – P. 827–834.
12. *Garthwaite M. A., Johnson G., Lloyd S., Eardley I.* The implementation of European Association of Urology guidelines in the management of acute epididymo-orchitis // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2007. – N 89. – P. 799–803.
13. *Guidelines EAU.* EAU Guidelines, edition presented at the 29th EAU Annual Congress. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2014.
14. *Harnisch J. P., Berger R. E., Alexander E. R.* et al. Aetiology of acute epididymitis // *Lancet.* – 1977. – N 1. – P. 819–821.
15. *Hongo H., Shinojima T., Yazawa S.* et al. Development of an algorithm for predicting severe acute epididymitis // *J. Urol.* – 2014. – N 191. – P. 160.
16. *Hoppner W., Strommeyer T., Hartmann M.* et al. Surgical treatment of acute epididymitis and its underlying diseases // *Eur. Urol.* – 1992. – N 22. – P. 218–221.
17. *Kalfa N., Veyrac C., Lopez M.* et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum // *J. Urol.* – 2007. – N 177. – P. 297–301.
18. *Kaver I., Matzkin H., Braf Z. F.* Epididymo-orchitis: a retrospective study of 121 patients // *J Fam Pract.* – 1990. – N 30. – P. 548–552.
19. *Lee C. T., Thirumoorthy T., Lim K. B., Sng E. H.* Epidemiology of acute epididymo-orchitis in Singapore // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 1989. – N 18. – P. 320–323.
20. *Liu C. C., Huang S. P., Chou Y. H.* et al. Clinical presentation of acute scrotum in young males // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2007. – N 23. – P. 281–286.
21. *Melekos M. D., Asbach H. W.* Epididymitis: aspects concerning etiology and treatment // *J. Urol.* – 1987. – N 138. – P. 83–86.
22. *Mittmeyer B. T., Lennox K. W., Borski A. A.* Epididymitis: a review of 610 cases // *J. Urol.* – 1966. – N 95. – P. 390–392.
23. *Moore C. A., Lockett B. L., Lennox K. W.* et al. Prednisone in the treatment of acute epididymitis: a cooperative study // *J. Urol.* – 1971. – N 106. – P. 578–580.
24. *Nickel J. C., Siemens D. R., Nickel K. R., Downey J.* The patient with chronic epididymitis: characterization of an enigmatic syndrome // *J. Urol.* – 2002. – N 167. – P. 1701–1704.
25. *Nickel J. C., Teichman J. M., Gregoire M.* et al. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study // *Urology.* – 2005. – N 66. – P. 935–940.
26. *Parr N. J., Prasad B. R., Hayhurst V.* et al. Suppurative epididymo-orchitis in young “high risk” patients – a new problem? // *Br. J. Urol.* – 1993. – N 72. – P. 949–951.
27. *Pearson R. C., Baumber C. D., McGhie D., Thambar I. V.* The relevance of Chlamydia trachomatis in acute epididymitis in young men // *Br. J. Urol.* – 1988. – N 62. – P. 72–75.
28. *Pilatz A., Hossain H., Kaiser R.* et al. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations // *Eur. Urol.* – 2015. – N 68. – P. 428–435.
29. *Pilatz A., Wagenlehner F., Bschiepfer T.* et al. Acute epididymitis in ultrasound: results of a prospective study with baseline and follow-up investigations in 134 patients // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – N 82. – P. 762–768.
30. *Robinson A. J., Grant J. B., Spencer R. C.* et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated // *Br. J. Urol.* – 1990. – N 66. – P. 642–645.

31. *Somekh E., Gorenstein A., Serour F.* Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology // *J. Urol.* – 2004. – N 171. – P. 391–394, discussion 4.
32. *Strebel R. T., Schmidt C., Beatrice J., Sulser T.* Chronic scrotal pain syndrome (CSPS): the widespread use of antibiotics is not justified // *Andrology.* – 2013. – N 1. – P. 155–159.
33. *Street E.J.P.M., Kopa Z., Skerlev M.* et al. 2012 (IUSTI/ WHO) guideline on the management of epididymo-orchitis., IUSTI EO Guideline; 2012. – [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Epididymo-orchitis-2013IUSTI\\_WHO.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Epididymo-orchitis-2013IUSTI_WHO.pdf)
34. *Tae B. S., Ham B. K., Kim J. H.* et al. Clinical features of mumps orchitis in vaccinated postpubertal males: a single-center series of 62 patients // *Korean. J. Urol.* – 2012. – N 53. – P. 865–869.
35. *Wesselhoft C.* Orchitis in mumps // *Boston Med. Surg. J.* – 1920. – N 183. – P. 425–524.
36. *Yagil Y., Naroditsky I., Milhem J.* et al. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department // *J. Ultrasound. Med.* – 2010. – N 29. – P. 11–21.
37. *Yu K. J., Wang T. M., Chen H. W., Wang H. H.* The dilemma in the diagnosis of acute scrotum: clinical clues for differentiating between testicular torsion and epididymo-orchitis // *Chang. Gung. Med. J.* – 2012. – N 35. – P. 38–45.

## ОСТРЫЙ ЭПИДИДИМИТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

*С. В. Головки, Е. А. Литвинец, В. Р. Балабанюк (Киев)*

Острый эпидидимит (ОЭ) является распространённым инфекционным заболеванием неизвестной этиологии приблизительно в 30 % случаев с протоколами лечения на основе исследований, опубликованных более 15 лет тому назад. Бактериальный восходящий механизм распространения через урогенитальный тракт – наиболее частый этиологический фактор возникновения ОЭ. В группе взрослых основным возбудителем является *Chlamidia trachomatis*. Диагностика эпидидимита основана на изучении анамнеза, клинических симптомах и лабораторных данных. Современные данные указывают, что сексуально активных пациентов с ОЭ необходимо обследовать на наличие возбудителей инфекций, передающихся половым путём (независимо от возраста больного). Дополнительные лабораторные исследования и ультразвуковую визуализацию можно использовать для проведения дифференциальной диагностики. Хотя в настоящее время нет научно доказанных рекомендаций по антимикробной терапии, более 85 % бактериальных штаммов, которые были причиной ОЭ, показали чувствительность к фторхинолонам и цефалоспорином 3-го поколения. В статье мы пытались привести современные данные об определении, эпидемиологии, диагностике и терапии ОЭ. Пациенты с ОЭ должны получать соответствующий диагностический комплекс и антимикробную терапию для безопасного консервативного лечения.

**Ключевые слова:** острый эпидидимит; инфекции, передающиеся половым путём (ИППП); антимикробная терапия.

## ACUTE EPIDIDYMITIS: CURRENT STATE OF PROBLEM

*S. V. Golovko<sup>1</sup>, Ye. A. Litvinets<sup>2</sup>, V. R. Balabanyk<sup>1</sup>* (Kyiv, Ivano-Frankivsk, Ukraine)

<sup>1</sup>National Military Medical Clinical Center, Kyiv, Ukraine, Urological department;

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, Urological department

Acute epididymitis is a common infectious disease of unknown etiology in about 30 % of cases with guidelines based on studies published more than 15 years ago. The bacterial ascending mechanism of distribution through the urogenital tract is the most common etiological factor in the occurrence of acute epididymitis, with *Chlamydia trachomatis* being isolated in all adult age groups. Diagnosis of epididymitis generally based on patient history, clinical symptoms and laboratory data. Current data indicate that sexually active patients with acute epididymitis should be screened for sexually-transmitted diseases, regardless of their age. Additional laboratory tests and ultrasound imaging can be required for differential diagnosis. Although there are currently no scientifically proven recommendations for antimicrobial therapy, more than 85 % of the bacterial strains that caused acute epididymitis have shown sensitivity to fluoroquinolones and 3rd generation cephalosporins. In this article, we provide an update on the definition, epidemiology, etiology, diagnostics, and therapy in terms of acute and chronic epididymitis. Patients with acute epididymitis should receive appropriate diagnostics and antimicrobial therapy for safe conservative treatment.

**Key words:** acute epididymitis, sexually-transmitted infections (STIs), antimicrobial therapy.

Л. С. БАБІНЕЦЬ<sup>1</sup>, Р. Г. ПРОЦЮК<sup>2</sup>, О. С. КВАСНИЦЬКА<sup>1</sup> (Тернопіль, Київ)

## **ТЮТЮНОКУРІННЯ ЯК ЧИННИК ПОГЛИБЛЕННЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»;

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <oksanakvas@gmail.com>

*Досліджено стан гуморальної ланки імунної системи у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та без нього. Обстежено 90 пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) у поєднанні з ХОЗЛ (45 жінок та 45 чоловіків) віком 35–86 років, середній вік – (56,42 ± 4,11) року та 43 – з ХП. Серед обстежених осіб з ХП супутнє ХОЗЛ I ступеня діагностовано у 32 (35,5 %), ХОЗЛ II ступеня – у 58 (64,5 %). Тривалість захворювань – від 1 до 25 років, поєднання захворювань – від 1 до 10 років. Серед обстежених 20 (22,2 %) активних курців (усі чоловіки). Тривалість тютюнокуріння – 10–30 років, середня тривалість – (22,75 ± 1,20) року. У 9 пацієнтів стаж тютюнокуріння становив 10–20 пачко/років, у 11 – більше 20 пачко/років. Методи досліджень: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, соціологічні (анкетування), тестування, статистичні. У хворих на ХП без ХОЗЛ рівень Ig усіх досліджуваних класів був достовірно підвищеним (IgG – на 10,4 %, IgA – 13,1 %, IgM – на 45,9 %; P < 0,05). У хворих на ХП з ХОЗЛ виявлена дисімуноглобулінемія з достовірним (P < 0,05) зниженням рівнів IgG та IgA (на 7,9 і 27,3 % відповідно) і підвищенням IgM (на 76,7 %), що свідчить про дисбаланс в роботі клітинної ланки імунної системи з формуванням вторинного імунодефіциту. Підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в обох групах (в 2,6 та 3,2 рази відповідно) свідчить про торпідний запальний процес при поєднанні ХП і ХОЗЛ навіть у фазі ремісії. Фактор тютюнокуріння у пацієнтів з ХП і ХОЗЛ достовірно поглиблював зміни в стані імунної системи порівняно з некурцями.*

---

**Ключові слова:** хронічний панкреатит; хронічне обструктивне захворювання легень; імунна система; тютюнокуріння.

---

**Вступ.** За даними ВООЗ, щорічно від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) помирають близько 3 млн, а до 2030 р. воно може посісти 4-те місце серед провідних причин смерті людини. У переважній більшості випадків ХОЗЛ розвивається в осіб старше 40 років. Для захворювання характерне повільне наростання основного симптому – задишки, через що пацієнти звертаються за медичною допомогою, як правило, на пізніх стадіях захворювання, а це впливає на ефективність лікування [8, 9, 11, 12].

Особливе місце серед етіологічних факторів ХОЗЛ посідає тютюнокуріння (ТК). В Україні більше 58 % чоловіків та 14 % жінок вважають себе курцями; серед підлітків 13–16 років цей відсоток становить 46,8, тому Україна посідає перше місце в Європі [4, 13].

Компоненти тютюнового диму мають безпосередню пошкоджувальну дію на бронхолегеневу тканину, ініціюють запальний процес з характерною активацією нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та макрофагів, впливають на баланс протеолітичних ферментів і антипротеаз, призводять до розвитку оксидативного стресу [4]. Імунологічні дослідження показали, що у хворих на хронічний бронхіт три-



вале ТК впливало на місцеву ланку імунітету, про що свідчило зниження рівня секреторного IgA і лізоциму, спостерігали тенденцію до зниження фагоцитарної активності НГ та підвищення рівнів IgE і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що можна розглядати як формування під впливом ТК схильності до алергічних та аутоімунних реакцій [2, 10, 14, 15]. У хворих на ХОЗЛ виявлено ознаки пошкодження ендотелію, а також порушення вазорегулювальної активності судинної стінки, одним з патогенетичних механізмів яких є ТК. ТК підвищує вологовидільну функцію легень, а надлишок вологи призводить до обтурації просвіту бронхів великою кількістю секрету, що утруднює видих та спричинює виникнення патологічних процесів у легенях [3, 4].

Дослідженнями останніх років доведено, що ХОЗЛ характеризується не тільки патологічним бронхолегеневим процесом, але і рядом системних порушень, які погіршують перебіг та прогноз захворювання. Основні з них такі: зниження харчового статусу хворих, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз, серцево-судинні дефекти, анемія [1, 6].

Причинами зниження харчового статусу хворих на ХОЗЛ вважають підвищення базального метаболічного рівня внаслідок збільшення споживання об'єму кисню дихальними та скелетними м'язами, системне запалення, гіпоксію [6, 7]. Будь-які метаболічні розлади, зумовлені загальною патологією, поглиблюються, якщо до них присєднуються розлади органів травлення. Знижене надходження основних харчових речовин, опосередковане порушеннями процесів травлення призводять до негативного енергетичного балансу та дефіциту маси тіла [3, 5].

Не менш актуальною проблемою внутрішньої медицини нині є хронічний панкреатит (ХП). Останніми роками дедалі більшу увагу дослідники приділяють вивченню поєднання гастроентерологічних захворювань з ХОЗЛ. Описано зміни функції печінки та підшлункової залози (ПЗ), розвиток виразкової хвороби, ерозій шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічного гастриту, дуоденіту, гастроєзофагального рефлюксу і ковзної кили стравохідного отвору діафрагми. При поєднанні з ХОЗЛ ця патологія може бути зумовлена хронічною інфекцією, сенсibilізацією, змінами газового складу крові, порушенням мікроциркуляції. Разом з тим захворювання травного каналу негативно впливають на перебіг ХОЗЛ [5, 7]. Однією з важливих складових харчового статусу є стан вісцерального пулу білка в організмі людини, який забезпечує функціонування імунної системи (ІС), що і стало метою дослідження.

**Мета дослідження** – вивчити стан гуморальної ланки ІС у хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ та без нього.

**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження були 90 пацієнтів з ХП у поєднанні з ХОЗЛ (45 жінок та 45 чоловіків), серед них 43 з ізольованим ХП. Вік хворих – 35–86 років, середній вік –  $(56,42 \pm 4,11)$  року. Серед хворих на ХП супутнє ХОЗЛ I ступеня діагностовано у 32 (35,5 %), ХОЗЛ II ступеня – у 58 (64,5 %). Діагнози ХОЗЛ і ХП верифікували за загальноприйнятими критеріями на основі даних анамнезу, клінічних проявів, лабораторних даних, результатів інструментальних методів дослідження. Тривалість захворювань – від 1 до 25 років, поєднаних захворювань – від 1 до 10 років. Серед обстежених було 20 (22,2 %) активних курців (усі чоловіки). Тривалість ТК коливалась в межах 10–30 років, середня тривалість –  $(22,75 \pm 1,20)$  року. У 9 пацієнтів стаж ТК становив 10–20 пачко/років, в 11 – понад 20 пачко/років.

Ступінь ніотинової залежності визначали за тестом Фагерстрема в балах: 0–3 бали – низький рівень залежності; 4–5 балів – середній рівень залежності; 6–10 балів – високий рівень залежності. Ступінь ніотинової залежності оцінювали також за індексом курця: при перевищенні індексу 200 констатували високу залежність від ніотину:

$$\text{Індекс курця} = \text{кількість випалених цигарок/доба} \times 12.$$



Анамнез куріння розраховували в одиницях «пачки-роки». При цьому одна пачка становила 20 цигарок.

$$\begin{aligned} & \text{Загальна кількість пачко/рік} = \\ & = \text{кількість вичурених цигарок за день} \times \text{кількість років} / 20. \end{aligned}$$

Якщо даний показник перевищував 25 пачко/рік, хворого вважали «злісним» курцем, якщо значення досягало 10 пачко/рік, то вважали «безумовним» курцем [4].

Стан імунної активності визначали за функціональною активністю В-лімфоцитів, яку оцінювали за концентрацією сироваткових Ig основних класів (M, G, A) та рівня ЦК. Вміст у сироватці крові IgM, IgG, IgA визначали методом радіальної дифузії в гелі за Mancini. Досліджувану сироватку поміщали в агар, який містив антитіла проти вказаних Ig, внаслідок чого утворювались кільця преципітації, розмір яких корелював з концентрацією Ig. ЦК визначали методом селективної преципітації в 3,75 % етиленгліколі з наступним фотометруванням.

Отримані результати оброблено статистично за допомогою персонального комп'ютера з використанням стандартного пакета прикладних статистичних програм та оцінено за критеріями Стюдента.

**Результати та їх обговорення.** Спостерігали різноспрямовані зміни показників гуморальної ланки ІС в групах хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ та без нього (табл. 1). У хворих на ХП без ХОЗЛ рівень Ig усіх досліджуваних класів був достовірно вищим за контрольний, що свідчило про неспецифічну активацію В-лімфоцитів і незначну активність хронічного запального процесу при ХП навіть у фазі ремісії. У групі хворих на ХП із супутнім ХОЗЛ виявлено дисімуноглобулінемію з достовірним зниженням рівнів IgG та IgA і підвищенням рівня IgM порівняно з такими показниками у групі контролю та у хворих на ХП без ХОЗЛ.

Таблиця 1. Показники гуморальної ланки імунної системи у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним запаленням легень та без нього ( $M \pm m$ )

Показник гуморальної ланки ІС	Група контролю ( $n = 20$ )	Хворі на ХП ( $n = 43$ )	Хворі на ХП і ХОЗЛ ( $n = 90$ )	$P_1$	$P_2$	$P_3$
IgG, г/л	10,31 ± 0,17	11,38 ± 0,21	9,49 ± 0,15	> 0,05	< 0,05	< 0,05
IgA, г/л	1,83 ± 0,09	2,07 ± 0,09	1,33 ± 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
IgM, г/л	1,46 ± 0,08	2,13 ± 0,09	2,58 ± 0,07	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ЦК, ум. од.	65,35 ± 1,26	171,28 ± 5,51	206,05 ± 7,49	< 0,05	< 0,05	< 0,05

$P_1$  – різниця між параметрами в групі хворих на ХП та контролем.  $P_2$  – різниця між параметрами в групі хворих на ХП і ХОЗЛ та контролем.  $P_3$  – різниця між параметрами в групах хворих на ХП та ХП і ХОЗЛ.

Отримані результати свідчили про дисбаланс у функціонуванні гуморальної ланки ІС з формуванням вторинного імунодефіциту. Підвищення вмісту IgM, який належить до класу «ранніх» і виробляється при першому контакті організму з антигеном, і зниження вмісту IgG, який є основним білком вторинної імунної відповіді, свідчили про переорієнтацію клітинної ланки ІС у відповідь на постійний запальний процес та антигенне подразнення. Це також є наслідком виснаження вісцерального пулу білка. У всіх хворих на ХП, як з ХОЗЛ, так і без нього, виявлено достовірно підвищений рівень ЦК порівняно з контролем, що вказувало на торпідний запальний процес при даній патології навіть у фазі ремісії. У групі хворих із супутнім ХОЗЛ рівень ЦК був достовірно вищим, ніж у хворих без ХОЗЛ. Підвищений рівень ЦК також може бути пов'язаний з на-

копиченням продуктів катаболізму білка при деструктивно-дистрофічних процесах у ПЗ і бронхолегеневій системі, адже показник ЦІК є індикатором ендогенної інтоксикації.

При аналізі показників гуморальної ланки ІС в обстежених курців і некурців (табл. 2) виявлено достовірні зміни всіх показників порівняно з контролем, більш глибокі порушення спостерігали у курців. Так, рівень IgG у хворих ХП і ХОЗЛ курців і некурців був достовірно нижчим, ніж в контролі, у курців достовірно нижчим порівняно з некурцями. Показник IgG у групі хворих на ХП без ХОЗЛ некурців був достовірно вищим, а у групі хворих на ХП без ХОЗЛ курців достовірно нижчим, ніж в контролі. Показник IgG у пацієнтів з ХП і ХОЗЛ курців був достовірно нижчим за такий у курців з ХП без ХОЗЛ. Рівень IgA у групах ХП і ХОЗЛ курців та некурців був достовірно нижчим, ніж у групі контролю, при цьому нижче значення спостерігали у курців. Показник IgA у групі ХП без ХОЗЛ некурців був достовірно вищим, а у групі ХП без ХОЗЛ курців достовірно нижчим, ніж у групі контролю. Рівень IgA у курців у групах ХП і ХОЗЛ та ХП без ХОЗЛ достовірно не різнився. Рівень IgM у некурців, як з ХП і ХОЗЛ, так і з ХП без ХОЗЛ, був достовірно вищим за контрольний. Цей показник в групах курців достовірно не відрізнявся від такого в контролі, але був достовірно зниженим порівняно з некурцями. Показник ЦІК в усіх групах спостереження був достовірно вищим за контрольний, більш глибокі зміни спостерігали у курців.

**Таблиця 2. Показники гуморальної ланки імунної системи у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (курців і некурців) ( $M \pm m$ )**

Група	Показник гуморальної ланки ІС			
	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л	ЦІК, ум. од.
Контроль ( $n = 20$ )	$10,31 \pm 0,17$	$1,83 \pm 0,09$	$1,46 \pm 0,08$	$65,35 \pm 1,26$
ХП і ХОЗЛ без ТК ( $n = 67$ ) *	$9,88 \pm 0,18$ $P_1 > 0,05$	$1,49 \pm 0,06$ $P_1 < 0,05$	$2,76 \pm 0,05$ $P_1 < 0,05$	$203,34 \pm 10,09$ $P_1 < 0,05$
ХП і ХОЗЛ і ТК ( $n = 20$ )	$8,25 \pm 0,23$ $P_1, P_2 < 0,05$	$0,94 \pm 0,06$ $P_1, P_2 < 0,05$	$1,62 \pm 0,06$ $P_1 > 0,05,$ $P_2 < 0,05$	$233,80 \pm 8,87$ $P_1, P_2 < 0,05$
ХП без ТК ( $n = 32$ )	$11,86 \pm 0,17$ $P_1, P_2, P_3 < 0,05$	$2,19 \pm 0,06$ $P_1, P_2, P_3 < 0,05$	$2,28 \pm 0,09$ $P_1, P_2, P_3 < 0,05$	$164,53 \pm 4,87$ $P_1, P_2, P_3 < 0,05$
ХП і ТК ( $n = 9$ )	$9,32 \pm 0,13$ $P_1, P_2,$ $P_3, P_4 < 0,05$	$1,34 \pm 0,07$ $P_1, P_3, P_4 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	$1,46 \pm 0,06$ $P_1, P_3 > 0,05$ $P_2, P_4 < 0,05$	$211,11 \pm 8,41$ $P_1, P_4 < 0,05$ $P_1, P_2 > 0,05$

\*Із порівняння виключені особи, які вказали на активне ТК в минулому ( $n = 11$ ).

$P_1$  – достовірність щодо контролю.  $P_2$  – достовірність щодо групи ХП і ХОЗЛ без ТК.  $P_3$  – достовірність щодо групи ХП і ХОЗЛ і ТК.  $P_4$  – достовірність щодо групи ХП без ТК.

**Висновки.** 1. У хворих на ХП з ХОЗЛ виявлено порушення в гуморальній ланці імунної системи з формуванням вторинного імунодефіциту з тенденцією до зниження рівнів IgG і IgA і накопичення IgM та ЦІК, що свідчить про формування імунодефіциту гуморальної ланки ІС, а також торпідне запалення та ендотоксикоз при поєднанні ХП і ХОЗЛ навіть у фазі ремісії. 2. На поглиблення дисбалансу в функціонуванні гуморальної ланки імунної системи у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХП впливає фактор тютюнокуріння, що поглиблює цей дисбаланс.

**Перспектива подальших досліджень** – розробка і наукове обґрунтування програм корекції виявлених порушень при ХОЗЛ у поєднанні з ХП.

## Список літератури

1. *Бронхіальна астма*. Хронічне обструктивне захворювання легень. в світлі сучасних рекомендацій GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010) / Під ред. Ю. І. Фешенка. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа-Груп», 2018. – 220 с.
1. *Bronchialna asthma*. Hronichne obstruktivne zahvoryuvannya legen'. V svitli suchasnykh rekomendaciy GINA (2017), SIGN 153 (2016), GOLD (2017), NICE (2010) [Tekst] / Pid red. Yu. I. Feshchenko. – K.: TOV «Doctor-Media-Grup», 2018. – 220 p.
2. *Крахмалова О. О., Восійкова Л. С., Талалай І. В.* Системне запалення як фактор ризику позалегенових ускладнень ХОЗЛ // Укр. терапевт. журн. – 2011. – № 2. – С. 79–83.
2. *Krahmalova O. O., Voeykova L. S., Talalay I. V.* Sistemne zapalennya yak faktor rizyku pozalegeneziv uskladnen' HOZL // Ukr. terapevt. zhurn. – 2011. – № 2. – P. 79–83.
3. *Масік Н. П.* Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 17–22.
3. *Masik N. P.* Rol' perekisnogo okisnennya lipidiv u patogenezi sistemnih proyaviv u hvorih na hronichni obstruktivni zahvoryuvannya legen' // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – P. 17–22.
4. *Смирнова І. П., Кваша О. О., Горбась І. М.* та ін. Рекомендації з профілактики і лікування тютюнопаління. – К., 2003. – С. 3–6.
4. *Smirnova I. P., Kvasha O. O., Gorbas' I. M.* та ін. Rekomendacii z profilaktiki i likuvannya tyutyunopalinnya. – K., 2003. – P. 3–6.
5. *Телекі Я. М.* Клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Донецьк, 2010. – 20 с.
5. *Teleki Ya. M.* Kliniko-patogenetichne obruntuvannya diagnostiki ta likuvannya hronichnogo obstruktivnogo zahvoryuvannya legen' iz suputnim hronichnim pankreatitom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Donec'k, 2010. – 20 p.
6. *Фешченко Ю. І., Яшина Л. О., Дзюблик О. Я.* та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода) // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 7–12.
6. *Feshchenko Yu. I., Yashina L. O., Dziublyk O. Ya.* та ін. Hronichne obstruktivne zahvoryuvannya legen': etiologiya, patogenez, klasifikaciya, diagnostika, terapiya (nacional'na ugoda) // Ukr. pul'monol. zhurn. – 2013. – № 3 (Dodatok). – P. 7–12.
7. *Христич Т. Н., Гонцарюк Д. О., Телекі Я. М.* Дискуссионные вопросы о механизмах развития синдрома системного воспалительного ответа при хронических панкреатитах (обзор литературы и собственные данные) // Вестн. клуба панкреатологов. – 2011. – Вып. 10, № 1. – С. 12–14.
7. *Hristich T. N., Goncaryuk D. O., Teleki Ya. M.* Diskussionnye voprosy o mekhanizmah razvitiya sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri hronicheskikh pankreatitah (obzor literatury i sobstvennye dannye) // Vestn. kluba pankreatologov. – 2011. – Vyp. 10, № 1. – P. 12–14.
8. *ATS/ERS.* Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 932–946.
9. *Bolton C. E., Ionescu A. A., Shieis K. M.* et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 1286–1289.
10. *Celli B. R., Cote C. C., Marin J. M.* et al. The body-mass, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, N 10. – P. 1005–1012.
11. *Executive summary: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD.* – <http://www.goldcopd.com>
12. *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD – 2017 / Evidence-based strategy document for COPD diagnosis, management, and prevention, with citations from the scientific literature.* – <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
13. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), «Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease», updated 2011.* – <http://www.goldcopd.com>
14. *Sin D. D., Man S. F.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

15. *Smith C.* COPD is a systemic disease – the extrapulmonary manifestations // *СМЕ.* – 2009. – Vol. 27, N 4. – P. 159–161.

### ТАБАКОКУРЕНИЕ КАК ФАКТОР УСУГУБЛЕНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*Л. С. Бабинец, Р. Г. Процюк, О. С. Квасницкая* (Тернополь, Киев)

Исследовано состояние гуморального звена иммунной системы у больных хроническим панкреатитом с сопутствующей хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и без неё. Обследовано 90 пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) в сочетании с ХОБЛ (45 женщин и 45 мужчин) в возрасте 35–86 лет, средний возраст –  $(56,42 \pm 4,11)$  года и 43 – с ХП. Среди обследованных лиц с ХП сопутствующая ХОБЛ I степени диагностирована у 32 (35,5 %), ХОБЛ II степени – у 58 (64,5 %). Продолжительность заболеваний – от 1 до 25 лет, сочетания заболеваний – от 1 до 10 лет. Среди обследованных 20 (22,2 %) активных курильщиков (все мужчины). Продолжительность табакокурения – 10–30 лет, средняя продолжительность  $(22,75 \pm 1,20)$  года. У 9 пациентов стаж табакокурения составил 10–20 пачко/лет, у 11 – более 20 пачко/лет. Методы исследований: общеклинические, лабораторные, инструментальные, социологические (анкетирование), тестирование, статистические. У больных ХП без ХОБЛ уровень Ig всех исследуемых классов был достоверно повышен (IgG – на 10,4 %, IgA – 13,1 %, IgM – на 45,9 %;  $P < 0,05$ ). У больных ХП с ХОБЛ выявлена дисиммуноглобулинемия с достоверным ( $P < 0,05$ ) снижением уровней IgG и IgA (на 7,9 и 27,3 % соответственно) и повышением IgM (на 76,7 %), что свидетельствует о дисбалансе в работе клеточного звена иммунной системы с формированием вторичного иммунодефицита. Повышение уровня ЦИК в обеих группах (в 2,6 и 3,2 раза соответственно) свидетельствует о торпидном воспалительном процессе при ХП с ХОБЛ даже в фазе ремиссии. Фактор табакокурения у пациентов с ХП и ХОБЛ достоверно усугублял изменения в состоянии иммунной системы по сравнению с некурильщиками.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит; хроническая обструктивная болезнь лёгких; иммунная система; табакокурение.

### SMOKING AS A FACTOR OF IMMUNE DEFICIENCY DEEPENING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

*L. S. Babinets<sup>1</sup>, R. G. Protsyuk<sup>2</sup>, O. S. Kvasnitska<sup>1</sup>* (Ternopil, Kiev)

<sup>1</sup>I. Ya. Horbachevsky State Medical University; <sup>2</sup>Bogomolets National Medical University

The objective of the work – to study the state of humoral link of the immune system in patients with chronic pancreatitis with concomitant COPD and without it. There were examined 90 patients with COPD in combination with chronic pancreatitis (45 women and 45 men) aged 35–86 years, mean age –  $(56.42 \pm 4.11)$  years) and 43 – with chronic pancreatitis. Among the examined individuals there were 32 persons with chronic pancreatitis and COPD I st. (35.5 %), and 58 persons with chronic pancreatitis and COPD II st. (64.5 %). Duration of the disease – from 1 to 25 years, the combination of diseases – from 1 to 10 years. There were 20 (22.2 %) active smokers among surveyed patients. The duration of the smoking 10–30 years, middle duration –  $(22.75 \pm 1.20)$  years. The smoking experience of 9 patients was 10–20 packs/years, 11 – more than 20 pack/years. Methods of examination: general clinical, laboratory, instrumental, sociological (questioning), testing, statistical. In patients with chronic pancreatitis without COPD, the level of all studied classes of Ig was significantly increased (IgG 10.4 %, IgA 13.1 %, IgM 45.9 %;  $P < 0.05$ ). Disbalance in immunoglobulines level was detected in patients with COPD with a significant decrease ( $P < 0.05$ ) in IgG and IgA levels (by 7.9 % and 27.3 % respectively) and IgM increased (by 76.7 %). This indicates an imbalance in the functioning of the cellular immune system with the formation of a secondary immune deficiency. The increase in the level of immune complexes in both groups (2.6 and 3.2 times, respectively) showed the presence of torpid inflammatory process in COPD. The presence of tobacco smoking in patients with chronic pancreatitis and COPD significantly deepened the changes in the immune system in comparison with non-smokers.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; chronic pancreatitis; smoking; immune system.

О. В. ШАРИКАДЗЕ<sup>1</sup>, С. О. ЗУБЧЕНКО<sup>2</sup>, О. М. ОХОТНІКОВА<sup>1</sup> (Київ, Львів)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЕРГЕНІМУНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПИЛКОВУ АЛЕРГІЮ ЦЕНТРАЛЬНОГО ТА ЗАХІДНОГО РЕГІОНІВ УКРАЇНИ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЇХ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (Київ); <sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького <sharikadzelena@gmail.com>

*На території України проростають різні види бур'янистих рослин з алергенними властивостями. Поширення бур'янів має регіональні особливості. Клінічно значущі алергени бур'янів містяться в пилюках полину, амброзії, лободи, подорожника, кураю поташевому. Основним методом лікування полінозу вважають алергенімунотерапію. Сучасний розвиток молекулярної діагностики дає можливість чітко визначити головний алерген пилюку бур'янів і на цій основі запропонувати пацієнтові персоналізований вибір алергенімунотерапії з прогнозом її ефективності. З метою визначення особливостей сенсibilізації до бур'янів у пацієнтів Центрального та Західного регіонів України та оцінки ефективності сублінгвальної алергенімунотерапії (SLIT) було обстежено 1400 пацієнтів цих регіонів віком від 3 до 65 років. Виконували загальні лабораторні та інструментальні дослідження, шкірні прик-тести (SPT), визначення загального сироваткового і специфічних IgE, компонентні дослідження. Дворічний курс імунотерапії проводили з використанням сублінгвальних алергенів Artemisia та Ambrosia. Оцінку ефективності SLIT проводили з використанням бальної візуальної аналогової шкали (VAS). За результатами дослідження – позитивні SPT до полину виявляли в 1,2 раза частіше серед пацієнтів західних областей порівняно з центральними регіонами. Щодо сенсibilізації до амброзії, то її, навпаки, в 3,2 раза частіше спостерігали серед пацієнтів центрального регіону. Дані компонентної діагностики підтверджували результати SPT. У пацієнтів, які приймали SLIT, визначено достовірні нижчі показники VAS ( $P < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами, які отримували симптоматичну терапію. Виявили, що в межах однієї країни існують регіональні особливості у поширенні сенсibilізації до різних видів бур'янів. Приховану сенсibilізацію до амброзії дедалі частіше виявляють у пацієнтів західних областей України. Використання SLIT із стандартизованими медичними алергенами при алергічному риніті та/або бронхіальній астмі у пацієнтів різного віку ефективний і безпечний метод лікування, що дозволяє швидко контролювати симптоми.*

**Ключові слова:** полин; амброзія; молекулярна діагностика; VAS; ефективність SLIT.

**Вступ.** На території України нараховують понад 1,5 тис. видів бур'янистих рослин. Вони не лише значно засмічують сільськогосподарські угіддя, але деякі з них мають значні алергенні властивості. Алергію до пилюку бур'янів вважають пізньою хвилею полінозу, що починається зазвичай у другій половині літа (кінець липня–серпень) і триває до перших заморозків [2]. Найпоширеніші у світі клінічно значущі алергени бур'янів є в пилюку полину, амброзії, лободи, подорожника, кураю поташевому [4].

Незважаючи на значне поширення й алергенні властивості пилюку цих бур'янистих рослин, даних про поширення сенсibilізації, викликаної амброзією і полином в Україні, небагато. Разом з тим розвиток молекулярної діагностики нині дає можливість чітко визначити головний (мажорний) алерген пилюку бур'янів і на цій основі запропонувати пацієнтові персоналізований вибір алергенімунотерапії з прогнозом її ефективності [1].

**Мета дослідження** – проаналізувати ефективність SLIT після двох років лікування осіб різного віку з пилковою алергією, враховуючи порівняльну характеристику особливостей сенсibilізації до бур'янів у пацієнтів Центрального та Західного регіонів України.



**Матеріали і методи.** Когортне проспективне дослідження проведено протягом трьох років (починаючи з вересня 2014 р.) на кафедрі педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, в Національній дитячій лікарні «ОХМАТДИТ» і дитячій поліклініці «ОХМАТДИТ» (Київ); на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького і у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології.

Обстежено 1400 пацієнтів віком від 3 до 65 років, з них 820 (58,5 %) Центрального (Київська, Вінницька, Чернігівська області) і 580 (41,4 %) Західного (Львівська, Тернопільська, Івано-Франківська, Волинська області) регіонів України. Критеріями виключення були: серйозна та/або неконтрольована бронхіальна астма (БА), діти/дорослі, які попередньо отримували SLIT; діти/дорослі, у яких були протипоказання до SLIT. Критеріями включення були: вік від 3 до 65 років, клінічний діагноз алергічного риніту (АР) інтермітуючого та/або БА інтермітуючої, контрольованої, визначені відповідно до критеріїв ICON (2012) і GINA(2014), сенсibilізація до екстрактів алергенів амброзії і полину (згідно з даними досліджень SPT). Для подальшого вивчення відібрано 105 осіб з Київської області (66 – 62,8 % дітей і 39 – 37,2 % дорослих), 80 осіб з Львівської області (24 – 30 % дітей і 56 – 70 % дорослих). Характеристику досліджуваних груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп

Показник	Група		
	I – Центральний регіон	I – Західний регіон	контрольна
Кількість	105	80	20
Стать, абс. од. (%)			
чоловіки	66 (60,8)	46 (57,5)	13 (65)
жінки	39 (39,2)	34 (42,5)	7 (35)
Вік ( $M \pm m$ ), роки	12,30 $\pm$ 2,95	16,50 $\pm$ 2,98	13,50 $\pm$ 3,48
Клінічний симптом, абс. од. (%)*			
риніт	102 (97,1)	77 (96,2)	19 (95)
ринокон'юнктивіт	54 (51,4)	63 (78,7)	13 (65)
алергічна астма	8 (7,6)	4 (5)	3 (15)
свистяче дихання	7 (6,6)	3 (3,7)	–
свербіж	11 (10,4)	11 (13,7)	3 (15)
кашель	60 (57,1)	46 (57,5)	13 (65)
чханьня	86 (81,9)	66 (82,5)	16 (80)
SPT ( $\emptyset$ папули, мм)			
полін	4,7 $\pm$ 2,7	8,2 $\pm$ 2,8	7,2 $\pm$ 2,5
амброзія	11,2 $\pm$ 3,4	6,7 $\pm$ 2,6	9,7 $\pm$ 3,3
Кількість пацієнтів з полісенсibilізацією (SPT), абс. од. (%)	100 (95,2)	74 (92,5)	20 (100)
Моносенсibilізація, абс. од. (%)			
амброзія	5 (4,8)	6 (7,5)	–
полін	3 (50,9)	2 (43,8)	–
полін	2 (49,1)	4 (56,2)	–

\* Можлива комбінація симптомів.

Пацієнтам проводили загальні лабораторні та інструментальні дослідження, SPT екстрактами алергенів (Diater, Іспанія) [3], визначали загальний сироватковий і специфічні IgE методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем «Euroimmun». Для виявлення видоспецифічних компонентів алергенів використовували імунофлуоресцентний метод Immuno CAP (Thermo Scientific, Uppsala, Швеція). Матеріалом дослідження була сироватка крові.

Дворічний курс імунотерапії проводили з використанням сублінгвальних алергенів *Artemisia* та *Ambrosia* Діатер (Іспанія). Протягом періоду спостереження планували чотири відвідування алерголога на рік, а у разі необхідності – додаткове контрольне відвідування.

Оцінку ефективності SLIT проводили з використанням бальної візуальної аналогової шкали (Visual analog scale – VAS), що включала шість індексів АР та БА: риніт, ринокон'юнктивіт, свистяче дихання, чхання, свербіж і кашель. Градація балів була такою: 0 балів – 0 симптомів, 1 бал – мінімальні симптоми, 2 бали – легкі симптоми, 3 бали – симптоми середньої тяжкості, 4 бали – тяжкі симптоми.

Контрольну групу становили особи з АР та/або БА, сенсibilізацією до амброзії, полину, які отримували тільки симптоматичне лікування, а не SLIT.

Дослідження проведено відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінської декларації прав людини (2013). Від пацієнтів/або батьків отримано інформаційну згоду.

Статистичний аналіз проводили за програмами Microsoft Excel та Statistica. Результати статистично оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Достовірною вважали різницю при  $P < 0,05$  (95,5 %).

**Результати та їх обговорення.** Серед 580 пацієнтів Західного регіону позитивні прик-тести виявлені у 557 (96 %), з яких у 153 (27,5 %) – моносенсibilізація (до кліщів домашнього пилу – КДП) – у 50 (32,7 %), суміші весняних дерев – у 39 (25,5 %), суміші трав – у 37 (24,2 %), kota – в 11 (7,1 %), *Alternaria alternata* – у 10 (6,5 %) і не виявлено моносенсibilізації до собаки. Моносенсibilізацію до полину спостерігали у 4 (2,6 %) осіб, до амброзії – у 2 (1,3 %). Разом з тим більшість пацієнтів – 404 (72,5 %) були полісенсibilізованими і у них були різні варіанти сенсibilізації. Серед полісенсibilізованих осіб позитивні SPT до полину виявлено у 67 (16,6 %), до амброзії – у 26 (6,4 %), з них комбіновану сенсibilізацію до двох видів бур'янів – у 15 (16,1 %). Таким чином, у пацієнтів Західного регіону сенсibilізацію до полину спостерігали у 71 (12,7 %) особи. Щодо амброзії, то позитивні SPT були у 28 (5 %) осіб, при цьому у більшості серед полісенсibilізованих. Цікаво, що моносенсibilізацію до амброзії виявлено у 2 (100 %) дітей – переселенців з Криму, а полісенсibilізацію – лише серед дорослих корінних жителів.

Серед 820 пацієнтів Центрального регіону позитивні SPT спостерігали у 794 (96,8 %), з них у 248 (31,2 %) – моносенсibilізація (до КДП 83 – 33,5 %), у 57 (22,9 %) – суміші весняних дерев, у 53 (21,4 %) – *Alternaria alternata*, у 36 (14,5 %) – суміші трав, у 14 (5,6 %) – kota. Моносенсibilізацію до полину відмічено у 2 (0,7 %) осіб, до амброзії – у 3 (1,1 %). Полісенсibilізацію у різних комбінаціях екстрактів алергенів виявлено у 546 (68,8 %) осіб. Серед полісенсibilізованих осіб позитивні SPT до полину мали місце у 84 (15,4 %) пацієнтів, до амброзії – у 124 (22,7 %), з них комбінована сенсibilізація до двох видів бур'янів – у 30 (14,4 %). Загалом у пацієнтів Центрального регіону сенсibilізація до полину виявлена у 86 (10,8 %), до амброзії – у 127 (16 %). При цьому позитивні SPT до амброзії спостерігали частіше у полісенсibilізованих осіб серед місцевих жителів і без вікових особливостей.

Порівнявши особливості сенсibilізації до пилку бур'янів серед пацієнтів Західної і Центральної України, виявлено, що позитивні SPT до полину спостерігали в 1,2 раза частіше серед пацієнтів західних областей порівняно з центральними. Щодо сенсibilізації до амброзії, то, навпаки, вона була в 3,2 раза вищою серед пацієнтів Центрального регіону порівняно із Західним. Комбінована сенсibilізація двома видами бур'янів серед полісенсibilізованих осіб частіше (в 1,12 раза) зустрічалась серед пацієнтів Західного регіону. Привертає також увагу те, що у Центральному регіоні сенсibilізацію до амброзії виявляли частіше серед полісенсibilізованих місцевих жителів без вікових особливостей, а серед

пацієнтів Західного регіону моносенсибілізація була лише у дітей – переселенців з Криму, а полісенсибілізація – лише у місцевого дорослого населення.

Загалом у Центральному та Західному регіонах України найчастішим сенсibilізуючим алергеном були КДП, в обох регіонах не виявлено осіб з моносенсибілізацією до собаки. Слід звернути увагу на те, що поширення позитивних SPT до *Alternaria alternata* було більшим серед пацієнтів центральних областей, а сенсibilізація до трав – серед пацієнтів західних областей України. Щодо сенсibilізації до весняних дерев, то певних особливостей між регіонами не виявлено.

Оскільки серед полісенсибілізованих пацієнтів обох груп дослідження були особи з позитивними SPT до полину, амброзії у комбінації з травами, то можна було б очікувати хибнопозитивних результатів SPT через sIgE до перехресно-реактивних маркерів профіліну Phlp12 і полкальцину Phlp7. Як зазначалось вище, в обох групах дослідження були також пацієнти з комбінованою сенсibilізацією до двох видів бур'янів (амброзія + полин). Тому для виявлення білків істинної сенсibilізації до полину й амброзії з метою вибору правильної тактики лікування ми запропонували моно- і полісенсибілізованим пацієнтам провести алергенкомпонентний аналіз.

Результати показали, що серед 71 пацієнта Західного регіону з позитивними SPT до полину мажорний алерген полину nArtv 1 виявлено у 73 (94,4 %), з них у 3 в поєднанні з іншим мажорним алергеном полину rArtv 3 і у 7 – ко-сенсibilізацію з мажорним алергеном амброзії. Водночас серед 28 пацієнтів з позитивними SPT до амброзії мажорний алерген амброзії rAmba 1 спостерігали у 24 (85,7 %), з них у 7 в поєднанні з nArtv 1. Серед 86 пацієнтів Центрального регіону з позитивними SPT до полину істинна алергія підтверджена у 80 (93 %), з них у 3 виявлено дві мажорні молекули полину, а у 17 – ко-сенсibilізацію до полину і амброзії. Серед 127 пацієнтів з позитивними SPT до амброзії істинна алергія підтверджена у 115 (90,5 %), з них у 17 була ко-сенсibilізація з полином.

Таким чином, результати компонентної діагностики підтвердили дані SPT досліджень і вказували, що істинна сенсibilізація до полину переважувала у пацієнтів Західних регіонів України, а до амброзії – у Центральних. У Центральному та Західному регіонах ко-сенсibilізація до Art v 1 та Amb a 1 була майже однаковою: 7,9 і 7,07 % відповідно.

Згідно з результатами молекулярних досліджень, імунотерапію призначали 185 пацієнтам Центрального (105 осіб) і Західного (80 осіб) регіонів України, які становили I групу дослідження. З різних причин, і в першу чергу через фінансову неспроможність, 77 осіб відмовились від алергенімунотерапії і приймали симптоматичну терапію, з них 20 осіб становили контрольну групу.

Аналіз даних VAS показав, що в I групі дослідження після 6 міс терапії в перший сезонний період симптом «ринокон'юнктивіт» зменшився майже вдвічі –  $1,4 \pm 1,2$ ;  $P < 0,05$ ; після 12 і 24 міс SLIT дані становили  $0,94 \pm 0,8$  і  $0,42 \pm 0,6$ ;  $P < 0,01$  відповідно. Решта симптомів також характеризувалися значним зниженням: кашель до початку терапії становив  $2,4 \pm 1,4$ , що клінічно проявлялося у середньотяжких і тяжких симптомах кашлю у 57,1 та 57,5 % пацієнтів обох регіонів.

При динамічному спостереженні за проявами даного симптому відмічено надійний ( $P < 0,05$ ) регрес – до  $1,5 \pm 0,07$  через 6 міс,  $0,8 \pm 0,4$  – через 12 міс і  $0,3 \pm 0,2$  – через 24 міс. Отже, у 49,5 та 50 % осіб наприкінці першого року терапії виявлено лише легкі симптоматичні прояви кашлю, наприкінці другого року він майже зник. Ринорея, чхання, свербіж слизової оболонки носа й очей, свистяче дихання зменшились у всіх пацієнтів, які отримували SLIT (табл. 2). Серед осіб I групи суттєвих відмінностей в ефективності терапії між моно- і полісенсибілізованими пацієнтами не відмічено ( $P > 0,05$ ). Ефективність лікування SLIT не залежала від віку пацієнтів.

Таблиця 2. Дані візуальної аналогової шкали у пацієнтів, які отримували сублінгвальну імунотерапію, та в контрольній групі ( $M \pm m$ )

Симптом	I група (n = 185)				Контрольна група (n = 20)			
	до лікування	6 міс	12 міс	24 міс	до лікування	6 міс	12 міс	24 міс
Ринокон'юнктивіт	2,4 ± 1,5**	1,4 ± 1,2*	0,94 ± 0,80*	0,42 ± 0,60*	2,4 ± 1,4	2,3 ± 1,3	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,7
Риніт	2,3 ± 0,9**	0,8 ± 0,4*	0,6 ± 0,6*	0,3 ± 0,5*	1,9 ± 0,9	1,5 ± 0,9	2,4 ± 1,3	2,3 ± 1,2
Свистяче дихання	1,85 ± 1,30**	0,6 ± 0,6*	0,4 ± 0,4*	0,36 ± 0,60*	1,7 ± 1,3	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,9
Свербіж	0,3 ± 0,9**	0,09 ± 0,90**	0,05 ± 0,30**	0,05 ± 0,20**	0,05 ± 0,30	0,05 ± 0,30	0,04 ± 0,20	0,04 ± 0,20
Чхання	1,9 ± 1,4**	1,50 ± 1,09**	0,7 ± 0,4*	0,50 ± 0,11*	2,30 ± 1,09	1,4 ± 0,6	1,7 ± 0,6	2,3 ± 0,8
Кашель	2,4 ± 1,4**	1,50 ± 0,07**	0,8 ± 0,4*	0,3 ± 0,2*	2,7 ± 1,2	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,4	2,3 ± 0,9

\* Достовірні різниця між показниками груп порівняння ( $P < 0,05$ ).

\*\* Відсутність достовірної різниці між показниками груп порівняння ( $P > 0,05$ ).

Щодо контрольної групи пацієнтів, то достовірної різниці показників у симптомах VAS за період спостереження не виявлено.

**Висновки.** Таким чином, в межах однієї країни існують регіональні особливості поширення сенсibiliзації до різних видів бур'янів. Приховану сенсibiliзацію до амброзії дедалі частіше виявляють у пацієнтів західних областей України. Використання SLIT із стандартизованими медичними алергенами при АР та/ або БА у пацієнтів різного віку ефективний і безпечний метод лікування, що дозволяє швидко (протягом перших 6 міс SLIT) контролювати симптоми.

#### Список літератури

1. Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ): Метод. рекомендації. – К.: Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2011. – 311 с.
2. Гаріб В., Зубченко С. О., Чоп'як В. В. та ін. Молекулярний огляд сенсibiliзації до пилку бур'янів і можливості його клінічного запровадження в Україні для вибору оптимальної алерген-імунотерапії // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 6. – С. 28–41.
3. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C. et al. Position paper EAACI practical guide to skin prick tests in allergy to aero allergens // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 18–24.
4. Gadermaier G., Hauser M., Ferreira F. Allergens of weed pollen: An overview on recombinant and natural molecules // Methods. – 2014. – Vol. 66. – P. 55–66.
1. Алгоритм відбору пацієнтів для алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ): Метод. рекомендації. – К.: Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2011. – 311 р.
2. Garib V., Zubchenko S. O., Chop'yak V. V. та ін. Molekulyarnij oglyad sensibilizacii do pilku bur'yaniv i mozhливosti jogo klinichnogo zaprovadzhennya v Ukraini dlya vboru optimal'noї alergen-imunoterapiї // Zhurn. vushnih, nosovih i gorlovih hvorob. – 2016. – № 6. – P. 28–41.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕНИМУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ЗАПАДНОГО РЕГИОНОВ УКРАИНЫ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ИХ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Е. В. Шарикадзе, С. А. Зубченко, Е. Н. Охотникова (Киев, Львов)

На территории Украины растут различные виды сорных растений с аллергенными свойствами. Распространение сорняков имеет региональные особенности. Клинически значимые

аллергены сорняков находятся в пыльце полыни, амброзии, лебеды, подорожника и чертополоха. Основным методом лечения поллиноза является аллергениммуноterapia. Современное развитие молекулярной диагностики даёт возможность чётко определить главный аллерген пыльцы сорняков и на этой основе предложить пациенту персонализированный выбор аллергениммунотерапии с возможностью прогноза её эффективности. С целью определения особенностей сенсibilизации к сорнякам у пациентов Центрального и Западного регионов Украины и оценки эффективности сублингвальной аллергениммунотерапии (SLIT) было обследовано 1400 пациентов данных регионов в возрасте от 3 до 65 лет. Выполняли общие лабораторные и инструментальные исследования, кожные прик-тесты (SPT), определение общего сывороточного и специфических IgE, компонентные исследования. Двухлетний курс иммунотерапии проводили с использованием сублингвальных аллергенов полыни и амброзии. Оценку эффективности SLIT выполняли с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS). По результатам исследования – положительные SPT к полыни выявлены в 1,2 раза чаще среди пациентов западных областей по сравнению с Центральными регионами. Относительно сенсibilизации к амброзии, то её, наоборот, в 3,2 раза чаще наблюдали у пациентов Центрального региона. Данные компонентной диагностики подтверждали результаты SPT. У пациентов, принимавших SLIT, определены достоверно более низкие показатели VAS ( $P < 0,05$ ) по сравнению с пациентами, получавшими симптоматическую терапию. Обнаружили, что в пределах одной страны существуют региональные особенности в распространении сенсibilизации к различным видам сорняков. Скрытую сенсibilизацию к амброзии всё чаще обнаруживают у пациентов западных областей Украины. Использование у пациентов с аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой SLIT со стандартизированными аллергенами является эффективным и безопасным методом лечения, позволяющим быстро контролировать симптомы.

**Ключевые слова:** полынь; амброзия; молекулярная диагностика; VAS; эффективность SLIT.

THE EFFICACY OF ALLERGEN-IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS  
WITH POLLEN ALLERGY IN THE CENTRAL AND WESTERN REGIONS OF UKRAINE  
CONSIDERING THE SPECIFICS OF THEIR SENSITIZATION

*O. V. Sharikadze<sup>1</sup>, S. O. Zubchenko<sup>2</sup>, O. M. Okhotnikova<sup>1</sup>* (Kyiv, Lviv; Ukraine)

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Department of Pediatrics N 1,  
<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Various sorts of weed plants with allergenic properties are extended on the territory of Ukraine. Weed's distribution has regional characteristics. Clinically significant weed allergens are found in pollen from wormwood, ragweed, quinoa, plantain, and thistle. The main treatment for hay fever is allergen immunotherapy. The modern development of molecular diagnostics makes it possible to clearly identify the main allergen of weed pollen and, on this basis, offer the patient a personalized choice of allergen immunotherapy with the possibility of predicting its effectiveness. In order to determine the characteristics of sensitization to weeds in patients of the Central and Western regions of Ukraine and to evaluate the effectiveness of sublingual allergen immunotherapy (SLIT), 1.400 patients from 3 to 65 years of age were examined in these regions. Patients were evaluated general laboratory and instrumental studies, skin prick-tests (SPT), level total serum and specific IgE and component studies. A two-year course of immunotherapy was performed using sublingual allergens of wormwood and ragweed. Evaluation of the effectiveness of SLIT was performed using a visual analogue scale (VAS). According to the results of the study, positive SPT for mugwort was detected 1.2 times more often among patients in the western regions compared with the central regions. Regarding sensitization to ragweed, on the contrary, it was 3.2 times more often observed in patients of the central region. Component diagnostic data confirmed the results of SPT. Patients taking SLIT showed significantly lower VAS ( $P < 0.05$ ) compared with patients receiving symptomatic therapy. The regional characteristics of sensitization to various types of weeds were found. Latent sensitization to ragweed is increasingly found in patients in the western regions of Ukraine. Use in patients with AR and/or BA SLIT with standardized allergens is an effective and safe treatment method that allows you to quickly control symptoms.

**Key words:** mugwort; ragweed; component allergic diagnostic; VAS; SLIT efficacy.



O. M. RADCHENKO, L. M. STRILCHUK, Z. M. KIT, I. B. ZHAKUN, O. O. SOROKOPUD,  
M. O. KONDRATYUK (Lviv, Ukraine)

## USAGE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN CARDIOLOGY (literature review and own data)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University <larysa.stril4uk@ukr.net>

*Ursodeoxycholic acid (UDCA) influences bile formation and excretion. Apart from that, UDCA has some pleiotropic effects, which can be a basis for usage of this drug for treatment of cardiovascular diseases. We held a scientific literature review in PubMed database and domestic literature sources according to key words “ursodeoxycholic acid”, “chenodeoxycholic acid”, “enterohepatic circulation”, “bile acids”. It was revealed that UDCA has a wide spectrum of action because of its cytoprotective, anti-apoptotic, anti-inflammatory, anti-oxidative and immune-modulating effects, which are of particular importance in cardiology. Some authors propose to use UDCA in patients with ischemic heart disease, especially in case of comorbid metabolic syndrome and nonalcoholic steatohepatitis. We determined the level of leptin in the blood by immunoenzyme method in 43 patients with arterial hypertension before and after a month of outpatient treatment by atorvastatin or ursodeoxycholic. It was shown that both drugs led to significant decrease of blood serum atherogenic influence due to decrease of total cholesterol and cholesterol of low-density lipoproteins (more expressed in the statin group) and due to decrease of previously increased leptin level (more expressed in the UDCA group). Investigation of drug influence on adipocytokinesynthesis in patients with cardiovascular diseases is perspective in terms of its correction possibilities.*

---

**Key words:** ursodeoxycholic acid; leptin; atorvastatin; cardioprotection.

---

**Introduction.** Modern science changed standard views onto bile acids (BA) role in organism. They are now considered to be the signal molecules of systemic regulation, which influence numerous metabolic reactions [8]. Ursodeoxycholic acid (UDCA), which is one of the BA, influences bile formation and excretion. Apart from that, UDCA has some pleiotropic effects, which can be a basis for usage of this drug in treatment of patients with cardiovascular diseases. Investigation and usage of UDCA pleiotropic effects is especially important for treatment of people with multiple comorbid conditions and elderly patients, because it could prevent polypragmasia and allow pharmacotherapy optimization. However, usage of UDCA in cardiology is not sufficiently studied yet, that's why this topic was chosen for our paper.

**The aim** of this article is to describe modern scientific views onto mechanisms of UDCA pleiotropic effects and its usage in cardiology (literature review). Apart from that, we aimed to estimate UDCA influence onto lipid parameters and leptin level in patients with arterial hypertension.

**Materials and methods.** We held a scientific literature review in PubMed database and domestic literature sources according to key words “ursodeoxycholic acid”, “chenodeoxycholic acid”, “enterohepatic circulation”, “bile acids” (about 5000 links). We also estimated leptin level by immunoenzyme method (“DRG Leptin ELISA”, Germany) and lipid parameters by standard methods in 43 patients with arterial hypertension of 2<sup>nd</sup> stage and II<sup>nd</sup> grade, who were treated by lisinopril (10–20 mg daily) as a basic treatment together with atorvastatin (10 mg daily for 4 weeks) ( $n = 23$ ; 4 men and 19 women, mean age 65.5 years  $\pm$  1.5 years, body mass index (BMI) 33.80 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  1.08 kg/m<sup>2</sup>, waist circumference 100 cm  $\pm$  2 cm, hip circumference 115.5 cm  $\pm$  2.4 cm)

or UDCA (Ursochol, “Darnytsya”, Ukraine, 10 mg/kg of bodyweight) ( $n = 20$ ; 5 men and 15 women, mean age 63.4 years  $\pm$  1.9 years, waist circumference 99.3 cm  $\pm$  1.4 cm, hip circumference 108.8 cm  $\pm$  2.3 cm, BMI 33.1 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  1.0 kg/m<sup>2</sup>, both  $P > 0.05$ ). Data was processed by statistic methods using Student’s criterion; estimation of treatment was held by Wilcoxon criterion (Wst) (Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs).

**Results and discussion.** According to the literature data, UDCA is an epimer of primary chenodeoxycholic BA (tertiary BA), which differs by the change of hydroxyl group position. Despite that UDCA only accounts for about 5 % of all BA, it has a significant influence on the whole organism. This was known since ancient times, when bear bile was found to be a curing agent, which still is used in Chinese traditional medicine. According to modern data, BA are the signal molecules with systemic influence. First of all, they activate a range of bioactive agents – MAP-kinase, TGR5, farnesoid X receptor  $\alpha$  (FXR $\alpha$ ) and also induce the expression of cholesterol-7 $\alpha$  hydrolase (CYP7A1) and receptors to cholesterol of low density lipoproteins (LDL-C) in liver [13, 17, 18]. Via FXR $\alpha$ , which regulates gene transcription, BA influence not only their own homeostasis, but also regulate lipid and carbohydrate metabolism [8].

Despite the main effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) are known [2, 8, 16], its mechanisms of action are still being studied. Anticholestatic, choleric and litholytic effects of UDCA stipulate the main usage of this drug, namely, therapy of cholestasis, cholelithiasis, hepatitis, liver cirrhosis. But it was revealed that UDCA has a much wider spectrum of action because of its cytoprotective, anti-apoptotic, anti-inflammatory, anti-oxidative and immune-modulating effects, which are of especial value in cardiology [8, 18, 19].

*Cytoprotective* effect is a result of direct installation of UDCA molecule into the phospholipid layer of cellular membrane. This leads to membrane stabilization and increases cell resistance to various damages [13], which is especially important for protection against xenobiotics’ action. UDCA also increases cardiomyocytes’ resistance to hypoxia [19]. *Anti-apoptotic* effect of UDCA is provided mainly by decrease of Ca<sup>2+</sup> concentration in the cells, prevention of cytochrome C exit from the mitochondria, decrease of caspases’ activation [12, 13]. *Hypocholesterolic* effect and lipid metabolism normalization by UDCA are based on decrease of cholesterol absorption in guts, inhibition of its synthesis in liver, activation of cholesterol excretion to the bile and increase of excretion of cholesterol of very low density lipoproteins (VLDL-C) [14, 17]. UDCA stimulates FXR $\alpha$  and activates some mechanisms of lipid utilization: increase of amount of nuclear peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), increase of amount of tissue receptors to LDL-C, activation of lipoproteinlipase in plasma. Apart from that, cholesterol-7 $\alpha$  hydrolase (CYP7A1) enzyme, which is also activated by UDCA, controls cholesterol level in liver [17]. It is also important that UDCA is able to form so-called liquid crystals together with cholesterol molecules, which prevents the last from absorption in gut. Hypocholesterolic effect of UDCA was described for the first time only about 15 years ago by the group of scientists under the guidance of R. Poupon. In their investigations UDCA was administered for 2 years as a treatment of primary biliary liver cirrhosis. Later their results were proved by other authors [11]. *Anti-inflammatory* action of UDCA is a result of the decrease of bioactive agents’ production, firstly, transforming growth factor  $\alpha$  and pro-inflammatory tumor necrosis factor  $\alpha$ , which increases insulin resistance [22]. *Antioxidative* effect of UDCA is a result of previously described membrane stabilization and limitation of oxidative stress via increase of the glutathione level [12, 15, 16, 22]. One more mechanism of antioxidative action takes its roots in increase of cellular resistance to hypoxia via activation of specific enzymes sphingomyelinases [19]. Immunomodulating effect of UDCA manifests through decrease

of expression of histocompatibility molecules HLA, steroid-like properties via transcription of glucocorticoid receptors, decrease of abnormal production of immunoglobulin and cytokines by macrophages, inhibition of immune interactions between T-lymphocytes and epitheliocytes [6], restoration of natural killer cells' action [21].

Clinical results of UDCA usage were investigated in many works (about 3500 [5]), but scientific debates still continue. Standard indications for UDCA usage include various kinds of hepatitis, liver cirrhosis, atresia of intrahepatic biliary ducts, all kinds of cholestasis; cystic fibrosis of liver; biliary ducts' dyskinesia; biliary reflux-gastritis and reflux-esophagitis; gallstones of cholesterol origin [2, 9], including cholelithiasis in pregnant women [20]. Although it is not included into official guidelines, different authors propose to use UDCA in patients with ischemic heart disease (IHD), especially in case of comorbid metabolic syndrome and nonalcoholic steatohepatitis [1, 3, 4, 7, 10, 16].

According to the results of investigation, held in our university, additional administration of UDCA to patients with IHD and nonalcoholic fatty liver disease during one-year follow-up period led to the significant decrease of transaminases and cholestasis markers (alaninaminotransferase: from 45.28 units  $\pm$  13.89 units to 23.54 units  $\pm$  11.32 units,  $P < 0.001$ ; aspartataminotransferase: from 43.91 units  $\pm$  12.65 units to 23.54 units  $\pm$  11.32 units,  $P < 0.001$ ;  $\gamma$ -glutamyl transferase: from 66.65 units  $\pm$  9.79 units to 48.34 units  $\pm$  8.11 units,  $P < 0.001$ ; alkaline phosphatase: from 77.14 units  $\pm$  8.67 units to 35.56 units  $\pm$  5.64 units,  $P < 0.001$ ) [1]. Apart from that, there was noticed the regress of left ventricle hypertrophy and remodeling, increase of the speed of mitral annulus systolic motion, decrease of ischemia symptoms and frequency of ventricular rhythm disorders [3].

There is an interesting finding that administration of UDCA to pregnant women decreases the amount of cardiomyofibroblasts and prevents cells' depolarization, induced by hypoxia. This finding can become a base for a perspective investigation of UDCA as an antifibrotic and antiarrhythmic drug for prophylaxis of fetus arrhythmias and heart failure [23].

Due to UDCA cardioprotective effects, we aimed to estimate its influence onto lipid parameters and leptin level in patients with arterial hypertension.

**According to own data**, UDCA has prominent hypocholesterolic and hypoleptemic action. It is worth to notice that described side effects of UDCA (diarrhea, increase of transaminases level, allergic reactions, skin itching, nausea, pain in right hypochondrium) were not revealed in investigated patients. All participants stated good tolerance and the improvement of subjective well-being.

Influence of UDCA on lipid metabolism parameters was alike to statins – there was noticed significant decrease of blood serum atherogenicity. First of all, it was proved by significant decrease of general cholesterol level (UDCA: from 5.3 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l to 4.9 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l,  $P < 0.01$  according to Wst, statin: from 6.1 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l to 5.4 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l,  $P < 0.001$ ) and LDL-C) (UDCA: from 3.3 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l to 3.0 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l,  $P < 0.05$  according to Wst; statin: from 3.7 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l to 3.2 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l,  $P < 0.05$ ) on the background of moderate increase of high density lipoproteins ( $P > 0.05$  for both drugs). At the same time, it was shown that UDCA usage less prominently decreased triglycerides ( $p > 0.05$ ) level then atorvastatin (from 2.4 mmol/l  $\pm$  0.4 mmol/l to 2.0 mmol/l  $\pm$  0.2 mmol/l,  $P < 0.05$  according to Wst). So, UDCA and atorvastatin decreased general cholesterol level by 7.4 % and 11.1 % (both  $P < 0.05$ ), LDL-C – by 10.3 % and 15.7 % (both  $P < 0.05$ ), triglycerides – by 8.6 % ( $P > 0.05$ ) and 15.6 % ( $P < 0.05$ ) accordingly. Taking these values into account, we can say that hypocholesterolic effect of UDCA was comparable to atorvastatin action.

Correction of the excessive production of leptin is an important problem of treatment of patients with arterial hypertension and overweight/obesity, because increased

leptin level is associated with increased risk of myocardial infarction and stroke independent of any other cardiovascular risk factors. Our estimation of leptin dynamics for a month therapy by UDCA or atorvastatin showed that leptin level in UDCA group decreased by 26.5 % – from 225.5 ng/ml  $\pm$  32.3 ng/ml to 165.6 ng/ml  $\pm$  27.3 ng/ml ( $P < 0.05$  according to Wst) and in atorvastatin – only by 6.6 % from 240.2 ng/ml  $\pm$  27.3 ng/ml to 224.3 ng/ml  $\pm$  27.5 ng/ml ( $P > 0.05$ ).

Normalizing action of atorvastatin and UDCA onto leptin production was not described before. According to our point of view, this action is realized through decrease of bioactive substances' production. UDCA stabilizes membranes and limits oxidative stress via increase of glutathione level and detergent influence onto lipid components, mitochondria membranes and endoplasmatic reticulum. Chronic hyperleptinemia contributes to arterial pressure increase via damage of the depressor mechanisms and hyperproduction of endothelin-1, which is a potent vasoconstrictor agent and a trigger of vessels' remodeling. Taking these facts into account, hypo-leptinemic properties of UDCA, revealed by us, are an important aspect of clinical usage of this drug in complex therapy of cardiological patients with overweight or obesity.

**Conclusions.** Cytoprotective, antiapoptotic, hypocholesterolic, anti-inflammatory, antioxidative and immunodulating actions of UDCA can be a background of its usage in cardiology, especially in case of comorbidity with non-alcoholic fatty liver disease and overweight or obesity. Inclusion of UDCA into the standard therapy scheme of arterial hypertension leads to significant decrease of blood atherogenicity and previously increased leptin level. That's why patients with overweight or obesity should start metabolic disorders correction from UDCA. Studying of pleiotropic effects of UDCA needs more investigations; so also does its influence onto adipocytokine circulation in people with cardiovascular disorders.

All authors state absence of conflict of interest. Authors did not receive any payment for their investigation and did not collaborate with any drug manufacturers.

#### References

1. *Базилевич А. Я.* Прогностичне значення впливу лікування урсодезоксихолевою кислотою на прояви ішемії, серцевий ритм та стан вегетативної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця, комбіновану неалкогольною жировою хворобою печінки // *Практ. медицина.* – 2011. – Т. XVII, № 2. – С. 103–109.
2. *Державний реєстр лікарських засобів України.* – Вип 8. – К., 2016. – 1076 с.
3. *Долженко М. Н., Базилевич А. М., Давыдова І. В.* Коррекция повышения трансаминаз печени при проведении гиполипидемической терапии: фокус на комбинацию статинов и УДХК // *Ліки України.* – 2008. – № 7. – С. 95–98.
4. *Kit Z. M., Stril'chuk L. M.* Вплив аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на вміст лептину у крові у хворих на артеріальну гіпертензію // *Буков. мед. вісн.* – 2015. – 1. – С. 73–75.
5. *Колесникова Е. В.* Статины и урсодезоксихолевая кислота: терапевтические возможности при неалкогольной жировой болезни печени // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – № 5. – С. 103–108.
1. *Bazilevich A. Ya.* Prognostichne znachennya vplivu likuvannya ursodezoksiholevoyu kislotoyu na proyavi ishemii, sercevij ritm ta stan vegetativnoi nervovoi sistemi u hvorih na ishemichnu hvorobu sercya, kombinovanu nealkogol'noyu zhirovoyu hvoroboyu pechinki // *Prakt. medicina.* – 2011. – Т. XVII, № 2. – P. 103–109.
2. *Derzhavnij reestr likars'kih zasobiv Ukraini.* – Vip 8. – K., 2016. – 1076 p.
3. *Dolzhenko M. N., Bazilevich A. M., Davydova I. V.* Korrekciya povysheniya transaminaz pecheni pri provedenii gipolipidemicheskoy terapii: fokus na kombinaciyu statinov i UDHK // *Liki Ukraini.* – 2008. – № 7. – P. 95–98.
4. *Kit Z. M., Stril'chuk L. M.* Vpliv atorvastatinu ta ursodezoksiholevoi kisloti na vmist leptinu u krovi u hvorih na arterial'nu gipertenziju // *Bukov. med. visn.* – 2015. – 1. – P. 73–75.
5. *Kolesnikova E. V.* Statiny i ursodezoksiholevaya kislota: terapevticheskie vozmozhnosti pri nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni // *Suchasna gastroenterologiya.* – 2010. – № 5. – P. 103–108.



6. *Макіно І., Танака Х.* От холеретического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты // *Здоров'я України.* – 2009. – № 9. – С. 50–51.
7. *Невайт Г. В.* Статинотерапія і гепатобіліарна патологія: досвід комплексного застосування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти // *Здоров'я України.* – 2007. – № 20 (додат.). – С. 57–58.
8. *Радченко О. М.* Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // *Рациональная фармакотерапия.* – 2012. – № 2. – С. 28–31.
9. *Радченко О. М., Пецюх М. С., Комариця О. Й.* Випадок синдрому Жильбера: динаміка печінкових проб під впливом урсодезоксихолевої кислоти // *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини. Х ювілейна науково-практична конференція 09.04.15 р.: Тези доп.* – Одеса, 2015. – С. 115–116.
10. *Чубенко С. С.* Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты при лечении больных с метаболическим синдромом // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 1. – С. 12–13.
11. *Щербинина М. Б., Доценко Н. Я., Герасименко Л. В.* Урсофальк: акцент на гиполипидемический эффект // *Здоров'я України.* – 2010. – № 4. – С. 32.
12. *Amaral J. D., Viana R. J. S., Ramalho R. M.* et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // *J. Lipid. Res.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1721–1734.
13. *Beuers U.* Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – N 3. – P. 318–328.
14. *Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M.* New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2005. – N 3. – P. 259–266.
15. *Diaz de Barboza G., Guizzardi S., Moine L., Tolosa de Talamoni N.* Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, N 16. – P. 2841–2853.
16. *Duvnjak M., Tomasic V., Gomercic M.* et al. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status // *J. of physiology and pharmacology.* – 2009. – Vol. 60, Suppl 7. – P. 57–66.
17. *Ghosh Laskar M., Eriksson M., Rudling M., Angelin B.* Treatment with the natural FXR agonist chenodeoxycholic acid reduces clearance of plasma LDL whilst decreasing circulating PCSK9, lipoprotein(a) and apolipoprotein C-III // *J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 281, N 6. – P. 575–585.
18. *Gnewuch C., Liebisch G., Langmann T.* et al. Serum bile acid profiling reflects enterohepatic detoxification state and intestinal barrier function in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 3134–3141.
19. *Hanafi N. I., Mohamed A. S., Noor J.* et al. Ursodeoxycholic acid upregulates ERK and Akt in the protection of cardiomyocytes against CoCl<sub>2</sub> // *Genet. Mol. Res.* – 2016. – Vol. 15, N 2 (doi: 10.4238/gmr.15028150).
20. *Marciniak B., Kimber-Trojnar Z., Leszczyńska-Gorzela B.* et al. Treatment of obstetric cholestasis with polyunsaturated phosphatidylcholine and ursodeoxycholic acid [Article in Polish] // *Ginekol. Pol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 26–31.
21. *Nishigaki Y., Ohnishi H., Moriwaki H., Muto Y.* Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E<sub>2</sub> production in primary biliary cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P. 1487–1493.
22. *Perez M. J., Briz O.* Bile-acid-induced cell injury and protection // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1677–1689.
6. *Makino I., Tanaka H.* От холеретического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты // *Zdorov'ya Ukraini.* – 2009. – № 9. – P. 50–51.
7. *Nevajt G. V.* Statinoterapiya i hepatobiliarna patologiya: dosvid kompleksnogo zastosuvannya iz zastosuvannjam ursodekzhkoxiholevoj kisloti // *Zdorov'ya Ukraini.* – 2007. – № 20 (dodat.). – P. 57–58.
8. *Radchenko O. M.* Ursodezoksiholeva kislota: dosyagnennya, perspektivi ta problemi zastosuvannya // *Racional'naya farmakoterapiya.* – 2012. – № 2. – P. 28–31.
9. *Radchenko O. M., Pecyuh M. S., Komari-cya O. J.* Vipadok sindromu ZHil'bera: dinamika pechinkovih prob pid vplivom ursodezoksiholevoj kisloti // *Vishcha shkola v rishenni problem vnutrishn'oi medicini. H yuvilejna nauково-praktichna konferenciya 09.04.15 r.: Tezi dop.* – Odesa, 2015. – P. 115–116.
10. *Chubenko S. S.* Primenenie preparatov ursodezoksiholevoj kisloti pri lechenii bcl'nyh s metabolicheskim sindromom // *Novosti mediciny i farmacii.* – 2007. – № 1. – P. 12–13.
11. *Shcherbinina M. B., Docenko N. Ya., Gerasimenko L. V.* Ursofal'k: akcent na gipolipidemicheskij effekt // *Zdorov'ya Ukraini.* – 2010. – № 4. – P. 32.



23. *Schultz F., Hasan A., Ivarez-Laviada A. et al.* The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2016. – Vol.120, N 1–3. – P. 149–163.

### ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В КАРДІОЛОГІЇ (огляд літератури та власні дані)

*О. М. Радченко, Л. М. Стрільчук, З. М. Кит, І. Б. Жакун,  
О. О. Сорокопуд, М. О. Кондратюк (Львів)*

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) впливає на утворення та виділення жовчі. Крім того, УДХК властиві деякі плейотропні ефекти, що може бути основою для її застосування в лікуванні хворих кардіоваскулярного профілю. Нами проведено літературний пошук в базі даних PubMed та вітчизняних літературних джерелах за ключовими словами «урсодезоксихолева кислота», «хенодезоксихолева кислота», «ентерогепатична циркуляція», «жовчні кислоти». Виявлено, що УДХК характеризується широким спектром властивостей, у тому числі цитопротективних, антиапоптотичних, протизапальних, антиоксидантних та імуномодуючих, які мають важливе значення в кардіології. Деякі автори пропонують призначати УДХК хворим на ішемічну хворобу серця, особливо у разі коморбідного метаболічного синдрому чи неалкогольного стеатогепатиту. Визначення рівня лептину в крові імуноферментним методом у 43 хворих з артеріальною гіпертензією в динаміці до та через 1 міс амбулаторного лікування із застосуванням аторвастатину чи урсодезоксихолевої кислоти показало, що обидва препарати зумовили суттєве зниження атерогенності сироватки крові за рахунок зменшення рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, більш виражені у статину, а також зниження підвищеного рівня лептину, більш виражене в УДХК. Вивчення впливу лікарських засобів на синтез адипоцитокінів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями є перспективним з точки зору можливостей корекції.

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота; лептин; аторвастатин; кардіопротекція.

### ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАРДИОЛОГИИ (обзор литературы и собственные данные)

*Е. М. Радченко, Л. Н. Стрільчук, З. М. Кит,  
И. Б. Жакун, Е. А. Сорокопуд, М. О. Кондратюк (Львов)*

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) влияет на образование и выделение жёлчи. Кроме того, УДХК обладает рядом плейотропных эффектов, что может быть основой для её использования в лечении больных кардиоваскулярного профиля. Нами проведён поиск в базе данных PubMed и отечественных литературных источниках по ключевым словам «урсодезоксихолевая кислота», «хенодезоксихолевая кислота», «энтерогепатическая циркуляция», «жёлчные кислоты». Было обнаружено, что УДХК обладает широким спектром свойств, в том числе цитопротективных, антиапоптотических, противовоспалительных, антиоксидантных и иммуномодулирующих, имеющих важное значение в кардиологии. Некоторые авторы предлагают назначать УДХК больным ишемической болезнью сердца, особенно в случае коморбидного метаболического синдрома или неалкогольного стеатогепатита. Определение уровня лептина в крови иммуноферментным методом у 43 больных с артериальной гипертензией в динамике до и через 1 мес амбулаторного лечения с использованием аторвастатина или урсодезоксихолевої кислоти показало, что оба препарата обусловили существенное снижение атерогенности сыворотки крови за счёт уменьшения уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, более выраженные у статина, и снижение повышенного уровня лептина, более выраженное у жёлчной кислоты. Изучение влияния лекарственных средств на синтез адипоцитокінов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является перспективным с точки зрения возможностей коррекции.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота; лептин; аторвастатин; кардиопротекция.

Н. М. НЕВМЕРЖИЦЬКА<sup>1</sup>, В. В. ОРЖЕШКОВСЬКИЙ<sup>2</sup> (Київ)**ХВОРОБА ФАРА**

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця; <sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика <vasyl.orzheshkovskiy@gmail.com>

*В огляді на підставі аналізу даних літератури розглянуто ключові моменти етіології, патоморфології та клінічної картини кальцифікації базальних гангліїв. Йдеться також про так звану фізіологічну кальцифікацію центральної нервової системи. Описано ювенільну та сенильну форми хвороби і частоту виявлення нозологічної форми. Коротко наведено історичну довідку і типи спадкування. У статті розглянуто численні синоніми цього захворювання та причини вторинної кальцифікації головного мозку (синдром Фара). Описано чотири гена, пов'язані з первинною кальцифікацією базальних гангліїв: SLC20A2 і XPR1, що кодують трансмембранні транспортери неорганічного фосфату; PDGFB і PDGFRB, втягнені в цілісність гематоенцефалічного бар'єра та виживання перичитів. Наведено патогенетичні механізми клінічних проявів захворювання. Відображено особливості макро- і мікроскопічних змін у головному мозку при даній нозології. Детально викладено характерні ознаки початкової та розгорнутої форм захворювання з урахуванням віку дебюту кальцифікації базальних гангліїв. Також розглянуто основні і додаткові інструментальні методи діагностики цього захворювання, наведено результати позитронно-емісійної томографії та магнітно-резонансної спектроскопії, що підтверджують патофізіологічний механізм неврологічних проявів хвороби, пов'язаний з дезорганізацією фронто-стріарних провідних шляхів у ділянці з вапнованих базальних гангліїв. Перераховано деякі додаткові загальноклінічні лабораторні і функціональні дослідження для підтвердження або виключення діагнозу первинного ідіопатичного ферокальцинозу (хвороба Фара). Наведено основні напрями в лікуванні цієї патології.*

**Ключові слова:** хвороба Фара; синдром Фара; кальцифікація базальних гангліїв; кальциноз.

Хвороба Фара – рідкісне нейродегенеративне захворювання, що характеризується накопиченням кальцію та заліза в різних ділянках головного мозку, але переважно в базальних гангліях і зубчастих ядрах мозочку, а також в стінках дрібних артерій й артеріол [5, 25].

Існує багато синонімів даного захворювання: симетрична церебральна кальцифікація, кальцифікація смугастого тіла і зубчастих ядер, ідіопатичний сімейний цереброваскулярний ферокальциноз, симетричний внутрішньочерепний прогресуючий псевдокальциноз, ідіопатична неатеросклеротична кальцифікація мозкових судин, синдром Фара, ідіопатична кальцифікація базальних гангліїв, симетрична кальцифікація стовбурових гангліїв, кальцифікація стріопалідозубчастої системи, прогресуючий ідіопатичний стріопалідозубчастий кальциноз, симетрична (сімейна) кальцифікація базальних гангліїв, сімейна ідіопатична кальцифікація головного мозку, ідіопатична кальцифікація мозкових капілярів, сімейна двостороння судинна кальцифікація центральної нервової системи (ЦНС) тощо [3, 15].

Слід також зазначити, що в медичній літературі описано так звану фізіологічну, як правило, асиметричну, кальцифікацію різноманітних структур головного мозку, пов'язану із старінням, що перебігає безсимптомно, і її важливо враховувати при встановленні діагнозу. На відміну від фізіологічної кальцифікації, при хворобі Фара переважно уражуються базальні ганглії, і вогнища ураження симетричні [24].

Захворювання може бути спорадичним або спадковим, частіше зустрічається у чоловіків (співвідношення чоловіки/жінки 2 : 1). Ідіопатична сімейна кальцифікація базальних гангліїв (хвороба Фара) належить до рідкісних захворювань і її поширення становить 1 випадок на 1 000 000 населення. Спадкові випадки розвиваються за аутосомно-домінантним типом, рідше за аутосомно-рецесивним [4, 45].

У типових випадках хвороба починається в 40–50 років, хоча може маніфестувати у будь-якому віці. Деякі автори виділяють також ювенільну та сенільну форми хвороби [1, 7]. При ювенільній формі у дітей та підлітків з'являються хорея, хореоатетоз, дистонія, дизартрія й епілептичні приступи. У деяких хворих має місце розумова відсталість, в інших інтелект нормальний. З віком гіперкінетичні розлади замінюються паркінсонічними симптомами. Основними проявами сенільної форми, що спостерігається в осіб середнього та похилого віку, є паркінсонізм, який проявляється у гіпо- або олігокінезії, гіпомімії, мікробазії, брадилалії та флексорній позі. Може також супроджуватись деменцією, мозочковою атаксією, пірамідними порушеннями, епілептичними приступами і нетриманням сечі [27].

У 1930 р. Карл Теодор Фара вперше описує 81-річного пацієнта з тривалою деменцією, якого госпіталізували до шпиталю з лихоманкою, кашлем, пролежнями, «знерухомлений без паралічу»; через 3 дні він помер. На секції виявлено ущільнену гранулярну кору, шлуночки, заповнені серозною рідиною, та кальцифікацію напівколового центру і стріатуму. Відтоді ім'я цього вченого асоціюється з усіма формами двосторонньої кальцифікації базальних гангліїв [43].

**Етіологія і патогенез** Етіологію хвороби Фара вивчено недостатньо. В основі патогенезу лежить порушення обміну речовин, зокрема фосфорно-кальцієвого метаболізму [38].

Кальцій – активний мікроелемент, що регулює процеси скорочення м'язів, зсідання крові, бере участь у мінералізації кісткової тканини тощо [35]. Сполуки кальцію містяться в кістках та зубах. Обмін кальцію – складний процес, що регулюється гормонами та біологічно активними речовинами. В класичному варіанті обмін кальцію регулюють кальцитріол, паратгормон і кальцитонін [14].

Існує багато причин порушення фосфорно-кальцієвого обміну, що призводять до накопичення кальцію в ЦНС. У разі виявлення церебрального кальцинозу у пацієнта при нейровізуалізації з різноманітними когнітивними та руховими порушеннями клінічне диференціально-діагностичне завдання полягає у визначенні, чи це сімейна ідіопатична кальцифікація базальних гангліїв (або хвороба Фара), чи це вторинна кальцифікація (синдром Фара) смугастого тіла і зубчастих ядер, яка зустрічається при багатьох хворобах [21, 47]. До таких захворювань належать ендокринні (гіпо- або гіперпаратиреоз, псевдогіпопаратиреоз, гіпотиреоз, хвороба Аддісона, лейкоадренодистрофія), інфекційні (СНІД, цитомегаловірусна інфекція, менінгоенцефаліт, ехінококоз, нейробруцельоз, сифіліс, туберкульоз, енцефаліт при епідпаротиті, інфекція, викликана вірусом Епштейна – Бара, токсоплазмоз, нейробореліоз, краснуха, цистицеркоз) [18], нейродегенеративні (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, мультисистемна атрофія, прогресуючий над'ядерний параліч), судинні (наслідки перенесеної перинатальної енцефалопатії, транзиторних ішемічних атак та «німого інфаркту»), дисциркуляторна енцефалопатія, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, церебральний ангіїт та ангіопатія, артеріовенозна мальформація) [44], системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак), метаболічні (синдром MELAS – Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, або мітохондріальна енцефаломіопатія, лактатацидоз, інсультподібні епізоди, синдром MERFF – Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers, або міоклоніческа епілепсія з рваними м'язовими волокнами та інші мітохондріальні цитопатії, недостатність дигідроптеридинредуктази) [2, 9], генетичні хвороби (тапеторетинальна дегенерація, синдром COFS – cerebrooculofacioskeletal syndrome, із сімейною транслокацією, або Pena-Shokeir syndrome type 2, синдром Дауна, хвороба Галлервордена – Шпатца) і вади розвитку, після перенесення інтоксикацій (плумбізм та отруєння монооксидом вуглецю і кобальтом, алкоголізм) та променевої терапії (променева енцефалопатія, отруєння метотрексатом й іншими цитостатиками), при нейрофіброматозі і нейроонкології (астроцитома, краніофарингіома, папілома судинного сплетіння) [13].

Спадкові випадки розвиваються за аутосомно-домінантним типом, хоча зустрічаються і випадки з аутосомно-рецесивним типом спадкування [52]. Також в літературі описані спорадичні випадки [31, 50].

Первинна сімейна кальцифікація мозку обумовлена мутаціями в одному з декількох генів. Нині відомо чотири гени, пов'язані з первинною кальцифікацією головного мозку: *SLC20A2* і *XPR1* кодують трансмембранні транспортери неорганічного фосфату; *PDGFB* і *PDGFRB* втягнені в цілісність гематоенцефалічного бар'єра і виживання перицитів. *PDGFB* бере участь в ангиогенезі, виживанні перицитів і підтримці гематоенцефалічного бар'єра [22]. Найчастіше мутований ген називають *SLC20A2*, він становить приблизно 40 % випадків, за ним – ген *PDGFRB*, який мутує приблизно в 10 % випадків. Невеликий відсоток уражених осіб має зміни в інших генах (*XPR1* і *PDGFB*) [39]. Приблизно у половини осіб з первинною сімейною кальцифікацією мозку генетична причина невідома. Вважають, що ці особи мають мутації в генах, не пов'язаних з даним станом [11].

Дослідники припускають, що кальцієві відкладення призводять до первинної сімейної кальцифікації головного мозку, порушуючи зв'язки між базальними гангліями та іншими ділянками головного мозку, зокрема лобними частками. Ці ділянки переднього мозку беруть участь у міркуванні, плануванні, судженнях і вирішенні проблем. Регіони мозку, що регулюють соціальну поведінку, настрої і мотивацію, також уражені [26].

Ген *SLC20A2* забезпечує синтез білка, який називають натрійзалежним фосфатним транспортером 2 (PiT-2). Цей білок дуже активний в нервових клітинах (нейронах), в яких він відіграє важливу роль у регулюванні рівня фосфатів (фосфатний гомеостаз) шляхом транспортування фосфатів через мембрани клітин. Мутації генів *SLC20A2* призводять до отримання білка PiT-2, який не може ефективно транспортувати фосфати в клітини [22]. Як наслідок, рівень фосфатів у крові збільшується. У мозку надлишок фосфату поєднується з кальцієм і утворюються фосфорно-кальцієві відкладення в кровоносних судинах мозку [49].

*PDGFRB* кодує рецептор бета-фактора росту тромбоцитів, рецептор тирозинкінази на поверхні клітини. Він експресується в нейронах, хоріоїдному сплетінні, клітинах гладеньких м'язів судин і перицитах головного мозку людини, переважно в базальних гангліях та зубчастому ядрі [41]. Він відіграє важливу роль в ангиогенезі і в підтримці цілісності гематоенцефалічного бар'єра. Порушення функції *PDGFRB* погіршує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, а потім індукуює судинні та периваскулярні відкладення кальцію [41, 43].

Відсутність синтезу *PDGFB* в ендотеліальних клітинах може бути ключовим фактором, що призводить до порушення функції гематоенцефалічного бар'єра і периваскулярних відкладень кальцію [30].

*XPR1* кодує рецептор, який відіграє роль в експорті фосфатів, тому також безпосередньо впливає на фосфатний гомеостаз. Мутований білок *XPR1* викликає істотно змінену експресію клітинної поверхні *XPR1* і порушення експорту фосфатів [32].

Слід також звернути увагу на патогенетичні механізми проявів захворювання: у звапнених структурах головного мозку відбувається зниження перфузії мозкової тканини (що верифікується при проведенні ПЦР), яке призводить до хронічної ішемії мозкової тканини, а це, в свою чергу, сприяє виникненню екстрапірамідних та когнітивних симптомів захворювання [17]. Також слід відмітити, що розвиток когнітивних порушень обумовлений екстенсивним типом кальцинозу, а вже потім порушенням метаболізму мозкової тканини. Вторинне ураження мозку викликане як відкладенням солей кальцію в судинній стінці і периваскулярних просторах, так і розвитком вільнорадикальних окисних процесів. Навколо кальцинатів накопичуються також інші мікроелементи та мукополісахариди, що викликає прогресування церебрального кальцинозу і супроводжується механічним стисненням судин мозку та зменшенням їх кровонаповнення [34]. Зниження мозкового кровообігу в зонах кальцинозу індукуює порушення ауторегуляції мозкового кровообігу і запускає каскад



ішемічних процесів, що, в свою чергу, ініціюють пошкодження ураженої зони і замикають «хибне коло». Важливо зазначити ще один патогенетичний механізм пошкодження церебральної тканини – синтез пероксинітриту та монооксиду азоту, які продукуюються всіма клітинами ЦНС, в тому числі нейронами, гліальними і ендотеліальними [49, 51]. Дані речовини синтезуються в результаті дії ферментів – синтетази у відповідь на підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, що має місце при окисному стресі. Це призводить до порушення мозкового кровообігу та синаптичної передачі нервового імпульсу, екстрапірамідних і когнітивних розладів [6].

**Патоморфологія** Макроскопічно в головному мозку при розтині виявляють щільні білясті судини, що мають специфічний хрускіт під лезом ножа, які деякі автори описують «... ніби в тканині мозку безліч дрібних крижинок» [33]. Солі кальцію відкладаються переважно в артеріях середнього, дрібного калібру і в ділянці капілярів, вени уражуються дуже рідко [18]. Кальциноз судин може бути різного ступеня вираженості – від пилоподібного включення солей кальцію в товщу стінки до повного заміщення судинних стінок кальцинатами [42, 48]. Крім того, відбувається кальцифікація речовини головного мозку в ділянці переважно базальних гангліїв, кори та зубчастих ядер мозочка. Також в мозковій тканині виявляють сліди алюмінію, фосфору, міді, свинцю, марганцю, кобальту, мукополісахаридів, срібла й інших мікроелементів [12, 36].

**Клінічна картина** Для цього захворювання характерна дисоціація клінічної картини з морфологічними даними. Це означає, що при масивній кальцифікації можуть бути мінімальні патологічні прояви захворювання [32, 53]. Іноді клінічні симптоми хвороби взагалі відсутні, і тільки під час розтину і при виготовленні відповідних препаратів головного мозку встановлюють діагноз [10]. Також більшість авторів вважають, що неврологічні розлади лише частково пов'язані з локалізацією і розмірами вогнищ. Хвороба Фара не має патогномонічних симптомів, часто перебігає безсимптомно [16, 20].

Перші симптоми хвороби проявляються у вигляді деякої незграбності, втомлюваності, нестійкої ходи, повільної або дещо незрозумілої мови, дисфагії, мимовільних рухів або м'язових спазмів. Нейропсихічні симптоми, найчастіше перші або найбільш виражені, варіюють від легких труднощів з концентрацією та пам'яттю до змін особистості та/або поведінки, до психозу і деменції [28, 46]. Потім з'являються екстрапірамідні розлади. В основі клінічних проявів лежать екстрапірамідні порушення [8, 37]. В осіб молодого віку це різні гіперкінези: атетоз – мимовільні червоподібні рухи в пальцях кистей, хореоатетоз – поєднання атетозу з швидкими насильницькими рухами в кінцівках, торсіонна дистонія – тонічні м'язові спазми, що надають тілу неприродної пози. У дорослих спостерігається вторинний паркінсонізм: амімія, брадикінезія, уповільнені скуті рухи, човгаюча хода, постуральний тремор [19]. Симптоматика паркінсонізму часто поєднується з мозочковою атаксією (дискоординація, ністагм), пірамідною недостатністю (слабкість в кінцівках, підвищені сухожилльні рефлексії, патологічні стопні знаки). Можливі дизартрія, дисфагія, нетримання сечі [40]. Епілептичні пароксизми більш характерні для ювенільної форми захворювання, хоча можуть зустрічатись і у дорослих. Супутні при хворобі Фара когнітивні порушення характеризуються зниженням пам'яті на поточні і минулі події, сповільненим мисленням, нестійкою увагою, зниженням здатності до аналітичної і синтетичної інтелектуальної діяльності. Прогрес розладів когнітивної сфери у дітей призводить до олігофренії, в дорослому віці – до розвитку кірково-підкіркової деменції з елементами агнозії, апраксії, алексії [29]. У частини хворих з ювенільною формою зберігається мислення. Часто мають місце прояви гіпер- або гіпотиреозу: позитивні симптоми Хвостека і Труссо, тетанічні спазми кінцівок, локальні судоми [23].

**Діагностичні методи** Головним методом діагностики, що дозволяє виявити вогнища кальцинозу в мозковій тканині, є комп'ютерна томографія головного мозку [30]. При цьому дослідженні виявляють численні симетричні вог-



нища звапніння базальних гангліїв та (або) зубчастих ядер мозочка. У тяжких випадках солі кальцію відкладаються в ділянці таламуса, корі великих півкуль та мозочка, білій речовині. Інтенсивність забарвлення вогнищ на томограмі відображає рівень концентрації кальцію [7, 15]. Менш інформативним методом дослідження є магнітно-резонансна томографія, але при цьому виді можна оцінити ступінь вираженості супутніх дегенеративних процесів. Для підтвердження ідіопатичного характеру захворювання проводять ряд додаткових загальноклінічних досліджень, таких як біохімічний аналіз крові, визначення рівня паратгормону та гормонів щитоподібної залози, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, транскраніальна ультразвукова доплерографія церебральних судин і ПЦР, спрямована на виявлення токсоплазми, цитомегаловірусу та інших інфекційних агентів, які можуть викликати запальні зміни мозкових тканин з формуванням кальцифікатів [53].

При позитронно-емісійній томографії і магнітно-резонансній спектроскопії виявляють уповільнення метаболізму глюкози в ділянці базальних гангліїв і фронтальної кори, а також реєструється уповільнення церебрального кровообігу і зменшення перфузії мозкової тканини в зонах, що відповідають зонам відкладення кальцію [31]. Це підтверджує патофізіологічний механізм неврологічних проявів хвороби, пов'язаний з дезорганізацією фронто-стріарних провідних шляхів на рівні звапнених базальних гангліїв [4, 28].

Ідентифікація гетерозиготного патогенного варіанта в *PDGFB*, *PDGFRB*, *SLC20A2* або *XPR1*, проведена шляхом молекулярно-генетичного тестування, підтверджує клінічний діагноз первинної сімейної кальцифікації базальних гангліїв (хвороба Фара) [14].

#### Лікування

Нині немає ефективних методів лікування хвороби Фара, тому для її цього використовують симптоматичні засоби. У разі симптомів паркінсонізму доцільніше використовувати препарати леводопи (мадопар, синемет, наком), ніж дофамінові агоністики [17]. Як патогенетичне лікування рекомендовано призначення антиоксидантів, мозкових метаболітів та ноотропних препаратів. При епілептичних приступах призначають антиконвульсанти, при нетриманні сечі – антихолінергічні препарати.

Також пацієнтам проводять заходи з покращання обміну кальцію і фосфору для запобігання подальшому утворенню кальцинатів у мозковій тканині [37, 48]. Прогнози при хворобі Фара неоднозначні. Захворювання прогресує повільно, з віком відкладення кальцію збільшуються. Звичайно, це відбувається не протягом одного року. Як правило, нейродегенеративні захворювання прогресують декілька десятиліть.

#### Список літератури

1. Ахполова В. О., Брин В. Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция // Журн. фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – № 2. – С. 38–46.
2. Загоровская Т. Б., Иллариошкин С. П., Брюхов В. В., Тимербаева С. Л. Болезнь Паркинсона и идиопатическая стриопаллидодентальная кальцификация // Нервные болезни. – 2014. – № 1. – С. 32–36.
3. Иллариошкин С. Н., Власенко А. Г., Федотова Е. Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // Анналы клин. и эксперим. неврологии. – 2013. – Вып. 7, № 2. – С. 39–50.
4. Лапшин Д. Е., Яценко Е. А., Коровяковский А. В. Диагностика болезни Фара методом мультиспиральной компьютерной томографии. – Белгород, 2015. – 9 с.
1. Ahplova V. O., Brin V. B. Obmen kal'cija i ego gormonal'naja reguljacija // Zhurn. fundamental'noj mediciny i biologii. – 2017. – № 2. – P. 38–46.
2. Zagorovskaja T. B., Illarioshkin S. P., Brjuhov V. V., Timerbaeva S. L. Bolezn' Parkinsona i idiopaticeskaja striopallidodental'naja kal'cifikacija // Nervnye bolezni. – 2014. – № 1. – P. 32–36.
3. Illarioshkin S. N., Vlasenko A. G., Fedotova E. Yu. Sovremennye vozmozhnosti identifikacii latentnoj stadii nejrodegenerativnogo processa // Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii. – 2013. – № 7. – P. 39–50.
4. Lapshin D. E., Jacenko E. A., Korovjakovskij A. V. Diagnostika bolezni Fara metodom mul'tispiral'noj komp'juternoj tomografii. – Belgorod, 2015. – 9 p.

5. *Лысых Е. А., Губарев Ю. Д., Яценко Е. А.* и др. Нарушение когнитивных функций у больных с идиопатической симметричной кальцификацией базальных ганглиев // Науч. результаты биомед. исследований. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 25–30.
6. *Матвеева Т. В., Овсянникова К. С.* Первичная (болезнь Фара) и вторичная кальцификация базальных ганглиев (клиническое наблюдение) // Неврол. вестн. – 2016. – № 2. – С. 57–62.
7. *Тищенко В. Н., Тищенко Г. В.* Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании (случай из практики) // Пробл. здоровья и экологии. – 2013. – Вып. 36, № 2. – С. 146–150.
8. *Триумфов А. В.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы. – 18-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 264 с.
9. *Чернышьева Е. А., Зиновьева О. Е., Солоха О. А.* и др. Интрацеребральный кальциноз у пациента с хроническим воспалительным заболеванием кишечника // Неврол. журн. – 2015. – Вып. 20, № 3. – С. 54–60.
10. *Abate E. G., Clarke B. L.* Review of Hypoparathyroidism // Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – N 7. – P. 172.
11. *Aksar A., Tanrikulu H., Julide Y., Tekatas A.* Fahr's disease case presenting with dementia // Turkish Med. Student J. – 2015. – N 2. – P. 93–96.
12. *Anheim M., López-Sánchez U., Giovannini D.* et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification // J. Neurol. – 2016. – Vol. 263, N 8. – P. 1559–1564.
13. *Appiah-Kubi K., Lan T., Wang Y.* et al. Platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs) fusion genes involvement in hematological malignancies // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2017. – Vol. 109. – P. 20–34.
14. *Arkadir D., Lossos A., Rahat D.* et al. MYORG is associated with recessive primary familial brain calcification // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2018. – Vol. 15, N 6. – P. 106–113.
15. *Ashtari F., Kioomars Saliminejad K., Ali Ahani A.* et al. Mutation Analysis of SLC20A2 and SPP2 as Candidate Genes for Familial Idiopathic Basal Ganglia Calcification // Avicenna J. of Med. Biotechnology. – 2013. – N 4. – P. 251–256.
16. *Aslihan A., Julide Y., Hazel T., Aslan T.* Fahr's disease case presenting with dementia // Turkish Med. Student J. – 2015. – N 2. – P. 93–96.
17. *Baba Y., Broderick D. F., Uitti R. J.* et al. Heredofamilial brain calcinosis syndrome // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80, N 5. – P. 641–651.
18. *Baker M., Strongosky A. J., Sanchez-Contreras M. Y.* et al. SLC20A2 and THAP1 deletion in familial basal ganglia calcification with dystonia // Neurogenetics. – 2014. – Vol. 15, N 1. – P. 23–30.
19. *Bokhari S., Khan P., Bokhari E.* Extensive intracranial calcification presenting with neurological symptoms due to primary hypoparathyroidism and secondary hyperparathyroidism: Two case reports // J. of Health Specialties. – 2016. – Vol. 4, N 2. – P. 157–160.
20. *Boller F., Boller M., Gilbert J.* Familial idiopathic cerebral calcifications // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1977. – Vol. 40. – P. 280–285.
21. *Chen Y., Fu F., Chen S.* et al. Evaluation of MYORG mutations as a novel cause of primary familial brain calcification // Mov. Disord. – 2019. – Vol. 34, N 2. – P. 291–297.
22. *Da Silva R. J. G., Pereira I. C. L., Oliveira J. R. M.* Analysis of gene expression pattern and neuroanatomical correlates for SLC20A2 (PiT-2) shows a molecular network with potential impact in idiopathic basal ganglia calcification ("Fahr's disease") // J. Molecular Neuroscience. – 2013. – Vol. 50, N 2. – P. 280–283.
23. *David S., Ferreira J., Quenez O.* et al. Identification of partial SLC20A2 deletions in primary brain calcification using whole-exome sequencing // Eur. J. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 24, N 11. – P. 1630–1634.
5. *Lysyh E. A., Gubarev Yu. D., Jacenko E. A.* i dr. Narushenie kognitivnyh funkcij u bol'nyh s idiopaticheskoj simmetrichnoj kal'cifikaciej bazal'nyh gangliev // Nauchnye rezul'taty biomed. issledovanij. – 2015. – T. 1, № 4. – P. 25–30.
6. *Matveeva T. V., Ovsjannikova K. S.* Pervichnaja (bolezn' Fara) i vtorichnaja kal'cifikacija bazal'nih gangliev (klinicheskoe nabljudenie) // Nevrologicheskij vestnik. – 2016. – № 2. – P. 57–62.
7. *Tishhenko V. N., Tishhenko G. V.* Bolezn' Fara pri patologoanatomicheskom issledovanii (sluchaj iz praktiki) // Problemy zdorov'ja i jekologii. – 2013. – Vyp. 36, № 2. – P. 146–150.
8. *Triumfov A. V.* Topicheskaja diagnostika zabojevanij nervnoj sistemy. – 18-e izd. – M.: MED press-inform, 2014. – 264 p.
9. *Chernysheva E. A., Zinov'eva O. E., Soloha O. A.* i dr. Intracerebral'nyj kal'cinoz u pacijenta s hronicheskim vospalitel'nyj zabojevanijem kishechnika // Nevrologicheskij zhurnal. – 2015. – Vyp. 20, № 3. – P. 54–60.

24. *Ferreira J. B., Pimentel L., Keasey M. P.* et al. First report of a de novo mutation at SLC20A2 in a patient with brain calcification // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 54, N 4. – P. 748–751.
25. *Goyal D., Khan M., Qureshi B.* et al. Would You Recognize Fahr’s Disease if You Saw It? // *Innov. Clin. Neurosci.* – 2014. – Vol. 11, N 1–2. – P. 26–28.
26. *Grütz K., Volpato C. B., Domingo A.* et al. Primary familial brain calcification in the “IBGC2” kindred: All linkage roads lead to SLC20A2 // *Mov. Disord.* – 2016. – Vol. 31, N 12. – P. 1901–1904.
27. *Hsu S. C., Sears R. L., Lemos R. R.* et al. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification // *Neurogenetics.* – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 11–22.
28. *Inden M., Iriyama M., Takagi M.* et al. Localization of type-III sodium-dependent phosphate transporter 2 in the mouse brain // *Brain Res.* – 2013. – Vol. 1531, N 19. – P. 75–83.
29. *Jensen N., Schroder H. D., Hejbøl E. K.* et al. Loss of function of Slc20a2 associated with familial idiopathic Basal Ganglia calcification in humans causes brain calcifications in mice // *J. Mol. Neurosci.* – 2013. – Vol. 51, N 3. – P. 994–999.
30. *Keller A., Westenberger A., Sobrido M. J.* et al. Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45, N 9. – P. 1077–1082.
31. *Larsen F. T., Jensen N., Autzen J. K.* et al. Primary Brain Calcification Causal PiT2 Transport-Knockout Variants can Exert Dominant Negative Effects on Wild-Type PiT2 Transport Function in Mammalian Cells // *J. Mol. Neurosci.* – 2017. – Vol. 61, N 2. – P. 215–220.
32. *Legati A., Giovannini D., Nicolas G.* et al. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47, N 6. – P. 579–581.
33. *Lek M., Karczewski K. J., Minikel E. V.* et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans // *Nature.* – 2016. – Vol. 536. – P. 285–291.
34. *Lemos R. R., Ramos E. M., Legati A.* et al. Update and Mutational Analysis of SLC20A2: A Major Cause of Primary Familial Brain Calcification // *Hum. Mutat.* – 2015. – Vol. 36, N 5. – P. 489–495.
35. *Livingston J. H., Stivaros S., van der Knaap M. S., Crow Y. J.* Recognizable phenotypes associated with intracranial calcification // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2013. – Vol. 55, N 1. – P. 46–57.
36. *Manyam B. V., Walters A. S., Keller I. A., Ghobrial M.* Parkinsonism associated with autosomal dominant bilateral striopallidodentate calcinosis // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2001. – N 7. – P. 289.
37. *Manyam B. V., Walters A. S., Narla K. R.* Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry // *Mov. Disord.* – 2001. – Vol. 16. – P. 258–264.
38. *Modrego P. J., Mojonero J., Serrano M., Fayed N.* Fahr’s syndrome presenting with pure and progressive presenile dementia // *Neurol. Sci.* – 2005. – Vol. 26. – P. 367–369.
39. *Mufaddel A. A., Al-Hassani G. A.* Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr’s disease) // *Neurosciences (Riyadh).* – 2014. – Vol. 19, N 3. – P. 171–177.
40. *Nicolas G., Charbonnier C., de Lemos R. R.* et al. Brain calcification process and phenotypes according to age and sex: Lessons from SLC20A2, PDGFB, and PDGFRB mutation carriers // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2015. – Vol. 168, N 7. – P. 586–594.
41. *Nicolas G., Jacquin A., Thauvin-Robinet C.* et al. A de novo nonsense PDGFRB mutation causing idiopathic basal ganglia calcification with laryngeal dystonia // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 22, N 10. – P. 1236–1238.
42. *Nicolas G., Pottier C., Maltête D.* et al. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, N 2. – P. 181–187.
43. *Nicolas G., Rovelet-Lecrux A., Pottier C.* et al. PDGFRB partial deletion: a new, rare mechanism causing brain calcification with leukoencephalopathy // *J. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 53, N 2. – P. 171–175.
44. *Pasanen P., Mäkinen J., Myllykangas L.* et al. Primary familial brain calcification linked to deletion of 5’ noncoding region of SLC20A2 // *Acta Neurol. Scand.* – 2017. – Vol. 136, N 1. – P. 59–63.
45. *Ramos E. M., Carecchio M., Lemos R.* et al. Primary brain calcification: an international study reporting novel variants and associated phenotype // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 26, N 10. – P. 1462–1477.
46. *Sahin C., Levent M., Akbaba G.* et al. Idiopathic Basal Ganglia Calcification Presented with Impulse Control Disorder // *Case Reports in Endocrinology.* – 2015. – Article ID 287586. – P. 1–4.
47. *Saleem S., Aslam H. M., Anwar M.* et al. Fahr’s syndrome: literature review of current evidence // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2013. – N 8. – P. 156.
48. *Ukai K., Kosaka K.* Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease) in Japan // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 70, N 3. – P. 131–140.
49. *Wang C, Li Y., Shi L.* et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 44, N 3. – P. 254–256.
50. *Weisman D. C., Yaari R., Hansen L. A., Thal L. J.* Density of the brain, decline of the mind: an atypical case of Fahr disease // *Arch. Neurol.* – 2007. – Vol. 64. – P. 756–757.

51. Yao X. P., Cheng X., Wang C. et al. Biallelic Mutations in MYORG Cause Autosomal Recessive Primary Familial Brain Calcification // *Neuron*. – 2018. – Vol. 98, N 6. – P. 1116–1123.
52. Zhang X., Bogunovic D., Payelle-Brogard B. et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon- $\alpha/\beta$  over-amplification and auto-inflammation // *Nature*. – 2015. – Vol. 517. – P. 89–93.
53. Zimmermann L., Stephens A., Nam S-Z. et al. A completely reimplemented MPI bioinformatics toolkit with a new HHpred server at its core // *J. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 430. – P. 2237–2243.

## БОЛЕЗНЬ ФАРА

*Н. Н. Невмержицкая, В. В. Оржешковский (Киев)*

В обзоре на основании анализа данных литературы рассмотрены ключевые моменты этиологии, патоморфологии и клинической картины кальцификации базальных ганглиев. Речь также идёт о так называемой физиологической кальцификации центральной нервной системы. Описаны ювенильная и сенильная формы болезни и частота встречаемости данной нозологической формы. Приведены краткая историческая справка и типы наследования. В статье рассмотрены многочисленные синонимы данного заболевания и причины вторичной кальцификации головного мозга (синдром Фара). Описаны четыре гена, связанные с первичной кальцификацией базальных ганглиев: *SLC20A2* и *XPR1*, кодирующие трансмембранные транспортёры неорганического фосфата; *PDGFB* и *PDGFRB*, вовлечённые в целостность гематоэнцефалического барьера и выживания перicytes. Приведены патогенетические механизмы клинических проявлений заболевания. В статье отображены особенности макро- и микроскопических изменений в головном мозге при данной нозологии. Детально изложены характерные признаки начальной и развёрнутой форм заболевания с учётом возраста дебюта кальцификации базальных ганглиев. Также рассмотрены основные и вспомогательные инструментальные методы диагностики данного заболевания, описаны результаты позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии, которые подтверждают патофизиологический механизм неврологических проявлений болезни, связанный с дезорганизацией фронто-стриарных проводящих путей в области обызвествленных базальных ганглиев. Перечислен ряд дополнительных общеклинических лабораторных и функциональных исследований для подтверждения или исключения диагноза первичного семейного идиопатического феррокальциноза (болезнь Фара). Приведены основные направления в лечении описываемой патологии.

**Ключевые слова:** болезнь Фара; синдром Фара; кальцификация базальных ганглиев; кальциноз.

## FAHR'S DISEASE

*N. M. Nevmerzhytska<sup>1</sup>, V. V. Orzheshkovskyi<sup>2</sup> (Kyiv, Ukraine)*

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University; <sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The scientific review based on an analysis of the literature examines key points in the etiology, pathomorphology and clinical picture of basal ganglia calcification. It also involves the so-called physiological calcification of the central nervous system. Juvenile and senile forms of a disease and frequency of occurrence of this nosological form are described. The historical information and modes of inheritance are briefly provided. The article considers the numerous synonyms of this disease and the causes of secondary calcification of the brain (Fahr's syndrome). Four genes are described associated with primary calcification of the basal ganglia: *SLC20A2* and *XPR1* coding transmembrane conveyors of inorganic phosphate; *PDGFB* and *PDGFRB* which are involved in integrity of a blood-brain barrier and survival of pericytes. Pathogenetic mechanisms of clinical displays of a disease are presented. The article displays the features of macro- and microscopic changes in the brain with this nosology. The characteristic signs of the initial and advanced forms of the disease are described in detail, taking into account the age of the debut of calcification of the basal ganglia. The main and auxiliary instrumental methods for diagnosing this disease are also considered, the results of positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy are described, which confirm the pathophysiological mechanism of neurological manifestations of the disease associated with the disorganization of the front-striatal pathways in the area of calcified basal ganglia. A number of additional general clinical laboratory and functional studies are listed to confirm / exclude the diagnosis of primary family idiopathic ferrocalcinosis (Fahr's diseases). The main directions in the treatment of the described pathology are given.

**Key words:** basal ganglia calcification; Fahr's disease; Fahr's syndrome; calcinosis.



В. В. ШУХТИН<sup>1</sup>, В. С. ГОЙДИК<sup>2</sup>, Н. С. ГОЙДИК<sup>1</sup>, О. А. ГЕРАСИМЕНКО<sup>2</sup>, В. О. ЦИБУЛЯ<sup>1</sup>

## ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ З ДЕРМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

<sup>1</sup>ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України;

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет <shukhtin1967@gmail.com>

*У статті проаналізовано сучасний стан інформації про шкірні захворювання у ВІЛ-інфікованих, психологічні розлади, які виникають у них, та фактори, що спричиняють стрес. ВІЛ-інфекція, незважаючи на успіхи у лікуванні, залишається у нашій країні однією з найактуальніших проблем, а також має місце негативне ставлення до ВІЛ-інфікованих. У хворих на ВІЛ-інфекцію спостерігається підвищений рівень стресового навантаження від початку встановлення діагнозу. Додатково обтяжують стан зміни у зовнішності, викликані шкірними захворюваннями. Наслідком цього є висока частота розвитку психоемоційних порушень, що потребують корекції. Таким чином, лікарі, які надають допомогу ВІЛ-інфікованим, повинні мати знання про діагностику психологічного стану, в тому числі про депресивні розлади, для своєчасного надання спеціалізованої допомоги і зниження рівня негативних реакцій.*

---

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція; шкірні захворювання; психоемоційні порушення.

---

Проблемі ВІЛ-інфекції понад 30 років. Протягом цього періоду досягнуто значних успіхів у з'ясуванні етіології та патогенезу захворювання, розроблено достатньо ефективне лікування, що дозволяє підвищити якість і тривалість життя ВІЛ-інфікованих до середніх показників у суспільстві. Проте за цей період змінювалися не лише знання про ВІЛ, а й сам вірус. З'явилися його видозмінені варіанти, стійкі до одного, а подекуди й до кількох препаратів антиретровірусної терапії (АРТ) [45].

Поряд із значною кількістю питань, що вивчені, залишається багато нез'ясованих або недостатньо вивчених. Так, багато не досліджено проблем з психологічного стану, що мають місце у ВІЛ-інфікованих, та їх зв'язок з проявами хвороби [57].

Епідемія, яка спочатку охопила обмежене коло осіб з груп високого ризику, виїшла за межі цих груп і дала поштовх для нових досліджень, більш активної роботи як із самими ВІЛ-інфікованими, так і з суспільством в цілому. Вплив ВІЛ-інфекції на суспільство збільшується кожного року, темпи епідемії випереджають швидкість впровадження заходів з протидії подальшому поширенню захворювання [9–11].

Загалом з початку реєстрації випадків ВІЛ кількість інфікованих, за різними даними, досягає майже 90 млн і близько половини з них померло. У нашій країні перші випадки захворювання зареєстровано у 1987 р., проте, незважаючи на успіхи світової науки, ситуація не покращилась. Темпи захворюваності збільшуються, особливо з 1995 р., коли ВІЛ-інфекція поширилася серед осіб, які користуються ін'єкційними наркотиками [2].

Епідемічна ситуація в Україні є однією з найгірших у Європі, а в деяких регіонах близька до показників, характерних для генералізованої епідемії, зокрема в Одеській області. Станом на 1 липня 2017 р. показник поширення ВІЛ-інфекції в Україні становив 323,7 на 100 000 населення, в Одеській області – 861,8 на 100 000 населення (у 2,66 раза вище середньоукраїнського). Інші показники за перше півріччя також неоптимістичні: поширення СНІДу в Україні – 98,1 на 100 000 населення, в Одеській області – 291,9 на 100 000 населення (у 2,98 раза вище середньоукраїнського), за кількістю ВІЛ-інфікованих Одеська область знаходиться на другому місці в Україні (після Дніпропетровської), а за показниками на 100 000 населення – на першому. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію в країні порівняно з першим півріччям минулого року збільшилась в Одеській області від



39,9 на 100 000 населення в 2016 р. до 48,2 на 100 000 населення в 2017 р. (на 20,8 %, у 2,3 раза вище середньоукраїнської). Таким чином, Одеська область є дуже показовою для вивчення проблем, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією [7].

Впровадження препаратів трикомпонентної АРТ дало надію на швидке подолання епідемії, бо досвід інших країн свідчив, що завдяки своєчасному призначенню препаратів можна запобігти подальшому поширенню ВІЛ, знизити основні епідеміологічні показники: захворюваність на ВІЛ, захворюваність і смертність від СНІДу, поширення ВІЛ-інфекції [15, 50], адже в Європі з 1994 по 1998 рр. як наслідок широкого впровадження АРТ захворюваність на СНІД знизилась від 30,7 до 2,5 %, тобто більш ніж у 10 разів [11, 22].

Ефективне застосування АРТ у світі дозволило запобігти, за даними UNAIDS, 30 млн нових випадків інфікування і 7,8 млн смертей від СНІДу, у дітей кількість нових випадків знизилась на 58 %, у дорослих – на 35 % [2, 19].

Поряд з бонусами, що надає застосування АРТ, існує ряд проблем, пов'язаних з нею. По-перше, деякі препарати можуть мати побічну дію у вигляді погіршення психоемоційного та неврологічного стану пацієнта (порушення сну, головний біль, безсоння, запаморочення, прогресування депресивних розладів). По-друге, необхідність позитивного прийому препаратів разом з високим рівнем стигматизації нашого суспільства щодо ставлення до ВІЛ-інфікованих призводить до змін у психологічному стані багатьох осіб, які приймають АРТ.

При ВІЛ-інфекції, як і при будь-якому захворюванні хронічного перебігу, має місце і так званий механізм замкненого кола, при якому зміни у соматичній сфері викликають психопатологічні реакції, що в подальшому спричиняють нові соматичні розлади [32].

Крім того, будь-які зміни у психічному і психологічному стані ВІЛ-інфікованого необхідно розглядати комплексно, з урахуванням усіх факторів впливу – труднощі у сприйнятті нового статусу, реакція на поведінку оточуючих, проблеми, пов'язані з об'єктивними змінами у стані здоров'я, тощо.

Одним з важливих чинників серед вищевказаних є зовнішній вигляд пацієнта, зокрема поява уражень шкіри, пов'язаних з розвитком ВІЛ в організмі. Вони є найчастішим і раннім проявом ВІЛ-інфекції, тому посідають особливе місце серед багатьох її специфічних проявів, у тому числі опортуністичних захворювань [51, 56].

Втягнення шкіри в патологічний процес обумовлено як імунодефіцитом в цілому, так і розвитком місцевого імунодефіциту, викликаного зниженням кількості Т-лімфоцитів-хелперів, клітин Лангерганса, що відіграють важливу роль в дермальних імунологічних реакціях, а також загальним стоншенням шкіри і зменшенням кількості шарів епідермісу [41, 52, 54]. При прогресуванні ВІЛ-інфекції ураження шкіри і слизових оболонок може зменшуватися, а згодом з'являтися знову, утворюючи різноманітні, складні для діагностики і лікування поєднання [32, 37].

Враховуючи частоту, ранню появу від моменту інфікування, а в багатьох випадках досить високу специфічність ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих, важливе діагностичне значення має ретельний огляд шкіри та слизових оболонок. В окремих випадках уже на ранніх стадіях розвитку хвороби (через 3–4 тиж після зараження) на шкірі хворого може з'явитися гостра висипка з окремими еритематозними плямами і папулами [35, 47, 51].

З прогресуванням імунодефіциту шкірні прояви набувають більшого поширення й агресивного перебігу, з відмінними від класичних клінічними характеристиками, особливо в термінальній стадії захворювання за відсутності адекватної терапії [49]. Ураження шкіри може бути викликане злоякісними новоутвореннями, інфекційним ураженням та запальними процесами. Найчастішими причинами змін шкіри є грибок та вірусне ураження, зміни судин, піодермія і папульозний висип.

З грибкових захворювань найчастіше спостерігають кандидоз, руброфітію, різнокольоровий лишай і себорейний дерматит [1, 49]. Інші мікози зустрічаються

значно рідше. Для грибкових захворювань при ВІЛ-інфекції характерні: атипова клінічна картина, ураження осіб молодого віку, особливо чоловіків; швидка генералізація з формуванням великих вогнищ; у більшості випадків – тривалий рецидивуючий перебіг і стійкість до лікування. Часто при цьому розвивається ураження слизової оболонки рота і статевих органів [4].

Вірусні ураження шкіри – досить велика і різноманітна група захворювань, що розвиваються навіть при незначних проявах імунодефіциту. Найчастіше вони викликані представниками групи *Herpesviridae* та *Papillomaviridae* [43, 46]. Як і грибкові інфекції, вірусні ураження у ВІЛ-інфікованих тривають значно довше, ніж зазвичай, мають високу резистентність до лікування. При цьому, якщо навіть раніше пацієнта не обстежували з метою виявлення ВІЛ-інфекції, саме тривалий перебіг деяких захворювань – оперізуючого герпесу (із стійким больовим синдромом, рубцевими змінами, або такий, що виходить за межі одного дерматому), контагіозного моллюска, волосистої лейкоплакії язика – за відсутності провокуючих захворювань та імуносупресивної терапії може бути індикатором ВІЛ-інфекції [26]. Водночас встановлення етіології захворювання утруднене через атиповість клінічної картини і тривалий період безсимптомної персистенції [58].

Порушення проникності судин і тромбоцитопенія, які часто виявляють у ВІЛ-інфікованих, призводять до появи геморагічного висипу, телеангієктазій та еритематозних плям по всьому тілу.

Піодермія при ВІЛ-інфекції – явище дуже поширене, викликане зазвичай поєднанням стафілококової і стрептококової флори, а тривалий хронічний перебіг піококового процесу може бути маркером інфікування ВІЛ. При цьому зовнішній вигляд шкіри є додатковим психотравмуючим фактором через ерозивно-виразкові та рубцеві зміни, часто локалізовані на відкритих ділянках [16].

Плямисто-папульозний висип – ураження шкіри у ВІЛ-інфікованих, що часто виникає на ранніх стадіях захворювання і вважається своєрідною реакцією шкіри на інфікування. Висип має поширений характер, виглядає як дрібні елементи рожевого кольору, часто з тенденцією до злиття, зазвичай супроводжується легким свербінням, локалізується в основному на верхній половині тулуба, шиї та обличчя; дистальні відділи кінцівок уражуються зрідка. У більшості випадків висип поєднується з іншими проявами первинної ВІЛ-інфекції [22].

З неопластичних захворювань, які можна виявити у ВІЛ-інфікованих, найбільш характерна саркома Капоші (СК), викликана вірусом простого герпесу 8-го типу. Прояви її дуже типові та специфічні для імунодефіцитного стану, що дозволило вважати СК СНІД-індикаторним захворюванням [42]. Без ВІЛ-інфекції СК розвивається дуже зрідка, уражує переважно шкіру нижніх кінцівок у людей похилого віку і має доброякісний перебіг, однак у хворих на ВІЛ-інфекцію вона розвивається швидко й може уражати шкіру, лімфатичні вузли та внутрішні органи. Найчастіше первинні елементи пухлини розташовуються на голові, шиї, верхній частині тулуба та статевих органах у вигляді плямисто-вузлуватого висипу пурпурового або фіолетового забарвлення, змінюючи і деформуючи зовнішній вигляд хворого [36].

Інфікування ВІЛ у переважній кількості випадків (від 80 до 92 %) супроводжується оральними змінами [31, 34]. Вони мають значну діагностичну цінність, оскільки дозволяють легше і з більш високим ступенем достовірності уточнити ступінь ураження організму вірусом імунодефіциту. При цьому ВІЛ-асоційовані ураження тканин пародонту зустрічаються з частотою понад 80 %. Через вірус і велику кількість лейкоцитів використання ротової рідини є найбільш перспективним напрямом розвитку методів неінвазивної діагностики ВІЛ-інфекції [44].

Таким чином, ВІЛ-інфекції властиві різноманітні прояви шкірних захворювань. Деякі з них через високу специфічність належать до СНІД-індикаторних. Особливо важливо звертати увагу на поєднання шкірних елементів із загальними симптомами – слабкістю, тривалою лихоманкою, лімфаденопатією, діареєю, невмотивованою втратою маси тіла [35].

Поширення шкірних проблем і легкість їх візуального виявлення є важливою проблемою для хворих на ВІЛ, адже посилюється страх розкриття статусу, відмінності у зовнішньому вигляді створюють психологічний дискомфорт, можуть знижувати самооцінку, призводити до усамітнення і десоціалізації пацієнта [24]. Це потребує уважного ставлення лікаря для своєчасного виявлення і корекції порушень психологічного статусу пацієнта.

Психічні розлади, що виникають у ВІЛ-інфікованих, умовно можна розподілити на дві великі групи: пов'язані з реакцією особи на сам факт захворювання та ті, що виникли в результаті органічного ураження головного мозку [25, 38].

Психологічна реакція на виявлення інфікування ВІЛ має дві складові – первинна реакція, яка виникає відразу після отримання результату дослідження на ВІЛ. Вона має певну стадійність і зазвичай людина з початково стабільним психологічним станом переживає декілька етапів: заперечення, гнів, торг, депресію. Від заперечення можливості інфікування психологічний стан пацієнта змінюється до погіршення ставлення до здорових оточуючих, до самого себе, з'являється почуття провини, думки про самогубство. Потім людина думає про різноманітні шляхи усунення розвитку хвороби – зміна способу життя, нетрадиційні методи лікування тощо. Усвідомлення невиліковності хвороби і змін, пов'язаних з подальшим життям, викликають депресію, відмову від боротьби і навіть виконання повсякденних справ. Після переживання цього етапу формується думка, за якої у свідомості людини встановлюється баланс між усвідомленням нового стану та можливостями майбутнього життя [23, 25].

Подальша реакція залежить від того, наскільки повно пройшла трансформація фаз первинної реакції у самого пацієнта, а також від зовнішніх чинників, серед яких ставлення суспільства, медичних працівників, родичів та друзів пацієнта. Недостатність знань про ВІЛ і соціальна несправедливість призводять до депривації ВІЛ-позитивних осіб [13, 17]. Психологічний стрес внаслідок невиліковної хвороби, який триває довго, у поєднанні з рештою проблем значно ускладнює життя пацієнтів, особливо тих, які до появи ВІЛ-інфекції мали психологічні, психічні або невротичні розлади. Взагалі проблема емоційного стресу – одна з найважливіших, яку вивчає сучасна медицина [29]. Більшість населення, особливо у великих містах, в яких за статистикою реєструють найвищу кількість ВІЛ-інфікованих, постійно піддається впливу психогенних факторів – соціальної нестабільності, зміни економічних та політичних процесів, погіршення стану навколишнього середовища тощо [9].

Крім вищезазначених факторів, актуальною для ВІЛ-інфікованих є стигматизація суспільства, особливо виражена у деяких країнах, в тому числі і в Україні. Її поява спричинена багатьма факторами, серед яких основну роль відіграє низька обізнаність громадян у питаннях, пов'язаних з ВІЛ [3]. В результаті переживань з приводу реальних і уявних проблем – розголошення статусу, можливої втрати роботи, місця у соціумі, страхів, пов'язаних з можливістю ранньої смерті, інфікуванням близьких, а також за відсутності достатньої державної підтримки і медичного забезпечення виникає нагальна потреба у корекції психоемоційного стану пацієнта. Для цього лікареві необхідно володіти навичками психологічної діагностики і вивчати індивідуально-психологічні особливості пацієнта [6, 14, 48].

Найчастіше у ВІЛ-інфікованих діагностують іпохондрію, тривожні та депресивні розлади, реактивні психотичні стани, посттравматичні стресові розлади, шизофреноформний психоз. Ці варіанти функціональних психічних порушень можуть супроводжуватися панікою, анорексією, безсонням, почуттям безвиході. Негативні емоції пацієнти нерідко спрямовують на лікарів і близьке оточення, друзів та колег, створюючи штучне дистанціювання хворого. Тривожні розлади можуть посилюватися необхідністю обговорювати інтимні сторони життя та включати ряд застережень і обмежень [28, 48, 55].

Постійне надмірне психологічне напруження призводить до формування у ЦНС вогнища застійного збудження і, як наслідок, гіперактивації нейровегетативних механізмів. Результатом стає розвиток порушень соматичних функцій [20, 27].

Друга група розладів психіки у ВІЛ-інфікованих є результатом безпосереднього впливу вірусу на організм або опосередкованого – через розвиток опортуністичних інфекцій. Незважаючи на успіхи у лікуванні ВІЛ-інфекції та охоплення АРТ значної кількості пацієнтів, різноманітні ураження ЦНС залишаються важливою медичною проблемою і одним з найчастіших проявів захворювання [21, 30, 39].

Під дією вірусу імунодефіциту в ЦНС можуть виникати різноманітні розлади – від безсимптомних, які можна виявити лише за допомогою спеціальних тестів, до дементного синдрому [12, 40]. Ступінь розвитку когнітивних порушень до значної міри залежить від тривалості захворювання та ступеня імунодефіциту і з часом може призводити до інвалідизації хворого, проте найбільше вони впливають на пацієнта в період, коли збережена критичність до сприйняття свого стану.

Опортуністичні інфекції, що уражують ЦНС, значно обтяжують перебіг основного захворювання і у багатьох випадках є загрозою життю пацієнта. Найчастіше це відбувається у випадках, коли розвинувся значний імунодефіцит. Опортуністичні захворювання ЦНС потребують тривалого лікування та реабілітації, але навіть при сприятливому наслідку хвороби мають місце залишкові зміни різного ступеня тяжкості [5, 18].

Таким чином, ми вважаємо, що проведення психологічних досліджень у ВІЛ-інфікованих, особливо з видимими ураженнями шкіри, може запобігти деструктивному впливу захворювання і пов'язаних з ним факторів на життя як окремих людей, так і суспільства в цілому, адже своєчасне виявлення проблеми і її адекватна корекція сприятимуть покращанню якості життя і пацієнта, і його оточуючих.

У багатьох випадках пацієнти приховують зміни свого психологічного стану, в тому числі депресивну симптоматику, тоді як при звичайному обстеженні також не виявляють маловиражених психічних порушень [53]. Однак це може впливати на якість результатів дослідження, найкращим варіантом для фіксації розвитку змін в емоційній та інтелектуальній сферах є застосування нейропсихологічних методик у динаміці [33].

Для підвищення ефективності лікувальних заходів необхідна система оцінювання виявлених психічних і психологічних змін, тому вчені намагаються ранжувати психічні порушення, що виникають на ранніх етапах розвитку хвороби після інфікування ВІЛ [7]. Нині завдяки впровадженню АРТ ВІЛ-інфекцію не вважають смертельно небезпечним захворюванням, проте стрес, до якого призводить її виявлення, спонукає людину до значного переосмислення подальшого життя, в результаті чого формується нове сприйняття сенсу життя та свого місця у суспільстві [3].

Проведені дослідження показали, що існує різниця у сприйнятті змін у стані здоров'я у інтро- та екстравертів. Інтроверти, хворі на ВІЛ-інфекцію, гірше справляються із стресовими ситуаціями, зазвичай мають вищий ступінь психічних розладів і ригідні до терапевтичних заходів. Від адаптивних можливостей організму залежить як тип реакції, так і результат лікування та прогноз на подальше життя. Таким чином, основою психопатологічних реакцій при ВІЛ-інфекції є варіанти стресової реакції особистості на факт захворювання [33]. Однак природно, що чим більший вплив зовнішніх факторів, тим вищою є вірогідність розвитку відхилень, адже стрес є результатом невідповідності можливостей організму та вимог, які до нього висувають. Тому група хворих з ураженням шкіри є групою підвищеного стресового ризику і потребує особливої уваги з боку лікарів для своєчасного моніторингу психологічного статусу.

**Висновки.** 1. Дерматологічні прояви ВІЛ-інфекції включають різноманітні захворювання, які на фоні імунодефіциту мають тяжкий клінічний перебіг. Знання особливостей ураження шкіри як одного з перших проявів інфікування ВІЛ необ-



хідне не лише інфекціоністам і дерматологам, а й лікарям загальної практики та сімейним лікарям, бо дозволяє своєчасно виявляти ВІЛ-інфікованих і розпочинати лікування. 2. Психологічні особливості організму, стан ВНС та поєднання зовнішніх факторів формують адаптаційні реакції людини у стані стресу, який, в свою чергу, є цілісним інтегральним станом. У ВІЛ-інфікованих більш виражені негативні психологічні параметри, значний вплив зовнішніх стресових факторів, що призводить до зниження у них адаптаційних можливостей організму. 3. Таким чином, необхідно проводити ретельний збір анамнезу хворих та використовувати психодіагностичні і психофізіологічні методи для виявлення когнітивних порушень та психоемоційних розладів, що дозволить повніше і якісніше оптимізувати медикаментозну корекцію цих порушень.

#### Список літератури

1. *Актуальні питання дерматології, венерології і ВІЛ/СНІД інфекції*: Зб. наук. праць. – Х.: Изд-во «С.А.М.», 2013. – 402 с.
2. *Барішева О. І.* Психологічний супровід ВІЛ-інфікованих: цілі, завдання та зміст діяльності психолога // *Наук. часопис НПУ ім. М. П. Драгоманова. Сер. 12: Психологічні науки.* – 2012. – Вип. 38. – С. 162–170. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nchnpu\\_012\\_2012\\_38\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nchnpu_012_2012_38_25).
3. *Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции – 2012. – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
4. *Беляков Н. А.* Вирус иммунодефицита человека – медицина / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахманова. – СПб: Балт. мед. образоват. центр, 2010. – 752 с.
5. *Беляков Н. А., Медведев С. В., Трофимова Т. Н.* и др. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестн. Рос. АМН.* – 2012. – № 9. – С. 4–12.
6. *Бородкина О. Д.* Пограничные нервно-психические расстройства у больных с ВИЧ-инфекцией на латентной стадии заболевания (типология, динамика, реабилитация) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск: Психиатрия, 2005. – 181 с.
7. *ВИЧ-инфекция и СПИД*: Нац. руководство / Под ред. В. В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
8. *ВІЛ-інфекція в Україні*: інформац. бюл. № 48. – К., 2017. – 39 с. – <http://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/be9c07b2fdcd077045761e95d0d82a6.pdf>
9. *Георгиева Л., Марциновская В., Кузин И.* и др. Глобальное влияние эпидемии ВИЧ-инфекции: социально-демографические и медицинские аспекты // *Профілакт. медицина.* – 2016. – Вып. 26, № 1–2. – С. 25–32.
10. *Гойдик В. С., Ковтунович Л. І., Гойдик Н. С.* та ін. Актуальні проблеми у боротьбі з епідемією ВІЛ-інфекції в Одеській області та шляхи їх подолання // *Журн. НАМН України.* – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 87–92. – [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2016\\_22\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_1_11)
1. *Aktual'ni pitannya dermatologii, venerologii, i VIL/SNID infekcii*: Zb. nauk. prac'. – H.: Izd-vo «S.A.M.», 2013. – 402 p.
2. *Barisheva O. I.* Psihologichnij suprovod VIL-infikovanih: cili, zavdannya ta zmist diyal'nosti psihologa // *Nauk. chasopis NPU im. M. P. Dragomanova. Ser. 12: Psihologichni nauki.* – 2012. – Vip. 38. – S. 162–170. – [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nchnpu\\_012\\_2012\\_38\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nchnpu_012_2012_38_25)
3. *Bartlett Dzh., Gallant Dzh., Fam P.* Klinicheskie aspekty VICH-infekcii – 2012. – M.: R. Valent, 2012. – 528 p.
4. *Belyakov N. A.* Virus immunodeficitu cheloveka – medicina / Pod red. N. A. Belyakova, A. G. Rahmanova. – SPb: Balt. med. obrazov. centr, 2010. – 752 p.
5. *Belyakov N. A., Medvedev S. V., Trofimova T. N.* i dr. Mekhanizmy porazheniya golovnogogo mozga pri VICH-infekcii // *Vestn. Ros. AMN.* – 2012. – № 9. – P. 4–12.
6. *Borodkina O. D.* Pogranichnye nervno-psiicheskies rasstrojstva u bol'nyh s VICH-infekciej na latentnoj stadii zabolevaniya (tipologiya, dinamika, reabilitacija) : Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tomsk: Psihiatriya, 2005. – 181 p.
7. *VICH-infekciya i SPID*: Nac. rukovodstvo / Pod red. V. V. Pokrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2013. – 608 p.
8. *VIL-infekciya v Ukraini*: informac. byul. № 48. – K., 2017. – 39 p. – Rezhim dostupu: <http://phc.org.ua/uploads/documents/c21991/be9c07b2fdcd077045761e95d0d82a6.pdf>
9. *Georgieva L., Marcinovskaya V., Kuzin I.* i dr. Global'noe vliyanie epidemii VICH-infekcii: social'no-demograficheskie i medicinskie aspekty // *Profilakt. medicina.* – 2016. – Vyp. 26, № 1–2. – P. 25–32.
10. *Gojdik V. S., Kovtunovich L. I., Gojdik N. S.* ta in. Aktual'ni problemi u borot'bi z epidemicyu VIL-infekcii v Odes'kij oblasti ta shlyahi ih podolannya // *Zurn. NAMN Ukraini.* – 2016. – T. 22, № 1. – S. 87–92. – [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2016\\_22\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2016_22_1_11)



11. Гойдик Н. С., Гойдик В. С., Шухтін В. В., Гоженко А. І. Епідеміологія ВІЛ-інфекцій в Одеській області: монографія. – Одеса: Фенікс, 2016. – 84 с.
12. Гойдык В. С., Гойдык Н. С., Григорьева И., Шухтин В. В. Позитивная книга. 50 вопросов и ответов, которые нужно знать каждому // МБФ «Альянс общественного здоровья», 2017. – 128 с.
13. Дикий Б. М., Грижак І. Г., Пришляк О. Я. та ін. Структура уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 2. – С. 19–23.
14. Євтушенко С. К., Єфіменко О. М. Прояви ураження нервової системи у ВІЛ-інфікованих і стратегія подальшого спостереження // Міжнар. неврол. журн. – 2015. – Вип. 74, № 4. – С. 20–26.
15. Кальченко А. М. Оцінка рівнів стигматизації та дискримінації ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД серед працівників лікувально-профілактичних установ України // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, № 4. – С. 129–135.
16. Козько В. М., Юрко К. В., Бондаренко А. В. та ін. Поширеність ВІЛ-інфекції серед хворих із ВІЛ-індикаторними захворюваннями // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісн. укр. мед. стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, Вип. 39, № 3. – С. 57–59.
17. Ланга А. П. Индивидуально-психологические особенности ВИЧ-инфицированных: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Р/на Дону: Общая психология, психология личности, история психологии, 2006. – 36 с.
18. Леви Д. Э. ВИЧ и патогенез СПИДа: Монография / Пер. с англ. 3-го издания Е. А. Монастырской. – М.: Науч. мир, 2010. – 736 с.
19. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция / Под ред. А. И. Мазус, Т. П. Бессараб: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 556 с.
20. Лузанова И. М., Сергеев А. И., Калинин Е. Ю. Правовые проблемы ВИЧ-инфицированных пациентов // Буков. мед. вісн. – 2013. – Т. 17, Вип. 68, № 4. – С. 223–225.
21. Мальный В. П. ВИЧ. СПИД. Новейший медицинский справочник. – М.: Эксмо, 2009. – 672 с.
22. Марієвський В. Ф., Доан С. І. Визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції у сучасній епідемічній ситуації // Інфек. хвороби. – 2013. – № 4. – С. 17–22.
23. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология: Практ. руководство. – М.: МЕДпресс, 2001. – 592 с.
11. Gojdik N. S., Gojdik V. S., Shuhtin V. V., Gozhenko A. I. Epidemiologiya VIL-infekcij v Odes'kij oblasti: monografiya. – Odesa: Feniks, 2016. – 84 p.
12. Gojdyk V. S., Gojdyk N. S., Grigor'eva I., Shuhtin V. V. Pozitivnaya kniga. 50 voprosov i otvetov, kotorye nuzhno znat' kazhdomu // MBF «Al'yans obshchestvennogo zdorov'ya», 2017. – 128 p.
13. Dikij B. M., Grizhak I. G., Prishlyak O. Ya. ta in. Struktura urazhen' nervovoi sistemi u VIL-infikovanih osib // Infekcijni hvorobi. – 2014. – № 2. – P. 19–23.
14. Evtushenko S. K., Efimenko O. M. Proyavi urazhennya nervovoi sistemi u VIL-infikovanih i strategiya podal'shogo sposterzheniya // Mizhnar. nevrol. zhurn. – 2015. – Vip. 74, № 4. – P. 20–26.
15. Kal'chenko A. M. Ocinka rivniv stigmatizacii ta diskriminacii VIL-infikovanih ta hvorih na SNID sered pracivnikov likuval'no-profilaktichnih ustanov Ukraïni // Zb. nauk. prac' spivrobotnikov NMAPO im. P. L. Shupika. – 2013. – Vip. 22, № 4. – P. 129–135.
16. Koz'ko V. M., Yurko K. V., Bondarenko A. V. ta in. Poshirenist' VIL-infekcii sered hvorih iz VIL-indikatornimi zahvoryuvannyami // Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: visn. ukr. med. stomatologichnoi akademii. – 2012. – T. 12, Vip. 39, № 3. – P. 57–59.
17. Langa A. P. Individual'no-psihologicheskie osobennosti VICH-inficirovannyh: Avtoref. dis. ... kand. psihol. nauk. – R/na Donu: Obshchaya psihologiya, psihologiya lichnosti, istoriya psihologii, 2006. – 36 p.
18. Levi D. E. VICH i patogenez SPIDA: Monografiya / Per. s angl. 3-go izdaniya E. A. Monastyrskoj. – M.: Nauch. mir, 2010. – 736 p.
19. Libman G., Makadon Ch. Dzh. VICH-infekciya / Pod red. A. I. Mazus, T. P. Bessarab: Per. s angl. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 556 p.
20. Luzanova I. M., Sergeev A. I., Kalinina E. Yu. Pravovye problemy VICH-inficirovannyh pacientov // Bukov. med. visn. – 2013. – T. 17, Vip. 68, № 4. – P. 223–225.
21. Malyj V. P. VICH. SPID. Novejshij medicinskij spravochnik. – M.: Eksmo, 2009. – 672 p.
22. Mariyevskij V. F., Doan S. I. Vznachennya perspektivnih napryamkiv protidiï VIL-infekcii u suchasnij epidemichnij situacii // Infek. hvorobi. – 2013. – № 4. – P. 17–22.
23. Mendeleovich V. D. Klinicheskaya i medicinskaya psihologiya: Prakt. rukovodstvo. – M.: MEDpress, 2001. – 592 p.

24. Москалюк В. Д., Меленко С. Р. ВІЛ-інфекція/СНІД. – Чернівці: Вид-во Буков. держ. мед. ун-ту, 2012. – 190 с.
25. Показатель уровня стигмы ЛЖВ – Индекс Стигмы: Аналитический отчет по результатам исследования. – К.: Инжиниринг, 2011. – 89 с.
26. Полянський Д. А., Калинин В. В. Проблема психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных // Соц. и клин. психиатрия. – 2010. – № 4. – С. 135–141.
27. Пурденко Т. Й., Іленко Н. В., Островська Л. Й. та ін. Стан вегетативного та психоемоційного статусу ВІЛ-інфікованих осіб // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. укр. мед. стоматологічної академії. – 2014. – Вип. 46, № 2. – С. 46–49.
28. Пшук Н. Г. Оптимізація терапії вегетативних розладів // НейроNews. – 2009. – Вип. 16, № 5. – С. 15–18.
29. Сергеева Т., Круглов Ю., Максименко О. та ін. Епідеміологічні аспекти соціально значущих інфекцій // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2016. – Вип. 93, № 4. – С. 18–28.
30. Страшко С. В., Животовська Л. А., Гречишкіна О. Д. та ін. Соціально-просвітницькі тренінги з формування мотивації до здорового способу життя та профілактики ВІЛ/СНІДу: Навч.-метод. посібник / За ред. С. В. Страшка. – 2-ге вид. – К.: Освіта України, 2006. – 260 с.
31. Суржанський С. К., Трофімець Е. К., Агафонова Г. Ю. и др. Особенности стоматологического статуса у ВИЧ-положительных пациентов // Вісн. стоматології. – 2003. – № 3. – С. 15–17.
32. Фролова О. В. Психологические особенности больных хроническими соматическими заболеваниями // Казан. педагог. журн. – 2009. – № 9–10. – С. 104–112.
33. Чуприков А. П., Лобанов С. О. Психологічні порушення, що спостерігаються при ВІЛ-інфікуванні та СНІДі // Мед. всесвіт: спецвипуск з проблем ВІЛ/СНІД. – 2003. – Т. 3, № 1. – С. 106–111.
34. Шатохин А. И., Ермак Т. Н. Поражённость оппортунистическими инфекциями челюстно-лицевой области больных ВИЧ/СПИД в эру высокоактивной антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 75–78.
35. Шухтин В. В. Дерматологическое проявление острой ВИЧ-инфекции // Общая патология и патофизиология. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 162–164.
36. Шухтин В. В., Гойдык В. С., Толстоног С. В. и др. Саркома Капоши – как дерматологическое проявление терминаль-
24. Moskalyuk V. D., Melenko S. R. VIL-infekciya/SNID. – Chernivci: Vid-vo Bukov. derzh. med. un-tu, 2012. – 190 p.
25. Pokazatel' urovnya stigmy LZHV – Indeks Stigmy: Analiticheskij otchyt po rezul'tatam issledovaniya. – K.: Inzhiniring, 2011. – 89 p.
26. Polyanskiy D. A., Kalinin V. V. Problema psichicheskikh rasstrojstv u VICH-inficirovannyh bol'nyh // Soc. i klin. psichiatriya. – 2010. – № 4. – P. 135–141.
27. Purdenko T. J., Ilenko N. V., Ostrovs'ka L. J. ta in. Stan vegetativnogo ta psihoemocijnogo statusu VIL-infikovanih osib // Aktual'ni problemi suchasnoї medicini: Visn. ukr. med. stomatologichnoї akademii. – 2014. – Vip. 46, № 2. – P. 46–49.
28. Pshuk N. G. Optimizaciya terapiї vegetativnih rozladiv // NejrNews. – 2009. – Vip. 16, № 5. – P. 15–18.
29. Sergeeva T., Kruglov Yu., Maksimenok O. ta in. Epidemiologichni aspekti social'no znachushchih infekcij // Klin. imunologiya. Alergologiya. Infektologiya. – 2016. – Vip. 93, № 4. – P. 18–28.
30. Strashko S. V., ZHivotovs'ka L. A., Grechishkina O. D. ta in. Social'no-prosvitnic'ki treningi z formuvannya motivacii do zdorovogo sposobu zhittya ta profilaktiki VIL/SNIDu: Navch.-metod. posibnik / Za red. S. V. Strashka. – 2-e vid. – K.: Osvita Ukraїni, 2006. – 260 p.
31. Surzhans'kij S. K., Trofimec' E. K., Agafonova G. Yu. i dr. Osobennosti stomatologicheskogo statusa u VICH-pozitivnyh pacientov // Visn. stomatologii. – 2003. – № 3. – P. 15–17.
32. Frolova O. V. Psihologicheskie osobennosti bol'nyh hronicheskimi somaticheskimi zabolevaniyami // Kazan. pedagog. zhurn. – 2009. – № 9–10. – P. 104–112.
33. Chuprikov A. P., Lobanov S. O. Psihologichni porushennya, shcho sposterigayut'sya pri VIL-infikuvanni ta SNIDi // Med. vsesvit: specvipusk z problem VIL/SNID. – 2003. – T. 3, № 1. – P. 106–111.
34. Shatohin A. I., Ermak T. N. Porazhennost' oportunisticheskimi infekciyami chelyustno-licevoj oblasti bol'nyh VICH/SPID v eru vysokoaktivnoj antiretrovirusnoj terapii // Infekcionnye bolezni. – 2012. – № 2. – P. 75–78.
35. Shuhtin V. V. Dermatologicheskoe proyavlenie ostroj VICH-infekcii // Obshchaya patologiya i patofiziologiya. – 2011. – T. 6, № 1. – P. 162–164.
36. Shuhtin V. V., Gojdyk V. S., Tolstonog S. V. i dr. Sarkoma Kaposhi – kak dermatologicheskoe proyavlenie terminal'noj stadii VI-

- ной стадії ВІС-інфекції // Дерматологія та венерологія. – 2013. – Вип. 59, № 1. – С. 92–96.
37. Шухтін В. В., Гойдик В. С., Насібуллін Б. А. та ін. Характер морфологічних змін шкіри та слизової оболонки у хворих з ВІЛ/СНІДом // Укр. журн. дерматології, венерології та косметології. – 2013. – Вип. 49, № 2. – С. 60–64.
38. Яковлев Н. А., Жулєв Н. М., Слюсарь Т. А. НейроСПІД. Неврологические расстройства при ВІС-инфекции/СПІДе: Учеб. пособие. – М.: Мед. информ. агентство, 2005. – 278 с.
39. Buchacz K., Baker R. K., Palella F. J. Jr. et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: A cohort study // AIDS. – 2010. – Vol. 24. – P. 1549–1559.
40. Ellis R., Langford D., Masliah E. HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuron injury and repair // Nat. Rev. Neurosci. – 2007. – N 8. – P. 33–44.
41. Favarato G. K., Silva A. C., Oliveira L. F. et al. Skin in patients with acquired immunodeficiency syndrome // Ann. of Diagnostic Pathology. – 2016. – Vol. 24. – P. 35–39.
42. Gbabe O. F., Okwundu C. I., Dedicoat M. et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults // Cochrane Data base Syst. Rev. – 2014. – N 8. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313415>
43. Gouveia A. I., Borges-Costa J., Soares-Almeida L. et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus co-infection presenting as exuberant genital ulcer in a woman infected with human immunodeficiency virus // Clin. Exp. Dermatol. – 2014. – Vol. 39, N 8. – P. 915–917. – doi: 10.1111/ced.12453
44. Goydyk V. S., Goydyk N. S., Shukhtin V. V., Gozhenko A. I. Changes in cellular composition of saliva of patients with HIV infection // J. of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3, N 4. – P. 205–216.
45. Hall J. C., Hall B. J., Cockerell C. J. HIV/AIDS in the post-HAART era: Manifestations, treatment, and epidemiology / Editors C. J. Cockerell – Shelton, CT, USA: People's Medical Publishing House. – USA, 2011. – 1019 p.
46. Hu Y., Qian H. Z., Sun J. et al. Anal human papillomavirus infection among HIV-infected and uninfected men who have sex with men in Beijing // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2013. – Vol. 64, N 1. – P. 103–114.
47. Kelley J. C., Barbour J., Hect F. There lation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV-infection // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. – 2007. – Vol. 45, N 1. – P. 445–448.
48. Maia A., Gomes H., Goncalves M. Relationship Between HIV and Depressive Symptomatology in Patients From Northern Portugal: Analysis of Individual, Health, and Social Predictors // J. of the Association of Nurses in AIDS Care. – 2017. – [http://www.nursesinaidscarejournal.org/article/S1055-3290\(17\)30234-0/fulltext](http://www.nursesinaidscarejournal.org/article/S1055-3290(17)30234-0/fulltext). – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2017.09.006>
49. Motswaledi M. H., Visser W. The spectrum of HIV-associated infective and inflammatory dermatoses in pigmented skin // Dermatol. Clin. – 2014. – Vol. 32, N 2. – P. 211–225. – DOI: 10.1016/j.det.2013.12.006
50. Nakagawa F., Lodwick R. K., Smith C. J. et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis // AIDS. – 2012. – Vol. 26, N 3. – P. 335–343.
51. Rane R. S., Agrawal P. B., Kadgi N. V. et al. Histopathological study of cutaneous manifestation in HIV and AIDS patient // Int. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 53, N 6. – P. 746–751. – DOI: 10.1111/ijd.12298
52. Rocha L., Silva R., Olegário J. et al. Esophageal epithelium of women with AIDS: thickness and local immunity // Pathol. Res. Pract. – 2010. – Vol. 206. – P. 248–252.
53. Rodkjaer L., Chesney M. A., Lomborg K. et al. HIV-infected individuals with high coping self-efficacy are less likely to report depressive symptoms: a cross-sectional study from Denmark // International J. of Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 22. – P. 67–72. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.008>
54. Silva R. B., Rocha L. P., Faria H. A. et al. Morphological and immunological changes in the skin of autopsied women with AIDS // Virchows Arch. – 2012. – Vol. 461. – P. 449–455.
- СН-інфекції // Dermatologiya ta venerologiya. – 2013. – Vip. 59, № 1. – P. 92–96.
37. Shuhtin V. V., Gojdik V. S., Nasibullin B. A. ta in. Harakter morfologichnih zmin shkiri ta slizovoї obolonki u hvorih z VIL/SNIDom // Ukr. zhurn. dermatologii, venerologii ta kosmetologii. – 2013. – Vip. 49, № 2. – P. 60–64.
38. Yakovlev N. A., Zhulyov N. M., Slyusar' T. A. NeiroSPID. Nevrologicheskie rasstrojstva pri VICH-infekcii/SPIDe: Ucheb. posobie. – M.: Med. inform. agentstvo, 2005. – 278 p.

55. *Stutterheim S. E., Brands R., Baas I. et al. HIV Status Disclosure in the Workplace: Positive and Stigmatizing Experiences of Health Care Workers Living with HIV // J. of the Association of Nurses in AIDS Care. – 2017. – Vol. 28 (Issue 6). – P. 923–937.*
56. *Tschachler E. The dermatologist and the HIV/AIDS pandemic // Clinics in Dermatology. – 2014. – Vol. 32 (Issue 2). – P. 286–289.*
57. *Volberding P. A., Greene W. C., Gallant J. E. et al. Sande's HIV/AIDS medicine: Medical management of AIDS / J. E. Gallant (Editors). – Elsevier, 2011. – 580 p.*
58. *Winsett Robert E., Day Holly M., Anstead Gregory M. No light at the end of the tunnel an unfortunate case of varicella-associated progressive outer retinal necrosis in a patient with neglected HIV infection // ID Cases. – 2016. – Vol. 6. – P. 97–99.*

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ  
С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*В. В. Шухтин, В. С. Гойдык, Н. С. Гойдык,  
О. А. Герасименко, В. О. Цыбуля (Одесса)*

В статье проанализировано современное состояние информации о кожных заболеваниях у ВИЧ-инфицированных, о психологических расстройствах, которые возникают у них, и факторов, вызывающих стресс. ВИЧ-инфекция, несмотря на успехи в лечении, в нашей стране остаётся одной из актуальных проблем. Сохраняется также высокий уровень негативного отношения к ВИЧ-инфицированным. У больных ВИЧ-инфекцией имеет место повышенный уровень стрессовой нагрузки с момента установления диагноза. Дополнительно оказывают негативное влияние изменения во внешности, вызванные кожными заболеваниями. Следствием этого является высокая частота развития психоэмоциональных нарушений, нуждающихся в коррекции. Таким образом, врачи, которые оказывают помощь ВИЧ-инфицированным, должны иметь знания о диагностике психологического состояния, в том числе депрессивных расстройств, для своевременного оказания специализированной помощи и снижения уровня негативных реакций.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; заболевания кожи; психоэмоциональные нарушения.

PSYCHOEMOTIONAL STATE  
OF HIV-INFECTED PATIENTS  
WITH DERMATOLOGICAL PATHOLOGY

*V. V. Shukhtin<sup>2</sup>, V. S. Goydyk<sup>2</sup>, N. S. Goydyk<sup>1</sup>,  
O. A. Gerasimenko<sup>2</sup>, V. O. Tsybulya<sup>1</sup> (Odessa, Ukraine)*

<sup>1</sup>GP “Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine”; <sup>2</sup>Odessa National Medical University

The article analyzes the current state of information on skin diseases in HIV-infected patients, the psychological disorders that they have, and the factors that cause stress. HIV infection, despite all the successes in treatment, remains among the most urgent problems in our country. Also at a significant level is the level of negative attitude towards HIV-infected people. Patients with HIV infection have an increased level of stress load from the moment of diagnosis. An additional burden is changes in the appearance caused by skin diseases. The consequence of this is a high frequency of development of psychoemotional disorders, which need correction. Thus, doctors who work with HIV-infected people, should have the principles of diagnosing the psychological state, including depressive disorders, for the timely provision of specialized care and reducing the level of negative reactions.

**Key words:** HIV infection; skin diseases; psycho-emotional disorders.

Г. С. МАНАСОВА, А. А. ЗЕЛИНСКИЙ, Н. В. ДИДЕНКУЛ,  
Н. В. КУЗЬМИН, С. В. ДЕРИШОВ

## О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВЛИЯНИЯ КАЛЬЦИТРИОЛА НА РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

Кафедра акушерства и гинекологии 2 (зав. – проф. А. А. Зелинский)  
Одесского национального медицинского университета <gulsymmanasova@gmail.com>

*Преэклампсия (ПЭ) беременных остаётся одной из важных актуальных проблем современного акушерства. Несмотря на различные теории о патогенетических механизмах её развития, продолжают появляться новые направления в изучении данной проблемы. Одним из перспективных направлений исследования являются работы, посвящённые изучению роли витамина D (VD) в генезе ПЭ, которые появились благодаря открытию «неклассических», «внескелетных» эффектов кальцитриола. В настоящее время известно, что регуляторная система, которая характеризуется наличием рецепторов витамина D (VDR), функционирует не менее чем в 38 органах и тканях организма и контролирует более 2200 генов. Система VD – VDR способна специфическим образом реагировать на воздействие кальцитриола и его участие в ангиогенезе, в работе иммунной системы и важнейших метаболических процессах в организме. Наличие рецепторов витамина D непосредственно в органах репродуктивной системы и в плаценте позволяет по-новому определить его влияние на течение гестационного процесса, в частности в развитии ПЭ беременных. Данное направление исследований является важным не только с точки зрения понимания некоторых аспектов патогенетических механизмов развития ПЭ, но и возможности разработки новых методов профилактики и лечения этого осложнения беременности.*

---

**Ключевые слова:** преэклампсия; витамин D; беременность; эндотелиальная дисфункция.

---

Преэклампсию (ПЭ) беременных рассматривают как синдром полиорганной недостаточности, который значительно осложняет течение беременности. Несовременный ангиогенез в эндометрии с последующими нарушениями в процессах nidации и имплантации плодного яйца, формирование перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты и несоответствие адаптационных систем матери функциональным потребностям растущего плода проявляются комплексом патологических изменений различной степени тяжести во всех органах и системах, в том числе психоэмоциональной и вегетососудистой дезадаптацией [4, 33].

Несмотря на определённые успехи в вопросах профилактики, частота преэклампсии в последние годы продолжает повышаться за счёт увеличения количества женщин репродуктивного возраста с тяжёлыми экстрагенитальными заболеваниями и новыми терапевтическими подходами к вопросам пролонгирования беременности при этих заболеваниях. В Украине частота ПЭ составляет 10–12 % [6], в России в последние годы увеличилась с 16 до 20,6 %. На фоне атипичного и стёртого течения заболевания более чем у 50 % беременных наблюдается существенное увеличение тяжёлых форм. Часто наиболее тяжёлые формы ПЭ развиваются у женщин, которые могут вообще не находиться в группе риска развития данной патологии [2, 7].

При исследовании патогенетических механизмов развития ряда заболеваний в последние годы внимание исследователей привлекают так называемые неклассические, внескелетные эффекты витамина D (VD).

По данным литературы, местом реализации биологических эффектов VD, кроме органов-мишеней (печень, почки, кишечник, костная ткань), являются кожа, нервная система, селезёнка, лимфатические узлы, скелетные мышцы, лёгкие, клет-



ки крови (моноциты, макрофаги), стволовые клетки и многие другие ткани и клетки организма [37, 40].

Важным этапом развития современных представлений о роли и особенностях механизма функционирования единой эндокринной системы под названием витамин D стало открытие его специфического рецептора – рецептора витамина D (VDR). Установлено, что данная эндокринная система в виде комплекса VD/VDR контролирует более 2200 генов и может специфическим образом реагировать на воздействие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в 38 органах и тканях организма [23].

Реализация эффектов VDR в тканях-мишенях осуществляется через клеточные ядра как фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома. Благодаря наличию VDR в различных органах и тканях организма, гормонально активная форма витамина D – кальцитриол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) может вызывать много биологических эффектов, которые в своей совокупности направлены на обеспечение различных физиологических процессов [23].

Известно также о негеномном, мембранно-опосредованном, механизме действия витамина D, который связан с VDR в кавеолах цитоплазматической мембраны. В частности, таким путём осуществляется быстрое увеличение абсорбции кальция в кишечнике, синтез инсулина С-клетками поджелудочной железы, функционирование ионных каналов кальция в остеобластах, перемещение эндотелиальных клеток. Эти реакции характеризуются высокой скоростью и осуществляются через 4–5 мин после введения VD [31].

Наличие витамина D и его рецепторов непосредственно в органах репродуктивной системы – яичниках, матке, трофобласте и плаценте, его способность модулировать иммунные, воспалительные и эндотелийзависимые реакции предполагают его участие в патогенетических механизмах развития различных осложнений беременности, в том числе с учётом мультифакториальной природы, ПЭ беременных [14, 36, 49].

По данным некоторых авторов, при оптимальном содержании витамина D в крови (30–50 нг/мл) течение беременности гораздо реже осложняется развитием ПЭ и средние показатели артериального давления в течение гестационного процесса сохраняются на более низких величинах. При уровне VD в крови менее 20 нг/мл риск развития тяжёлой ПЭ увеличивается в 4 раза, а ниже 15 нг/мл – в 5 раз [13, 21, 24, 29, 52].

В одной из работ показано, что у 78 % пациенток с ПЭ и эклампсией уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  в крови ниже 30 нг/мл. Авторы полагают, что вероятность развития позднего гестоза у женщин с дефицитом VD в 5 раз выше, чем при нормальном содержании VD в крови [15]. При содержании  $25\text{-гидроксивитамина D}$  в крови беременных со сроком 16 нед ниже 20 нг/мл риск развития ПЭ увеличивается в 2 раза. В целом VD-дефицитное состояние повышает риск различных неблагоприятных исходов беременности [16, 56].

А. М. Vaker и соавт. (2010) установили, что концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови у пациенток с ПЭ на 23 % ниже, чем у женщин с физиологическим течением беременности [14].

Несмотря на наличие ряда различных теорий о патогенетических механизмах развития ПЭ, единой точки зрения по данному вопросу нет. Исходя из современных данных о «неклассических» эффектах  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и его влиянии на ткани и органы человека, в каждой из теоретических предпосылок о механизмах формирования ПЭ можно предполагать участие кальцитриола в этих процессах [47, 49, 51].

Так, по данным ряда авторов, нарушение инвазии цитотрофобласта и васкуляризации хориона, несвоевременная и неполноценная вторая волна сосудистой инвазии цитотрофобласта в сроки 16–18 нед гестации приводят к ишемии плаценты и формируют условия для развития ПЭ, дисфункции плаценты, за-

держки внутриутробного развития плода и других осложнений беременности [18, 28, 48].

При наиболее тяжёлом течении гестоза (эклампсия) наблюдается снижение темпов гестационных преобразований в сосудах ещё на этапе децидуальных изменений и признаки недостаточности сосудистой инвазии синцитиотрофобласта возникают уже в сроке 6–8 нед беременности. По мере прогрессирования беременности недостаточные морфологические преобразования спиральных сосудов матки приводят к снижению общей площади межворсинчатого пространства, формированию и развитию гипоксически-ишемических патологических изменений в плаценте [11].

Согласно ряду исследований, определённую роль в процессах инвазии трофобласта и формировании микроциркуляторного русла системы мать–плацента–плод играет эндокринная система VD/VDR.

Так, образцы хориальной ткани, взятые при плановом хирургическом прерывании неосложнённой беременности в сроке от 8 до 11 полных недель, были обработаны кальцитриолом в различных концентрациях с последующим определением степени инвазии клеток хориона. Установлено, что количество инвазий клеток в образцах хориона после обработки их кальцитриолом достоверно увеличилось по сравнению с необработанными контрольными образцами ( $P < 0,01$ ). Наблюдалось также статистически достоверное увеличение инвазий (в 1,7 раза,  $P < 0,05$ ) при применении и более низких доз  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Авторы пришли к выводу, что кальцитриол обладает дозозависимым влиянием на инвазию трофобласта [22].

В исследованиях К. N. Evans и соавт. (2004) показано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  взаимодействует с VDR рецепторами в зоне его локального синтеза и регулирует основные гены-мишени, ответственные за процессы имплантации, в частности, ген семейства *HOXA10* (*Homeobox protein – HOXA10*). Этот ген экспрессируется в ядрах эпителия желёз и стромы эндометрия и кодирует транскрипционный фактор, играющий существенную роль в рецептивности эндометрия и имплантации эмбриона.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  регулирует экспрессию *HOXA10* в стромальных клетках эндометрия именно в период «окна имплантации». При плацентарной дисфункции и ПЭ экспрессия  $1\alpha$ -гидроксилазы и, соответственно, VD в трофобласте и децидуальной ткани ниже, чем при физиологическом течении беременности. Возможно, недостаточность или дефицит VD могут приводить к нарушению рецептивности эндометрия и формированию первичной дисфункции хориона и плаценты [27].

Патологическая имплантация и нарушение перфузионных свойств плаценты при витамин-D-дефицитном статусе являются первоначальным этапом в формировании плацентарной дисфункции. В дальнейшем плацентарная ишемия и системная эндотелиальная дисфункция приводят к мультисистемным нарушениям с развитием комплекса полиорганных изменений, характерных для ПЭ [17, 34, 42, 53, 55, 56].

Процессы nidации и имплантации плодного яйца, формирование плаценты, наряду с другими факторами регуляции, контролируются иммунной системой. Иммунологический дисбаланс между цитокинами с про- и противовоспалительными свойствами, который сопровождается патологическим ангиогенезом и генерализацией системного воспалительного ответа с последующей реализацией в клиническую картину гипертензивных состояний, лежит в основе «цитокиновой регуляции» гестационного процесса [9, 11].

Снижение экспрессии плацентарного антигена гистосовместимости (*human leukocyte antigen G-HLA-G*) сопровождается увеличением продукции интерлейкина-2 (IL-2), который способствует снижению способности трофобласта к инвазии у пациенток с ПЭ. В условиях недостаточной выработки цитокина с противовоспалитель-

тельным влиянием, которым является IL-10, фактором некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерфероном- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ) индуцируется воспалительный ответ против клеток трофобласта. В альтерации сосудов плаценты принимает участие и IL-12, который продуцируется макрофагами и дендритными клетками. Авторы данной работы полагают, что указанные особенности синтеза цитокинов могут быть доминирующим фактором в генезе ПЭ [9].

Установлено, что активность воспалительного ответа является VDR-зависимым процессом и кальцитриол способен угнетать воспалительный процесс в трофобласте, активированный провоспалительными цитокинами. В одном из исследований с целью имитации воспалительного процесса клетки трофобласта подвергались обработке ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\gamma$  и IL-6. При использовании кальцитриола отмечалось дозозависимое угнетение экспрессии этих цитокинов. Применение специфического антагониста рецепторов VD, TEI-9647 – ((23S)-25-Dehydro-1 $\alpha$ -hydroxuvitamin D<sub>3</sub>-26,23-lactone) сопровождалось угнетением действия кальцитриола и прогрессированием клиники воспалительного процесса [15, 25].

ПЭ беременных является неспецифическим генерализованным системным воспалительным ответом и участие эндокринной системы VD/VDR в регуляции активности про- и противовоспалительных цитокинов позволяет предположить её участие в патогенезе развития ПЭ.

Гипертензивное состояние рассматривают как иммунозависимый процесс последовательных повреждений в микроциркуляторном русле маточно-плацентарной системы с последующим развитием клинической картины полиорганных нарушений в организме матери. Время возникновения гипертензивного состояния у беременных совпадает со стадией интенсивного роста и морфологического обособления высших нервных структур головного мозга плода. Из недифференцированного нейробласта формируется зрелая нервная ткань, что сопровождается интенсификацией синтеза нейроспецифических гликопротеидов, белков и гликолипидов. Органо- и стадийспецифические антигены плода обуславливают синтез антител, взаимодействуют с системой комплемента и формируют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые характеризуются длительной циркуляцией в микроциркуляторном русле и постепенно накапливаются в тканях и клетках органов-мишеней. Это приводит к выраженной реакции эндотелия в виде каскадной активации протеаз, лизосомальных ферментов, прокоагулянтных белков и к увеличению тромбогенного потенциала крови [10, 40].

Наличие VDR на иммунокомпетентных клетках организма, в том числе на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах, свидетельствует об участии VD в реакциях врождённого и приобретённого иммунитета. На повышение синтеза активных форм VD децидуальной тканью в I триместре беременности указано в исследованиях, авторы которых считают, что VD ауто- и паракринным путём модулирует иммунные взаимосвязи между организмом матери и эмбрионом [26, 35].

Мембранные микроструктуры эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах непосредственно в сосудистом русле, впервые были обнаружены С. М. Flory (1945). В дальнейшем появились многочисленные работы, посвящённые изучению роли эндотелия в развитии атеросклеротических изменений сосудов, сердечно-сосудистых и других заболеваний. В настоящее время эндотелий рассматривают как самостоятельную функциональную единицу эндокринной системы организма с множеством функций [45].

Гипертензивное состояние (ПЭ, эклампсия) у беременных также является результатом эндотелиальной дисфункции мелких артериальных сосудов с сопутствующими нарушениями реологических и коагуляционных свойств крови [50].

Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играет биорегуляторная система L-аргинин – оксид азота (NO). NO известен как универсальный мессенджер межклеточного взаимодействия, который принимает участие в формировании тонуса сосудистой стенки, в регуляции её проницаемости, обеспечении реологических свойств крови и многих других физиологических процессах. NO также является одним из ключевых эндотелиальных факторов, регулирующих маточно-плацентарную перфузию [5, 12, 38].

У беременных с ПЭ содержание оксида азота в крови достоверно ниже, чем у женщин с физиологическим течением гестационного процесса [38].

В последние годы появились работы, посвящённые исследованию взаимодействия кальцитриола и NO. Выявлена зависимость между уровнем циркулирующего в крови 25(OH)D и экспрессией NO-синтазы, которая непосредственно инициирует синтез NO [39].

При наличии VD в культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека отмечена дозозависимая активация NO, которая сопровождается значительным увеличением уровня фосфорилирования семейства внутриклеточных протеинкиназ, таких как протеинкиназа-38 (p-38) и протеинкиназа-B. Указанные биоактивные ферменты играют важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, метаболизма глюкозы, а также ангиогенеза и иммунных воспалительных реакций [32, 46]. Недостаточность или дефицит VD сопровождается дисфункцией биорегуляторной системы L-аргинин – оксид азота с последующими иммунологическими нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, что является важным патогенетическим фактором артериальной гипертензии, в том числе ПЭ беременных.

Одной из функций мультимерного энзимного комплекса NADPH-оксидазы (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) считают его участие в регуляции экспрессии генов, в процессах пролиферации и дифференцировки клеток в эндотелии, глиальных клетках, нейронах, в остеокластах и др. Это семейство трансмембранных белков способно генерировать супероксид в сосудистую систему, что важно в условиях оксидативного стресса, в том числе при иммунологических нарушениях. Установлено, что аналог VD (22-оxу-calcitriol) в значительной степени увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы и угнетает экспрессию одной из субъединиц NADPH-оксидазы. При наличии VD отмечается увеличение синтеза оксида азота с соответствующим снижением количества активных форм кислорода, что может играть определённую роль в условиях оксидативного стресса при гипертензивных нарушениях [54].

Эти данные свидетельствуют о значимости оптимального уровня VD для функционирования эндотелия как целостной системы, способной обеспечить потребности организма беременной в условиях возрастающей нагрузки на сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную и другие системы.

Исследованиями А. Cardus и соавт. [20] показано, что при повышении уровня провоспалительных цитокинов наблюдается снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и данный процесс модулируется кальцитриолом. При VD-дефицитном статусе отмечено угнетение VEGF, что способствует развитию ПЭ.

Общеизвестна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в поддержании физиологических параметров гемодинамики и обеспечении адекватного уровня кровотока в жизненно важных органах, таких как головной мозг, сердце, почки и печень, в том числе при беременности [1, 51, 57].

Выявлена прямая связь между уровнем циркулирующего в крови VD и активностью ренина плазмы. Оказалось, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в значительной степени угнетает транскрипцию ренина в клеточных культурах через VDR-опосредованный механизм и эта экспрессия ренина не зависит от метаболизма кальция. Авторы этих исследований полагают, что роль VD в поддержании электролитного состава

крови, в обеспечении адекватного объёма циркулирующей крови и оптимального уровня артериального давления очевидна и витамин D или его аналоги способны предотвратить или смягчить течение артериальной гипертензии [8, 35].

При патологических процессах в клубочковом аппарате почек наблюдается увеличение размера или количества резидентных клеток – мезангиоцитов, что сопровождается сдавливанием капиллярных петель клубочков и деформацией всех слоёв фильтрационного барьера гломерулы с развитием протеинурии и компенсаторной гипертензией в первичной микрокапиллярной сети почек. Установлено, что VD способен снижать увеличение количества и процессы гипертрофии мезангиоцитов. Деформация, изменение структуры или гипертрофия подоцитов, которые образуют слой фильтрационного барьера, способствуют развитию или усугублению протеинурии и интрагломерулярной гипертензии. Дотация VD у лабораторных животных с хронической болезнью почек позволила снизить гипертрофию и повреждение подоцитов [14, 43].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что заболевания почек с нарушением конечного этапа синтеза активного метаболита VD могут быть самостоятельным фактором риска развития ПЭ. В свою очередь, недостаточный уровень кальцитриола может приводить к усугублению течения заболевания почек.

При сравнительном исследовании презентативности VDR в клетках миометрия у пациенток с физиологическим течением беременности и у женщин с ПЭ установлено, что при ПЭ экспрессия VDR в миоцитах миометрия снижена. Во время выполнения плановой операции кесарева сечения при доношенной беременности получена ткань миометрия для исследования. Идентификацию VDR осуществляли специфическим окрашиванием клеток миометрия. Выявлено, что у пациенток с ПЭ ядра клеток миометрия с сильной и средней степенью окрашивания, характерной для оптимального уровня кальцитриола в крови, встречаются реже, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Сравнение результатов основной и контрольной групп показало высокую степень достоверности отличий (критерий  $\chi^2 = 70,12$ ;  $P < 0,001$ ) [3].

Известно, что плазменная концентрация биологически активного метаболита витамина D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) контролируется посредством положительной обратной связи с  $1\alpha$ -гидроксилазой почек и отрицательной – с 24-гидроксилазой. Во время беременности это регулирование не имеет такого выраженного характера и содержание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  значительно повышается. Достоверно увеличивается синтез VD в почках: его уровень в крови женщин в III триместре беременности в 2 раза выше, чем у небеременных. По мнению авторов данного исследования, активация синтеза VD указывает на его важную роль в прогрессировании беременности [41].

М. Науген и соавт. [30] установили, что риск развития ПЭ у женщин, получавших по 400–600 МЕ VD в сутки как пищевую добавку, на 27 % ниже, чем у женщин, не получавших его.

Об уменьшении различных осложнений гестационного процесса и благополучном исходе беременности для беременной и плода при дополнительном назначении витамина D в виде пищевых добавок или препаратов сообщается также в ряде других исследований [19, 24, 44].

Следовательно, в настоящее время безусловное подтверждение получили сведения о полифункциональности витамина D и его способности участвовать в регуляции процессов ангиогенеза, клеточного апоптоза, иммунологических реакциях, в формировании синдрома системного воспалительного ответа и других физиологических и патологических процессов в организме человека.

Полифункциональность витамина D свидетельствует о его участии в патогенетических механизмах формирования и развития различных осложнений гестационного процесса. Мультифакториальная природа ПЭ беременных с формирова-



нием клинической картины синдрома полиорганной недостаточности может быть одним из проявлений витамин D-дефицитного состояния организма беременной.

Возможность воздействия на механизмы развития ПЭ путём коррекции витамин D-дефицитного статуса на догравидарном этапе и оптимизация уровня кальцитриола в соответствии с потребностями организма беременной является перспективным направлением исследований.

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Акуленко Л. В. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии // Пробл. репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 8–11.
2. Васильева Э. Н., Денисова Т. Г., Шамитова Е. Н., Ассанский В. Г. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией // Соврем. пробл. науки и образования. – 2015. – № 3. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=17323>
3. Васильева Э. Н., Гунин А. Г., Денисова Т. Г. и др. Особенности содержания рецепторов к витамину D у пациенток с преэклампсией // Там же. – 2015. – № 5. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=21803>
4. Иванов И. И., Черипко М. В., Косолапова Н. В., Прохан Е. Н. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 2, Ч. 2 (58). – С. 273–286.
5. Манасова Г. С. Патогенетические основы формирования, развития и лечения фетоплацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Винница, 1999. – 20 с.
6. Медведь В. И., Дуда Е. М. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии // Журнал «Почки». – 2013. – 3 (05). – [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/36619](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36619)
7. Радзинский В. Е. Современный взгляд на патогенез и прогнозирование гестоза и плацентарной недостаточности // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 162–168.
8. Резник В. А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2006. – № 1. – С. 22–31.
9. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128–136.
10. Трифонова Е. А., Спиридонова М. Г., Степанов В. А., Пузырёв В. П. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза: обзор // Молекулярная медицина. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
1. Akulenko L. V. Rol' polimorfizma genov renin-angiotenzinovoj sistemy v etiologii i patogeneze preeklampsii // Probl. reprodukcii. – 2015. – T. 21, № 1. – P. 8–11.
2. Vasil'eva E. N., Denisova T. G., Shamitova E. N., Assanskij V. G. Obespechennost' vitaminom D pacientok s preeklampsiej // Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 3. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=17323>
3. Vasil'eva E. N., Gunin A. G., Denisova T. G. i dr. Osobennosti sodержaniya receptorov k vitaminu D u pacientok s preeklampsiej // Tam zhe. – 2015. – № 5. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=21803>
4. Ivanov I. I., Cheripko M. V., Kosolapova N. V., Prochan E. N. Preeklampsiya beremennyh: osobennosti patogeneza, taktiki vedeniya // Tavrich. med.-biol. vestn. – 2012. – T. 15, № 2, Ch. 2 (58). – P. 273–286.
5. Manasova G. S. Patogeneticheskie osnovy formirovaniya, razvitiya i lecheniya fetoplacentalnoj nedostatochnosti: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Vinnica, 1999. – 20 p.
6. Medved' V. I., Duda E. M. Preeklampsiya v klinike ekstragenital'noj patologii // Zhurnal «Pochki». – 2013. – 3 (05). – [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/36619](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/36619)
7. Radzinskij V. E. Sovremennyy vzglyad na patogenez i prognozirovanie gestoza i placentalnoj nedostatochnosti // Vestn. RUDN. Ser. Medicina. Akusherstvo i ginekologiya. – 2009. – № 5. – P. 162–168.
8. Reznik V. A. Vazoaktivnye faktory v patogeneze preeklampsii // Arterial'naya gipertenziya. – 2006. – № 1. – P. 22–31.
9. Cuhih G. T., Van'ko L. V. Immunnye faktory v etiologii i patogeneze oslozhnenij beremennosti // Akusherstvo i ginekologiya. – 2012. – № 1. – P. 128–136.
10. Trifonova E. A., Spiridonova M. G., Stepanov V. A., Puzyryov V. P. Rol' polimorfnykh variantov nekotorykh genov, uchastvuyushchih v razvitii endotelial'noj disfunkcii, v formirovanii gestoza: obzor // Molekulyarnaya medicina. – 2009. – № 1. – P. 3–9.

11. *Хамидуллина З. Г.* Современный взгляд на патогенез преэклампсии // Наука и здравоохранение. – 2010. – № 5. – С. 4–19.
11. *Hamidullina Z. G.* Sovremennyj vzglyad na patogenez preeklampsii // Nauka i zdravooхранenie. – 2010. – № 5. – P. 4–19.
12. *Adu-Bonsaffoh K., Antwi D. A., Obed S. A., Gyan B.* Nitric oxide dysregulation in the pathogenesis of preeclampsia among Ghanaian women // Integr. Blood Press. Control. – 2015. – N 8. – P. 1–6.
13. *Bakacak M., Serin S., Ercan O.* et al. Comparison of Vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 9, N 8. – P. 16280–16286.
14. *Baker A. M., Haeri S., Camargo C. A. Jr.* et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, N 11. – P. 5105–5109.
15. *Barrera D., Díaz L., Noyola-Martínez N., Halhali A.* Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, N 8. – P. 6465–6490.
16. *Bodnar L. M., Catov J. M., Simhan H. N.* Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia // J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism. – 2007. – Vol. 92, N 9. – P. 3517–3522.
17. *Brennan L. J., Morton J. S., Davidge S. T.* Vascular dysfunction in preeclampsia // Microcirculation. – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 4–14.
18. *Brosens I. A., Robertson W. B., Dixon H. G.* The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia // Obstetrics & Gynecology Annual. – 1972. – N 1. – P. 177–191.
19. *Browne J. L., Klipstein-Grobusch K., Franx A., Grobbee D. E.* Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Novel Application of the Polypill Concept // Curr. Cardiol. Rep. – 2016. – Vol. 18, N 6. – P. 59–70.
20. *Cardus A., Panizo S., Encinas M.* et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 1. – P. 85–89.
21. *Chakhtoura M., Nassar A., Arabi A.* et al. Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomised controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D. A protocol // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6, N 3. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785305/>
22. *Chan S. Y., Susarla S. Y.* Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro // Placenta. – 2015. – Vol. 36, N 4. – P. 403–409.
23. *De Luca H. F.* Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // Am. J. Clin. Nutr. December. – 2004. – Vol. 80, N 6. – P. 1689–1696.
24. *De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J. P.* Vitamin D supplementation for women during pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 1. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747784/>
25. *Diaz L., Noyola-Martínez N., Barrera D.* et al. Calcitriol inhibits TNF-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts // J. Reprod. Immunol. – 2009. – Vol. 81. – P. 17–24.
26. *Evans K. N., Nguyen L., Chan J.* et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine production by human deciduas cells // Biol. Reprod. – 2006. – Vol. 75, N 6. – P. 816–822.
27. *Evans K. N., Bulmer J. N., Kilby M. D., Hewison M.* Vitamin D and placental decidual function // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11. – P. 263–271.
28. *Friedman A. M., Cleary K. L.* Prediction and prevention of ischemic placental disease // Semin Perinatol. – 2014. – Vol. 38. – P. 177–182.
29. *Gupta T., Wahi S., Gupta N., Arora S.* et al. Correlation of vitamin D levels in term normotensive and preeclamptic patients in labor // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2016. – Vol. 66. – P. 154–159.
30. *Haugen M., Brantsaeter A. L., Trogstad L.* et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women // Epidemiology. – 2009. – Vol. 20, N 5. – P. 720–726.
31. *Haussler M. R., Jurutka P. W., Mizwicki M., Norman A. W.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 25. – P. 543–559.
32. *Hirata M., Serizawa K., Aizawa K., Yogo K.* et al. 22-Oxycalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28. – P. 1166–1174.
33. *Hypertension in pregnancy.* Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122. – P. 1122–1131.
34. *La Marca B., Amaral L. M., Harmon A. C.* et al. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia // Jr. Curr. Hypertens. Rep. – 2016. – Vol. 18. – P. 38.

35. Li Y. C., Qiao G. J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure // *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 89–90. – P. 387–392.
36. Liu N. Q. Vitamin D and regulation of placental inflammation // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, N 10. – P. 5968–5974.
37. Manasova G. S., Zelinsky A. A., Kazarenko O. N., Globa S. S. Vitamin D – deficiency states: some aspects of influence on the course and outcome of pregnancy (review) // *J. of Education, Health and Sport. Formerly J. of Health Sciences.* – 2015. – Vol. 5, N 7. – P. 507–520.
38. Meher S., Duley L. Nitric oxide for preventing preeclampsia and its complications // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 2. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443623>
39. Molinari C., Uberti F., Grossini E. et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2011. – Vol. 27. – P. 661–668.
40. Morris H. A., Anderson P. H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D // *Clin. Biochem. Rev.* – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 129–138.
41. Novakovic B., Sibson M., Ng H. K. et al. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 28. – P. 14838–14848.
42. Olmos-Ortiz A., Avila E., Durand-Carbajal M., Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 443–480.
43. Palmer S. C., McGregor D. O., Macaskill P. et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 840–853.
44. Pérez-López F. R., Pasupuleti V., Mezones-Holguin E. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103. – P. 1278–1288.
45. Prada L. C., Riaño-Medina C. E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 372. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193194/>
46. Queen L. R., Ji Y., Xu B. et al. Mechanisms underlying beta<sub>2</sub>-adrenoceptor-mediated nitric oxide generation by human umbilical vein endothelial cells // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 576. – P. 585–594.
47. Rimpi S., Padma G., Neelam A. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study // *Gynec. And Obst.* – 2015. – Vol. 291, N 6. – P. 1247–1251.
48. Roberts J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38. – P. 139–145.
49. Robinson C. J. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, N 6. – P. 551–556.
50. Sánchez-Aranguren L. C., Prada C. E., Riaño-Medina. C. E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 372. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4193194/>
51. Shah D.M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 614–625.
52. Shand A.W., Nassar N., Von Dadelszen P. et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia // *BJOG: An International J. of Obstetrics and Gynaecology.* – 2010. – Vol. 117, N 3. – P. 1593–1598.
53. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15. – P. 590–599.
54. Tian J., Liu Y., Williams L. A., de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 321–328.
55. Ullah M. I., Koch C. A., Tamanna S. et al. Vitamin D Deficiency and the Risk of Preeclampsia and Eclampsia in Bangladesh // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – Vol. 45, N 9. – P. 682–687.
56. Wei S. Q. Vitamin D and pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. – Vol. 26. – P. 438–447.
57. Zhang L., Zhou Y., Wu Q., Fan W. et al. Effective prediction of preeclampsia by measuring serum angiotensin II, urinary angiotensinogen and urinary transforming growth factor  $\beta$  // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2017. – Vol. 22, N 14. – P. 391–397.

ПРО МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ  
КАЛЬЦИТРИОЛУ НА РОЗВИТОК  
ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

*Г. С. Манасова, О. О. Зелінський, Н. В. Діденкул,  
Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов (Одесса)*

Преeklampsія (ПЕ) вагітних залишається однією з важливих актуальних проблем сучасного акушерства. Незважаючи на різні теорії щодо патогенетичних механізмів її розвитку, продовжують з'являтися нові напрями у вивченні даної проблеми. Одним з перспективних напрямів дослідження є праці, присвячені вивченню ролі вітаміну D (VD) в генезі ПЕ, які з'явилися завдяки відкриттю «некласичних», «позаскелетних» ефектів кальцитриолу. Нині відомо, що регуляторна система, що характеризується рецепторами вітаміну D (VDR), функціонує не менш ніж у 38 органах і тканинах організму і контролює більше 2200 генів. Система VD–VDR здатна специфічним чином реагувати на вплив кальцитриолу його участю в ангіогенезі, в роботі імунної системи і найважливіших метаболічних процесах в організмі. Наявність рецепторів вітаміну D безпосередньо в органах репродуктивної системи і в плаценті дозволяє по-новому визначити його роль в перебігу гестаційного процесу, зокрема в розвитку ПЕ вагітних. Даний напрям досліджень є важливим не тільки з точки зору розуміння деяких аспектів патогенетичних механізмів розвитку ПЕ, а й можливості розробки нових методів профілактики і лікування цього ускладнення вагітності.

**Ключові слова:** преeklampsія; вітамін D; вагітність; ендотеліальна дисфункція.

ABOUT THE POSSIBLE MECHANISMS  
OF CALCITRIOL INFLUENCE  
ON THE DEVELOPMENT OF PREECLAMPSIA  
IN PREGNANT WOMEN

*G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul,  
N. V. Kuzmin, S. V. Derishov (Odessa, Ukraine)*

Odessa National Medical University

Preeclampsia (PE) of pregnant women remains one of the most important current problems of modern obstetrics. Despite various theories about the pathogenetic mechanisms of its development, new directions in the studying of this problem are continued to emerge. One of the promising areas of researches are works that devoted to the studying of the vitamin D (VD) role in the genesis of PE, which were appeared due to the discovery of the “non-classical” and “extra-skeletal” effects of calcitriol. It is known now that the regulatory system, which is characterized by vitamin D receptors (VDR), is functioning in at least 38 organs and tissues of the body and controls more than 2200 genes. The VD-VDR system is able to specifically respond to the effects of calcitriol by its participation in angiogenesis, in the immune system and in the most important metabolic processes of the body. The presence of vitamin D receptors directly in the reproductive system and in the placenta allows to redefining of its role in the gestational process, particularly in the development of PE in pregnant women. This direction of research is important not only for understanding some aspects of the pathogenetic mechanisms of PE development, but it's also the possibility of developing new methods for the prevention and treatment of this complication of pregnancy.

**Key words:** preeclampsia; vitamin D; pregnancy; endothelial dysfunction.

Т. В. ЗАВАЛЬСЬКА, В. В. БОГДАН (Київ)

## **ВПЛИВ АНТИАНГІНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТА L-АРГІНІНУ НА СПЕКТР ЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ**

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

*Обстежено хворих на нестабільну стенокардію (НС) із застосуванням методу іонообмінної рідинно-колоночної хроматографії. У сироватці крові визначали вміст замісних амінокислот (АК): орнітин, таурин, аспарагінову кислоту, серин, глутамінову кислоту, пролін, гліцин, аланін, цистеїн, тирозин, глутамін. Хворих розподілено на дві групи: I – 37 осіб, які отримували кардикет, бісопролол, аторис, енап, ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель; II – 38 осіб, терапія яких, крім названих препаратів, включала L-аргінін (100 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів). Результати дослідження свідчать про різну динаміку змін рівня замісних АК в сироватці крові у хворих на НС, які отримували антиангінальну терапію і антиангінальну терапію з L-аргініном. Привертає увагу те, що у хворих I групи після проведеного лікування загальна сума замісних АК достовірно зменшилася порівняно з II групою в 1,2 раза, але залишилася незмінною порівняно з показником до лікування. У хворих II групи загальна сума замісних АК в сироватці крові достовірно зменшується порівняно з КГ у 1,4 раза, а порівняно з показником до лікування – у 1,2 раза. Тобто включення L-аргініну до антиангінальної терапії сприяє посиленню їх внутрішньоклітинного метаболізму в умовах дестабілізації коронарного кровообігу. У хворих на НС, антиангінальна терапія яких включала L-аргінін, спостерігалась нормалізація таких замісних АК, як орнітин, таурин та гліцин, що можна розглядати як компенсаторні, захисні реакції при ішемії міокарда. Таким чином L-аргінін ефективно впливає на порушення балансу замісних АК плазми крові у хворих на НС.*

---

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія; амінокислота; антиангінальна терапія; L-аргінін.

---

**Вступ.** Раніше в дослідженнях вивчали діагностичні особливості амінокислотного спектра сироватки крові у хворих на стабільну (СС) та нестабільну (НС) стенокардію [1, 2, 6], в яких проаналізовано вплив L-аргініну на фоні антиангінальної терапії на спектр незамінних амінокислот (АК) сироватки крові у хворих на НС [10].

З метою корекції виявлених порушень було застосовано L-аргінін (Тивортин® – аргініну гідрохлорид) 4,2 % розчин для інфузій (Юрія-Фарм).

Тивортин® – штучно отриманий аргінін, який є структурним матеріалом для ендотеліальної NO-синтази, що каталізує в ендотеліоцитах синтез оксиду азоту – NO (зменшуються активація і адгезія лейкоцитів та тромбоцитів). Вона пригнічує синтез протеїнів адгезії, яка запобігає виникненню як кардіоваскулярних подій, так й ішемічного панкреатиту або інфаркту підшлункової залози у цих хворих. NO покращує ендотелійзалежну дилатацію [2], що дало підставу FDA (Food and Drug Administration) рекомендувати використання L-аргініну в лікуванні рефрактерної стенокардії, ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності [4, 5].



**Мета дослідження** – порівняти ефективність антиангінальної терапії без застосування та із застосуванням L-аргініну в лікуванні порушень балансу замісних амінокислот (АК) в сироватці крові хворих на НС.

**Матеріали і методи.** Обстежено 75 хворих на НС у віці від 65 до 76 років (середній вік хворих – 68,2 року  $\pm$  6,3 року). Хворих розподілено на дві групи: I – 37 осіб, які отримували кардикет, бісопролол, аторис, енап, ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель; II – 38 осіб, терапія яких, крім названих препаратів, включала L-аргінін (100 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів). Всі групи хворих були статистично однорідними та порівнянними. Діагноз НС встановлювали на підставі наказу Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». В обстеження не включали хворих із серцевою недостатністю ІБ та ІІІ стадії, миготливою аритмією, супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, онкологічними захворюваннями, захворюваннями опорно-рухового апарату.

Як об'єкт дослідження використовували АК сироватки крові. Застосовували метод іонообмінної рідинно-колоночної хроматографії. В сироватці крові визначали такі замісні АК: орнітин, таурин, аспарагінову кислоту, серин, глутамінову кислоту, пролін, гліцин, аланін, цистеїн, тирозин, глутамін.

Результати досліджень оброблено на персональному комп'ютері за пакетом програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму Microsoft Excel 2010. Достовірність різниці між середніми значеннями показників різних груп виявляли за визначенням *t*-критерію Стьюдента або критерію Пірсона.

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження свідчать про різну динаміку змін рівня замісних АК в сироватці крові у хворих на НС, які отримували антиангінальну терапію і антиангінальну терапію з L-аргініном (Тивортин®); табл. 1, 2.

*Таблиця 1. Динаміка змін спектра замісних амінокислот сироватки крові у хворих на нестабільну стенокардію під дією антиангінальної терапії без та із застосуванням L-аргініну (Тивортин®), мкмоль/100 мл ( $M \pm m$ )*

Амінокислота	До лікування (I)	Після лікування (антиангінальна терапія) (II)	Після лікування (антиангінальна терапія + L-аргінін) (III)	$P_{I-II}$	$P_{I-III}$
Орнітин	17,74 $\pm$ 0,06	11,66 $\pm$ 0,96	14,25 $\pm$ 1,04	< 0,05	< 0,05
Таурин	5,60 $\pm$ 0,05	5,75 $\pm$ 0,35	9,04 $\pm$ 0,35	> 0,05	< 0,05
Аспарагінова	2,63 $\pm$ 0,04	2,27 $\pm$ 0,23	1,96 $\pm$ 0,25	> 0,05	> 0,05
Серин	13,94 $\pm$ 0,08	15,06 $\pm$ 0,71	9,87 $\pm$ 0,97	> 0,05	< 0,05
Глутамінова	10,99 $\pm$ 0,07	8,62 $\pm$ 0,76	11,25 $\pm$ 0,97	< 0,05	> 0,05
Пролін	8,18 $\pm$ 0,08	12,81 $\pm$ 0,75	8,26 $\pm$ 0,77	< 0,05	> 0,05
Гліцин	32,85 $\pm$ 1,30	37,13 $\pm$ 1,55	30,63 $\pm$ 0,95	< 0,05	> 0,05
Аланін	55,85 $\pm$ 2,10	41,37 $\pm$ 1,24	34,66 $\pm$ 1,07	< 0,05	< 0,05
Цистеїн	5,60 $\pm$ 0,06	10,61 $\pm$ 0,82	11,74 $\pm$ 0,86	< 0,05	< 0,05
Тирозин	7,18 $\pm$ 0,08	4,01 $\pm$ 0,19	4,82 $\pm$ 0,25	< 0,05	< 0,05
Глутамін	37,79 $\pm$ 1,50	52,69 $\pm$ 2,15	35,56 $\pm$ 1,24	< 0,05	> 0,05
Загальна сума	198,35 $\pm$ 9,70	201,98 $\pm$ 10,17	172,04 $\pm$ 8,14	> 0,05	< 0,05

Привертає увагу те, що у хворих I групи після проведеного лікування загальна сума замісних АК достовірно зменшилася порівняно з II групою в 1,2 раза

( $P < 0,05$ ), але залишилася незмінною порівняно з показником до лікування ( $P > 0,05$ ). У хворих II групи загальна сума замісних АК в сироватці крові достовірно зменшилася порівняно з КГ у 1,4 раза ( $P < 0,05$ ), а порівняно з показником до лікування – у 1,2 раза ( $P < 0,05$ ). Тобто включення L-аргініну до антиангінальної терапії сприяє посиленню їх внутрішньоклітинного метаболізму в умовах дестабілізації коронарного кровообігу, що можна розглядати як компенсаційну реакцію.

**Таблиця 2. Динаміка змін спектра замісних амінокислот сироватки крові у хворих на нестабільну стенокардію під дією антиангінальної терапії без та із застосуванням L-аргініну (Тивортин®) порівняно із здоровими, мкмоль/100 мл ( $M \pm m$ )**

Амінокислота	До лікування (I)	Після лікування (антиангінальна терапія) (II)	Після лікування (антиангінальна терапія + L-аргінін) (III)	$P_{I-II}$	$P_{I-III}$
Орнітин	14,36 ± 1,20	11,66 ± 0,96	14,25 ± 1,04	< 0,05	> 0,05
Таурин	9,02 ± 0,44	5,75 ± 0,35	9,04 ± 0,35	< 0,05	> 0,05
Аспарагінова	2,12 ± 0,06	2,27 ± 0,23	1,96 ± 0,25	> 0,05	> 0,05
Серин	18,75 ± 1,43	15,06 ± 0,71	9,87 ± 0,97	< 0,05	< 0,05
Глутамінова	22,64 ± 1,16	8,62 ± 0,76	11,25 ± 0,97	< 0,05	< 0,05
Пролін	21,42 ± 1,27	12,81 ± 0,75	8,26 ± 0,77	< 0,05	< 0,05
Гліцин	31,84 ± 2,24	37,13 ± 1,55	30,63 ± 0,95	< 0,05	> 0,05
Аланін	46,53 ± 1,31	41,37 ± 1,24	34,66 ± 1,07	< 0,05	< 0,05
Цистеїн	6,82 ± 0,31	10,61 ± 0,82	11,74 ± 0,86	< 0,05	< 0,05
Тирозин	6,32 ± 0,08	4,01 ± 0,19	4,82 ± 0,25	< 0,05	< 0,05
Глутамін	51,89 ± 2,45	52,69 ± 2,15	35,56 ± 1,24	> 0,05	< 0,05
Загальна сума	231,71 ± 10,90	201,98 ± 10,17	172,04 ± 8,14	< 0,05	< 0,05

У хворих I групи на фоні антиангінальної терапії вміст орнітину в сироватці, достовірно зменшився порівняно з КГ у 1,2 раза ( $P < 0,05$ ), а з показником до лікування – у 1,5 раза ( $P < 0,05$ ). У хворих на НС, які отримували антиангінальну терапію і L-аргінін, рівень орнітину нормалізувався ( $P > 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що у хворих на НС після антиангінальної терапії не спостерігалось достовірних змін рівня таурину в сироватці крові порівняно з рівнем до лікування ( $P > 0,05$ ) і відмічено достовірне зниження в 1,6 раза порівняно з КГ ( $P < 0,05$ ). У хворих на НС, які отримували, крім антиангінальної терапії, L-аргінін, рівень таурину достовірно збільшився порівняно з показником до лікування у 1,6 раза ( $P < 0,05$ ) і нормалізувався ( $P > 0,05$ ). На частку таурину в амінокислотному складі міокарда припадає близько 50 % [8], тому нормалізацію метаболізму цієї АК можна трактувати як захисну реакцію в умовах дестабілізації коронарного кровообігу.

У хворих I групи після проведеного лікування рівень серину в сироватці крові, який був достовірно нижчим порівняно з КГ у 1,3 раза ( $P < 0,05$ ), достовірно не змінився порівняно з показником до лікування ( $P > 0,05$ ). У хворих II групи, які отримували антиангінальну терапію і Тивортин®, рівень цієї АК достовірно зменшився порівняно з показником до лікування у 1,4 раза ( $P < 0,05$ ), а порівняно зі здоровими – в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ).

У хворих обох груп після лікування достовірно нижчими залишилися рівні глутамінової кислоти та проліну порівняно з КГ (в обох випадках  $P < 0,05$ ).

Важливо, що у хворих на НС, які отримували антиангінальну терапію, рівень гліцину достовірно збільшився порівняно з КГ у 1,2 раза ( $P < 0,05$ ) та з показ-

ником до лікування – в 1,1 раза ( $P < 0,05$ ). У хворих II групи вміст гліцину після лікування достовірно зменшився порівняно з показником до лікування у 1,2 раза ( $P < 0,05$ ) і нормалізувався ( $P > 0,05$ ), що є захисною реакцією в умовах дестабілізації коронарного кровообігу, оскільки гліцин має антиоксидантні властивості [9].

У хворих на НС, які отримували антиангінальну терапію, рівень аланіну достовірно зменшився порівняно з КГ у 1,1 раза ( $P < 0,05$ ) та з показником до лікування – у 1,3 раза ( $P < 0,05$ ). У хворих II групи, які отримували антиангінальну терапію та L-аргінін, рівень аланіну після лікування також достовірно знизився порівняно з показником до лікування у 1,6 раза ( $P < 0,05$ ), а порівняно з показником КГ – у 1,3 раза ( $P < 0,05$ ). Очевидно, зменшення рівня аланіну в сироватці крові на фоні прийому L-аргініну більш суттєве. Аланін може бути сировиною для синтезу глюкози в організмі, що робить його важливим джерелом енергії і регулятором рівня глюкози в крові [7]. Отже, зменшення рівня цієї АК в сироватці крові може бути компенсаторною реакцією в умовах дестабілізації коронарного кровообігу.

У хворих I та II груп виявлено однакову динаміку змін рівня цистеїну після лікування: достовірне збільшення порівняно з показником КГ та показником до лікування (в усіх випадках  $P < 0,05$ ), а також рівня тирозину: достовірне зменшення порівняно з показником КГ та з показником до лікування (в усіх випадках  $P < 0,05$ ).

Слід звернути увагу те, що на фоні антиангінальної терапії рівень глутаміну достовірно підвищився порівняно з показником до лікування у 1,4 раза ( $P < 0,05$ ) і нормалізувався ( $P > 0,05$ ), а у хворих, терапія яких включала L-аргінін, рівень цієї АК достовірно не змінився (в усіх випадках  $P < 0,05$ ).

Таким чином, на фоні базисної терапії НС (статини, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антитромбоцитарні препарати) включення L-аргініну підвищує ефективність корекції порушень амінокислотного спектра сироватки крові цих хворих.

**Висновки.** 1. У хворих на НС на фоні антиангінальної терапії та терапії з включенням L-аргініну виявлено достовірне зменшення рівня загальної суми заміних АК в сироватці крові, що свідчить про посилення процесів катаболізму і внутрішньоклітинного метаболізму цих АК. 2. Включення L-аргініну до антиангінальної терапії в умовах дестабілізації коронарного кровообігу нормалізує рівень орнітину, таурину та гліцину в сироватці крові, що є важливими компенсаторними реакціями. 3. Антиангінальна терапія, на відміну від антиангінальної з включенням L-аргініну, нормалізує рівень глутаміну.

#### Список літератури

1. *Богдан Т. В.* Порушення вмісту амінокислот та аміаку в крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (Львів, 27–28 лют. 2015 р.). – Львів, 2015. – С. 12–15.
1. *Bogdan T. V.* Porushennya vmistu aminokislota ta amiaku v krovі u hvorіh na stabil'nu ta nestabil'nu stenokardiyu // Materiali mizhnar. nauk.-prakt. konf. «Nove ta tradicijne u doslidzhennyah suchasnih predstavnikiv medichnoї nauki» (L'viv, 27–28 lyut. 2015 r.). – L'viv, 2015. – P. 12–15.
2. *Губерґрич Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. О., Лукашевич Г. М.* Оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастроуденальної зони в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом на фоні атеросклерозу черевної аорти та мезентеріальних
2. *Gubergrič N. B., Fomenko P. G., Golubova O. O., Lukashevich G. M.* Optimizaciya likuvannya erozivno-virazkovih urazhen' gastroduodenal'noї zoni v poednanni z nealkogol'nim steatogepatitom na foni aterosklerozu cherevnoї aorti ta mezenterial'nih

- ріальних артерій // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – Вип. 70, № 2. – С. 54–63.
3. Завальська Т. В. Незамінні амінокислоти сироватки крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію // Доп. НАН України. – 2015. – № 5. – С. 173–177.
  4. Конопльова Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы её коррекции // Therapia. – 2011. – Вип. 56, № 3. – С. 28–29.
  5. Кулик А. В. Досвід використання тівортину аспартату в комплексній терапії хворих на стабільну стенокардію II–III функціонального класу // II Міжнар. конгр. «Сучасні досягнення інфузійної терапії» (Львів, 25–26 жовт. 2012 р.). – Львів, 2012. – С. 222–224.
  6. Лизогуб В. Г., Завальська Т. В., Богдан Т. В., Жорніченко Д. М. Замінні амінокислоти плазми крові у хворих на стабільну та нестабільну стенокардію // Доп. НАН України. – 2015. – № 6. – С. 167–174.
  7. Пархоменко О. М., Амосова К. М., Дзяк Г. В. та ін. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: оновлення 2014 року. Спільні рекомендації Асоціації кардіологів, Асоціації з невідкладної кардіології та Асоціації анестезіологів-реаніматологів України // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 2 (Додаток). – С. 5–27.
  8. Харченко Н. В., Анохіна Г. А., Харченко В. В. Особливості харчування хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні із гіпертрофічною кардіоміопатією // Здоров'я України. – 2014. – № 3. – С. 38–39.
  9. Юлдашев Н. М., Акбарходжаєва Х. Н., Зиямутдинова З. К. и др. Влияние глицина на степень гипоксии в организме при экспериментальном инфаркте миокарда // Современ. пробл. науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 1–4.
  10. Lyzogub V. G., Zavalskaya T. V., Zhornichenko D. M. et al. Influence of antianginal therapy and L-arginine on spectrum of non-essential amino-acids in blood serum of patients with unstable angina // The Pharma Innovation J. – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 69–73.
  - arterij // Suchasna gastroenterologiya. – 2013. – Vip. 70, № 2. – P. 54–63.
  3. Zaval's'ka T. V. Nezaminni aminokisloti sirovatki krovi u hvorih na stabil'nu ta nestabil'nu stenokardiyu // Dop. NAN Ukraini. – 2015. – № 5. – P. 173–177.
  4. Konoplyova L. F. Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze serdechno-sosudistyh zabolevanij i metody eyo korrekcii // Therapia. – 2011. – Vip. 56, № 3. – P. 28–29.
  5. Kulik A. V. Dosvid vikoristannya tivortinu aspartatu v kompleksnij terapii hvorih na stabil'nu stenokardiyu II–III funkcionalnogo klasu // II Mizhnar. kongr. «Suchasni dosyagnennya infuzijnoi terapii» (L'viv, 25–26 zhovt. 2012 r.). – L'viv, 2012. – P. 222–224.
  6. Lizogub V. G., Zaval's'ka T. V., Bogdan T. V., Zhornichenko D. M. Zaminni aminokisloti plazmi krovi u hvorih na stabil'nu ta nestabil'nu stenokardiyu // Dop. NAN Ukraini. – 2015. – № 6. – P. 167–174.
  7. Parhomenko O. M., Amosova K. M., Dzyak G. V. ta in. Klinichni rekomendacii z diagnostiki ta likuvannya gostroї sercevoї nedostatnosti: onovlennya 2014 roku. Spil'ni rekomendacii Asociacii kardiologiv, Asociacii z nevidkladnoї kardiologii ta Asociacii anesteziologiv-reanimatologiv Ukraini // Ukr. kardiol. zhurn. – 2014. – № 2 (Dodatok). – P. 5–27.
  8. Harchenko N. V., Anohina G. A., Harchenko V. V. Osoblivosti harchuvannya hvorih na nealkogol'nij steatogepatit u poednanni iz gipertrofichnoyu kardiomiopatieyu // Zdorov'ya Ukraini. – 2014. – № 3. – P. 38–39.
  9. Yuldashev N. M., Akbarhodzhaeva H. N., Ziyamutdinova Z. K. i dr. Vliyanie glicina na stepen' gipoksii v organizme pri eksperimental'nom infarkte miokarda // Sovremen. probl. nauki i obrazovaniya. – 2013. – № 5. – P. 1–4.

ВЛИЯНИЕ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И L-АРГИНИНА  
НА СПЕКТР ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ  
СЫВОРАТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ  
С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Т. В. Завальська, В. В. Богдан (Київ)

Обследованы больные с нестабильной стенокардией (НС) с применением метода ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии. В сыворотке крови определяли содержание заменимых аминокислот (АК): орнитин, таурин, аспарагиновую кислоту, серин, глутаминовую кислоту, пролин, глицин, аланин, цистеин, тирозин, глутамин. Больных разделили на две группы: I – 37 человек, получавших кардикет, биспролол, аторис, энап, ацетилсалициловую кис-

лоту, клопидогрель; II – 38 человек, терапия которых, кроме названных препаратов, включала L-аргинин (100 мл внутривенно капельно в течение 10 дней). Результаты исследования свидетельствуют о разной динамике изменений уровня заменимых АК в сыворотке крови у больных НС, получавших антиангинальную терапию и антиангинальную терапию с L-аргинином. Привлекает внимание то, что у больных I группы после проведенного лечения общая сумма заменяемых АК достоверно уменьшилась по сравнению со II группой в 1,2 раза, но осталась неизменной по сравнению с показателем до лечения. У больных II группы общая сумма заменяемых АК в сыворотке крови достоверно уменьшилась по сравнению с КГ в 1,4 раза, а по сравнению с показателем до лечения – в 1,2 раза. То есть включение L-аргинина в антиангинальной терапии способствует усилению их внутриклеточного метаболизма в условиях дестабилизации коронарного кровообращения. У больных НС, антиангинальная терапия которых включала L-аргинин, наблюдалась нормализация таких заменимых АК, как орнитин, таурин и глицин, что можно рассматривать как компенсаторные, защитные реакции при ишемии миокарда. Таким образом L-аргинин эффективно влияет на нарушение баланса заменимых АК плазмы крови у больных НС.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия; аминокислота; антиангинальная терапия; L-аргинин.

INFLUENCE OF ANTIANGINAL THERAPY  
AND L-ARGININE ON SERUM ESSENTIAL AMINOACIDS  
SPECTRUM AMONG PATIENTS  
WITH UNSTABLE ANGINA

*T. V. Zaval'skaya, V. V. Bogdan (Kyiv, Ukraine)*

Bogomolets National Medical University

The patients with unstable angina (UA) were examined using the method of ion exchange liquid-column chromatography. The content of the substitutable amino acids (AA) in blood serum was determined: ornithine, taurine, aspartic acid, serine, glutamic acid, proline, glycine, alanine, cysteine, tyrosine, glutamine. The patients were divided into two groups: I – 37 people who received cardicet, bisoprolol, atoris, enap, acetylsalicylic acid, clopidogrel; II – 38 people, the therapy of which, in addition to the mentioned drugs, included L-arginine (100 ml intravenous for 10 days). The results of the study indicate a different dynamics of changes in the level of substitute AK in serum in patients with UA, who received anti-anginal therapy and anti-anginal therapy with L-arginine. Attention is drawn to the fact that in patients with Group I after treatment, the total amount of replacement AA significantly decreased in comparison with the II group in 1,2 times, but remained unchanged compared with the indicator before treatment. In patients of the II group, the total amount of substitute AK in serum is significantly reduced in comparison with kontrol group in 1.4 times, and compared with the indicator before treatment – in 1.2 times. That is, the inclusion of L-arginine in anti-anginal therapy promotes the enhancement of their intracellular metabolism in conditions of coronary circulatory destabilization. In patients with UA, antianginal therapy which included L-arginine, there was a normalization of such alternating AAs as ornithine, taurine and glycine, which can be considered as compensatory, protective reactions in myocardial ischemia. Thus, L-arginine effectively affects the balance of substitute AA blood plasma in patients with UA.

**Key words:** unstable angina; aminoacid; antianginal therapy; L-arginine.



E. N. RAZNATOVSKAYA (Zaporizhzhia, Ukraine)

## EFFICIENCY OF ANTIMYCOBACTERIAL CHEMOTHERAPY IN THE REGISTERED CASES OF CHEMORESISTANCE TUBERCULOSIS OF LUNGS IN ZAPORIZHZHIA REGION

Zaporizhzhia State Medical University <raznатовskaya@gmail.com>

*Nowadays chemoresistant pulmonary tuberculosis is an urgent medico-social problem, both in Ukraine, and around the world. It is established that the indicator of non-effective treatment of patients of pulmonary tuberculosis is influenced by the following factors: features of tuberculosis, personal characteristics of patients and their social status, organization of treatment. The objective of the work – to define efficiency of an antimycobacterial chemotherapy of the registered cases of a chemoresistant pulmonary tuberculosis in Zaporizhzhia region. Materials and methods of the research. The analysis of the registered 1571 cases of a chemoresistant pulmonary tuberculosis in Zaporizhzhia region during 2012–2016 is carried out. Serious associated diseases (HIV infection/AIDS, a diabetes mellitus, etc.) were criteria of an exception. Results. Among the analysed cases there were 75,1 % men and 24,9 % women. Nowadays in structure of a chemoresistant pulmonary tuberculosis males (75,1 %), people of riper years and working-age (44,4 % and 92,3 %, respectively) authentically prevail. Identification of a chemoresistant pulmonary tuberculosis happened authentically more often «at the address of patients to the doctor» (57,9 %) and «at inspection in a hospital concerning other disease» (35,2 %). On registration the a chemoresistant pulmonary tuberculosis groups of patients with new cases (37,4 %) and a recurrence of specific process (26,5 %), destructive process (78,1 %), a bacterioexcretion (98,3 %), multirefractory tuberculosis (76,3 %) and an infiltrative clinical form (71,8 %) prevailed. While today efficiency of treatment among the registered 1571 cases of a chemoresistant pulmonary tuberculosis in Zaporizhzhia region during 2012–2016 is 25,6 %, treatment is continued by another 27,4 % of patients. Some results are disturbing such as «treatment is interrupted» and «treatment failure» which made on 17,6 %, and the high frequency (33,9 %) transfer to palliative treatment of patients with treatment failure.*

---

**Key words:** antimycobacterial chemotherapy; chemoresistance tuberculosis; treatment outcome.

---

**Introduction.** For today chemoresistance tuberculosis of lungs (CRTL) is an urgent medico-social problem, both in Ukraine [6], and around the world [2, 8] that has an adverse effect on a demographic situation. Relevance of a problem of CRTL in our country is defined by the following adverse factors: high level of epidemic danger, low efficiency of treatment of patients, breaks in treatment, frequent emergence of a recurrence and high risk of a lethal effect [3, 4, 6]. The main thing and one of the most effective method of treatment of TB patients both with the kept sensitivity of micobacteria of tuberculosis (MBT), and with refractory strains, there are uses of a complex antimycobacterial chemotherapy [6, 8]. The indicator of non-effective antimycobacterial treatment of suffering from tuberculosis lungs is influenced by the following factors: features of tuberculosis, personal characteristics of patients and their social status, organization of treatment [5]. The current of CRTL and efficiency of its treatment also depend on a profile of medicamental resistance. So, 50 % of patients with polyresistance tuberculosis (PRTB) of lungs without the received treatment die within 5 years, and in 25 % – process passes into a chronic form that is the reason of development in 95.5 % of secondary resistance of MBT [8]. Result of “successful treatment” in the registered cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) of lungs in the world in 2012 is reached by 48 % of patients [7]. Results of treatment of patients with expanded resistance (XDR-TB) on an indicator “treatment” are 3 times lower, than at sick with MDR-TB of lungs [1].

**The object** is to define efficiency of antimycobacterial chemotherapy in the registered cases of chemoresistance tuberculosis of lungs in Zaporizhzhia region.

**Materials and methods.** The analysis of indicators of the registered 1571 cases of CRTL is carried out in Zaporizhzhia region during 2012–2016 and data of the Register of TB patients. Criteria of including of patients in a research: existence of resistance of MBT to the antimycobacterial drugs and the transfer of patients to category 4 of the dispensary account. Serious associated diseases (HIV infection/AIDS, a diabetes mellitus, etc.) were criteria of an exception.

Efficiency of an antimycobacterial chemotherapy was estimated by results of treatment [4]: “cured” – the patient of category 4 who finished treatment respectively and has at least 5 consecutive negative results of seeding; “Treatment is complete” – the patient, who completely finished a course of treatment on category 4, however doesn't correspond to criterion “cured” due to the lack of results of a bacteriological research; “Treatment is interrupted” – the patient, who interrupted treatment for 2 months one after another or more any reasons; “Treatment failure” – treatment was stopped, or the regimen of treatment needs change at least of two antituberculous drugs due to the lack of conversion of a sputum at end of an intensive phase of treatment, existence of signs of in addition acquired resistance to fluoroquinolones or secondary injection drugs or existence of undesirable medicinal reactions; “I left” – the patient, who transferred to other region and results of his/her treatment are unknown; “I died” – sick category 4 who died of any reason during a case course of treatment; “Continues treatment” – the patient who continues treatment in category 4 today.

Results of a research are processed by modern methods of the analysis on the personal computer with use of a statistical package of the STATISTICA® for Windows 6.0 license program (Stat Soft Inc., No. AXXR712 D833214FAN5).

**Results and their discussion.** Among sick with CRTB of the lungs included in a research, there were 1180 men (75,1 %) and 391 women (24,9 %). The age gradation was carried out according to the classification of World Health Organization (1998): 18–29 years – young age, 30–44 years – mature age, 45–59 – middle age, 60–74 – advanced age, 75–89 – later age. So, at distribution of patients on age it is established that there were 300 persons of young age (19,1 %), mature age – 698 (44,4 %), middle age – 452 (28,8 %), advanced age – 114 (7,3 %) and later age – 7 (0,4 %). It is established that among sick with CRTB persons of mature age prevailed ( $\chi^2 = 29,76$ ;  $P < 0,001$ ), and the smallest – the number of persons of later age ( $\chi^2 = 19,2$ ;  $P < 0,001$ ).

Thus, in the age section among sick with CRTB persons mature prevailed (44,4 %). In 92,3 % of cases there are persons of working-age.

Among sick with CRTL of rural areas there were 477 patients (30,4 %), the urban population has made 1035 (65,9 %), 59 people (3,7 %) were without a certain residence. It is established that the urban population prevailed ( $\chi^2 = 31,91$ ;  $P < 0,001$ ), and the smallest – the number of persons of no fixed abode ( $\chi^2 = 26,31$ ;  $P < 0,001$ ).

In the analysis of social structure of sick of CRTL it is established that: 68,7 % – jobless persons of working-age; 12,1 % – the working persons; 7,9 % – pensioners; 4,4 % – disabled people; 3,7 % – the homeless; 1,4 % – students; 0,9 % – the persons exempted from serving sentence; 0,4 % – the women who were on a maternity leave; 0,3 % – the condemned persons; 0,2 % – immigrants. As we see, quantity of socially unprotected segments of the population was 87,9 % of cases, by 7,2 times more often than social protected – 12,1 % ( $\chi^2 = 27,67$ ;  $P < 0,001$ ). The number of the persons abusing alcohol was 11,2 % (176 patients), consumers of injecting drugs – 1,2 % (19 patients).

The analysis of a type of detection of a disease has shown that the diagnosis is established during routine inspection in 94 people (5,9 %), at the address to the doc-

tor – in 910 (57,9 %), at inspection in a hospital – in 551 (35,2 %) at inspection of the persons which were in contact with the patient – 3 (0,2 %), the rest – 13 (0,8 %).

Thus, the main amount of sick with CRTL was found during the address to the doctor that made 57,9 % of cases, and at inspection in a hospital concerning other disease – 35,2 %.

At distribution of patients on registration groups it agrees the anamnesis of the previous treatment or results of the cohort analysis of the previous treatment (tab. 1) it is established that the number of patients with for the first time the diagnosed tuberculosis (FDTB) was 37,4 %, with a recurrence of specific process (RTB) – 26,5 %, with other cases – 7,3 %, the treatment after a break (TAB) – 5,7 %, with treatment after failure of the 1st course of a chemotherapy (TAF of the 1st course CT) – 12,3 %, with treatment after failure of a repeated course of treatment (TAF RCT) – 10,7 %, transferred/arrived – 0,1 %.

**Table 1. Distribution of sick with CRTL on registration groups according to the anamnesis of the previous treatment or results of the cohort analysis of the previous treatment**

Registration group	Quantity		$\chi^2$	P
	abs.	%		
FDTB	587	37,4	37,9	< 0,001
RTB	417	26,5	10,65	> 0,05
Other cases	115	7,3	3,35	> 0,05
TAB	89	5,7	5,08	> 0,05
TAF of the 1st course of CT	193	12,3	0,25	> 0,05
TAF RCT	169	10,7	0,86	> 0,05
Transferred/arrived	1	0,1	14,4	< 0,05
Total	1571	100		

Thus, among the registered cases of CRTL on registration groups patients with FDTB prevailed ( $\chi^2 = 37,9$ ;  $P < 0,001$ ).

Existence of destructive process is registered in 1227 sick with CRTB (78,1 %), and bacterioexcretion – in 1545 (98,3 %). Distribution of sick with CRTL by the form of medicamental resistance (tab. 2) is carried out. It is established that the frequency of sick with MDR-TB was 76,3 %, with RRTB – 15 MDR-TB 2 %, with tuberculosis, which is refractory to Rifampicinum (PifTB) – 7,4 %, with PRTB – 0,8 %, with risk of multirefractory tuberculosis (RMDR-TB) contact – 0,3 %.

**Table 2. Distribution of sick with CRTL by the form of medicamental resistance**

Form of medicamental resistance	Quantity		$\chi^2$	P
	abs.	%		
MDR-TB	1198	76,3	158,48	< 0,001
XDR-TB	239	15,2	1,15	> 0,05
RifTB	117	7,4	7,93	> 0,05
PRTB	12	0,8	18,43	< 0,005
RMDR-TB	5	0,3	19,4	< 0,001
Total	1571	100	205,39	

So, in accordance with the form of medicamental resistance sick of MDR-TB of lungs prevailed (76,3 %;  $\chi^2 = 158,48$ ;  $P < 0,001$ ).

Distribution of sick with CRTL according to clinical forms (tab. 3) showed that the infiltrative form took place in 71,8 % of cases, focal – in 0,8 %, disseminated – in

21,1 %, caseous pneumonia – in 0,5 %, fibrous and cavernous process – in 4,9 %, miliary tuberculosis was diagnosed – in 0,8 %, cirrhotic – in 0,1 %.

*Table 3. Distribution of sick with CRTL according to clinical forms*

Clinical form	Quantity		$\chi^2$	P
	abs.	%		
infiltrative	1129	71,8	233,64	< 0,001
focal	12	0,8	12,64	< 0,05
disseminated	331	21,1	3,35	> 0,05
caseous pneumonia	8	0,5	13,21	< 0,05
fibrous and cavernous process	78	4,9	6,09	> 0,05
miliary tuberculosis	12	0,8	12,64	< 0,05
cirrhotic	1	0,1	14	< 0,05
Total	1571	100		

According to the tab. 3 testify, there are prevailed among clinical forms at sick with CRTB – infiltrative form (71,8 %;  $\chi^2 = 233,64$ ;  $P < 0,001$ ). Liquid clinical forms of specific process at sick with CRTL appeared: focal ( $\chi^2 = 12,64$ ;  $P < 0,05$ ), caseous pneumonia ( $\chi^2 = 13,21$ ;  $P < 0,05$ ) and miliary tuberculosis ( $\chi^2 = 12,64$ ;  $P < 0,05$ ).

The average term of duration of hospitalization made (1,24  $\pm$  0,02) years.

At determining efficiency of antimycobacterial chemotherapy among the registered cases of CRTL it is established that 190 patients with results “cured”(12.1 %) finished treatment with a results “cured” ( $\chi^2 = 0,31$ ;  $P < 0,05$ ), 212 (13,5 %) – with “treatment is complete” – ( $\chi^2 = 0,03$ ;  $P < 0,05$ ), 276 people (17,6 %) are registered as “treatment is interrupted” ( $\chi^2 = 0,81$ ;  $P < 0,05$ ), 277 (17,6 %) – with “treatment failure” (NLTB) ( $\chi^2 = 0,81$ ;  $P < 0,05$ ), 430 (27,4 %) – with “continues treatment” ( $\chi^2 = 12,27$ ;  $P < 0,05$ ), 18 (1,1 %) – “left” ( $\chi^2 = 12,08$ ;  $P < 0,05$ ) and also “died” – 168 (10,7 %) ( $\chi^2 = 0,86$ ;  $P < 0,05$ ).

Thus, the authentic difference between results of treatment among sick with CRTL isn't revealed. But high frequency of results of treatment is concerning as “treatment is interrupted” and “treatment failure” made 17,6 %. And in structure of cases of CRTL with NTTB, 94 patients (33,9 %) were transferred to palliative treatment, made 5.9 % in the general structure of CRTB.

**Conclusions.** For today in structure of CRTL males (75,1 %), persons of a mature age (44,4 %) prevailed. 65,9 % were city dwellers. There is socially unprotected segments of the population in 87,9 %. Detection of cases of CRTL generally happens in case of the address of patients to the doctor (57,9 %) and in case of survey in a hospital concerning other disease (35,2 %). In accordance with the registration groups of CRTL patients with new cases (37,4 %), destructive process (78,1 %), bacterioexcretion (98,3 %), multirefractory tuberculosis (76,3 %) and an infiltrative clinical form (71,8 %) prevailed. While for today efficiency of treatment among the registered 1571 cases of CRTL in Zaporizhzhia region during 2012–2016 is low and made 25,6 %, treatment is continued by another 27,4 % of patients. The high percent of results of the interrupted and unsuccessful treatment (17,6 %) and the high frequency (33,9 %) transfer to palliative treatment of patients with treatment failure is concerning (in the general structure – 5,9 %).

**Prospects of further scientific research.** Studying of ways of rising of efficiency of treatment among patients with failures of treatment and the prevention of their development, assistance and the prevention of development of complications of tuberculosis by palliative TB patients.

**Conflict of interests:** no.

## References

1. *Аналіз прогалин у лікуванні туберкульозу* // Фінальний звіт у лікуванні туберкульозу. – <http://stbcu.com.ua/2016/op-prog/>
2. Берикова Э. А., Абубакиров А., Ракишева А. С., Бектасов С. Ж. Основные аспекты проблемы МЛУ/ШЛУ ТБ в Казахстане // Фтизиопульмонология. – 2016. – Вып. 26, № 2. – С. 25–26.
3. *Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник* / ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України». – К.: «Бланк-Прес», 2015. – [http://www.slideshare.net/Ukraine\\_CDC/2014-52881494](http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494).
4. *Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз: наказ МОЗ України № 620 від 31.12.2014 р.* – 171 с.
5. Циганкова Л. М. Туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій до протитуберкульозних препаратів // Проф. медицина. – 2009. – № 1. – С. 61–64.
6. Черенко С. О. Проблема хіміорезистентного туберкульозу. – <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>
7. WHO. Global Tuberculosis Report 2015. – 2015. – [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf)
8. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response / WHO/HTM/TB/2010.3. – Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
1. *Analiz progalin u likuvanni tuberkul'ozu* // Final'nij zvit u likuvanni tuberkul'ozu. – <http://stbcu.com.ua/2016/op-prog/>
2. Berikova E. A., Abubakirov A., Rakisheva A. S., Bektasov S. Zh. Osnovnye aspekty problemy MLU/SHLU TB v Kazahstane // Ftiziopul'monologiya. – 2016. – Vyp. 26, № 2. – S. 25–26.
3. *Tuberkul'oz v Ukraїni: analitichno-statistichnij dovidnik* / DU «Ukraїns'kij centr kontrolyu za social'no-nebezpechnimi hvorobami MOZ Ukraїni». – K.: «Blank-Pres», 2015. – [http://www.slideshare.net/Ukraine\\_CDC/2014-52881494](http://www.slideshare.net/Ukraine_CDC/2014-52881494).
4. *Ukraїna. MOZ. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoї, vtorinnoї (specializovanoї) ta tretinnoї (visokospecializovanoї) medichnoї dopomogi doroslim. Tuberkul'oz: nakaz MOZ Ukraїni № 620 vid 31.12.2014 r.* – 171 s.
5. *Cigankova L. M. Tuberkul'oz iz rozshirenoyu rezistentnistyu mikobakterij do protituberkul'oznih preparativ* // Prof. medicina. – 2009. – № 1. – С. 61–64.
6. *Cheren'ko S. O. Problema himiorezistentnogo tuberkul'ozu.* – <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ  
ХІМІОТЕРАПІЇ В ЗАРЕЄСТРОВАНИХ ВИПАДКАХ  
ЗАХВОРЮВАННЯ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ  
ЛЕГЕНЬ У ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ

О. М. Разнатовська (Запоріжжє)

Нині хіміорезистентний туберкульоз легень (ХРТЛ) є актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в усьому світі. Встановлено, що на результат неефективного лікування хворих на туберкульоз легень впливають такі чинники: особливості туберкульозу, особисті характеристики хворих та їх соціальний статус, організація лікування. Мета дослідження – визначити ефективність антимікобактеріальної хіміотерапії в зареєстрованих випадках захворювання на ХРТЛ у Запорізькій області. Проведено аналіз зареєстрованого 1571 випадку захворювання на ХРТЛ у Запорізькій області за період 2012–2016 рр. Критеріями виключення були тяжкі супутні захворювання (ВІЛ-інфекція/СНІД, цукровий діабет тощо). Чоловіків було 75,1 %, жінок – 24,9 %. У структурі ХРТЛ достовірно превалюють особи чоловічої статі, особи зрілого і працездатного віку (44,4 і 92,3 % відповідно). ХРТЛ достовірно частіше виявляли під час звернення хворих до лікаря (57,9 %) та при обстеженні у стаціонарі з приводу іншого захворювання (35,2 %). За реєстраційними групами ХРТЛ превалювали пацієнти з новими випадками захворювання (37,4 %) і рецидивами специфічного процесу (26,5 %), деструктивним процесом (78,1 %), бактеріовиділенням (98,3 %), мультирезистентним туберкульозом (76,3 %) та з інфільтративною клінічною формою (71,8 %). Незважаючи на те, що нині ефективність лікування серед зареєстрованого 1571 випадку захворювання на ХРТЛ у Запорізькій області за період 2012–2016 рр. становить 25,6 %, лікування продовжують ще 27,4 % пацієнтів. Заслугує на увагу високий відсоток



результатів перерваного та невдалого лікування (по 17,6 %) і висока частота (33,9 %) переведення на паліативне лікування хворих з неефективним результатом лікування (в загальній структурі – 5,9 %).

**Ключові слова:** антимикобактеріальна хіміотерапія; хіміорезистентний туберкульоз; ефективність лікування.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ  
ХИМИОТЕРАПИИ В ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ  
СЛУЧАЯХ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ  
В ЗАПОРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Е. Н. Разнатовская (Запорожье)*

В настоящее время химиорезистентный туберкулёз лёгких (ХРТЛ) является актуальной медико-социальной проблемой как в Украине, так и во всём мире. Установлено, что на результат неэффективного лечения больных туберкулёзом лёгких влияют следующие факторы: особенности туберкулёза, личностные характеристики больных и их социальный статус, организация лечения. Цель исследования – определить эффективность антимикобактериальной химиотерапии в зарегистрированных случаях заболевания ХРТЛ в Запорожской области. Проведён анализ зарегистрированного 1571 случая заболевания ХРТЛ в Запорожской области за период 2012–2016 гг. Критериями исключения были тяжёлые сопутствующие заболевания (ВИЧ-инфекция/СПИД, сахарный диабет и др.). Мужчин было 75,1 %, женщин – 24,9 %. В структуре ХРТЛ достоверно преобладали лица мужского пола, лица зрелого и трудоспособного возраста (44,4 и 92,3 % соответственно). ХРТЛ достоверно чаще выявляли во время обращения больных к врачу (57,9 %) и при обследовании в стационаре по поводу другого заболевания (35,2 %). По регистрационным группам ХРТЛ преобладали пациенты с новыми случаями заболевания (37,4 %) и рецидивами специфического процесса (26,5 %), деструктивным процессом (78,1 %), бактериовыделением (98,3 %), мультирезистентным туберкулёзом (76,3 %) и с инфильтративной клинической формой (71,8 %). Несмотря на то, что в настоящее время эффективность лечения среди зарегистрированного 1571 случая заболевания ХРТЛ в Запорожской области за период 2012–2016 гг. составляет 25,6 %, лечение продолжают ещё 27,4 % пациентов. Обращается внимание на высокий процент результатов прерванного и неэффективного лечения (по 17,6 %) и высокая частота (33,9 %) перевода на паллиативное лечение больных с неудовлетворительным результатом лечения (в общей структуре – 5,9 %).

**Ключевые слова:** антимикобактериальная химиотерапия; химиорезистентный туберкулёз; эффективность лечения.

Г. М. ЧУПРИНА (Київ)

**ОЦІНКА ДАНИХ ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ В АСПЕКТІ КОМОРБІДНОСТІ**Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика <reflex@3g.ua>

Вивчали дані лабораторних досліджень у хворих на розсіяний склероз з метою уточнення характеру впливу коморбідної патології на рівень дисфункції біохімічних процесів організму. Обстежено 216 хворих на розсіяний склероз з різними формами перебігу. Хворих загальної вибірки розділено на дві групи: I ( $n = 109$ ) – без супутніх захворювань і II ( $n = 107$ ) – із супутніми захворюваннями. Оцінювали результати загальноклінічних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові, дослідження спинномозкової рідини, імунного статусу крові, рівня аутоантитіл до антигенів мозку. Загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові проведено всім 216 хворим на розсіяний склероз групи дослідження. Вивчення спинномозкової рідини (макроскопічне, мікроскопічне, полімеразна ланцюгова реакція) та імунологічне дослідження крові (дослідження показників клітинного і гуморального імунітету, рівня аутоантитіл до антигенів мозку) проведено у 42 хворих на розсіяний склероз обох груп. В результаті вивчення загальноклінічних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові з'ясовано, що достовірні відмінності між I і II групами існують за рахунок збільшення у хворих II групи кількості тромбоцитів ( $P < 0,05$ ), концентрації АсАТ ( $P < 0,05$ ), підвищення концентрації креатиніну ( $P < 0,05$ ), збільшення рівня холестерину крові ( $P < 0,05$ ). Такі відмінності показників загальноклінічного і біохімічного аналізів крові обумовлені, на наш погляд наявністю у хворих на розсіяний склероз насамперед кардіоваскулярної і гастроентерологічної коморбідності і корелюють із зниженням у них рівня загального самопочуття. При оцінці загального аналізу сечі у 84,7 % хворих загальної вибірки виявлено загальні запальні ознаки, які були більш вираженими за кількома показниками у II групі хворих, що клінічно корелювало з вираженістю тазових розладів. Встановлено також системні та більш глибокі зміни рівня НК-клітин, основного білка мієліну, загального людського мозкового антигену, а також імунорегуляторного циклу у хворих на розсіяний склероз з коморбідною патологією.

---

**Ключові слова:** розсіяний склероз; лабораторні дослідження; коморбідність.

---

**Вступ.** Розсіяний склероз (РС) – хронічне запальне демієлінізуюче захворювання інфекційно-алергічного походження, що проявляється в ознаках багатоголинищового ураження ЦНС, має ремітуючий, рідше прогресивний характер перебігу, часто призводить до інвалідизації.

Враховуючи, що РС – довічне захворювання, для нього властивий тісний зв'язок з різною коморбідною патологією (КМП), який зустрічається майже у половини хворих. КМП може супроводжувати хворого впродовж значного періоду і негативно впливати на якість життя та перебіг основної патології. При цьому існує точка зору, що клініко-лабораторні характеристики хворих на РС за умови коморбідності можуть відрізнятися від даних пацієнтів без коморбідності, однак це потребує уточнення [4].

Діагностика РС протягом останніх кількох десятиліть була однією з найактуальніших проблем неврології. Наразі, незважаючи на величезний прогрес у зв'язку з широким впровадженням у практику методів нейровізуалізації, проблеми діагностики РС не втратили актуальності.

З багатьох діагностичних критеріїв РС найбільш успішно у світовій неврологічній практиці використовують критерії РС W. I. McDonald та співавт. [3, 6, 8, 9], які враховують об'єктивне підтвердження дисемінації вогнищ демієлінізації як у часі (DIT), так і в просторі (DIS), об'єднують зміни магнітно-резонансної томографії (МРТ) з клінічними та іншими параклінічними даними (викликані

потенціали, показники спинномозкової рідини – СМР), полегшують встановлення діагнозу при різних типах РС, а також виділяють три варіанти діагнозу: наявність РС, можливий РС (у випадках ризику РС, але при сумнівному діагнозі) і відсутність РС [7, 11].

Незважаючи на те, що при РС виявляють патологічні відхилення різними лабораторними методами, патогномонічних діагностичних критеріїв не існує [1, 2]. Враховуючи аутоімунний характер РС, зрозуміла зацікавленість до вивчення імунологічних показників крові та СМР [5, 10].

Патологічні зміни імунологічної реактивності відмічають у 96,8 % хворих на РС [6], але зазвичай відсутні будь-які закономірності імунологічної дисфункції, характерні для РС і які стосуються конкретної ланки клітинного або гуморального імунітету. Рідко (14,5 %) спостерігається стан відносного імунодефіциту при порівняно високій кількості осіб з дисбалансом імунного статусу (27,1 %), а перехід патологічного процесу в активну стадію характеризується деяким перерозподілом імунологічних показників без певної закономірності [7].

Відсутність кореляції між клінічною картиною РС і змінами імунного статусу (кров, СМР) до деякої міри підтверджує неспецифічність виявлених порушень для даної патології [7].

Найбільшу діагностичну цінність при РС має імунологічне дослідження СМР [10]. Показники клітинного імунітету не є діагностично значущими, більш інформативні показники гуморального імунітету. Для РС характерне підвищення вмісту СМР та імуноглобулінів (Ig) класу G, що свідчить про неспецифічну стимуляцію імунітету. Для підтвердження інтрацеребрального синтезу IgG використовують індекс IgG, що дорівнює відношенню IgG СМР/IgG крові [10]. Особливого значення надають виявленню олігоклональних IgG, підвищений вміст яких спостерігається вже на ранніх стадіях хвороби в 90 % випадків [10]. Однак і цей показник не є специфічним для РС: олігоклональні IgG можуть бути виявлені при різних органічних ураженнях мозку, а у близько 5 % хворих на достовірний РС відсутні олігоклональні групи IgG в СМР [10]. Нині найбільш інформативним вважають показник вмісту вільних легких каппа-ланцюгів Ig [10]. Крім того, концентрація каппа-ланцюгів корелює із ступенем активності патологічного процесу. Однак виконання цього тесту утруднене через відсутність стандартних наборів.

Досить велика кількість досліджень [10] присвячена визначенню продуктів розпаду мієліну в біологічних рідинах. Результати цих досліджень досить варіабельні і не мають клінічного значення. Крім того, виявлення продуктів розпаду мієліну також не є специфічним, оскільки свідчить лише про демієлінізацію, яка має місце при різних патологічних процесах (пухлинному, травматичному, судинному тощо) [7].

**Мета дослідження** – проаналізувати дані лабораторних досліджень у хворих на розсіяний склероз в аспекті коморбідності.

**Матеріали і методи.** Обстежено 216 хворих на РС з різними формами перебігу, які проходили комплексне амбулаторне або стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО ім. П. Л. Шупика в період з 2007 по 2016 рік. Хворих на РС загальної вибірки розділено на дві групи: I ( $n = 109$ ) – БСЗ (без супутніх захворювань) і II ( $n = 107$ ) – НСЗ (наявність супутніх захворювань).

Хворим на РС, включеним у дослідження, проводили лабораторне дослідження з метою уточнення характеру впливу КМП на стан лабораторних показників. Загальноклінічні аналізи крові (ЗАК) та сечі (ЗАС), біохімічний аналіз крові (БАК) проведено всім 216 хворим на РС. Дослідження СМР (макроскопічне, мікроскопічне, полімеразна ланцюгова реакція) та імунологічне дослідження крові

(дослідження показників клітинного і гуморального імунітету, рівня аутоантитіл до антигенів мозку) проведено у 42 хворих на РС обох груп. При дослідженні показників клітинного імунітету оцінювали рівні Т-лімфоцитів (СД-3), Т-лімфоцитів-хелперів (СД-4), цитотоксичних Т-лімфоцитів (супресорів) (СД-8), значення імунорегуляторного індексу (СД-4/СД-8 – співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів), рівні В-лімфоцитів (СД-20), натуральних кілерних клітин (СД-16). Для оцінки гуморального імунітету визначали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК), а з метою визначення функціональної активності імунних клітин визначали рівень адгезивної активності нейтрофільних гранулоцитів. З метою визначення кількості Т- та В-лімфоцитів застосовували реакції спонтанного і комплементарного розеткоутворення, для визначення субпопуляцій Т-лімфоцитів – тест з теофіліном. Також оцінювали рівень аутоантитіл до таких антигенів мозку, як основний білок мієліну, нейроспецифічна енолаза, білок S-100, загальний людський мозковий антиген.

**Результати та їх обговорення.** Відповідно до протоколу дослідження, всім хворим на РС груп БСЗ і НСЗ до початку лікування було проведено загальноклінічне лабораторне дослідження, включаючи ЗАК, БАК, ЗАС. Результати статистичного аналізу даних ЗАК та БАК в аспекті коморбідності наведено в табл. 1. З урахуванням того, що розподіл величини різних показників, наведених в табл. 1, не завжди відповідав нормальному, аналіз показників ЗАК та БАК проводили за критерієм Манна–Уїтні.

Таблиця 1. Результати статистичного аналізу даних загального та біохімічного аналізу крові у хворих на розсіяний склероз ( $m \pm CV$ )

Показник	Хворі на РС ( $n = 216$ )	
	I група ( $n = 109$ )	II група ( $n = 107$ )
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ в 1 л	4,60 $\pm$ 0,31	4,40 $\pm$ 0,23
НЬ, г/л	141,30 $\pm$ 8,15	139,50 $\pm$ 5,71
Кольоровий показник	0,929 $\pm$ 0,030	0,931 $\pm$ 0,030
ШОЕ, мм/год	7,20 $\pm$ 5,47	9,10 $\pm$ 6,15
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ в 1 л	5,48 $\pm$ 0,96	7,34 $\pm$ 2,41
Нейтрофільні гранулоцити, %		
сегментоядерні	59,70 $\pm$ 6,75	60,84 $\pm$ 8,95
паличкоядерні	3,54 $\pm$ 2,05	2,58 $\pm$ 1,21
Базофільні гранулоцити, %	0,23 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,17
Еозинофільні гранулоцити, %	1,52 $\pm$ 0,93	1,37 $\pm$ 0,75
Моноцити, %	6,24 $\pm$ 2,95	5,61 $\pm$ 2,19
Лімфоцити, %	29,55 $\pm$ 10,13	29,93 $\pm$ 11,85
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ в 1 л	226,70 $\pm$ 28,01	268,80 $\pm$ 39,35*
АсАТ, мкмоль/(л $\cdot$ ч)	0,35 $\pm$ 0,19	0,72 $\pm$ 0,33*
АлАТ, мкмоль/(л $\cdot$ ч)	0,41 $\pm$ 0,16	0,48 $\pm$ 0,29
Креатинін, мкмоль/л	58,05 $\pm$ 7,12	89,28 $\pm$ 19,04*
Сечовина, ммоль/л	3,74 $\pm$ 1,53	5,73 $\pm$ 1,92
Білірубін загальний, мкмоль/л	3,95 $\pm$ 1,03	5,27 $\pm$ 2,74
Глюкоза крові, ммоль/л	4,25 $\pm$ 0,39	4,93 $\pm$ 0,95
Холестерин, г/л	5,16 $\pm$ 2,04	7,12 $\pm$ 2,87*

\* Рівень достовірності відмінностей показників ЗАК і БАК порівняно між групами БСЗ і НСЗ,  $P < 0,05$ .

У результаті з'ясовано, що достовірні відмінності між I і II групами існують між такими показниками: у хворих II групи збільшення кількості тромбоцитів

( $P < 0,05$ ) свідчить про зсідання крові; збільшення концентрації АсАТ ( $P < 0,05$ ) – про зниження функції гепатобіліарної системи при РС з коморбідністю; підвищення концентрації креатиніну ( $P < 0,05$ ) дає підставу відмітити при РС з КМП зниження функції нирок; збільшення рівня холестерину крові ( $P < 0,05$ ) вказує на дисфункцію печінки і патологічну зацікавленість серцево-судинної системи у пацієнтів з КМП. Такі відмінності показників ЗАК і БАК обумовлені, на наш погляд, насамперед, наявністю кардіоваскулярної і гастроентерологічної КМП і спричинюють зниження у хворих рівня загального самопочуття.

Статистичний аналіз ЗАС проводили з використанням критерію Манна – Уїтні. Згідно з аналізом ЗАС (табл. 2), у 84,7 % хворих на РС загальної вибірки мали місце загальні запальні ознаки: зменшення прозорості сечі, її питомої ваги, зміщення рН (з тенденцією до нейтральної і лужної), нерізка збільшення кількості лейкоцитів і еритроцитів, циліндрів, епітеліальних клітин, білка, зміна кольору (з тенденцією до світло-зеленого та безкольорового), які були більш виражені за кількома показниками у II групі хворих, що клінічно корелювало з вираженістю розладів органів тазу.

Таблиця 2. Результати статистичного аналізу даних загального аналізу сечі у хворих на розсіяний склероз

Показник	Хворі на РС ( $n = 216$ )	
	I група ( $n = 109$ ) абс. од. (%)	II група ( $n = 107$ ) абс. од. (%)
Питома вага ( $m \pm CB$ )	1014 $\pm$ 5	1011 $\pm$ 6
Колір		
солом'яно-жовтий	71 (65,1)	63 (58,9)
безкольорова	16 (14,7)	18 (16,8)
світло-зелений	22 (20,2)	26 (24,3)
Каламутність		
немає	21 (19,3)	18 (16,8)
легка	39 (35,8)*	26 (24,3)
помірна	37 (33,05)	42 (39,3)
значна	12 (11)	21 (19,6)*
Реакція сечі рН		
кисла	55 (50,5)*	41 (38,3)
нейтральна	43 (39,5)	47 (43,9)
лужна	11 (10,1)	18 (16,8)
Білок		
немає	66 (60,6)*	51 (47,7)
< 0,033 г/л	38 (34,7)	44 (41,1)
> 0,033 г/л	5 (4,6)	12 (11,2)
Глюкоза		
немає	89 (81,7)*	78 (72,9)
< 1 ммоль/л	19 (17,4)	26 (24,3)
> 1 ммоль/л	1 (0,9)	3 (2,8)
Еритроцити, абс. од.		
немає	24 (22)*	12 (11,2)
до 3 в п/з	38 (34,9)	34 (31,8)
4–6 в п/з	45 (41,3)	52 (48,6)
> 6 в п/з	2 (1,8)	9 (8,4)*



Закінчення табл. 2

Показник	Хворі на РС (n = 216)	
	I група (n = 109) абс. од (%)	II група (n = 107) абс. од. (%)
Лейкоцити, абс. од. (%)		
0–3 в п/з	38 (34,9)*	23 (21,5)
4–10 в п/з	69 (63,3)	76 (71)
> 10 в п/з	2 (1,8)	8 (7,5)*
Циліндри, абс. од. (%)		
немає	97 (89)*	81 (75,7)
гіалінові циліндри в п/з	11 (10,1)	17 (15,9)
інші циліндри в п/з	1 (0,9)	9 (8,4)*
Епітеліальні клітини, в п/з абс,%		
немає	21 (19,3)	15 (14,0)
до 10 в п/з	87 (79,8)	79 (73,8)
> 10 в п/з	1 (0,9)	13 (12,2)*

\* Рівень достовірності відмінностей показників ЗАС порівняно між групами БСЗ і НСЗ,  $P < 0,05$ .

Дослідження СМР проведено у 42 хворих на РС загальної вибірки (по 21 пацієнту у кожній групі). При макроскопічному дослідженні СМР у більшості випадків безбарвна (95,2 % хворих I групи і 90,5 % хворих II групи) і прозора (по 100 % хворих I та II груп) і лише у 1 (4,8 %) хворого I групи і у 2 (9,5 %) хворих II групи мала світло-жовте забарвлення. Під час мікроскопічного дослідження СМР у 14 (33,3%) хворих на РС загальної вибірки клітин не виявлено (38,1 % хворих I групи і 28,6 % хворих II групи), у 17 (40,5 %) (47,6 % хворих I групи і 33,3 % хворих II групи) спостерігали цитоз у межах норми – до 3 клітин у 1 мм<sup>3</sup> СМР, у 9 (21,4 %) хворих на РС (14,3 % хворих I групи і 28,6 % хворих II групи) – незначний лімфоцитарний плеоцитоз – до 10 клітин у 1 мм<sup>3</sup> СМР і лише у 2 (4,8 %) хворих (9,5 % хворих II групи) лімфоцитарний плеоцитоз досягав значення 20 клітин у 1 мм<sup>3</sup> СМР.

При біохімічному дослідженні СМР вміст хлоридів, білка і глюкози відповідав нормі у всіх 42 (100 %) обстежених. При дослідженні СМР за допомогою полімеразної ланцюгової реакції виявлено позитивний результат на вірус Епштейна – Барр у 9,5 % хворих I групи і у 4,8 % хворих II групи, на цитомегаловірус – у 4,8 % хворих I групи, на вірус герпесу 6-го типу – у 4,8 % хворих I групи, на вірус герпесу 7-го типу – у 4,8 % хворих I групи. Наші результати підтвердили дані інших дослідників про незначні зміни СМР у хворих на РС: макро- та мікроскопічні, біохімічні [5].

Для аналізу імунологічного дослідження крові вивчали абсолютне і відносне значення рівня лімфоцитів, Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), NK-клітин (CD16+), В-лімфоцитів (CD20+), імунорегуляторний індекс; рівні ЦІК та адгезивної активності нейтрофільних гранулоцитів (стан гуморального імунітету) (табл. 3).

Таблиця 3. Аналіз рівня субпопуляцій лімфоцитів сироватки крові у хворих на розсіяний склероз ( $m \pm CB$ )

Показник	I група (n = 21)	II група (n = 21)
Лімфоцити		
абс. од.	1705,00 ± 412,52	1747,63 ± 532,65
%	30,15 ± 10,13	31,82 ± 11,85

Закінчення табл. 3

Показник	I група (n = 21)	II група (n = 21)
CD3+		
абс. од.	1353,15 ± 417,31	1362,11 ± 531,17
%	66,21 ± 16,12	66,34 ± 17,38
CD4+		
абс. од.	773,72 ± 341,24	762,72 ± 240,64
%	66,32 ± 21,25	65,12 ± 19,14
CD8+		
абс. од.	525,24 ± 195,65	583,36 ± 207,44
%	25,27 ± 5,15	27,92 ± 5,95
Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+)	1,69 ± 0,8	1,42 ± 0,60*
НК клітини		
абс. од.	329,36 ± 71,52	267,34 ± 93,21*
%	19,04 ± 8,12	15,33 ± 7,05
CD20+		
абс. од.	232,11 ± 102,13	239,56 ± 95,24
%	12,83 ± 6,21	13,62 ± 9,13
ЦІК, абс. од.	85,17 ± 16,28	83,79 ± 14,45
Адгезивна активність нейтрофільних гранулоцитів, %	54,06 ± 13,42	55,18 ± 15,27

\* Ступінь достовірності відмінностей показників рівня субпопуляцій лімфоцитів порівняно між I та II групами ( $P < 0,05$ ).

Як видно з табл. 3, достовірних відмінностей між групами для середніх значень більшості показників не виявлено. Показано великий розкид даних, що може свідчити про значний спектр імунопатологічних процесів залежно від активності та стадії РС. Має місце тенденція до зниження абсолютного рівня CD4+ лімфоцитів у II групі, яка не досягла рівня статистичної достовірності ( $P = 0,072$ ). Спостерігається достовірне ( $P = 0,037$ ) зменшення абсолютної кількості та відносного рівня НК клітин в групі НСЗ і зменшення імунорегуляторного індексу ( $P = 0,045$ ) у II групі порівняно з I групою. Також відмічається недостовірна тенденція до збільшення абсолютного і відносного рівня CD8+ лімфоцитів ( $P = 0,062$ ) у II групі.

Також оцінювали рівень аутоантитіл до таких антигенів мозку, як основний білок мієліну (ОБМ), нейроспецифічна енолаза (НЕ), білок S-100, загальний людський мозковий антиген (ЗЛМА) (табл. 4).

Таблиця 4. Аналіз рівня аутоантитіл до антигенів мозку у хворих на розсіяний склероз ( $m \pm CV$ )

Показник	Група	
	I група (n = 21)	II група (n = 21)
ОБМ	26,53 ± 9,70	30,12 ± 10,10*
НЕ	28,17 ± 6,50	29,78 ± 8,30
Білок S-100	12,5 ± 1,9	12,7 ± 2,1
ЗЛМА	30,5 ± 5,1	36,2 ± 7,3*

\* Ступінь достовірності відмінностей показників рівня аутоантитіл до антигенів мозку між I та II групами ( $P < 0,05$ ).

З табл. 4 видно, що має місце достовірна різниця рівнів ОБМ ( $P = 0,033$ ) і ЗЛМА ( $P = 0,044$ ) між групами хворих на РС з тенденцією до збільшення в II групі.

**Висновки.** 1. Результати аналізу показників ЗАК і БАК свідчать про більш значне згущення крові, зниження функції гепатобіліарної системи і нирок при РС з коморбідністю. 2. Аналіз показників ЗАС показав, що більш виражені запальні зміни сечі мали місце у хворих на РС з коморбідністю, що клінічно корелювало з вираженістю розладів органів тазу. 3. Отримані результати свідчать про системні і більш глибокі зміни рівня НК-клітин, ОБМ, ЗЛМА, а також імунорегуляторного індексу у хворих на РС з коморбідністю.

#### Список літератури

1. *Василовский В. В., Волошина Н. П., Негреба Т. В., Киржнер В. М.* Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза // Укр. вісн. психоневрології. – 2017. – Т. 25, Вып. 90, № 1. – С. 71–72.
2. *Кирилюк С. Я., Негрич Т. І., Стойка Р. С., Кім Ю. Я.* Автоантитіла класу IgG до основного білка мієліну та пістону – N1 як нові біологічні маркери розсіяного склерозу // Міжнар. неврол. журн. – 2014. – Вип. 67, № 5. – С. 19–26.
3. *Соколова Л. И., Кобысь Т. А., Домрес Н. В.* Современные критерии Мак Дональда в диагностике рассеянного склероза // Міжнар. невролог. журн. – 2012. – № 7. – С. 9–12.
4. *Чуприна Г. М., Мурашко Н. К.* Аналіз коморбідності та чинників стилю життя у хворих з розсіяним склерозом // Сімейна медицина. – 2013. – Вип. 49, № 5. – С. 81–85.
5. *Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н.* Рассеянный склероз. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
6. *Cook S. D., Caplan L. R., Morris J. C. et al.* Handbook of multiple sclerosis / Eds. S. D. Cook. – New York: Taylor and Francis Group, 2006. – 507 p.
7. *Giesser B. S., Geffen D., Murray T. J. et al.* Primer on multiple sclerosis / Ed. B. S. Giesser. – New York: Oxford university press, 2011. – 463 p.
8. *Milo R., Miller A.* Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Review // Autoimmun. rev. – 2014. – Vol. 13. – P. 518–524.
9. *Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B. et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // Ann. neurol. – 2011. – Vol. 69, N 2. – P. 292–302.
10. *Thompson E. J., M. Trojano, P. Livrea et al.* Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis / Eds. E. J. Thompson, M. Trojano, P. Livrea. – Milano: Spring.-Verl. Italia, 1996. – 149 с.
11. *Turkington C., Hooper K. D.* The encyclopedia of multiple sclerosis. – New York: Facts On File, 2005. – 317 p.
1. *Vasilovskij V. V., Voloshina N. P., Negreba T. V., Kirzhner V. M.* Differencial'no-diaagnosticheskie kriterii neblagopriyatnogo prognoza pri progredientnyh tipah techeniya rasseyannogo skleroza // Ukr. visn. psihonevrologii. – 2017. – T. 25, Vip. 90, № 1. – P. 71–72.
2. *Kirilyuk S. Ya., Negrich T. I., Stojka R. S., Kit Yu. Ya.* Avtoantitila klasu IgG do osnovnogo bilka mielinu ta pistonu – N1 yak novi biologichni markeri rozsiyanogo sklerozu // Mizhnar. nevrol. zhurn. – 2014. – Vip. 67, № 5. – P. 19–26.
3. *Sokolova L. I., Kobys' T. A., Domres N. V.* Sovremennye kriterii Mak Donal'da v diagnostike rasseyannogo skleroza // Mizhnar. nevrol. zhurn. – 2012. – № 7. – P. 9–12.
4. *Chupryna G. M., Murashko N. K.* Analiz komorbidnosti ta chinnikov stilyu zhittya u hvorih z rozsiyanim sklerozom // Simejna medicina. – 2013. – Vip. 49, № 5. – P. 81–85.
5. *Shmidt T. E., Yahno N. N.* Rasseyannyj skleroz. – M.: MEDpress-inform, 2012. – 272 p.

#### ОЦЕНКА ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ В АСПЕКТЕ КОМОРБИДНОСТИ

Г. Н. Чуприна (Киев)

Изучали данные лабораторных исследований у больных рассеянным склерозом с целью уточнения характера влияния коморбидной патологии на уровень дисфункции биохимических процессов организма. Обследовано 216 больных рассеянным склерозом с различными фор-

мами течения. Больных общей выборки разделили на две группы: I ( $n = 109$ ) – без сопутствующих заболеваний и II ( $n = 107$ ) – с сопутствующими заболеваниями. Оценивали результаты общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, исследование спинномозговой жидкости, иммунного статуса крови, уровня аутоантител к антигенам мозга. Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови проведены всем 216 больным рассеянным склерозом группы исследования. Изучение спинномозговой жидкости (макроскопическое, микроскопическое, полимеразная цепная реакция) и иммунологическое исследование крови (исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета, уровня аутоантител к антигенам мозга) проведено у 42 больных рассеянным склерозом обеих групп. В результате изучения общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови выяснилось, что достоверные различия между I и II группами существуют за счёт увеличения у больных II группы количества тромбоцитов ( $P < 0,05$ ), концентрации АсАТ ( $P < 0,05$ ), повышение концентрации креатинина ( $P < 0,05$ ), увеличение уровня холестерина крови ( $P < 0,05$ ). Такие различия показателей общеклинического и биохимического анализов крови обусловлены, на наш взгляд, наличием у больных рассеянным склерозом прежде всего, кардиоваскулярной и гастроэнтерологической коморбидности и коррелируют со снижением у них уровня общего самочувствия. В результате изучения общего анализа мочи у 84,7 % больных общей выборки имели место общие воспалительные признаки, которые были более выражены по нескольким показателям во II группе больных, что клинически коррелировало с выраженностью расстройств органов таза. Установлены также системные и более глубокие изменения уровня НК-клеток, основного белка миелина, общего человеческого мозгового антигена, а также иммунорегуляторного индекса у больных рассеянным склерозом с коморбидной патологией.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз лабораторные исследования; коморбидность.

#### EVALUATION OF LABORATORY RESEARCH DATA IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE ASPECT OF COMORBIDITY

*G. Chupryna (Kiev, Ukraine)*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

The objective of the work – to study laboratory data in patients with multiple sclerosis in order to clarify the nature of the influence of comorbid pathology on the level of dysfunction of biochemical processes of the body. We examined 216 patients with multiple sclerosis with various forms of course. Patients of the general sample were divided into two groups: I ( $n = 109$ ) – without concomitant diseases and II ( $n = 107$ ) – with the presence of concomitant diseases. The results of general clinical tests of blood and urine, a biochemical blood test, a study of cerebrospinal fluid, the immune status of the blood, and the level of autoantibodies to brain antigens were evaluated. General clinical blood and urine tests, a biochemical blood test were performed on all 216 patients with multiple sclerosis from the study group. The study of cerebrospinal fluid (macroscopic, microscopic, polymerase chain reaction) and immunological blood tests (study of indicators of cellular and humoral immunity, the level of autoantibodies to brain antigens) were performed in 42 patients with multiple sclerosis of both groups. As a result, it was found that significant differences between groups I and II exist due to an increase in platelet counts in patients of group II ( $P < 0.05$ ) and AsAT concentration ( $P < 0.05$ ), an increase in creatinine concentration ( $P < 0.05$ ), an increase in blood cholesterol ( $P < 0.05$ ). Such differences in the indicators of general clinical and biochemical blood tests are, in our opinion, due to the presence of cardiovascular and gastroenterological comorbidity in patients with multiple sclerosis and correlate with a decrease in their overall well-being. As a result of studying the general analysis of urine in 84.7 % of patients of the general sample, there were general inflammatory signs, which were more pronounced in several indicators in the II group of patients, clinically correlated with the severity of pelvic disorders. Systemic and deeper changes in the level of NK cells, the main protein of myelin, the total human brain antigen, as well as the immunoregulatory cycle in patients with multiple sclerosis with comorbid pathology were also established.

**Key words:** multiple sclerosis; laboratory tests; comorbidity.

О. С. ЧАБАН, И. А. ФРАНКОВА (Киев)

## ВИНА, СТЫД И СОЦИАЛЬНАЯ САМОИЗОЛЯЦИЯ В ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Кафедра медицинской психологии, психосоматической медицины и психотерапии  
(зав. – проф. О. С. Чабан) Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца  
<ocs@ukr.net> <iryana.frankova@gmail.com>

*Тема посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) остаётся актуальной в связи с возникновением социальной нестабильности и социальных потрясений и особенно актуальна из-за ситуации длительного психологического напряжения, которая сложилась в Украине в последние годы. ПТСР – тяжёлое хроническое психическое заболевание с высоким уровнем психиатрических и соматических сопутствующих заболеваний, суицидального риска и смертности. Вследствие ПТСР часто возникают проблемы финансового характера (снижение дохода, увольнение с работы) и изменение социально-экономического статуса, а также нередки проблемы в общении с семьёй и друзьями. Пациенты, как правило, трудно социализируются, изолируются от общества, повышается риск возникновения наркотической и алкогольной зависимости. Описаны особенности современного эндофенотипического подхода (с учётом генетических предпосылок возникновения заболевания) к диагностике тревожных расстройств и ПТСР, проанализированы отличия новых диагностических критериев, детально описана классификация травматических событий. Описаны особенности ПТСР в Украине, подробный феноменологический анализ чувств стыда и вины, типичные посттравматические интерпретации и автоматические мысли, а также новая категория – острая социальная самоизоляция в контексте ПТСР. Феномен социальной самоизоляции становится возможным и всё более распространённым именно в условиях глобальной информационной коммуникации, когда человек становится отшельником в своём собственном доме, избегая различных социальных ситуаций (например, посещение школы, места работы, социальных взаимодействий вне дома и т. д.), по крайней мере в течение 6 мес. Выявлено, что увеличение стрессовых расстройств и быстрое увеличение количества ПТСР, а также первый опыт диагностики и лечения большого количества пациентов показали не только успехи, но и проблемы на всех этапах лечения и реабилитации.*

---

**Ключевые слова:** вина, стыд, посттравматическое стрессовое расстройство, социальная изоляция, острая социальная самоизоляция.

---

Тема посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) остаётся актуальной в связи с возникновением социальной нестабильности и социальных потрясений. При этом не имеет значения ни экономический, ни политический, ни биологический уровень. В связи с этим тема расстройства стрессового спектра особенно актуальна из-за ситуации длительного психологического напряжения, которая сложилась в Украине в последние годы. Непривычное ранее увеличение стрессовых расстройств и быстрое повышение количества ПТСР, а также первый опыт диагностики и лечения большого количества пациентов показали не только успехи, но и проблемы на всех этапах лечения и реабилитации, что и стало причиной анализа наблюдения данных пациентов.

ПТСР является состоянием психического здоровья, которое возникает вследствие воздействия сверхсильного для индивида травматического события. По различным данным, до 90 % взрослых не менее одного раза в жизни переживали травматические события (нападение, стихийное бедствие, дорожно-транспортное происшествие, изнасилование или попытка изнасилования, неожиданная смерть родных, военные действия, вынужденное переселение, утрата близких). Более 60 % мужчин в течение жизни подвергаются воздействию психической травмы, а у 8 % из них развивается ПТСР (рис. 1).



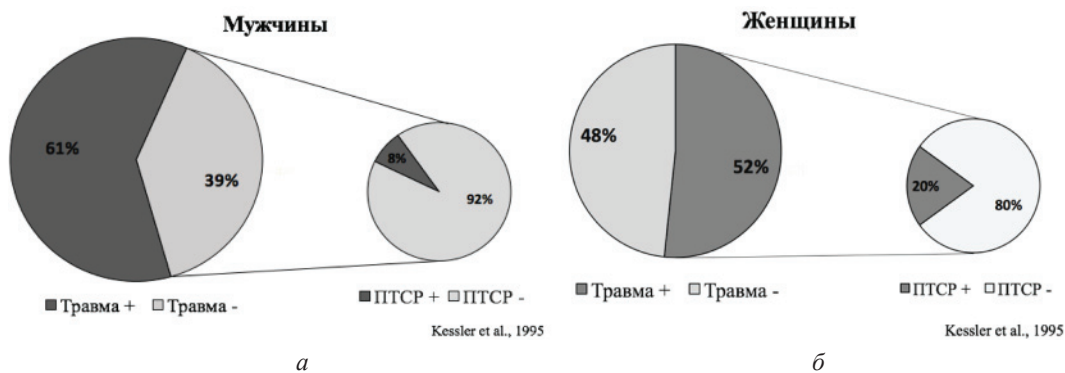


Рис. 1. Распространённость посттравматического стрессового расстройства среди мужчин (а) и женщин (б)

У женщин эти показатели отличаются: около 50 % женщин получают травму, а ПТСР развивается у 20 % [11]. Итак, у женщин более чем в 2 раза повышается риск возникновения ПТСР.

ПТСР – тяжёлое хроническое психическое заболевание с высоким уровнем психиатрических сопутствующих заболеваний (до 78 % женщин и 80 % мужчин), суицидального риска и смертности, а также сопутствующих соматических болезней. Кроме того, вследствие ПТСР часто возникают проблемы финансового характера (снижение дохода, увольнение с работы) и изменение социально-экономического статуса, а также нередко проблемы в общении с семьёй и друзьями (развод, социальная изоляция). Для пациентов с ПТСР характерно тяжёлое эмоциональное состояние, которое может длиться в течение нескольких лет и осложняться тревожным состоянием, нервным срывом. Происходит резкое снижение адаптивных способностей и когнитивных функций. Пациенты, как правило, тяжело социализируются, изолируются от общества, повышается риск возникновения наркотической и алкогольной зависимости.

В пятом издании статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) определение посттравматического стрессового расстройства получило значительные изменения. Произошло перемещение ПТСР из тревожных расстройств в отдельную главу расстройств, связанных с травмой и воздействием стресса, которая в настоящее время включает и расстройства адаптации [10]. Эти нововведения появились в связи с изменением общего подхода к классификации психических расстройств и большим количеством исследований в области нейронауки стрессовых расстройств (в первую очередь понимание нейротрансмиттерных взаимосвязей и данных нейровизуализации).

В DSM-IV-TR к тревожным расстройствам отнесены генерализованное тревожное расстройство, ПТСР, паническое, фобическое и обсессивно-компульсивное расстройство [6]. Главным критерием такого объединения был фенотипический подход, наблюдается прямая зависимость от клинических симптомов и проявлений. В DSM-5 был введён новый, эндофенотипический подход. Это попытка учёных рассмотреть симптомы – наравне с комплексом симптомов данный подход учитывает генетические предпосылки возникновения различных заболеваний. В DSM-5 базис классификации меняется в отношении «тревоги», основываясь на данных генетических исследований; тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство и новая категория – расстройства, связанные с травмой и воздействием стресса, выделены в три отдельные категории (рис. 2).

В DSM-5 ПТСР претерпели и другие изменения. Был пересмотрен критерий А. Кроме прямого воздействия травмы (реальная или потенциальная угроза жизни, физическое или сексуальное насилие), учитывают и опосредованное влияние стресса. Это свидетели травматических событий, травматизация родных и близких или

лица, профессиональными обязанностями которых является работа, потенциально связанная со стрессом (работа с детьми, пережившими насилие). Данные категории соответствуют Критерию А [8]. В табл. 1 приведены критерии установления диагноза ПТСР в соответствии с DSM-5 по шкале CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5).

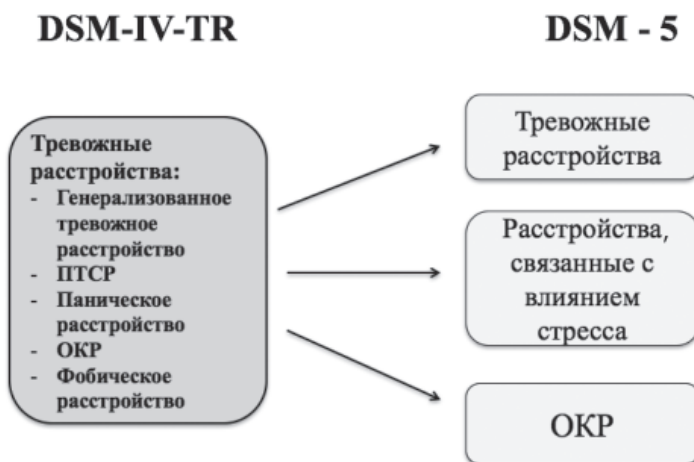


Рис. 2. Изменения в классификации тревожных расстройств в DSM-5

Таблица 1. Критерии установления диагноза посттравматического стрессового расстройства в соответствии с DSM-5 по шкале CAPS-5

Критерий	Показатель	Достаточное количество
A	Травма	1 событие
B	Интрузии, т. е. флешбэки, повторное переживание Избегание	1 симптом 1 симптом
D	Негативные изменения когнитивных функций и настроения	2 симптома
E	Гипервозбудимость, нарушение концентрации	2 симптома
F	Симптомы более 1 мес	
G	Клинически значимые нарушения	

В DSM-5 появились три дополнительных симптома ПТСР (вместо 17 – 20), произошло разделение кластера избегающего поведения на два отдельных: избегание и негативные изменения когнитивных функций и настроения. Восемь из оригинальных 17 симптомов, которые практически не изменялись в течение более 25 лет (с DSM-III-R, 1987), были существенно изменены и содержат более сложную формулировку и изменение в значении. Например, «чувство утраты перспективы в будущем» (склонность не рассчитывать на карьеру, брак, возможность иметь детей или нормальную продолжительность жизни) было изменено на «постоянные и преувеличенные негативные убеждения или ожидания от себя, других и окружающего мира»: «я плохой», «никому нельзя доверять», «мир полностью опасный», «вся моя нервная система полностью разрушена» [4].

Классический симптом эмоциональное онемение – «ограниченный диапазон доступных для переживания эмоций» (например, невозможность испытывать чувство влюблённости, любви) был изменён на «стойкая неспособность испытывать положительные эмоции» (например, неспособность испытывать счастье, удовлетворение или чувство любви). Были включены такие симптомы, как приписывание вины себе или другим, устойчивые отрицательные эмоциональные состояния и рисковое поведение. Возможно, многие из этих изменений связаны с депрессивными симптомами и симптомами дисфории, не специфичными для ПТСР.

В настоящее время врачи и исследователи, изучающие ПТСР, используют проблемы перехода от DSM-IV-TR к DSM-5 в том случае, когда разрабатывается систематизированное сравнение последних опубликованных критериев ПТСР с предыдущим определением, а рекомендованные новые версии скрининговых шкал (PLC-5, CAPS-5) прошли предварительную валидизацию. Несмотря на то, что основной целью пересмотра любых психиатрических определений является повышение точности диагностики и клинической эффективности, до конца неизвестно, как повлияет их применение на изменение уровня распространённости ПТСР среди населения. Не выяснено, повысит ли применение новых критериев клиническую эффективность и какое количество лиц, которые отвечали критериям ПТСР в соответствии с предыдущим определением, будут соответствовать новым критериям.

Изучение клиники ПТСР, которое продолжается в настоящее время, при казало бы достаточно полным и всеобъемлющем описании, предусматривает особое внимание травматическим событиям и индивидуальным реакциям человека на эти события. Понятно, что это расстройство имеет свои особенности даже в рамках кластера, которые связаны, в первую очередь, с культурально-ментальным аспектом, особенностями социальной амортизации, конфликтом морали и особыми чувствами, присущими этому расстройству.

Особенностями данных расстройств в Украине, на наш взгляд, являются следующие:

- отсутствие чувства поддержки, потеря базового доверия, высокий уровень нигилизма, который формирует особое чувство вины перед теми, «кто остался на войне»;
- доверие только тем, кто был рядом («испытанные войной и лишениями»);
- недоверие и обида на жителей территории мира, особенно в ситуации выраженного и шумного веселья;
- обострённое чувство обиды «за пацанов на войне»;
- агрессия по отношению к несправедливости, нелестных высказываний в адрес военных;
- чувство усталости и подавленности при длительном пребывании на службе, на войне;
- склонность к поиску «традиционных расслаблений», в первую очередь спиртных напитков;
- чувство растерянности и непонимания в связи с неопределёнными терминологическими, практическими и идеологическими действиями – «гибридная война», «торговля с агрессором», «бизнес в стране агрессора», «бывшие братские народы», «контрабанда в зоне войны» и др.;
- родственные связи со страной–агрессором;
- использование культурного наследия страны агрессора (книги, фильмы, песни, музыка и др.).

Перечисленные особенности оказывают влияние на клиническую картину, течение и исход ПТСР в Украине.

Уникальность расстройств, связанных с травмой и воздействием стресса, в том, что всегда достоверно известно начало заболевания, т. е. время воздействия травматического события. Условно травматические события можно разделить на травмы первого и второго типов (табл. 2). Важно не количество пережитых человеком травматических событий, а индивидуальная степень тяжести этих событий, субъективное восприятие каждого индивидуума, степень амортизационных возможностей, варианты «обработки» травмы. Травмы второго типа, нанесённые человеком, предрасполагают к возникновению ПТСР в большей степени, чем травмы первого типа, возникшие в результате природных катастроф (см. табл. 2, серый цвет).

Страх – не единственная эмоция, характерная ПТСР. Нельзя преуменьшать значение переживания горя, отвращения, злости, которые возникают в ответ на воздействие травматического события (рис. 3).

Таблица 2. Травмы первого и второго типов

Тип травмы	Травма в результате несчастного случая	Межличностная травма/нанесённая человеком
<b>Травма первого типа (I)</b> <i>единичный, неожиданный случай острой угрозы жизни</i>	Дорожная авария Производственная травма (пожары, аварии) Несчастный случай на работе Непродолжительные природные катастрофы (ураган, удар молнией)	Криминально преступление и физическое насилие Сексуальное насилие Вооруженное нападение
<b>Травма второго типа (II)</b> <i>повторяющееся, продолжительное, непредсказуемое течение</i>	Продолжительные стихийные бедствия (наводнение, землетрясение) Техногенные катастрофы (утечка ядовитого газа, выброс радиоактивных веществ)	Сексуальное и физическое насилие в детстве Взятие в плен, заложники Пытки и политическое тюремное заключение, холокост (заключение в концентрационный лагерь)



Рис. 3. Компоненты реакций в ответ на острый стресс

Следует остановиться на чувствах вины и стыда при ПТСР. Как правило, этим чувствам не уделяют должного внимания при общении с пациентом, считая их чуть ли не второстепенными и незначительными.

Психотерапевты и медицинские психологи сосредотачиваются на флешбэках как проективных переживаниях или на переживаниях (страх, тревога, злость, диссоциации и др.) в реальном времени. Вместе с тем дифференцировать главные чувства также важно в связи с тем, что психотерапевтические интервенции в отношении страха кардинально отличаются от интервенций, техник и методик работы в случае чувства стыда и вины.

ПТСР формируются не столько под влиянием травматического опыта, сколько в результате неадекватной эмоциональной «обработкой» этого травматического события. Приводим варианты индивидуальной «обработки» травмы (табл. 3).

Согласно Оксфордскому словарю английского языка, стыд – это «болезненная эмоция, возникающая как следствие осознания чего-то бесчестного, глупого или неприличного в собственном поведении, или обстоятельствах жизни (или того же в поведении, жизни других, чьи честь или позор человек рассматривает как свои собственные); или же в результате попадания в ситуацию, которая оскорбляет скромность, либо рамки приличия индивида».

Чувство вины, угрызения совести – негативно окрашенные чувства, объектом которых является какой-то поступок субъекта, кажущегося причиной негативных

Таблица 3. Типичные посттравматические интерпретации и автоматические мысли

Эмоция	Интерпретация	Автоматические мысли
Страх	Сверхобобщение опасности	Этот человек опасен Выходить на улицу – опасно
Вина (межличностная)	Ответственность за травму/ последствия	Это моя вина Я мог бы это остановить
Стыд (внутриличностный)	Поведение человека наруша- ет правила (личные/других)	Я разоблачён Я утратил достоинство
Злость/месть	Несправедливость, правила и принципы разрушены	Почему я Это несправедливо
Горе/безнадёжность	Утрата смысла, подавлен- ность	Моя жизнь окончена Я никогда не буду таким, как до травмы

для других людей последствий. Если последствия негативно влияют только на субъект, то возникает чувство досады, а не вины. Вина, в отличие от стыда, связана с переживанием ответственности за свои действия, мысли и желания, которые (так человеку кажется) могли нанести вред другому, а стыд связан с ощущением собственной греховности, отвратительности и униженности в глазах другого человека. Чувство вины имеет ключевое отличие от чувства стыда: чувство вины возникает независимо от того, были ли во время поступка, за который человек чувствует себя виноватым, свидетели и может возникать даже тогда, когда свидетели поступок одобряют (табл. 4). Совесть, как мотивационно-регуляторный фактор деятельности, способна иногда, достигнув запредельных значений, обернуться противоположным эффектом – парализацией деятельности [2].

Таблица 4. Тотальность и объект

Вина	Стыд
Личностная, выборочная, локальная	Публичный, тотальный, поглощающий
Независимо, были ли свидетели	Обязательно наличие свидетелей
Из-за собственных мук совести	Из-за осуждения окружения
Я хороший, но сделал плохой поступок (эмоции от действия)	Я плохой потому, что я плохой (человек, личность)
Неловкость перед собой	Неловкость перед другими

Только у человека есть область мозга, которая отвечает за сложное понятие «совесть». Этот участок имеет непосредственное отношение к нейронным контурам тревоги и боли, то есть переживание чувства вины, стыда, угрызений совести усиливает переживание боли и чувство тревоги. Имеются также данные, что переживание чувства вины, горя, депрессии и низкой самооценки в сочетании с ишемической болезнью сердца увеличивает риск смерти в 3 раза. У исследуемых прослеживалась статистически достоверная корреляция с разницей в качестве жизни [12].

Переживания чувства вины не остаются капсулированными на уровне психики. Со временем, если не происходит конструктивной «обработки» или амортизационного выхода, эти чувства проявляются на уровне соматики, или как писал Карл Ясперс: «Телесное «Я» – является областью наименьшего сопротивления» [5]. Динамику выхода этих чувств можно отобразить в виде схемы (рис. 4).



Рис. 4. Динамика вины и стыда



В Украине из-за низкого социального капитала такое понятие, как *атайо* (от япон. удовольствие, счастье, благополучие отдельной личности неразрывно связанное с благополучием коллектива, в котором живёт и работает этот человек), не применимо даже потому, что в Украине, как и в Европе, исповедуются и получают дальнейшее развитие европейские и североамериканские ценности индивидуально-уникалистические, в перевес альтернативам азиатским – коллективизму и гармонии [7]. Таким образом создаётся замкнутый круг, лежащий в основе многих невротических расстройств. Онтогенетически стыд сформировался раньше, чем вина, для которой сначала должна быть развита совесть и более развит социальный мозг.

Франц Александер в своей работе «Заметки об отношении комплекса неполноценности к комплексу вины» (1938) разграничивает психологию чувства вины и психологию чувства неполноценности, т. е. стыда. В психоаналитической литературе того времени термины вина и стыд использовали как взаимозаменяемые. Однако Александер показал, что они имеют различное эмоциональное содержание и совершенно противоположные функциональные результаты. Чувство вины – реакция на какое-либо неправильное действие, совершённое или задуманное по отношению к другому, что вызывает стремление получить наказание. Таким образом, виновный человек ищет наказания; далее его вина, тормозя дальнейшую агрессивность, имеет парализующий эффект. Такую реакцию наиболее наглядно можно наблюдать у больных с депрессией, заторможенных и отсталых, обвиняющих себя в греховности. Вместе с тем стыд – реакция на ощущение слабости, неумелости, униженности по отношению к другим. Психологическая реакция на стыд противоположна реакции на чувство вины – она стимулирует агрессивность. Чтобы избавиться от стыда, индивид должен доказать, что он не слаб, он может победить того, кто его опозорил. Стыд настолько примитивная реакция, что проявляется даже у животных, но чувство вины может возникнуть лишь тогда, когда у индивида развита совесть, т. е. он осознаёт и принимает моральные ценности своего круга. Враждебные, агрессивные, отчуждённые импульсы вызывают чувство вины; оно, в свою очередь угнетает возможность человека соревноваться с другими. Невозможность самоутвердиться тормозит успешную конкуренцию с другими, парализует агрессивность и враждебность, которые в дальнейшем будут также угнетены чувством вины [11].

Следует обратить внимание на важную психоаналитическую традицию, берущую начало в текстах Зигмунда Фрейда. В спекулятивном тексте «Цивилизация и её разочарования» автор анализирует программу, заложенную в каждом из нас, – стать счастливым, к чему подталкивает принцип удовольствия. Быть счастливым постоянно невозможно, но мы не в силах отказаться от стремлений хоть как-нибудь воплотить это в жизнь. Можно выбрать самые разные пути, позитивные по содержанию (стремление к наслаждению) или отрицательные (избегание страданий). Двигательной силой мотивации является в первую очередь желание избежать неприятностей, а не достижение удовольствия. Об этом упоминал Фрейд: сначала возник принцип недовольства и только потом – принцип удовольствия.

Нам угрожают страдания с трёх сторон: со стороны, во-первых, нашего собственного тела, обречённого на старение, упадок и умирание. Сигналами, предупреждающими это, являются боль и страх, без которых тоже не обойтись. Во-вторых, со стороны окружающей среды, которая может обрушить на нас свои огромные, неумолимые и разрушительные силы. И в-третьих, со стороны наших отношений с другими людьми; эти страдания, вероятно, воспринимаются нами как самые болезненные и мы склонны считать их чрезмерными, хотя они ничуть не менее неизбежны и неотвратимы, чем другие страдания. Подобно тому, как сам принцип удовольствия под влиянием окружающей среды превращается в более скромный принцип реальности, мы уже считаем себя счастливыми, если нам удалось избежать несчастья, преодолеть страдания. Задание избежать страданий вытесняет на второй план стремление к удовольствию [9]. Методы, основной целью

которых является уклонение от недовольства, различаются в зависимости от источника страдания. Есть экстремальные или умеренные методы, односторонние или действующие сразу в нескольких направлениях.

В ситуации пациентов, которые столкнулись на своём жизненном пути с травматическими событиями, вполне естественно стремление в дальнейшем контролировать ситуацию иногда самым отчаянным образом. Так возникает социальная изоляция – как механизм защиты от мира, который невозможно контролировать. Добровольное одиночество, изоляция от других людей являются обычным видом защиты от страдания, возникающим во взаимоотношениях между людьми. Понятно, какого счастья можно достичь на этом пути поиска покоя. Если задание защиты от угроз окружающей среды относится исключительно к самому себе и нет другого пути, кроме отчуждения, в современном мире увеличивается количество плодов прогресса (интернет, смартфон), которые делают человека еще более изолированным. Но Фрейд указывал, что фантастическое преувеличение роли протезов, предметов и инструментов, которые дают возможность человеку выйти за пределы данной ему реальности, просто обостряют чувство дефицита, порождают фантазию трансцендентности и увеличивают распространение психологической патологии.

В настоящее время происходит быстрая смена стратегий амортизации в социуме. Например, всё больше людей ищут помощи в виртуальном пространстве, уединяются, быстро увеличивается количество дистанционного общения. Возникает парадокс – количество средств для коммуникации (телефоны, компьютеры, интернет) становится массовым и общедоступным, а чувство одиночества – усиливается. Согласно исследованию, опубликованному в журнале *American Sociological Review* в июне 2006 г., 25 % жителей США сообщили, что не имеют близких друзей и эта цифра в полтора раза выше, чем в конце XX ст. [13]. Таким образом, данное явление становится массовым и что означает одиночество для людей? Весь комплекс ощущений и физиологических последствий, связанных с одиночеством, — это приспособительная реакция высокосоциального вида, каким является человек. Одиночество – стрессовая реакция на повышенную опасность, следовательно, она имеет не только положительные, но и отрицательные стороны этой готовности: высокий уровень гормонов стресса, повышенный уровень артериального давления, более низкая сопротивляемость инфекциям, нарушение сна. Это сокращает продолжительность жизни: одинокие люди в среднем живут меньше, чем социально активные, а осознание и проживание в одиночестве часто формируют чувство вины.

В нашей практике мы наблюдали пациентов с ПТСР и проявлениями острой социальной самоизоляции.

Ниже приведены основные критерии острой социальной самоизоляции:

- большую часть суток и почти каждый день человек проводит дома, в отдельной комнате. Первый критерий выглядит абстрактно и может казаться нереалистичным. В действительности при острой социальной самоизоляции большинство людей действительно иногда покидают своё место жительства. Учёные это проанализировали и выявили, что 86 % опрошенных с проявлениями острой социальной самоизоляции выходят из дома в среднем 12 раз в месяц (по сравнению с 24 разами для обычных людей) и проводят около трёх часов в течение дня вне дома (по сравнению с 9 часами и более в группе контроля);
- прослеживается явное и стойкое избегание ситуаций социальных контактов (посещение работы или учёбы);
- явное и стойкое избегание ситуаций социальных отношений (дружба, контакты с членами семьи);
- у человека социальная самоизоляция и отчуждение вызывают заметный дистресс, нарушают темп нормальной жизни, препятствуют профессиональной (академической) жизни, межличностным отношениям;
- продолжительность социальной изоляции составляет не менее 6 мес (в настоящее время строгость этого критерия пересматривают) [3].

Человек с острой самоизоляцией интенсивно одинокий, имеет дефицит социальной поддержки, он не в состоянии самостоятельно с ней справиться, нуждается в профессиональной поддержке и заботе окружающих.

Социальная изоляция, возникающая у пациентов с ПТСР на основании чувства вины, имеет особый характер. Мы наблюдали двух пациентов, которые при успешной терапии начали активизировать свои социальные связи и нивелировать травматические переживания, но резко прекращали лечение из-за того, что чувство вины («я здесь, в тепле и тишине, а ребята там воюют») заставило их вернуться в зону войны. У одного из пациентов с ПТСР также наблюдалось чувство вины «выжившего» с флешбэками в виде кошмарных сновидений и воспоминаний о потере друга, с очень детализированными событиями последних секунд его жизни и умирания.

Чувство вины сложно поддаётся «обработке», так как относится к базальным эмоциям наряду со страхом, гневом и др. Пациенты особенно реагируют не столько на технику терапии, сколько на личность врача и экзистенциальные моменты «обработки» их жизненного пути.

Наши **выводы** имеют предварительный характер и не столько решают проблему, сколько ставят вопросы о возможностях и путях решения этих проблем. Мы понимаем, что после прекращения жёстких рамок войны количество ПТСР, возможно, будет увеличиваться, только не относительно интересов психиатров, психотерапевтов и медицинских психологов, а социальных девиаций, алкоголизации, семейных проблем и проблем с законом, у некоторых пациентов, переживших травматическое событие, может быть классическая картина ПТСР со страхом, беспокойством и изоляцией, в то время как у других могут превалировать в картине болезни депрессия, вина и стыд. Эти различия требуют другого, альтернативного подхода, клиническая осведомленность об этих проблемах имеет решающее значение для обеспечения медицинской помощи самого высокого качества.

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Александр Ф., Селесник Ш.* Человек и его душа. – М.: Прогресс – Культура, Изд-во Агентства «Яхтсмен», 1995. – 607 с.
2. *Назаретян А.* Совесть в пространстве культурно-исторического бытия (полеми-ческие заметки) // Общественные науки и современность. – 1994. – № 5. – С. 152–160.
3. *Франкова І.* Психосоціальна модель розвитку гострої соціальної самоізоляції в умовах соціально-економічної трансформації // Арх. психіатрії. – 2014. – Вып. 78, № 3. – С. 35–40.
4. *Чабан О., Франкова І.* Современные тенденции в диагностике и лечении посттравматического стрессового расстройства // НейроNews. – 2015. – Вып. 66, № 2. – С. 8–18.
5. *Ясперс К.* Общая психопатология. – М: Практика, 2008. – 1056 с.
6. *American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition: (DSM-IV-TR), Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2000.*
7. *Chiao J., Li Z., Harada T.* Cultural neuroscience of consciousness: From visual perception to self-awareness // J. of Consciousness Studies. – 2008. – Vol. 15. – P. 58–69.
8. *Choi J., So H., Kim T. et al.* The relationship between posttraumatic stress disorder and the quality of life among the Vietnam war veterans // Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 24. – P. 678.
9. *Freud S.* Civilization and Its Discontents in The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Vol. XI, J. S. a. others. – London: Hogarth Press, 1930. – P. 57–145.
1. *Aleksander F., Selesnik Sh.* Chelovek i ego dusha. – M.: Progress – Kul'tura, Izd-vo Agentstva «YAhtsmen», 1995. – 607 p.
2. *Nazaretyan A.* Sovest' v prostranstve kul'turno-istoricheskogo bytiya (polemicheskie zametki) // Obshchestvennye nauki i sovremennost'. – 1994. – № 5. – P. 152–160.
3. *Frankova I.* Psihosocial'na model' rozvitku gostroi social'noi samoizolyacii v umovah social'no-ekonomichnoi transformacii // Arh. psihiatrii. – 2014. – Vyp. 78, № 3. – P. 35–40.
4. *Chaban O., Frankova I.* Sovremennye tendencii v diagnostike i lechenii posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva // NejroNews. – 2015. – Vyp. 66, № 2. – P. 8–18.
5. *Yaspers K.* Obshchaya psihopatologiya. – M: Praktika, 2008. – 1056 c.

10. *Hoge C. W., Rivie L. A., Wilk J. E., Herrell R. K.* The prevalence of post-traumatic stress disorder in US combat soldiers: a head-to-head comparison of DSM-5 versus DSM-IV-TR symptom criteria with the PTSD checklist // *The Lancet Psychiatry*. – 2014. – Vol. 1. – P. 269–277.
11. *Kessler R., Sonnega A., Bromet E., Hughes M.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey // *Archives of General Psychiatry*. – 1995. – Vol. 52. – P. 1048–1060.
12. *Lenzen M. J., Scholte Op Reimer W. J. M., Pedersen S. S. et al.* The additional value of patient-reported health status in predicting 1-year mortality after invasive coronary procedures: A report from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularisation // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, N 3. – P. 339–344.
13. *McPherson M., Smith-Lovin L., Brashears M.* Social isolation in America: Changes in Core discussion network over two decades // *Am. sociological review*. – 2006. – Vol. 71. – P. 353–375.

## ПРОВИНА, СОРОМ ТА ГОСТРА СОЦІАЛЬНА САМОІЗОЛЯЦІЯ В ФЕНОМЕНОЛОГІЧНІЙ СТРУКТУРІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

*О. С. Чабан, І. О. Франкова (Київ)*

Тема посттравматичного стресового розладу (ПТСР) залишається актуальною у зв'язку з виникненням соціальної нестабільності та соціальних потрясінь і особливо актуальна через ситуацію тривалої психологічної напруги, яка склалася в Україні останніми роками. ПТСР – тяжке хронічне психічне захворювання з високим рівнем психічних і соматичних супутніх захворювань, суїцидального ризику та смертності. Внаслідок ПТСР часто виникають проблеми фінансового характеру (зниження доходу, звільнення з роботи) і зміна соціально-економічного статусу, а також нерідкі проблеми в спілкуванні з родиною та друзями. Пацієнти, як правило, важко соціалізуються, ізолюються від суспільства, підвищується ризик виникнення наркотичної та алкогольної залежності. Описано особливості сучасного ендотипового підходу (з урахуванням генетичних передумов виникнення захворювання) до діагностики тривожних розладів і ПТСР, зокрема, проаналізовано відмінності нових діагностичних критеріїв, детально описана класифікація травматичних подій. Описано особливості ПТСР в Україні, детальний феноменологічний аналіз почуттів сорому та провини, типові посттравматичні інтерпретації й автоматичні думки, а також нова категорія – гостра соціальна самоізоляція в контексті ПТСР. Феномен соціальної самоізоляції стає можливим і дедалі більш поширеним саме в умовах глобальної інформаційної комунікації, коли людина стає відлюдником в своєму власному будинку, уникаючи різних соціальних ситуацій (наприклад, відвідування школи, місця роботи, соціальних взаємодій поза домом і т. д.), принаймні протягом 6 міс. Виявлено, що збільшення стресових розладів і швидке збільшення кількості ПТСР, а також перший досвід діагностики та лікування великої кількості пацієнтів показала не тільки успіхи, але й проблеми на всіх етапах лікування і реабілітації.

**Ключові слова:** провина; сором; посттравматичний стресовий розлад; гостра соціальна самоізоляція.

## GUILT, SHAME AND ACUTE SOCIAL WITHDRAWAL IN THE CONTEXT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

*Oleg Chaban, Iryna Frankova (Kyiv, Ukraine)*

*Bogomolets National Medical University*

Background: post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe, chronic mental illness, with high levels of psychiatric and somatic comorbidities, suicide risk and high mortality. Moreover, PTSD predict financial problems. Patients with PTSD have difficulties with socialization; they withdraw from society, the risk of drug and alcohol addictions increased. Objective: to analyze the course of PTSD in the context of guilt, shame and social isolation. Results: endophenotypical approach to the diagnosis of PTSD, particular features of PTSD in Ukraine was presented, a detailed phenomenological analysis of shame and guilt, typical traumatic interpretation and automatic thoughts was analyzed, a new category – an acute social withdrawal in the context of PTSD was introduced. Conclusions: unusual growth of stress related disorders and the beginning of a rapid increase in the prevalence of PTSD, as well as the first experience of diagnosis and treatment of a large number of patients showed not only the successes, but also problems at all stages of treatment and rehabilitation.

**Key words:** guilt; shame; post-traumatic stress disorder; acute social withdrawal.



Б. В. ДОНСЬКОЇ<sup>1</sup>, В. П. ЧЕРНИШОВ<sup>1</sup>, К. С. СТЕПАНЮК<sup>2</sup>, К. Ю. КРЮЧКОВ<sup>3</sup> (Київ)

## ПОРУШЕННЯ АНТИМІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З МНОЖИННИМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ

<sup>1</sup>ДУ «ІПАГ НАМН України»; <sup>2</sup>Київський Національний університет ім. Т. Шевченка,  
<sup>3</sup>«Ісїда» <boris\_donskoy@ukr.net>

*Мітохондрії – напівавтономні органели, які мають часткову структурну схожість з бактеріальним еволюційним симбіотичним попередником, що і є потенційним джерелом ризику виникнення імунного конфлікту. Виявлено асоціацію репродуктивних ускладнень з антимітохондріальною відповіддю до фосфоліпиду кардіоліпіну та білка теплового шоку HSP60. Вироблення організмом антитіл до кардіоліпіну часто асоціюється з порушеннями репродуктивної функції і є найпоширенішим фактором неуспішності ІВФ. Гуморальна відповідь на HSP60 потенціюється внаслідок хламідійної інфекції. Ми виявили, що антитіла до кардіоліпіну та HSP60 достовірно частіше зустрічаються у поєднанні. Така асоціація анти-HSP60 та антифосфоліпідні антитіла (АФА), імовірно, формує протоаутоімунний фенотип з продукуванням аутоантитіл до мітохондріальних компонентів. Цей фенотип несприятливий для імплантації. Він, імовірно, спричинений генетичною схильністю до Т-незалежного продукування аутоантитіл. АФА асоціюються з репродуктивними порушеннями, проте досить часто зустрічаються у нормальній популяції, на відміну від анти-HSP60 антитіл, які не виявляють у пацієнтів без множинних неуспішних імплантацій. Це дає можливість визначити АФА як «гіпердіагностичний», а антитіла до HSP60 – «гіподіагностичний» маркери репродуктивних порушень. Їх поєднання відкриває можливість для створення нових діагностичних підходів до прогнозування репродуктивних порушень.*

---

**Ключові слова:** антифосфоліпідні антитіла; антикардіоліпінові антитіла; антитіла до білків теплового шоку; in-vitro фертилізація, хламідія, множинні імплантаційні втрати.

---

**Вступ.** Еволюційно мітохондрії є напівавтономними органелами, що походять від симбіотичного попередника. Ця автономність (власне продукування протеїнів, бактеріальна схожість білоксинтезуючого апарата та мембранних структур) створює певні передумови для розвитку імунного конфлікту. Мембрани мітохондрій містять невластивий плазмолемі ліпід – кардіоліпін, здатний викликати гуморальну імунну відповідь. Таке продукування антикардіоліпінових антитіл асоціюється з порушеннями репродуктивної функції і є найпоширенішим фактором неуспішності ІВФ [6, 7]. У попередньому дослідженні ми виявили, що кофакторнезалежні антикардіоліпінові антитіла призводять до погіршення імплантації під час ІВФ [5].

HSP (heat shock proteins) – група білків теплового шоку, що становлять окрему родину висококонсервативних мультифункціональних поліпептидів, які можна зустріти в усіх живих клітинах. Синтез HSP відбувається як відповідь на клітинний стрес, викликаний змінами в навколишньому середовищі (гіпертермія, запалення, інфекції, вплив вільних радикалів кисню, важких металів, етанолу тощо). Крім того, HSP втягнені в процес апоптозу і є біомаркерами пошкодження клітин [10]. Вони беруть участь у діяльності репродуктивної системи ссавців. Представників родини виявлено в яєчнику, трофобласті, плаценті та міометрії. Є підтвердження, що HSP25 і HSP70 експресуються в ендометрії та фалопієвих трубах, запобігають імплантації в трубах й підвищують рецептивність ендометрію до бластоцисти [11].

Крім того, експресія HSP має фундаментальне значення в процесі гаметогенезу у ссавців та людини. Різні HSP необхідні для кожного етапу спермато- і овогенезу, щоб забезпечити нормальний хід процесів трансформації й диференці-



ації. HSP розглядають як модулятори сигналу для імунної системи: або для імуносупресії, або імуностимуляції [12].

Мітохондрії містять HSP60 – молекулярний шаперон, який відіграє важливу роль в транспорті через мембрану мітохондрій. Він каталізує холдинг та збирання білків в матриксі, а його гідрофобна частина відповідає за підтримання розгорнутої конформації трансмембранного білка-транспортера [13]. HSP60 має здатність розрізняти білки, що містять в альфа-спіралі специфічний 15–20 амінокислотний залишок. Така послідовність свідчить про необхідність вивільнення білка з мітохондрій. Крім того, HSP60 полегшує протеолітичну деградацію неправильно згорнутих і денатурованих білків. Він суворо залежить від свого ко-шаперона – HSP10, який зв'язується з ним та регулює його субстратзв'язувальну й АТФ-азну активність. Hsp60 швидко активується при окисному стресі, вірусних інфекціях, впливі хімічних речовин, підвищенні температури тіла та опроміненні. Він кодується ядерною ДНК і синтезується у вигляді великого попередника, що містить N-кінцеву послідовність, необхідну для переносу в мітохондрії, після чого відбувається розщеплення білка до зрілої форми в мітохондріальному матриксі [1].

Деякі HSP є імунодомінантними антигенами для ряду патогенних мікроорганізмів, серед яких і *Chlamydia trachomatis* [12]. Це найбільш поширений у світі патоген бактеріальної інфекції, що передається статевим шляхом. Інфекція зазвичай перебігає безсимптомно. Діагноз можна встановити методом ампліфікації нуклеїнових кислот найчастіше після скринінгу хламідій або у разі виникнення ускладнень [15]. Зазвичай інфекція від шийки матки потрапляє до маткових труб, в яких стає хронічною [15]. Імунна відповідь на цю інфекцію – продукування інтерферону-гамма і прозапальних цитокінів – призводить до переривання хламідійної внутрішньоклітинної реплікації. Проте часто патоген залишається життєздатним і переходить в стійку форму [14].

Стійка форма хламідії виробляє високий рівень HSP60 (с-HSP60). Хронічне вивільнення хламідійного с-HSP60 індукує локальну прозапальну імунну відповідь в епітелії фалопієвих труб і призводить до утворення рубців та оклюзії маткових труб [14].

HSP60 (h-HSP60) людини на 50 % гомологічний до хламідійного. Отже, хламідійна інфекція фалопієвих труб може потенційно викликати розвиток аутоантитіл до h-HSP60 [15]. Є підтвердження, що імунна сенсibiliзація до HSP пов'язана з порушеннями імплантації після ІВФ [9]. Саме тому дослідження імунної відповіді на HSP як фактор неплідності можуть бути важливими в репродуктивній медицині.

**Мета дослідження** – оцінити значення антитіл до білків теплового шоку при розвитку порушень ембріоімплантації та взаємозв'язок між білками теплового шоку й антитілами до кардіоліпіну (АКА), фосфатидилсерину (АФСА) і фосфатидилетаноламіну (АФЕА).

**Матеріали і методи.** Визначення АКА, АФСА та АФЕА антитіл класу IgG проводили прямим твердофазним імуноферментним методом ELISA [2, 8] з певними модифікаціями. Позитивними вважали значення АКА та АФСА вище 10 GLP [3]. Дана модифікація методу дозволяла визначати як кофакторзалежні, так і кофакторнезалежні АФА [4]. Антитіла IgG до хламідій та анти HSP60 визначали за імуноферментними тест-системами «Vitrotest Україна». Визначення та аналіз результатів проводили згідно з інструкцією до тест системи.

**Групи пацієнток.** Вагітні в першому триместрі, у яких не було обтяженого акушерського анамнезу, становили групу фізіологічної вагітності ( $n = 127$ ).

Пацієнтки з діагнозом неплідності, переважно трубно-перитоніальної форми, становили групу неплідних ( $n = 58$ ).

До групи множинних неуспіхів імплантації – МНІ ( $n = 149$ ) увійшли пацієнтки, у яких мали місце два і більше неуспішних цикли ІВФ (в середньому 2,2) з переносом нормальних здорових ембріонів.

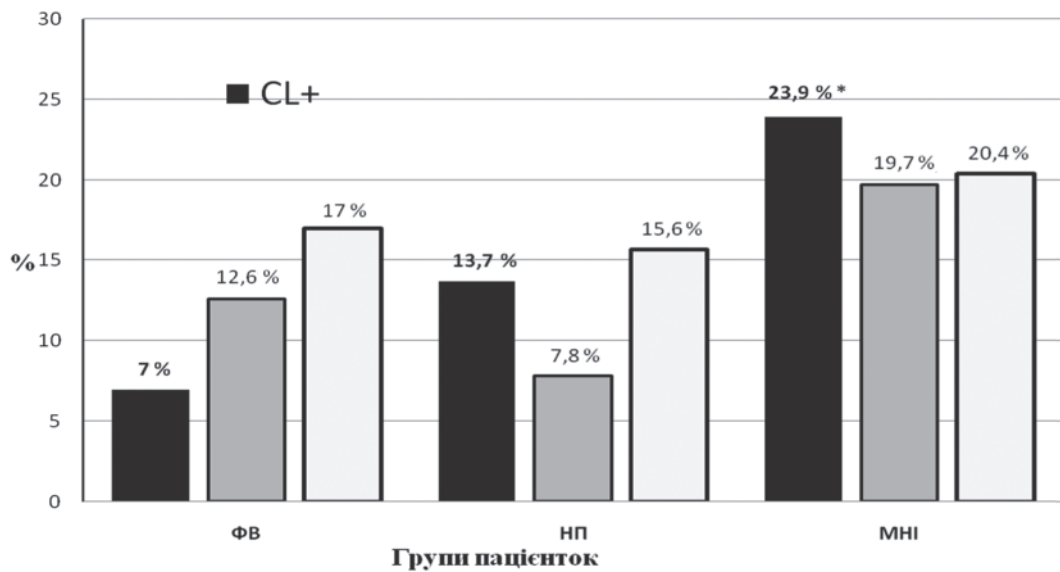
Статистичну обробку й аналіз даних проводили з використанням програми In Stat Graph.

Пацієнтки поінформовані про дослідження і дали на нього згоду. Дослідження проведено у рамках запланованої НДР та затверджено біотичним комітетом ДУ «ІПАГ» НАМНУ.

**Результати та їх обговорення.** Відсоток серопозитивності на IgG до хламідій у групах фізіологічної вагітності, неплідності та у пацієнок з МНІ становив 18,8 (24/127), 22,8 (13/58) та 31,5 % (47/149) відповідно, проте різниця недостовірна.

Антитіла до HSP60 виявляли переважно у пацієнок з множинними неуспішними процедурами ІВФ. Частота серопозитивності у таких пацієнок становила 7,4 % (11/149), тоді як у пацієнок групи фізіологічної вагітності їх не виявлено (0/127), а у групі неплідності – у 1 (1,7 %) (1/58).

АФА, зокрема АКА (CL), достовірно частіше відмічали у пацієнок з МНІ – 23,9 % (34/142) порівняно з групою фізіологічної вагітності, в якій частота АКА становила лише 7 % (9/127). У жінок з діагнозом неплідності, проте без МНІ, частота АКА становила 13,7 % (8/58). Рівень антитіл до фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну достовірно за групами не різнився (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота виявлення антифосфоліпідних антитіл (CL, PS, PE) у пацієнок з фізіологічною вагітністю (ФВ) ( $n = 127$ ), з неплідністю (НП) ( $n = 58$ ) та у пацієнок з множинними неуспішними імплантаціями (МНІ) ( $n = 142$ ).

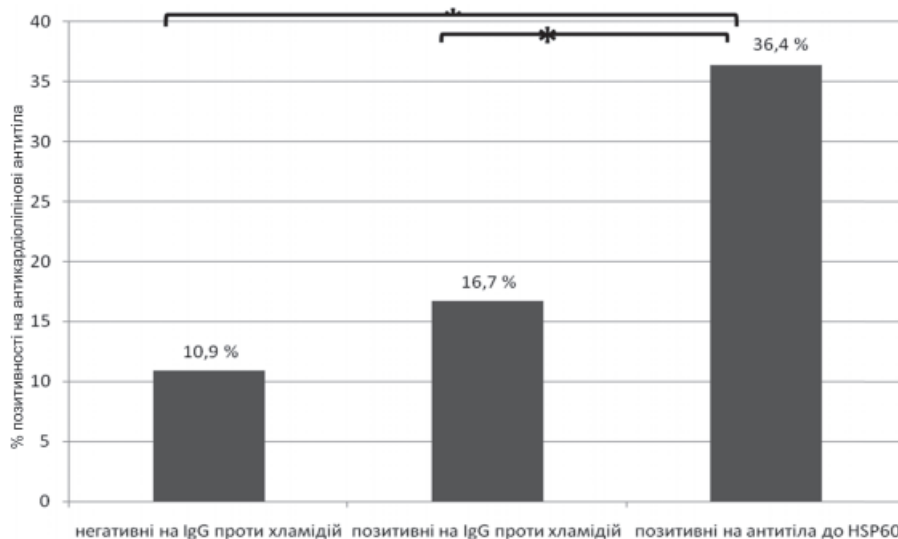
\* Достовірна різниця з групою фізіологічної вагітності ( $P < 0,05$ ) Odds ratio = 4.128

У пацієнок з антитілами до хламідій відмічено вищу частоту виявлення АКА – 18,4 % (16/87) порівняно із серонегативними пацієнтками на антитіла до хламідій – 10,9 % (33/302). Отримана різниця відповідає межі достовірності ( $P = 0,006$ ).

Нами показано, що ця різниця викликана високою частотою антитіл до кардіоліпіну (КЛ) саме у пацієнок з антитілами до HSP60. У пацієнок з антитілами до HSP60 була достовірно вища частота антитіл до КЛ – 36,4 % (4/11) порівняно з пацієнтками, у яких виявлено лише IgG до хламідій – 16,7 % (12/72), та пацієнтками, у яких не було IgG хламідій, – 10,9 % (33/302) (рис. 2).

Додатково перевірено 4 пацієнтки на хламідійну інфекцію методом ПЛР, які були позитивними на HSP60 і негативними на наявність хламідійної ДНК. Тобто продукування антитіл до HSP60 не пов'язане з актуальною присутністю патогену.

Також у пацієнок з аутоантитілами до HSP60 частіше мав місце чоловічий фактор неплідності, проте група недостатня для однозначного висновку.



**Рис. 2.** Частота виявлення антитіл до кардіоліпіну залежно від серопозитивності на антитіла до HSP та IgG Chlam. HSPpos – пацієнтки з антитілами до хламідії та HSP60, Chlam pos HSP neg – пацієнтки, у яких позитивні антитіла до хламідій та негативні антитіла до HSP, Chlam neg – пацієнтки, у яких немає антитіл до хламідій (\*Достовірна різниця  $P < 0,05$ )

Таким чином, у пацієнок з антитілами до хламідій, але без антитіл до HSP60 не було високого рівня антитіл до КЛ, а у пацієнок з антитілами до HSP60 виявлено високу асоціацію цих антитіл з продукуванням АФА. Обидві групи антитіл (HSP і АФА) частіше зустрічаються у пацієнок з множинними неуспіхами ІВФ, тобто при порушенні імплантації.

**Висновки.** Антитіла до HSP60 та антифосфоліпідні антитіла частіше зустрічаються у пацієнок з порушеннями імплантації, тоді як антитіла (IgG) до хламідій не мають такого зв'язку. Отримані дані підтверджують дані про антитіла до хламідійного HSP60 й аутоантитіла до людського HSP60 та їхню роль в порушенні імплантації при ІВФ [9]. Існують дослідження, що свідчать про зв'язок антитіл до HSP60 та порушення запліднення, імплантації і вагітності, що погіршує репродуктивну функцію та знижує ефективність допоміжних репродуктивних технологій [12]. Нами не виявлено підвищення рівнів АФА та антитіл до HSP60 у пацієнок з неплідністю, проте без імплантаційних втрат в анамнезі. Це вказує на переважно неімунну (не аутоімунну) причину порушень репродуктивності в цій групі.

Антитіла до кардіоліпіну та HSP60 достовірно частіше зустрічаються у поєднанні. Така асоціація анти-HSP60 та АФА, імовірно, формує протоаутоімунний фенотип з продукуванням аутоантитіл до мітохондріальних компонентів. Цей фенотип несприятливий для імплантації. Він, імовірно, спричинений генетичною схильністю до Т-незалежного продукування аутоантитіл [4]. Раніше ми вказували на переважну кофактор-незалежність антифосфоліпідних антитіл у пацієнок з репродуктивними порушеннями. Тобто продукування цих антитіл не є прямою ознакою аутоімунного процесу і контролюється системою ідіотип–антиідіотип [4, 8]. Таким чином, цей стан може бути наслідком імунорегуляторного дисбалансу антитілопродукування. Продукування антифосфоліпідних антитіл, як і антитіл до HSP60, не є прямим наслідком порушення відповіді проти власних антигенів, а швидше спричинене недостатньою регуляцією імунної відповіді проти екзогенних

структур. Ця відповідь призводить до вторинної появи антитіл та В-клонів з про-тоаутоімунним потенціалом. Обидві відповіді ґрунтуються на недостатній антимитохондріальній толерантності або надмірній експозиції мітохондріальних компонентів у прозапальному контексті. Слід зазначити, що АФА були вперше виявлені у реакції Васермана і класифіковані як хибнопозитивний тест на сифіліс. Таким чином, інфекційний компонент є спільною ознакою у порушеннях антимитохондріальної резистентності і за АФА, і за продукуванням антитіл проти HSP.

АФА асоціюються з репродуктивними порушеннями, проте досить часто зустрічаються у нормальній популяції, на відміну від анти-HSP60 антитіл, яких не виявлено у пацієнок без множинних неуспішних імплантацій. Це дає можливість визначити АФА як «гіпердіагностичний», а антитіла до HSP60 – «гіподіагностичний» маркери репродуктивних порушень. Їх поєднання дає можливість для розробки нових діагностичних підходів до прогнозування репродуктивних порушень.

*Висловлюємо вдячність фірмі Vitrotest та особисто Галині Раєвській за люб'язно надані реактиви для проведення досліджень.*

#### Список літератури

1. Белки теплового шока. [Електронний ресурс]. URL: <https://biochemmack.ru/upload/uf/696/6965f31d7bc426a19818ac0c8f940486.pdf>.
2. Донської Б. В., Чернишов В. П. Визначення специфічностей антифосфоліпідних антитіл, використовуючи моноклональні антитіла проти фосфоліпідів // Укр. біохім журн. – 2005. – Вип. 77, № 6. – С. 109–115.
3. Донської Б. В., Чернишов В. П. Кофакторзалежність антифосфоліпідних антитіл у хворих на системний червоний вовчак та у жінок з неплідністю // Лік. справа=Врачеб. дело. – 2005. – № 8. – С. 43–44.
4. Донської Б. В., Чернишов В. П. Система антиідиотипових антитіл як фізіологічний механізм супресії продукції кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл // Фізіол. журн. – 2006. – Вип. 52, № 1. – С. 71–77.
5. Чернишов В. П., Дахно Ф. В., Донской Б. В. и др. Антифосфолипидные антитела и результаты оплодотворения in vitro // Здоровье женщины. – 2004. – Вип. 18, № 2. – С. 137–139.
6. Chernyshov V., Dons'koi B., Vodyanik M. Clinical immunology Anti-idiotypic regulation of cofactor-independent antiphospholipid antibodies // Central Eur. J. of Immunol. – 2011. – Vol. 36, N 4. – P. 220–225.
7. Coulam C. B., Kaider B. D., Kaider A. S. et al. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET // J. Assist. Reprod. Genet. – 1997. – Vol. 14, N 10. – P. 603–608.
8. Grigore M., Indrei A. The role of heat shock proteins in reproduction // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2001. – Vol. 105, N 4. – P. 674–676.
9. Harris E. N., Pierangeli S., Branch D. 5th international symposium of antiphospholipid antibodies // Am. J. Clin. Path. – 1994. – Vol. 101. – P. 616–624.
10. Hristova I. Role of heat shock proteins (Hsp) in human and mammalian fertilization and pregnancy. Part I // Akush. Ginekol. – 2012. – Vol. 51, N 5. – P. 45–49.
11. Hristova I. Role of heat shock proteins (Hsp) in human and mammalian fertilization and pregnancy. Part II // Akush. Ginekol. – 2012. – Vol. 51, N 6. – P. 37–40.
12. Koll H., Guiard B., Rassow J., Ostermann J. et al. Antifolding Activity of HSP60 Couples Protein Import into the Mitochondrial Matrix with Export to the Intermembrane Space // Cell. – 1992. – Vol. 68. – P. 1163–1175.
1. Белки теплового шока. [Elektronnyj resurs]. URL: <https://biochemmack.ru/upload/uf/696/6965f31d7bc426a19818ac0c8f940486.pdf>.
2. Dons'koi B. V., Chernishov V. P. Vznachennya specifichnostej antifosfolipidnih antitil, vikoristovuyuchi monoklonal'ni antitila proti fosfolipidiv // Ukr. biokhim zhurn. – 2005. – Vip. 77, № 6. – P. 109–115.
3. Dons'koi B. V., Chernishov V. P. Kofaktor-zalezhnist' antifosfolipidnih antitil u hvorih na sistemnij chervonij vovchak ta u zhinkov z neplidnistyu // Lik. справа=Vracheb. дело. – 2005. – № 8. – P. 43–44.
4. Dons'koi B. V., Chernishov V. P. Sistema antiidiotipovih antitil yak fiziologichnij mekhanizm supresii produkcii kofaktornezalezhnih antifosfolipidnih antitil // Fiziol. zhurn. – 2006. – Vip. 52, № 1. – P. 71–77.
5. Chernishov V. P., Dahno F. V., Donskoi B. V. i dr. Antifosfolipidnye antitela i rezul'taty oplodotvorennya in vitro // Zdorov'e zhenshchiny. – 2004. – Vyp. 18, № 2. – P. 137–139.

13. *Linhares I. M., Witkin S. S.* Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract // Cell. Stress. Chaperones. – 2010. – Vol. 15, N 5. – P. 467–473.
14. *Nenoff P., Manos A., Ehrhard I. et al.* Non-viral sexually transmitted infections – Epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy : Part 2: Chlamydia and mycoplasma // Hautarzt. – 2017. – Vol. 68, N 1. – P. 50–58.
15. *Witkin S. S.* Immunological aspects of genital chlamydia infection // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 16, N 6. – P. 865–874.

#### НАРУШЕНИЕ АНТИМИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МНОЖЕСТВЕННЫМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

*Б. В. Донской, В. П. Чернышов, К. С. Степанюк, К. Ю. Крючков (Киев)*

Митохондрии – полуавтономные симбиотические органеллы, которые генерируют энергию АТФ для организма человека. С точки зрения репродуктивных проблем и осложнений особого внимания заслуживает фосфолипид кардиолипин и белок теплового шока HSP60. Выработка организмом антител к кардиолипину часто ассоциируется с нарушениями репродуктивных функций и является одним из распространённых факторов неудач *in vitro* фертилизация. Антитела к кардиолипину и HSP60 достоверно чаще встречаются в сочетании. Такая ассоциация анти-HSP60 и АФА предположительно формирует протоаутоиммунный фенотип с продуцированием аутоантител к митохондриальным компонентам. Этот фенотип является неблагоприятным для имплантации. Он, вероятно, вызван генетической предрасположенностью к Т-независимой продукции аутоантител. Антифосфолипидные антитела (АФА) ассоциируются с репродуктивными нарушениями, однако довольно часто встречаются в нормальной популяции, в отличие от анти-HSP60 антител, которых не обнаружено у пациенток без множественных неудачных имплантаций. Это даёт возможность определить АФА как «гипердиагностический», а антитела к HSP60 – «гиподиагностический» маркёры репродуктивных нарушений. Их сочетание открывает возможность для создания новых диагностических подходов к прогнозированию репродуктивных нарушений.

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела; антикардиолипиновые антитела; антитела к белкам теплового шока; *in vitro* фертилизация; множественные неудачи имплантации.

#### VIOLATION OF ANTIMITOCHONDRIAL TOLERANCE IN PATIENTS WITH MULTIPLE REPRODUCTION FAILURE

*B. V. Dons'koi<sup>1</sup>, V. P. Chernyshov<sup>1</sup>, K. S. Stepaniuk<sup>2</sup>, K. J. Krychkov<sup>3</sup> (Kiev, Ukraine)*

<sup>1</sup>Laboratory of Immunology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine;

<sup>2</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv, biology department; <sup>3</sup>“Isida-IVF”

Mitochondria are semi-autonomic organelle that consist specific lipid and protein antigen structure. Evolutionary this structure is close to bacterial antigens (cardiolipin and heat shock proteins HSP). Immune response to pathogens can result to cross-reaction and development of proto-autoimmune and true autoimmune response in individuals with affected anti-mitochondrial tolerance. Serum from 127 healthy pregnant women (HPW), 58 women with infertility (IF) and 149 patients with repeated implantation failure (RIF) (> 2) after IVF, was analyzed by ELISA for anti-Chlamydia IgG anti-HSP60 and cofactor-independent anti cardiolipin IgG (aCL). We show that in RIF patients aCL presence was significantly higher 23.9 % (34/142) than in HP women 7 % (9/127) and IF group 13.7 % (8/58). Anti-HSP60 ab was registered generally in RIF 8.6 % (11/98) while only one patient from IF group was anti-HSP60 positive 1.7 % (1/58) and any in HP group (0/127). We find the association between Anti-HSP60 and aCL ab. Patients with Anti-HSP60 ab was positive for aCL in 36.4 % (4/11) that was more frequently compared to both Anti-HSP60-negative: Chlamydia IgG positive 16.7 % (12/72) or Chlamydia IgG negative patients 10.9 % (33/302). We showed that aCL and Anti-HSP60 associated with repeated implantation failure and both reflect anti-mitochondrial tolerance dysfunction as hyper and hypo diagnostic markers.

**Key words:** antiphospholipid ab; anticardiolipin ab; anti HSP ab; infertility; *in vitro* fertilization; Chlamydia; multiple implantation failures.



Т. В. ПОПРУЖЕНКО<sup>1</sup>, С. П. БОРИС<sup>1</sup>, О. В. КРАСЬКО<sup>2</sup> (Минск)

## МЕТОТРЕКСАТ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup>Объединённый институт проблем информатики НАН Беларуси <iris-24@mail.ru>

*Для оценки возможной роли прямого воздействия метотрексата на слизистую оболочку полости рта (СОПР) в развитии орального мукозита (ОМ) при противоопухолевой химиотерапии (ХТ) изучены параметры концентрации метотрексата в биожидкостях 21 ребёнка в течение 27 эпизодов ХТ с метотрексатом в режимах 1 г/м<sup>2</sup>, 2 г/м<sup>2</sup> или 5 г/м<sup>2</sup> площади поверхности тела за 24 ч (в том числе 4 эпизода с ОМ) – в образцах ротовой жидкости (РЖ), взятых на 6, 12, 24, 42, 48 и 54-й часы, и крови, взятых на 42, 48 и 54-й часы от начала инфузии метотрексата. Концентрацию метотрексата измеряли стандартным методом флуоресцентного поляризационного иммуноанализа при помощи набора «MTX reagent ras» в соответствии с инструкциями производителя. Анализ динамики концентрации метотрексата в образцах проводили с помощью линейной модели смешанных эффектов, на основе которой рассчитывали средние величины (M) и доверительные интервалы для них (95 % ДИ). Анализ корреляции уровней концентрации метотрексата в крови и РЖ проводили по отдельным точкам времени (42, 48 и 54-й часы) методом Спирмена (r). Установлено, что экскреция метотрексата в полость рта повторяет алгоритм клиренса метотрексата в крови, при этом концентрация метотрексата в РЖ составляет, как правило, менее 1/10 таковой в крови, в течение первых суток находится на децимикромольном, а затем до 54 ч – на сантимикромольном уровнях. У детей, у которых впоследствии возник ОМ, концентрация метотрексата в РЖ на 6, 12 и 24-й часы была вдвое ниже, чем у детей без ОМ (P < 0,001), в последующие часы достоверных различий в параметрах этих подгрупп не выявлено. Полученные данные не подтверждают гипотезу об участии метотрексата в слюне в патогенезе ОМ.*

**Ключевые слова:** онкология; гематология; химиотерапия; дети; оральный мукозит; высокодозный метотрексат; слюна; кровь.

Оральный мукозит (ОМ) развивается в 20–90 % случаев химиотерапии (ХТ) больных с онкологическими заболеваниями, значительно ухудшая качество жизни и повышая стоимость лечения [3], при этом вопросы патогенеза ОМ и проблема разработки успешного протокола менеджмента ОМ остаются актуальными [4].

Предположения о механизмах инициации и развития ОМ разделяют на три группы, выделяя факторы, связанные с основным заболеванием, пациентом и ХТ. В последней группе основным объектом внимания является метотрексат – анти-метаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты, противоопухолевое (цитостатическое), иммунодепрессивное лекарственное средство. Метотрексат как конкурентный аналог фолиевой кислоты угнетает синтез и репарацию ДНК, блокируя клеточный митоз [4]. Согласно одной из версий, ОМ может быть следствием прямого контакта метотрексата, находящегося в ротовой жидкости (РЖ), со слизистой оболочкой полости рта (СОПР) [3]. Однако сведения об экскреции метотрексата со слюной и его влиянии на возникновение ОМ немногочисленны и противоречивы.

**Цель исследования** – изучение наличия метотрексата в РЖ и его влияния на возникновение ОМ в период противоопухолевой ХТ больных детей.

**Материалы и методы.** В проспективном исследовании, одобренном комитетом по этике ГУ РНПЦДОГиИ, принял участие 21 пациент, получавший в 2014 г. в ГУ РНПЦДОГиИ лечение по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) или неходжкинской лимфомы (НХЛ) по протоколам ALL-MB 2008, ALL-REZ BFM

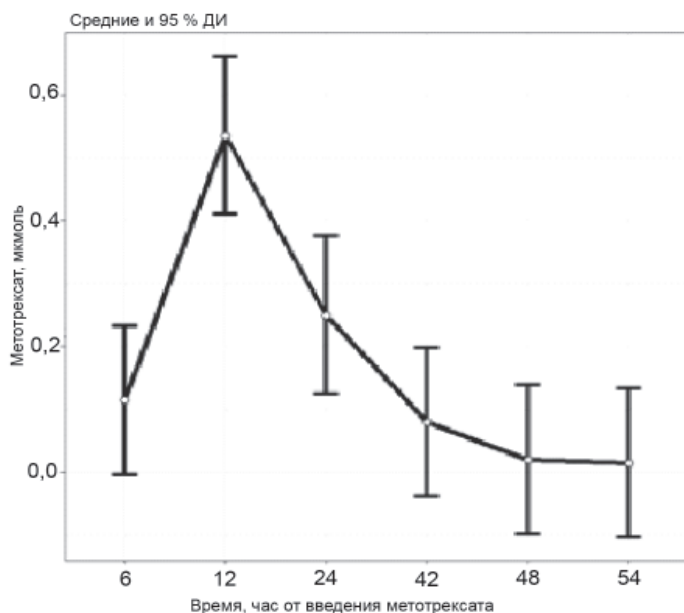
2002, В-NHL-M 2010, NHL BFM 95, включающим введение высокодозного метотрексата.

У всех пациентов в 27 эпизодах ХТ с внутривенным введением метотрексата в дозах 1 г/м<sup>2</sup>, 2 г/м<sup>2</sup> или 5 г/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в течение 24 ч были взяты образцы РЖ на 6, 12, 24, 42, 48 и 54-й часы, а также образцы крови на 42, 48, 54-й часы от начала введения метотрексата для определения в них концентрации метотрексата стандартным методом флуоресцентного поляризационного иммуноанализа (ФПИА) на оборудовании TdX и Architect (Abbott, США) при помощи набора «MTX reagent рас» (Abbott, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Для изучения параметров концентрации метотрексата в РЖ использовали результаты всех измерений. В анализ возможного «местного» влияния метотрексата на состояние СОПР включали данные о концентрации метотрексата в РЖ 8 пациентов, у которых введение метотрексата в дозе 2 г/м<sup>2</sup> сопровождалось ОМ (подгруппа ОМ+,  $n = 4$ ) или не вызывало изменений СОПР (подгруппа ОМ-,  $n = 4$ ).

Анализ динамики концентрации метотрексата в образцах проводили с помощью линейной модели смешанных эффектов, на основе которой рассчитывали средние величины ( $M$ ) и доверительные интервалы для них (95 % ДИ). Анализ корреляции уровней концентрации метотрексата в крови и РЖ проводили по отдельным точкам времени (42, 48 и 54-й часы) методом Спирмена ( $r$ ). Расчёты выполнены в статистическом пакете R (версия 3.1.3) с использованием пакетов lme4 и lmerTest. Результаты анализа считали статистически достоверными при  $P < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Уровни концентрации метотрексата в образцах РЖ варьировали в диапазоне от 0 (в некоторых образцах, взятых на 6-й час от начала введения метотрексата в дозе 1 г/м<sup>2</sup>, а также на 42, 48 и 54-й часы от начала введения разных доз) до 1,015 мкмоль (на 12-й час введения метотрексата в дозе 2 г/м<sup>2</sup>). Общую тенденцию динамики показателей – достижение максимума к 12-му часу и медленное снижение к 48–54-му часу – иллюстрирует график (рисунок), построенный по данным, полученным в восьми эпизодах ХТ с введением метотрексата в дозе 2 г/м<sup>2</sup>.



Динамика концентрации метотрексата в ротовой жидкости пациентов, получавших внутривенную инфузию препарата (2 г/м<sup>2</sup> за 24 ч)

Содержание метотрексата в РЖ во всех случаях было ниже такового в крови. Соотношение параметров в парах «РЖ/кровь» в образцах, взятых на 42, 48 и 54-й часы, составило ряды Ме (мин ... макс) = 0,08 (0 ... 0,3); 0,02 (0 ... 0,41) и 0,04 (0 ... 0,7) соответственно. Корреляция между концентрацией метотрексата в РЖ и крови была ярко выражена в образцах, полученных на 42-й час ( $r = 0,72$ ;  $P < 0,001$ ); в последующие часы сила связи снижалась (на 48-й час –  $r = 0,3$ ;  $P = 0,15$ ; на 54-й час –  $r = 0,26$ ;  $P = 0,253$ ); кроме того, обнаружена достоверная связь между концентрацией метотрексата в РЖ, взятой на 48-й час, и в крови, полученной на 42-й час ( $r = 0,57$ ;  $P = 0,013$ ).

Динамика концентрации метотрексата в РЖ в эпизодах ХТ, протекавших с ОМ и без него, приведена в таблице. В период инфузии концентрация метотрексата была значительно выше в подгруппе ОМ<sup>-</sup>, чем в подгруппе ОМ<sup>+</sup>; начиная с 42-го часа, наблюдалась некоторая тенденция к обратному соотношению показателей, не достигшая, однако, уровня статистической достоверности.

**Содержание метотрексата в ротовой жидкости пациентов  
в эпизодах химиотерапии, в дальнейшем осложнённых и неосложнённых  
оральным мукозитом**

Время от начала введения метотрексата, ч	Концентрация метотрексата, М (95 % ДИ для среднего), мкмоль		P
	ОМ <sup>+</sup>	ОМ <sup>-</sup>	
6	0,09 (0–0,22)	0,15 (0,02–0,275)	= 0,532
12	0,23 (0,08–0,38)	0,76 (0,63–0,89)	< 0,001
24	0,17 (0,02–0,32)	0,31 (0,18–0,44)	< 0,001
42	0,12 (0–0,25)	0,05 (0–0,18)	= 0,454
48	0,04 (0–0,17)	0,01 (0–0,14)	= 0,767
54	0,02 (0–0,15)	0,01 (0–0,14)	= 0,925

Предположение об участии метотрексата, экскретируемого со слюной и десневой жидкостью в полость рта, в патогенезе ОМ [3], лежащее в основе ряда попыток снизить риск ОМ изменением параметров саливации, защитой или очищением поверхности СОПР [7], ещё не верифицировано как в отношении параметров выведения метотрексата в полость рта, так и связи между оральной экспозицией метотрексата и ОМ.

Механизмы слюнной экскреции метотрексата не описаны. Известно, что метотрексат – небольшая (454 Да) гидрофильная ( $\log P = -1,85$ ) молекула, отрицательно заряженная при физиологическом уровне pH, может пассивно диффундировать через клеточные мембраны только при концентрации метотрексата  $\geq 100$  мкмоль), и в обычных условиях метотрексат перемещается в клетку и из неё активным фолатспецифическим транспортом, имеющим ограничения в ёмкости: перенос метотрексата при помощи «вездесущих» (но в слюнных железах не описанных) транспортёров SLC19A1 насыщается при концентрации метотрексата = 1–5 мкмоль [4]. Обсуждая показатели концентрации метотрексата в РЖ, следует иметь в виду зависимость этого параметра от объёма РЖ – относительно небольшого, но заметно варьирующего в связи с индивидуальными особенностями саливации.

Параметры концентрации метотрексата в оральных жидкостях ранее были описаны в нескольких отчетах [5, 7, 8, 10]; в сравнении с ними образцы РЖ без метотрексата в нашем исследовании были гораздо более редкими, а показатели концентрации метотрексата – более высокими (до 1,02 против 0,07 мкмоль) [5], что можно объяснить различиями в дозах метотрексата. Анализ концентрации метотрексата в РЖ во времени позволил получить кривую слюнной экскреции

метотрексата, сходную по форме с таковой гематологического клиренса метотрексата [4]. В упомянутых публикациях соотношение концентрации метотрексата в РЖ и крови описано как 0,01 [7] – 0,05 [10] – 0,2 [8], в нашем исследовании – от 0 до 0,7 с  $Me = 0,02 \div 0,08$ , без связи со временем забора образцов и, соответственно, с концентрацией метотрексата в крови. Нами выявлена прямая связь между показателями концентрации метотрексата в одновременно взятых образцах РЖ и крови (наиболее ярко – в материалах 42-го часа), а также корреляция между концентрацией метотрексата в РЖ и предыдущих по времени забора образцах крови, что позволяет утверждать о явлении орального клиренса метотрексата (прежде связь такого рода была определена только на 100-й [8], но не на 20-й и 44-й [10] часы).

Таким образом, полученные клинико-лабораторные данные позволяют утверждать, что метотрексат выводится со слюной, повторяя во времени кривую гематологического клиренса метотрексата на относительно низких, но достаточных для воздействия на жизнедеятельность клеток [6] уровнях концентрации.

Токсическое действие метотрексата определяется блокадой клеточного цикла в S-фазе (синтез ДНК) и в высоких концентрациях – в G1-фазе (синтез белка, рост) [4]. Известно, что в многослойном плоском эпителии СОПР к делению способны только клетки самого глубокого, базального слоя; молодые эпителиоциты мигрируют к поверхности на смену стареющим клеткам, созревают – увеличиваются в размере и уплощаются, синтезируют прочные белки и относительно водонепроницаемые липидные субстанции для обновления физико-механического барьера между полостью рта и внутренней средой, а затем, после утраты большинства органелл, происходит их апоптоз и слущивание. Если правильное утверждение о том, что «неделяющиеся клетки к метотрексату не чувствительны» [4], то реализация местного токсического эффекта метотрексата возможна только в том случае, если метотрексат из РЖ пройдёт сквозь многие слои кератиноцитов и проникнет в амплифицирующие клетки, спрятанные в складках базальной мембраны.

В соответствии с теорией, лежащей в основе разработки современных технологий буккальных лекарственных форм, все соединения могут проникать через СОПР, при этом скорость и способ пенетрации (пассивной пара- или интрацеллюлярной диффузии, активным транспортом или фагоцитозом) определяются их химической природой и размерами [7]. О фолатных транспортерах в оральных кератиноцитах сведений нет. Полагают, что гидрофильные небольшие (до 500 Да) молекулы могут диффундировать через слой эпителия СОПР по воде межклеточных пространств [9]; в исследовании *in vitro*, выполненном для оценки риска интоксикации персонала при контакте с цитостатиками, гидрофильные мелкие молекулы цисплатина, циклофосамида и фторурацила быстро, а относительно крупные молекулы доксорубина (544 Да) медленно пересекали тонкий слой реконструированного гидратированного эпителия человека по градиенту концентрации [2]. Вместе с тем есть указания на то, что в верхней трети ороговевающего и неороговевающего орального эпителия межклеточные пространства заполнены липидами, которые более или менее плотно блокируют продвижение гидрофильных соединений [9]; при разработке буккального пластыря с метотрексатом для обеспечения его траверса через нативный препарат СОПР овцы в формулу добавляли дезориентирующий липидные молекулы глицерин [9]. Таким образом, прямого ответа на вопрос о возможности доступа метотрексата из РЖ к клеткам базального слоя эпителия СОПР нет, как и в результатах клинических исследований, посвящённых роли метотрексата в РЖ в развитии ОМ.

В трёх доступных публикациях, посвящённых этой теме, изложены противоречивые результаты: у взрослых с ОМ, получавших 42-часовые инфузии мето-

трексата, концентрация метотрексата в слюне была не выше, чем у пациентов без ОМ [7]; у детей, получавших ХТ с метотрексатом в режиме 0,5 г/м<sup>2</sup> за 24 ч, обнаружили положительную корреляцию между концентрацией метотрексата в слюне на 6-м часе и развитием ОМ. Сделаны выводы о критическом значении ранней «местной» нагрузки метотрексата на СОПР [5]; у детей, получавших метотрексат в режиме 5–8 г/м<sup>2</sup> за 24 ч, по признаку концентрации метотрексата в слюне критическим для развития ОМ назван 20-й час от начала инфузии [1]. В нашем исследовании не обнаружена положительная связь между концентрацией метотрексата в слюне и развитием ОМ, наоборот, в ранние – 6, 12 и 24-й часы – СОПР детей, получавших ХТ без ОМ, контактировала с РЖ с 2–3 раза большей концентрацией метотрексата, чем СОПР детей, у которых развился ОМ. Известное предположение о том, что риск ОМ определяется не столько уровнем метотрексата в околкеклеточной среде (в диапазоне 1 ÷ 100 мкмоль), сколько длительностью экспозиции (в диапазоне 24 ÷ 72 ч) [6], в применении к РЖ как к среде, омывающей (клетки поверхностных слоёв!) СОПР, в результатах нашего 54-часового исследования статистических подтверждений не получило.

**Выводы.** 1. При высокодозной ХТ метотрексат экскретируется в полость рта в соответствии с клиренсом метотрексата в крови, при этом концентрация метотрексата в РЖ составляет, как правило, менее 1/10 таковой в крови и находится в течение первых суток на децимикромольном, а затем до 54-го часа на сантимикромольном уровнях, достаточных для цитостатических эффектов. 2. Развитие ОМ у детей не определяется относительно высоким уровнем метотрексата в РЖ в течение 54 ч от начала суточной инфузии высокодозного метотрексата, что не подтверждает предположение об участии слюнного метотрексата в патогенезе ОМ.

#### Список литературы

1. *Albertioni F., Rask C., Schroeder H., Peterson C.* Monitoring of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in saliva from children with acute lymphoblastic leukemia receiving high-dose consolidation treatment: relation to oral mucositis // *Anticancer Drugs*. – 1997. – Vol. 8, N 2. – P. 119–124.
2. *Dhiman M. K., Dhiman A., Sawant K. K.* A Transbuccal Delivery of 5-Fluorouracil: Permeation Enhancement and Pharmacokinetic Study // *AAPS Pharm Sci. Tech.* – 2009. – Vol. 10, N 1. – P. 23–27.
3. *Epstein J. B., Tsang A. H., Warkentin D.* The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiolog., Endodont.* – 2002. – Vol. 94, N 1. – P. 39–44.
4. *Hilal-Dandan R., Brunton R.* Manual of Pharmacology and Therapeutics. – 2nd Ed.; Goodman and Gilman's, 2015. – 188 p.
5. *Ishii E., Yamada S., Higuchi S.* Oral mucositis and salivary methotrexate concentration in intermediate-dose methotrexate therapy for children with acute lymphoblastic leukemia // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1989. – Vol. 17, N 5. – P. 429–432.
6. *Maiguma T., Hayashi Y., Ueshima S.* Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 46, N 11. – P. 584–590.
7. *Oliff A., Bleyer W. A., Poplack D. G.* Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 2, N 3. – P. 225–256.
8. *Patterson A. J., Ritschel W. A., Zellner D.* Methotrexate serum and saliva concentrations in patients // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1981. – Vol. 19, N 9. – P. 381–385.
9. *Shravani B., Reddy M. S.* Overview on Buccal Drug Delivery Systems // *J. Pharm. Sci. & Res.* – 2013. – Vol. 5, N 4. – P. 80–88.
10. *Schröder H., Jensen K. B., Brandsborg M.* Lack of correlation between methotrexate concentrations in serum, saliva and sweat after 24h methotrexate infusions // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 24, N 4. – P. 537–541.



МЕТОТРЕКСАТ У РОТОВІЙ РІДИНІ ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ  
ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ОРАЛЬНОГО  
МУКОЗИТУ У ДІТЕЙ

*Т. В. Попруженко, С. П. Борис, О. В. Красько (Мінськ, Білорусь)*

Для оцінки можливої ролі прямого впливу метотрексату на слизову оболонку порожнини рота (СОПР) у розвитку орального мукозиту (ОМ) при протипухлинній хіміотерапії (ХТ) вивчені параметри концентрації цього препарату в біорідинах 21 дитини протягом 27 епізодів ХТ з метотрексатом в режимах 1 г/м<sup>2</sup>, 2 г/м<sup>2</sup> або 5 г/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла за 24 год (в тому числі 4 епізоди з ОМ) – в зразках ротової рідини (РР), взятих на 6, 12, 24, 42, 48 і 54-ту години, і крові, взятих на 42, 48 і 54-ту години від початку інфузії метотрексату. Концентрацію метотрексату вимірювали стандартним методом флуоресцентного поляризаційного імуноаналізу за допомогою набору «MTX reagent pac» відповідно до інструкцій виробника. Аналіз динаміки концентрації цього препарату в зразках проводили за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів, на основі якої розраховували середні величини (*M*) і довірчі інтервали для них (95 % ДІ). Аналіз кореляції рівнів концентрації цього препарату в крові і РР проводили по окремих точках часу (42, 48 і 54-та години) методом Спірмена (*r*). Встановлено, що екскреція метотрексату в порожнину рота повторює алгоритм кліренсу метотрексату в крові, при цьому концентрація метотрексату в РР становить, як правило, менше 1/10 такої в крові, протягом першої доби перебуває на децимікромолярному, а потім до 54 год – на сантимікромолярному рівнях. У дітей, у яких згодом виник ОМ, концентрація метотрексату в РР на 6, 12 і 24-ту години була вдвічі нижча, ніж у дітей без ОМ ( $P < 0,001$ ), в наступні години достовірних відмінностей в параметрах цих підгруп не виявлено. Отримані дані не підтверджують гіпотези про участь метотрексату в слині у патогенезі ОМ.

**Ключові слова:** онкологія; гематологія; хіміотерапія; діти; оральний мукозит; високодозовий метотрексат; слина; кров.

METHOTREXATE IN SALIVA AND RISK IN THE DEVELOPMENT  
OF CHEMOTHERAPEUTIC MUCOSITIS IN CHILDREN

*T. Papruzhenska<sup>1</sup>, S. Borys<sup>1</sup>, O. Krasko<sup>2</sup> (Minsk, Belarus)*

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University; <sup>2</sup>The United Institute of Informatics  
Problems of the National Academy of Sciences of Belarus

The aim of the study was to assess the possible direct effect of anticancer therapy with methotrexate (MTX) in bio liquids on the oral mucosa in the development of oral mucositis (OM). Twenty one children and adolescents participated in this study. Chemotherapy with MTX was administered in the following concentrations of 1; 2; 5 g/m<sup>2</sup> of body surface area during 24 hours (including four episodes with OM). Twenty seven episodes of chemotherapy with high dose MTX were assessed in the samples of saliva on the 6<sup>th</sup>, 12; 24; 42; 48; 54 hour from the start of infusion and in the samples of blood on the 42; 48; 54 hour from the start of infusion. Concentration of methotrexate was measured by standard fluorescent polarization immunoassay using MTX reagent pac kit according to the manufacturer's instructions. Analysis of dynamics of methotrexate concentration in samples was performed using a linear model of mixed effects, on the basis of which the average values (*M*) and confidence intervals for them were calculated (95 % CI). The analysis of the correlation of the levels of methotrexate in the blood and oral liquid was performed at individual time points (42; 48 and 54 hours) using the Spearman method (*r*). It was determined that excretion of MTX in the oral cavity repeated its clearance in blood. MTX concentration in saliva was less than 1/10 from its concentration in blood. During the first day, MTX concentration had decimicromol level and then until 54 hour it had santimicromol level. MTX concentration in saliva on the 6; 12; 24 hour in children with OM was lower by 2 times than in children without OM ( $P < 0,001$ ). There was no significant difference in those parameters between two groups (with or without OM) in the following observed hours. This data does not support hypothesis concerning involvement of salivary MTX in OM pathogenesis.

**Key words:** oncology; hematology; chemotherapy; children; oral mucositis; high dose methotrexate; saliva; blood.

О. М. ЧЕРНАЦЬКА<sup>1</sup>, Т. С. МАЗУР<sup>1</sup>, Н. В. ДЕМІХОВА<sup>1</sup>,  
О. М. ВЛАСЕНКО<sup>2</sup>, Т. М. РУДЕНКО<sup>1</sup>, І. О. ФОРКЕРТ<sup>1</sup>

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ АТОРВАСТАТИНОМ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

<sup>1</sup>Сумський державний університет;

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти <n.demyhova@med.sumdu.edu.ua>

*Питання ведення хворих на коморбідну патологію є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається у четвертій частини населення світу. Саме при поєднанні АГ та цукрового діабету (ЦД) типу 2 зростає ризик виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ) у 6–8 разів порівняно з хворими на АГ. Зважаючи на це, необхідним елементом ведення коморбідних пацієнтів є корекція спільних ланок патогенезу зазначених захворювань, однією з яких є дисліпідемія. Таким чином, зниження атерогенних та підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів є важливим завданням лікування хворих на АГ та ЦД типу 2. Метою дослідження була оцінка ефективності терапії аторвастатином хворих на АГ та супутній ЦД типу 2 з діабетичною нефропатією (І група); 25 пацієнтів з АГ (ІІ група); 15 умовно здорових осіб (контроль). Усі пацієнти із зазначеною коморбідною патологією перенесли ССУ у вигляді інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторної ішемічної атаки. Тривалість АГ у хворих І групи становила (8,1 ± 0,2) року, ІІ – (8,90 ± 0,13) року (P = 0,047). З моменту розвитку ССУ у пацієнтів І групи минуло (4,97 ± 0,20) року, ІІ – (4,10 ± 0,05) року (P = 0,0291). Вміст показників ліпідного профілю визначено за методикою W. T. Friedewald. Дані оброблено статистично з використанням програми Microsoft Excel 2016. У складі комплексної терапії усім хворим призначено аторвастатин (10–40 мг/доба). Досліджено динаміку зміни показників ліпідного спектра крові в усіх обстежених пацієнтів. Протягом 6 міс лікування коморбідних хворих цільового рівня загального холестерину досягнуто у 30 (31,91 %) осіб, ліпопротеїдів низької щільності – у 10 (10,64 %), ліпопротеїдів високої щільності – у 26 (27,66 %), тригліцеридів – у 34 (36,17 %). Таким чином, хворим на АГ з діабетичною нефропатією та ЦД типу 2 доцільно призначати аторвастатин (10–40 мг/доба) з метою досягнення цільового рівня показників ліпідного спектра крові, корекції дисліпідемії, зменшення проатерогенної спрямованості.*

---

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; діабетична нефропатія; цукровий діабет типу 2; аторвастатин; ліпідний спектр крові.

---

**Вступ.** Артеріальну гіпертензію (АГ) визнано сучасною епідемією. Нині цукровий діабет (ЦД) типу 2 – захворювання, що характеризується поліметаболічними порушеннями, які охоплюють усі ланки обміну речовин [3]. Саме тому в осіб з АГ та супутнім ЦД типу 2 недостатній лише контроль за показниками вуглеводного обміну і рівнем артеріального тиску [6]. Необхідною складовою комплексного лікування залишається вплив на інші патогенетичні складові, в тому числі досягнення цільових показників ліпідного спектра крові. Ангіопатія внаслідок дисліпідемії є сполучною ланкою між ЦД типу 2 та кардіоваскулярними захворюваннями, фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [8]. У пацієнтів з ЦД типу 2 препаратами вибору для досягнення цільових рівнів показників ліпідного обміну, запобігання серцево-судинним ускладненням є статини [5].

**Мета дослідження** – оцінити вплив терапії аторвастатином на показники ліпідного спектра крові в осіб з АГ з діабетичною нефропатією та ЦД типу 2.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 136 осіб. Основну (I) групу становили 96 хворих на АГ з діабетичною нефропатією та ЦД типу 2; групу порівняння (II) – 25 осіб з АГ; групу контролю (III) – 15 умовно здорових. З моменту розвитку серцево-судинних ускладнень в осіб з АГ та ЦД типу 2 минуло (4,97 ± 0,20) року, з АГ – (4,10 ± 0,05) року ( $P = 0,0291$ ).

Обстеження і лікування хворих проведено відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 [4], наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 [2], Методичних рекомендацій Асоціації кардіологів України «Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування» (Київ, 2011) [1]. Характеристику обстежених наведено в табл. 1.

**Клінічна характеристика обстежених ( $M \pm m$ )**

Показник	Група			P
	I ( $n = 96$ )	II ( $n = 25$ )	III ( $n = 15$ )	
Вік, роки	62,31 ± 0,20	65,2 ± 0,9	60,73 ± 1,05	$P_1 < 0,0001$ $P_2 = 0,0166$ $P_3 = 0,0032$
Стать, абс. од. (%)				
чоловіки	52 (54,16)	9 (36)	6 (40)	
жінки	44 (45,84)	16 (64)	9 (60)	
АТ <sub>с</sub> , мм рт. ст.	153,00 ± 0,07	153,90 ± 0,43	126,70 ± 0,12	$P_1 = 0,0006$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
АТ <sub>д</sub> , мм рт. ст.	101,90 ± 0,04	101,10 ± 0,02	83,40 ± 0,13	$P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 < 0,0001$
Тривалість АГ, роки	8,1 ± 0,2	8,90 ± 0,13		$P_1 = 0,047$
Глюкоза крові, ммоль/л	9,26 ± 0,14	4,90 ± 0,02	4,70 ± 0,12	$P_1 < 0,0001$ $P_2 < 0,0001$ $P_3 = 0,0434$

Примітка.  $n$  – кількість осіб.

$P_1$  – достовірність різниці в показниках I та II груп.  $P_2$  – достовірність різниці в показниках I та III груп.  $P_3$  – достовірність різниці в показниках II та III груп.

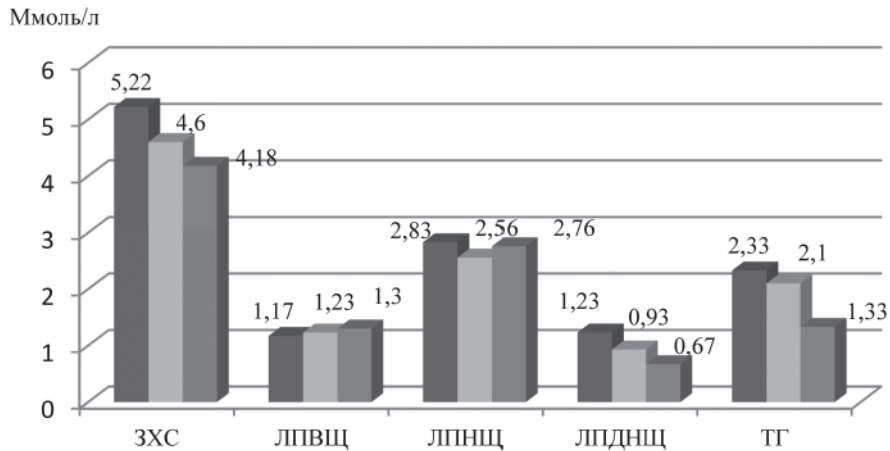
Загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) визначали у сироватці крові біохімічним методом. Вміст ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності визначали за методикою W. T. Friedewald [7]. З використанням програми Microsoft Excel 2016 отримані дані оброблено статистично.

З метою корекції дисліпідемії пацієнтам I та II груп призначено 10–40 мг аторвастатину 1 раз на добу. Через 6 міс лікування аторвастатином повторно проведено біохімічний аналіз крові для визначення динаміки зміни показників ліпідного спектра крові.

Цільові значення показників ліпідного спектра визначали відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 (для ЗХС – нижче 4,5 ммоль/л, для ХС ЛПНЩ – нижче 1,8 ммоль/л в осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ); для ТГ – нижче 1,7 ммоль/л; ЛПВЩ – вище 1 ммоль/л у жінок та 1,2 ммоль/л – у чоловіків) [4].

**Результати та їх обговорення.** Динаміку зміни показників ліпідного спектра крові простежено у 94 осіб I групи та у 24 хворих II групи, оскільки у процесі дослідження 2 хворих I групи та 1 хворий II групи відмовились за власним бажанням. У хворих на АГ з діабетичною нефропатією та ЦД типу 2 до та після лікування відповідно рівень ЗХС становив (5,22 ± 0,10) ммоль/л, (4,60 ± 0,21) ммоль/л ( $P = 0,0084$ ); ЛПВЩ – (1,16 ± 0,01) ммоль/л, (1,23 ± 0,02) ммоль/л ( $P = 0,0066$ );

ЛПНЩ – (2,84 ± 0,02) ммоль/л, (2,56 ± 0,10) ммоль/л (P = 0,0066); ЛПДНЩ – (1,23 ± 0,10) ммоль/л, (0,93 ± 0,09) ммоль/л (P = 0,027); ТГ – (2,33 ± 0,09) ммоль/л, (2,10 ± 0,06) ммоль/л (P = 0,0348) (рис. 1).

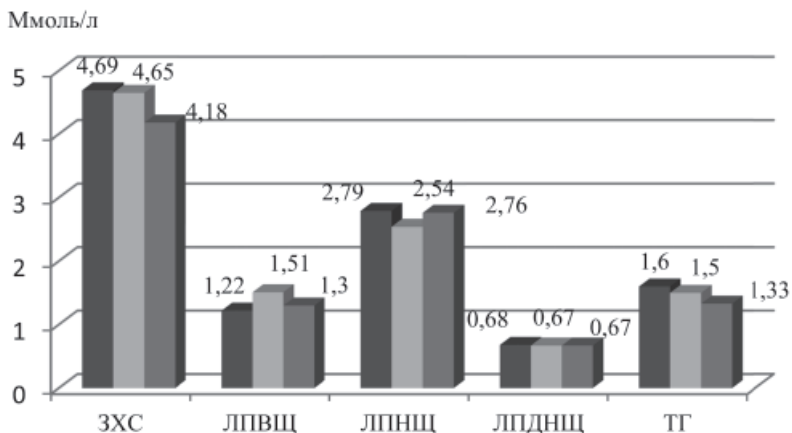


**Рис. 1.** Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом лікування у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет типу 2:

■ – до лікування; ■ – після лікування; ■ – група контролю

У пацієнтів з АГ до та після лікування рівень ЗХС відповідно становив (4,69 ± 0,32) ммоль/л, (4,65 ± 0,20) ммоль/л (P = 0,9160); ЛПВЩ – (1,22 ± 0,04) ммоль/л, (1,51 ± 0,09) ммоль/л (P = 0,0051); ЛПНЩ – (2,78 ± 0,02) ммоль/л, (2,54 ± 0,08) ммоль/л (P = 0,0055); ЛПДНЩ – (0,67 ± 0,34) ммоль/л, (0,66 ± 0,04) ммоль/л (P = 0,9768); ТГ – (1,63 ± 0,50) ммоль/л, (1,50 ± 0,07) ммоль/л (P = 0,7979) (рис. 2).

Отже, в осіб з АГ, діабетичною нефропатією та ЦД типу 2 відмічено достовірне зниження рівня атерогенних ліпопротеїдів та підвищення – антиатерогенних. В осіб лише з АГ констатовано достовірне зниження вмісту ЛПНЩ та підвищення ЛПВЩ.



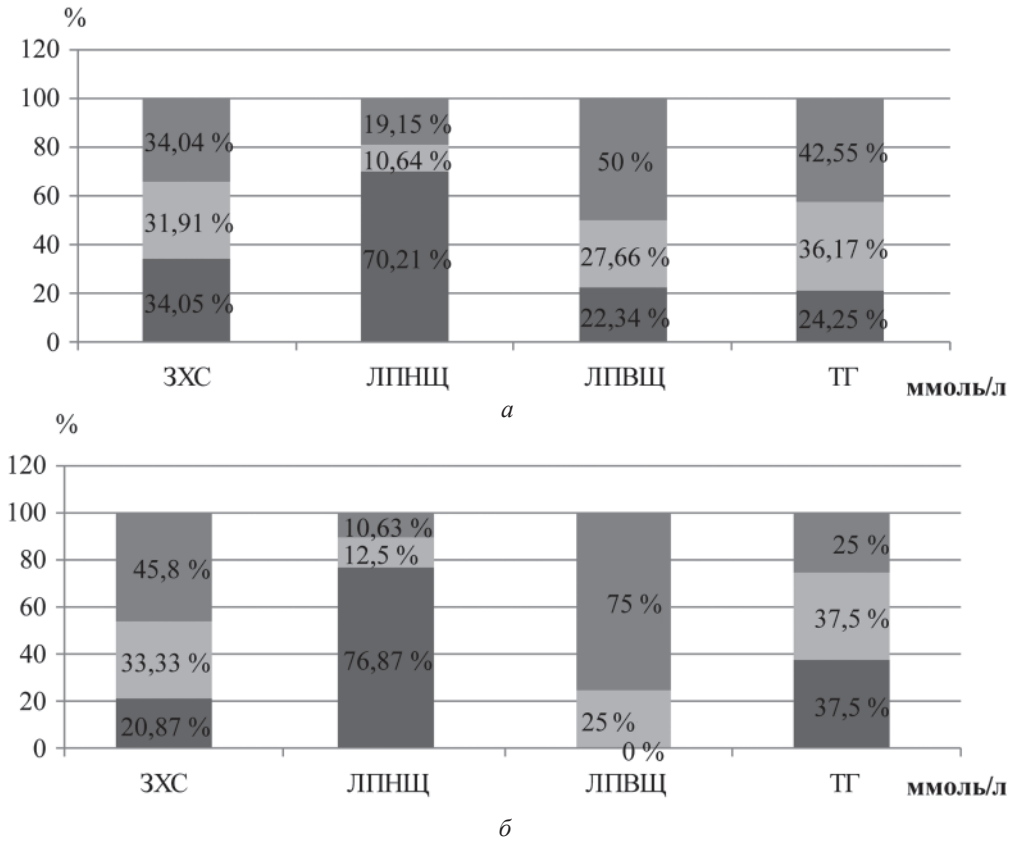
**Рис. 2.** Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом лікування хворих на артеріальну гіпертензію:

■ – до лікування; ■ – після лікування; ■ – група контролю

На фоні терапії статинами до початку дослідження серед 94 осіб з АГ та ЦД типу 2 цільовий рівень ЗХС досягнуто у 32 (34,04 %), ЛПНЩ – у 18 (19,15 %),

ЛПВЩ – у 47 (50 %), ТГ – у 40 (42,55 %). Через 6 міс лікування аторвастатином (10–40 мг/доба) цільового рівня ЗХС вдалося досягти ще у 30 (31,91 %) осіб, ЛПНЩ – у 10 (10,64 %), ЛПВЩ – у 26 (27,66 %), ТГ – у 34 (36,17 %).

На фоні терапії статинами до початку дослідження серед осіб з АГ без супутнього ЦД типу 2 цільового рівня ЗХС було досягнуто в 11 (45,8 %), ЛПНЩ – в 1 (10,63 %), ЛПВЩ – у 18 (75 %), ТГ – у 6 (25 %) осіб. Через 6 міс лікування аторвастатином (10–40 мг/доба) цільового рівня ЗХС досягнуто ще у 8 (33,33 %) осіб, ЛПНЩ – у 3 (12,5 %), ЛПВЩ – у 6 (25 %), ТГ – у 9 (37,5 %). Дані зображено на рис. 3.



**Рис. 3.** Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом лікування аторвастатином: *а* – I група; *б* – II група; ■ – відсоток осіб з досягненими цільовими значеннями до початку дослідження; □ – відсоток осіб з досягненими цільовими значеннями впродовж дослідження; ■ – відсоток осіб, яким не вдалося досягти цільових значень

Таким чином, для корекції дисліпідемії та вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень особам з АГ, діабетичною нефропатією та ЦД типу 2 рекомендовано застосовувати аторвастатин у дозі 10–40 мг/доба, оскільки він сприяє зниженню рівня атерогенних ЛП та підвищенню антиатерогенних. Крім того, під впливом лікування аторвастатином вдалося досягти цільового рівня показників ліпідного спектра крові у значної частини пацієнтів.

**Висновки.** В осіб з АГ, діабетичною нефропатією та ЦД типу 2 застосування аторвастатину (10–40 мг/доба) сприяє досягненню цільових рівнів показників ліпідного спектра крові. Це свідчить про доцільність призначення саме цього статину з метою корекції дисліпідемії, запобігання маніфестації атеросклеротичного процесу, прогресування діабетичної нефропатії та ураження серця у хворих на коморбідну патологію.



## Список літератури

1. Мітченко О. І., Лутай М. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: Метод. рекомендації асоціації кардіологів України. – К., 2011. – 17 с.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 № 384. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.
3. Паньків В. І. Корекція кардіоренальних чинників ризику у хворих на цукровий діабет 2 типу // Ліки України. – 2016. – Вип. 26, № 10. – С. 62–65.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу»: Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 р. № 1118. – 118 с.
5. Chogtu B., Magazine R., Bairy K. L. Statin use and risk of diabetes mellitus // World J. of Diabetes. – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 352–357.
6. Demikhova N., Chernatska O., Mazur T. et al. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Bangladesh J. of Med. Science. – 2018. – Vol. 17, N 2. – P. 319–322.
7. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge // Clin. Chemistry. – 1972. – Vol. 18, N 6. – P. 499–502.
8. Pai J. K., Cahill L. E., Huetaf F. B. Hemoglobin A1c Is Associated With Increased Risk of Incident Coronary Heart Disease Among Apparently Healthy, Non diabetic Men and Women // J. of the Am. Heart. Association. – 2013. – February. – P. 1–6.
1. Mitchenko O. I., Lutaj M. I. Dislipidemii: diagnostika, profilaktika ta likuvannya: Metod. rekomendacii asociacii kardiologiv Ukraini. – K., 2011. – 17 p.
2. Nakaz Ministerstva ohoroni Zdorov'ya vid 24.05.2012 № 384. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah.
3. Pan'kiv V. I. Korekciya kardiorenal'nih chinnikov riziku u hvorih na cukrovij diabet 2 tipu // Liki Ukraini. – 2016. – Vip. 26, № 10. – P. 62–65.
4. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi ta vtorinnoi (specializovanoj) medichnoji dopomogi «Cukrovij diabet 2-go tipu»: Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya vid 21.12.2012 r. № 1118. – 118 p.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
НЕФРОПАТИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

О. Н. Чернацкая, Т. С. Мазур, Н. В. Демикова, Е. М. Власенко,  
Т. Н. Руденко, И. А. Форкерт (Сумы, Харьков)

Вопрос ведения коморбидных больных является актуальной проблемой внутренней медицины. Артериальная гипертензия (АГ) встречается у четвертой части населения планеты. При сочетании АГ и сахарного диабета (СД) типа 2 увеличивается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 6–8 раз в сравнении с больными АГ. Коррекция общих звеньев патогенеза АГ и СД типа 2, одним из которых является дислипидемия, – необходимый элемент ведения коморбидных пациентов. Таким образом, снижение атерогенных и повышение антиатерогенных липопротеидов – важное задание лечения больных АГ и СД типа 2. Целью исследования была оценка эффективности лечения аторвастатином больных АГ с диабетической нефропатией и СД типа 2. Обследовано 96 больных АГ с диабетической нефропатией и СД типа 2 (I группа); 25 пациентов с АГ (II группа); 15 условно здоровых (контроль). У лиц с указанной коморбидной патологией в анамнезе было констатировано ССО в виде инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки. Длительность АГ у больных I группы составила  $(8,1 \pm 0,2)$  года, II –  $(8,90 \pm 0,13)$  года ( $P = 0,047$ ). С момента возникновения ССО у пациентов I группы прошло  $(4,97 \pm 0,20)$  года, II –  $(4,10 \pm 0,05)$  года ( $P = 0,0291$ ). Содержание показателей липидного профиля определено согласно методике W. T. Friedewald. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Microsoft Excel 2016. В составе комплексной терапии всем больным назначено аторвастатин (10–40 мг/сут). Исследовано динамику изменений показателей липидного спектра крови у всех пациентов. Установлено, что на протяжении 6 мес лечения коморбидных больных целевого уровня общего холестерина удалось достичь у 30 (31,91 %) лиц, липопротеидов низкой плотности – у 10 (10,64 %), липопротеидов высокой плотности – у 26 (27,66 %), триглицеридов – у 34 (36,17 %). Таким образом, больным АГ с диабетической не-

фропатией и СД типа 2 целесообразно назначать аторвастатин (10–40 мг/сут) для достижения целевого уровня показателей липидного спектра крови, коррекции дислипидемии, снижения проатерогенной направленности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; диабетическая нефропатия; сахарный диабет типа 2; аторвастатин; липидный спектр крови.

## EFFECTIVENESS OF ATORVASTATIN THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, DIABETIC NEPHROPATHY AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

*O. M. Chernatska<sup>1</sup>, T. S. Mazur<sup>1</sup>, N. V. Demikhova<sup>1</sup>, O. M. Vlasenko<sup>2</sup>,  
T. M. Rudenko<sup>1</sup>, I. O. Forkert<sup>1</sup> (Sumy, Kharkiv; Ukraine)*

<sup>1</sup>Sumy State University; <sup>2</sup>Kharkiv medical academy of postgraduate education

The actual problem of internal medicine is the management of patients with comorbid pathology. Arterial hypertension (AH) is determined in about quarter of the population in the world. Moreover, the coexistence of AH and type 2 diabetes mellitus (DM) connected with the increased risk of cardiovascular complications (CVC) compared with patients with AH. In principle dyslipidemia is the common link between AH and type 2 DM, which need the correction. No doubt that reduction of atherogenic and increase of anti atherogenic lipoproteins is necessary for persons with comorbid pathology. The objective of our study was the assessment of atorvastatin treatment in patients with AH, diabetic nephropathy and type 2 DM. We obtained 96 patients with AH, diabetic nephropathy and type 2 DM (I group), 25 persons with AH (II group), 15 conditionally healthy individuals. Persons had CVC in the past. For patients from the I and II group CVC were defined accordingly ( $4,97 \pm 0,20$ ) years and ( $4,10 \pm 0,05$ ) years ago ( $P = 0,0291$ ). The duration of AH is ( $8,1 \pm 0,2$ ) years for the I group and ( $8,90 \pm 0,13$ ) years for the II group. The levels of lipid profile spectrum were determined according to the methods of W. T. Friedewald. The results of investigation were analyzed with the help of Microsoft Excel 2016. Correction of lipid profile spectrum is the important part of multipurpose treatment for persons with coexistent pathology. All patients were treated by atorvastatin (10–40 mg/day) during 6 months in a complex therapy. The target levels of general cholesterol during 6 months were presented in 30 persons (31.91 %), low density lipoproteids – in 10 persons (10.64 %), high density lipoproteids – in 26 persons (27.66 %), triglycerides – in 34 persons (36.17 %) among patients with AH, diabetic nephropathy and type 2 DM. In conclusion, it is advisable to prescribe atorvastatin (10–40 mg/day) for correction of dyslipidemia, reduction of proatherogenic orientation, prevention of atherosclerotic process manifestation and cardiovascular complications in patients with AH with diabetic nephropathy and type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** arterial hypertension; diabetic nephropathy; type 2 diabetes mellitus; atorvastatin; lipid profile.

УДК 616-053.32:614.255:616.24-002-07

DOI 10.31640/JVD.1-2.2019(16)

Надійшла 25.03.2017

*О. В. ЛИСУНЕЦЬ, Н. В. ДІДИК*

## ДІАГНОСТИКА ПНЕВМОНІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ТА РАНЬОГО ВІКУ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Кафедра пропедевтики дитячих захворювань і догляду за хворими дітьми  
(зав. – проф. Л. М. Булат) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова  
<olysunets@gmail.com>

*Оскільки патологія дихальної системи посідає провідне місце у структурі захворюваності дитячого віку, пошук нових теоретичних даних та поширення клінічного досвіду сприяє фаховому зростанню лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики сімейної медицини. Дуже важливим є налагодження лікарського супроводу та збереження професійної пильності щодо спостереження за дітьми грудного і раннього віку. Особливої уваги потребують передчасно народжені діти, оскільки часто симптоми морфофунк-*

ціональної незрілості і неврологічних порушень не дозволяють вчасно визначитися із соматичною патологією, що призводить до втрати часу і зволікання з встановленням клінічного діагнозу. Разом з тим частка дітей, народжених передчасно, залишається у межах 5 %, що вимагає адекватної та коректної тактики втручання лікарів первинного контакту. Поширюючи досвід спостереження та лікування немовлят і дітей раннього віку, автори прагнули визначити характерні ознаки перебігу цих періодів у передчасно народжених дітей, з'ясувати найбільш вагомні симптоми та анамнестичні дані, асоційовані маніфестацією інфекційно-запального ураження легень та визначити їхні діагностичні коефіцієнти (ДК) і загальну інформативність вищевказаних клінічних детермінант (j). Було проаналізовано дані спостереження за недоношеними дітьми основної групи з верифікованим, відповідно до вітчизняних стандартів діагностики і лікування, паренхіматозним ураженням легень та контрольної групи. У статті описано клініко-анамнестичні особливості перебігу пневмонії у недоношених грудного і раннього віку з терміном гестації  $\geq 32$  тиж. Визначено важливі клінічні детермінанти, що сприяють верифікації діагнозу сімейним лікарем. Вказано на зміни в органах і системах, які асоціюються з розвитком пневмонії у недоношених. Найважливіші клінічні детермінанти розвитку пневмонії у грудному та ранньому періодах життя дітей, народжених недоношеними, є: штучне вигодовування, порушення харчової поведінки, дихальні розлади, пасивне тютюнокуріння матерів, гіперплазія вилочкової залози.

---

**Ключові слова:** недоношені діти; клінічні детермінанти; пневмонія; сімейний лікар.

---

**Вступ.** Сезонне збільшення захворюваності на гострі респіраторні хвороби асоціюється з підвищеним запитом спеціалістів первинної ланки охорони здоров'я та населення щодо диференціально-діагностичного пошуку, верифікації діагнозу, адекватного оцінювання реальних ризиків і розробки тактики лікування [7, 10]. У структурі дитячої захворюваності хвороби органів дихання становлять вагому частку, серед яких паренхіматозні ураження легень можуть бути причиною прогнозованої смертності малюків. Захворюваність на пневмонію становить на рік близько 15–20 на 1000 дітей перших трьох років життя і приблизно 5–6 випадків на 1000 дітей старше 3 років. Частота госпіталізації з приводу пневмонії у віці від 1 до 11 міс становить 29 %, від 1 до 5 років – 50 %, старше 5 років – 20 %, новонароджених – 1 % [5, 7]. Летальність від пневмонії в різних регіонах України – від 1,5 до 6 на 10 000 дітей [4].

За даними ВООЗ, пневмонія залишається однією з основних причин дитячої смертності на всіх континентах і щорічно від неї помирають близько 1,8 млн дітей [8, 15]. За даними європейських гадлайнів, має місце значне поширення захворювання в межах 33 на 100 000 дітей у віці від 0 до 5 років і зменшення майже вдвічі до 14,5 – у віці від 0 до 16 років. Тяжкий перебіг пневмонії спостерігається у хлопчиків всіх вікових груп. У віці до 5 років у недоношених дітей з терміном гестації 24–28 тиж перебіг захворювання найтяжчий [11].

Важливим є також верифікація вроджених аномалій розвитку та спадкових захворювань бронхолегеневої системи: секвестрації (Q33.2), кість легенів (Q33.0), муковісцидозу (E84) [6].

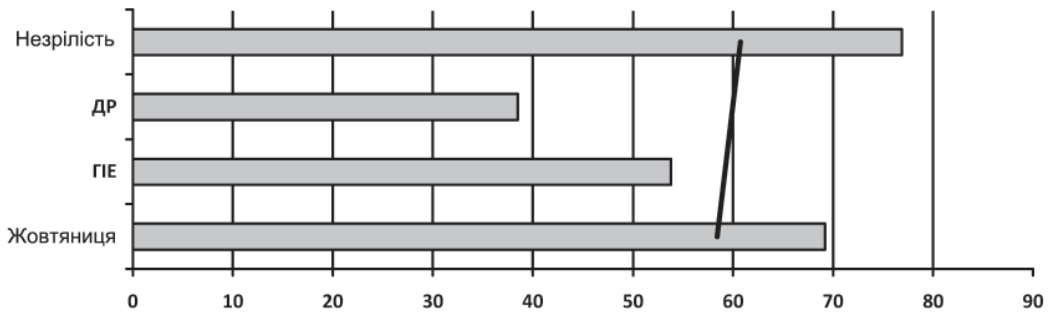
Саме тому вчасне розпізнавання та ранній початок лікування, профілактичні заходи залишаються пріоритетними у розвитку сучасної педіатричної науки. Нині необхідний міжсекторальний підхід до лікувально-діагностичного процесу в умовах розвитку та становлення системи первинної медико-санітарної допомоги [7]. Для фахової успішності та покращання показників здоров'я лікар загальної практики сімейної медицини повинен бути інтегрованим у континіум терапевтичних, хірургічних наук та володіти віковими аспектами анатомо-фізіологічних, морфологічних особливостей і біохімічних процесів в органах і системах, зокрема дитячого організму.

Пневмонія асоціюється з лихоманкою вище 38,5 °С, інфільтративними змінами у легенях за даними рентгенографії, тахіпное [11–14]. Актуальний пошук простих, інформативних клініко-параклінічних детермінант верифікації діагнозу пневмонії у недоношених грудного та раннього дитячого віку.

**Мета дослідження** – на підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей недоношених дітей грудного і раннього віку, використовуючи неоднорідну послідовну процедуру розпізнавання Вальда, визначити важливі клінічні детермінанти розвитку пневмонії для верифікації нозології респіраторного тракту на етапі первинної медико-санітарної допомоги.

**Матеріали і методи.** У міській дитячій лікарні Вінниці перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні раннього віку діти основної клінічної ( $n = 13$ ) та контрольної ( $n = 20$ ) груп віком від 2 міс до 2,5 року, середній вік – 10,5 міс.

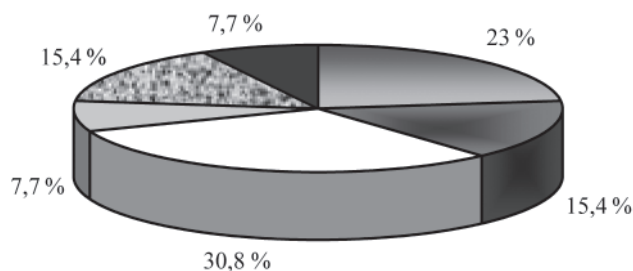
У групі дослідження хлопчиків було 54 %, дівчаток – 46 %, у контрольній групі – 55 % хлопчиків і 45 % дівчаток. Групу дослідження становили діти з верифікованим діагнозом відповідно до наказу МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія», ураження легень. 5 дітей (38,5 %) народилися в термін гестації (ТГ) 32–33 тиж з масою тіла ( $1930 \pm 130$ ) г, [min 1800 г; max 2060 г], 8 дітей (61,5 %) – в ТГ 34–36 тиж з низькою масою тіла при народженні ( $2350 \pm 150$ ) г, [min 2200 г; max 2500 г]. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя у 8 (61,5 %) дітей була в межах 5–7 балів, у 3 (23 %) – 7–8 балів, у 2 (15,4 %) – 8–9 балів. Отже, 11 (84,6 %) дітей досліджуваної групи перенесли асфіксію різного ступеня тяжкості з відповідними реанімаційними заходами згідно з наказом МОЗ України № 225 від 28.03.2014 р. «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні». В анамнезі у неонатальному періоді у 9 (69,2 %) дітей діагностовано неонатальну жовтяницю, дихальні розлади (ДР) – у 5 (38,5 %), гіпоксично-ішемічну енцефалопатію – у 7 (53,8 %), морфофункціональну незрілість – у 10 (76,9 %); рис. 1.



**Рис. 1.** Структура захворюваності дітей досліджуваної групи у неонатальному періоді

Таким чином, період новонародженості у дітей з масою тіла в ТГ  $\geq 32$  тиж відзначався поліморбідністю, на що вказує перевищення 100 % структури захворюваності до скорегованого віку 44–46 тиж. З акушерського анамнезу відомо, що 4 (30,8 %) дітей народилися за допомогою кесарського розтину, 9 (69,2 %) – природним шляхом. Також виявлено проблеми обтяженого акушерського анамнезу у породіль, асоційовані з інфекційно-запальними та метаболічними порушеннями (рис. 2).

Троє (23 %) дітей народилися від матерів, у яких діагностовано невиношування вагітності та антенатальну загибель плода, 6 (46,2 %) – від матерів з інфекційно-запальними захворюваннями – носійство *Toxoplasma gondii* (15,4 %), пієлонефрит вагітних, безсимптомна бактерійурія (30,8 %), 1 (7,7 %) – від матері, хворої на цукровий діабет; 1 (7,7 %) – від матері з артеріальною гіпертензією, 2 (15,4 %) активно курили «легкі» цигарки у першій половині вагітності, при цьому 8 (61,5 %) матерів зазнавали впливу пасивного тютюнокуріння. Таким чином, в акушерському анамнезі основної групи були мали місце різні обтяжувальні фактори. Прикметним виявилось пасивне тютюнокуріння, що у підсумку сформувало мультифакторальність та поширеність обтяжуючого акушерського анамнезу.



**Рис. 2.** Структура патології вагітності матерів дітей досліджуваної групи:

■ – невиношування, антенатальна загибель; ■ – носій *Toxoplasma gondii*; □ – інфекційно-запальні захворювання; □ – цукровий діабет; ■ – активне куріння; ■ – артеріальна гіпертензія

Дітей виписували на амбулаторний етап виходжування у задовільному стані із стабільними вітальними функціями (підтримка температурного гомеостазу, кардіореспіраторна діяльність, показники фізичного розвитку і харчова поведінка, що відповідає віку). Однак вигодовування лише грудним молоком збережено у 3 (23 %) дітей, 10 (77 %) отримували змішане, наближене до штучного і штучне вигодовування.

Контрольна група ( $n = 20$ ) була сформована з пацієнтів, які отримували лікування з приводу гострих алергічних реакцій, функціональних розладів травлення, інфекції сечовидільних шляхів, відповідно до чинних стандартів діагностики та лікування відповідних нозологій. Всі діти народилися в ТГ 38–40 тиж з масою тіла вище 2500 г [min 2800 г; max 3450 г], оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах становила 8–9 балів, 3 (15 %) дітей народилися шляхом кесарського розтину, 17 (85 %) – природним шляхом, отримували природне або змішане, наближене до природного вигодовування штучне вигодовування 2 (10 %) дітей.

Двадцять (62 %) дітей госпіталізовано вперше. З них на 2-й день захворювання – 3 (10,4 %), решта на 5–7-му добу захворювання; 38% дітей були повторно госпіталізовані впродовж останнього року: 5 (15 %) – вдруге, 8 (23 %) – втретє, вчетверте. Причина повторних звернень – обструктивний бронхіт та бронхіоліт, токсико-алергічний дерматит, кропив'янка, гостре респіраторне захворювання.

У відділенні усім дітям, крім загальноклінічних обстежень, передбачених протоколами лікування, проведено ультразвукове дослідження вилочкової залози. Її розміри оцінювали за допомогою ультразвукового сканера Siemens Sonoline Adara з використанням конвексного (5 МГц) і лінійного (7,5–10 МГц) датчиків. Обчислювали лінійні параметри вилочкової залози – ширину, довжину і передньо-задній розмір і визначали об'єм залози з розрахунку на одиницю маси тіла дитини.

Використавши процедуру послідовного розпізнавання Вальда, на підставі ретельного аналізу клініко-анамнестичних даних та результатів додаткових досліджень у дітей основної клінічної і контрольної груп встановлено діагностичні коефіцієнти (ДК) і загальну інформативність клінічних детермінант ( $j$ ), асоційованих з перебігом пневмонії у недоношених грудного і раннього дитячого віку в ТГ  $\geq 32$  тиж. Знак (+) свідчить на користь інтактності, знак (–) – на користь ураження легеневої тканини. Інформативна міра  $j \geq 6$  свідчить про дуже високу інформативність виявленої клінічної ознаки,  $6 > j \geq 1$  – високу,  $1 > j \geq 0,5$  – помірну,  $0,5 > j \geq 0,25$  – низьку,  $0,25 > j \geq 0,1$  – дуже низьку.

**Результати та їх обговорення.** Блискавичний перебіг пневмонії з розвитком ускладнень та несприятливих наслідків у дітей грудного віку перш за все пов'язаний з асоціацією факторів ризику, що реалізуються у перинатальному періоді, та морфофункціональними особливостями функціонування дихальної і



серцево-судинної системи, вікової індивідуальної реактивності дитячого організму, вірулентності збудника [2, 9]. Так, найважливішими патогенетичними ланками розвитку паренхіматозного ураження легень є перенесена асфіксія у поєднанні з внутрішньоутробним інфікуванням, що ініціює каскад біохімічних, гістофізичних змін у рамках реалізації системної запальної відповіді організму та порушення процесу онтогенезу безпосередньо легеневої тканини і серцево-легеневої адаптації в результаті генералізованої або часткової втрати вазомоторного тону легневих судин з подальшою персистенцією фетального кровотоку в період новонародженості [10].

Поєднання цих процесів призводить до порушення дифузійних та перфузійних процесів у легенях на межі капілярно-альвеолярних мембран, що клінічно маніфестується ознаками дихальної недостатності. Слід відмітити також особливості будови стінки легневих судин, які мають товсті стінки і вузький просвіт майже до першого півріччя (часткові та сегментарні до року). Відносна вузькість і короткість бронхів та збіднений війчастий епітелій слизових оболонок трахеобронхіального дерева на фоні пухкого добре васкуляризованого підслизового шару дають можливість повністю проявитися та реалізуватися мікробним факторам агресії.

Разом з тим у грудному віці мають місце знижена імунореактивність [1, 3] та лімфогенний шлях поширення інфекції трахеобронхіальним деревом за рахунок особливостей будови лімфовідтоку від слизових оболонок дихальних шляхів.

Оцінюючи анамнез захворювання у дітей досліджуваної групи, важливими визначили такі клінічні детермінанти: перенесені критичні стани у період новонародженості (84,6 %), морфофункціональну незрілість (77 %), пасивне тютюнокуріння (61,5 %), відсутність природного вигодовування (77 %), некоректне введення продуктів прикорму (15,3 %). Клінічно всі випадки легневих захворювань (пневмонія різної локалізації і ступеня тяжкості) асоціювалися у 92,3 % випадків з порушенням харчової поведінки і вегетовісцеральними розладами (зменшення об'єму споживання їжі, годування з перервами на відпочинок, відмова від їжі і пиття, зригування, здуття живота), у всіх випадках з дихальними розладами (тахіпноє, ціаноз, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, кашель, експіраторний стогін,  $SiO_2 < 92$  %), у 38,5 % – з пригніченням, у 23 % випадків – з гіпертермічною реакцією температури тіла (вище 38 °C).

При додатковому інструментальному дослідженні (ультразвукове дослідження питомої ваги вилочкової залози) розміри вилочкової залози у дітей основної групи були більшими, ніж у дітей контрольної (2,55 мм<sup>3</sup>/кг ± 0,09 мм<sup>3</sup>/кг проти 2,1 мм<sup>3</sup>/кг ± 0,09 мм<sup>3</sup>/кг; P < 0,05).

Найбільш значущі критерії розвитку захворювання такі: штучне вигодовування (ДК –10; j 8), ознаки дихальних розладів (ДК –11,5; j 6,04), пасивне тютюнокуріння (ДК –8; j 5), порушення харчової поведінки (ДК –6; j 7,59), тимомегалія (ДК –4,5; j 4,5).

**Висновки.** На підставі неоднорідної послідовної процедури розпізнавання Вальда визначено діагностичні коефіцієнти та інформативні міри значущих клінічних ознак перебігу пневмонії, що дає можливість лікареві первинної ланки диференціювати загрозливі для життя захворювання. Перспектива подальших досліджень полягає у пошуку і вивченні кореляційних зв'язків між встановленими клінічними детермінантами, ступенем тяжкості захворювання та віддаленими наслідками.

#### Список літератури

1. Булат Л. М., Лисунець О. В. Постнатальний онтогенез лімфоцитарно-гранулоцитарного ростка крові у дітей з малою масою тіла при народженні //Актуальні
1. Bulat L. M., Lisunec' O. V. Postnatal'nij ontogenez limfocitarno-granulocitarnogo rostka krovi u ditej z maloyu masoyu tila pri narodzhenni //Aktual'ni pitannya laborator-

- питання лабораторної діагностики та медицини сьогодення: Зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. – 2016. – С. 43–45.
2. Каракушикова А. С., Рахимова К. В., Абдулаева Г. М. Особливості імунного статусу недоношених дітей з перинатальною патологією в ранньому неонатальному періоді // Педиатрія. – 2012. – Вип. 91, № 1. – С. 20–23.
  3. Лисунець О. В. Особливості імунного статусу у недоношених новонароджених високого перинатального ризику // Вісн. Вінниць. нац. ун-ту. – 2012. – Вип. 16, № 1. – С. 74–77.
  4. Марушко Ю. В., Шеф Г. Г. Пневмонія // Дитячий лікар. – 2016. – Вип. 46, № 1. – С. 5–25.
  5. Майданник В. Г. Сучасні клінічні настанови діагностики і лікування пневмоній у дітей. – К., 2013. – С. 33.
  6. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “дитяча пульмонологія”»
  7. Педіатрія: Підручник / За ред. В. В. Бережного. – К., 2013. – С. 207–232.
  8. Сміян О. І., Бинда Т. П., Дмитрова Є. В., Сухарєва В. А. Сучасні етіопатогенетичні та клініко-діагностичні особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей // J. of Clin. and Experiment. Med. Research. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 9–15.
  9. Цимбаліста О. Л., Семкович Я. В., Семкович М. Я. Клініко-патогенетичний диференціальний підхід до діагностики пневмонії у дітей раннього віку, ускладненої гнійно-легеневим та токсичним синдромами // Галиц. лікар. вісн. – 2012. – Вип. 19, № 1. – С. 85.
  10. Щербя Ю. В., Гончарова І. В. Внебольничная пневмония в аспекте глобального процесса появления новых и возвращающихся инфекций: новые этиологические, эпидемиологические и клинические характеристики, приобретение категории системного инфекционного заболевания // Поликлиника. – 2011. – № 1. – С. 215.
  11. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // Thorax jnl. – 2011. – Vol. 20, N 5. – P. 598.
  12. Harari M., Shann F., Spooner V. et al. Clinical signs of pneumonia in children // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 928–930.
  13. Mahabee-Gittens E. M., Grupp-Phelan J., Brody A. S. et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department // Clin. Pediatr. – 2005. – Vol. 44. – P. 427–435.
  14. March M., Sant'Anna C. C. Signs and symptoms indicative of community-acquired pneumonia in infants under six months // Braz. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 150–155.
  15. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities, evidence summaries. – Geneva: World Health Organization. – 2012. – [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/management\\_childhood\\_conditions/en](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/management_childhood_conditions/en).
  - noi diagnostiki ta medicini s'ogodennya: Zb. materialiv vseukr. nauk.-prakt. konf. – 2016. – P. 43–45.
  2. Karakushikova A. S., Rahimova K. V., Abdulaeva G. M. Osobennosti immunnogo statusa nedonosennyh detej s perinatal'noj patologiej v rannem neonatal'nom periode // Peditriya. – 2012. – Vyp 91, № 1. – P. 20–23.
  3. Lisunec' O. V. Osoblivosti immunnogo statusu u nedonoshenih novonarodzhениh visokogo perinatal'nogo riziku // Visn. Vinnic. nac. un-tu. – 2012. – Vyp. 16, № 1. – P. 74–77.
  4. Marushko Yu. V., Shef G. G. Pnevmoniya // Dityachij likar. – 2016. – Vyp. 46, № 1. – P. 5–25.
  5. Majdannik V. G. Suchasni klinichni nastanovi diagnostiki i likuvannya pnevmonij u ditej. – K., 2013. – P. 33.
  6. Nakaz MOZ Ukraini № 18 vid 13.01.2005 r. «Pro zatverdzhennya Protokoliv nadannya medichnoi dopomogi dityam za special'nistyu “dityacha pul'mologiya”»
  7. Peditriya: Pidruchnik / Za red. V. V. Berezhnogo. – K., 2013. – P. 207–232.
  8. Smiyan O. I., Binda T. P., Dmitrova E. V., Suhareva V. A. Suchasni etiopatogenetichni ta kliniko-diagnostichni osoblivosti perebigu gostrih respiratornih virusnih infekcij u ditej // J. of Clin. ta and Experiment. Med. Research. – 2013. – T. 1, № 3. – P. 9–15.
  9. Cimbalista O. L., Semkovich Ya. V., Semkovich M. Ya. Kliniko-patogenetichnij diferencijal'nij pidhid do diagnostiki pnevmonii u ditej rann'ogo viku, uskladnenoї gnijno-legenevim ta toksichnim sindromami // Galic. likar. visn. – 2012. – Vip. 19, № 1. – P. 85.
  10. Shcherba Yu. V., Goncharova I. V. Vnebol'nichnaya pnevmoniya v aspekte global'nogo processa poyavleniya novyh i vozvrashchayushchihya infekcij: novye etiologicheskie, epidemiologicheskie i klinicheskie harakteristiki, priobretenie kategorii sistemnogo infekcionnogo zabolevaniya // Poliklinika. – 2011. – № 1. – P. 215.

## ДИАГНОСТИКА ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

*О. В. Лисунец, Н. В. Дидык (Винница)*

Поскольку патология дыхательной системы занимает ведущее место в структуре заболеваемости детского возраста, поиск новых теоретических данных и распространение клинического опыта способствует профессиональному росту врачей-педиатров и врачей общей практики семейной медицины. Очень важным является налаживание врачебного сопровождения и сохранение профессиональной бдительности относительно наблюдения за детьми грудного и раннего возраста. В особенном внимании нуждаются преждевременно рождённые дети, поскольку часто симптомы морфофункциональной незрелости и неврологических нарушений не позволяют вовремя определиться с соматической патологией, что приводит к потере времени и промедлению с установлением клинического диагноза. Вместе с тем количество детей, которые рождаются преждевременно, остаётся в пределах 5 %, что требует адекватной и корректной тактики вмешательства врачей первичного контакта. Распространяя опыт наблюдения и лечения младенцев и детей раннего возраста, авторы стремились определить характерные признаки течения этих периодов у преждевременно рождённых детей и выяснить наиболее весомые симптомы и анамнестические данные, которые ассоциировались с манифестацией инфекционно-воспалительного поражения лёгких и определить их диагностические коэффициенты (ДК) и общую информативность вышеуказанных клинических детерминант (j). Были проанализированы данные наблюдения за недоношенными детьми основной группы с верифицированным, в соответствии с отечественными стандартами диагностики и лечения, паренхиматозным поражением лёгких и контрольной группы. В статье описаны клинико-анамнестические особенности течения пневмонии у недоношенных грудного и раннего возраста детей, рождённых в сроки гестации  $\geq 32$  нед. Установлены важные клинические детерминанты, способствующие верификации диагноза семейным доктором. Указаны изменения в органах и системах, которые ассоциируются с пневмонией у недоношенных детей. Важнейшие клинические детерминанты развития пневмонии: искусственное вскармливание, нарушение питания, дыхательные расстройства, пассивное табакокурение, гиперплазия вилочковой железы.

**Ключевые слова:** недоношенные дети; клинические детерминанты; пневмония; семейный доктор.

## DIAGNOSTICS OF PNEUMONIA IN PRETERM INFANTS OF THE BREAST-FEEDING AND THE PRE-PRESCHOOL PERIOD OF THE LIFE IN THE PRACTICE OF FAMILY DOCTOR

*O. V. Lysunets, N. V. Didyk (Vinnytsya, Ukraine)*

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Diseases of the respiratory system are important causes of children's morbidity. That is why we suggest that the spreading of the clinical experience is helpful for the pediatric community to improve the practical skills and theoretical knowledge of the physicians. The article describes clinical and anamnestic peculiarities of run of period of the breast-feeding age and pre-preschool age at a preterm newborn with a small body weight at birth with a period of gestation of 32–36 weeks and infants of 38–40 weeks of gestation. Taking into account the anatomical and functional features of premature infants, they need of a multidisciplinary approach in order to care and treat them. The important anamnestic determinants that can point possible the later complication are the interrupted pregnancy and incompetent pregnancy, harmful habits (the active and pasive smoking) of gravids and their infectious diseases (kidney disorders) and no-infectious diseases like diabetes mellitus and arterial hypertension. Actually, a physician has to know many various combinations of symptoms and syndromes, which are characteristic for the preterm infants. The article includes clinical and anamnestic patterns of motion of pneumonia in infants with a period of gestation of 32–36 weeks in the breast-feeding and the pre-preschool period of the life. The important clinical determinants that can be used for diagnostic search of family doctor have been determined. The changes in organs and systems associating with development of pneumonias in the preterm infants have been displayed. The most important the clinical determinants of development of pneumonia are the artificial feeding, the violation of feeding and composition of food, disturbance of respiration, the smoking, hyperplasia of the thymus. The main idea of our article is that the most cases of morbidity premature infants depends on immature of internal organs, immune system and development of the infection complication. The main “take-away lessons” are that premature infants should be observed a long time after disease. Conclusions: premature infants need a multidisciplinary approach in order to care and treat them.

**Key words:** preterm infants; clinical determinants; pneumonia; a family doctor.

А. Й. ЛАБІНСЬКИЙ, Г. Б. ЛАБІНСЬКА

## ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ РАННІХ НЕМОТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ДЛЯ УПОВІЛЬНЕННЯ ТЕМПУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Львівський національний університет ветеринарної медицини і біотехнологій ім. С. З. Гжицького  
<lajboxnet@gmail.com>

*Авторами розроблено та застосовано оригінальний комплекс інноваційного комбінованого фізичного лікування немоторних виявів ранніх стадій хвороби Паркінсона для уповільнення її прогресування. Застосовані супутні методи лікування впливають на деякі ланки етіології та патогенезу немоторних виявів хвороби Паркінсона. Зокрема, гірудотерапія відновлює реологічні властивості крові без побічних явищ, властивих відомим антикоагулянтам; сприяє відновленню трофіки тканин, зокрема головного мозку. Нутріціологічна корекція харчування запобігає розвитку порушень травлення. Основними принципами такого харчування були: 1. Роль антиоксидантної насиченості раціону для оновлення метаболізму. 2. Значення збільшення кількості «баластів» у раціоні. 3. «Вільний режим» прийняття їжі (на вимогу організму) з врахуванням біоритмів людини (добових, сезонних та психологічних). 4. Необхідність періодичного короткочасного голодування як методу очищення організму. 5. Необхідність роздільного харчування. Мануальна терапія в запропонованому авторами варіанті запобігає вертеброгенній складовій деструктивних процесів у головному мозку. Після застосування комбінованої фізичної терапії відмічали покращання об'єктивного стану хворих на хворобу Паркінсона. За результатами дослідження, немоторні симптоми за шкалою вегетативних порушень та немоторних симптомів (NMSS) були статистично достовірно менш вираженими у всіх обстежених в групі хворих із застосуванням розробленого комплексу фізичної терапії порівняно з групою хворих без застосування розробленого комплексу фізичної терапії. Враховуючи покращання об'єктивного стану хворих після застосованого фізичного лікування, можемо рекомендувати вказану терапевтичну методичку для комплексного лікування ранніх немоторних проявів хвороби Паркінсона, уповільнення її прогресування та покращання ефективності існуючих сучасних схем лікування досліджуваної патології.*

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона; нутріціологічна корекція; гірудотерапія; мануальна терапія.

**Вступ.** Актуальність проблеми полягає в тому, що хворі на хворобу Паркінсона (ХП) на ранніх стадіях не скаржаться лікареві-неврологу на підвищення артеріального тиску (АТ), порушення нюху, запор та порушення травлення, біль, сексуальну дисфункцію, нетримання калу, двоїння зображення, порушення сну, делюзії та інші немоторні порушення, не знаючи про їх зв'язок з ХП [3, 4]. Крім того, лікарі самі не завжди асоціюють ці симптоми з початком розвитку ХП під час обстеження [6]. Разом з тим саме немоторні симптоми є першими проявами захворювання і нерідко залишаються непоміченими [7, 8]. У разі недіагностування цих симптомів їх кількість збільшується, що призводить до частой госпіталізації і знижує якість життя [8]. Такі немоторні симптоми, як порушення травного каналу та запор, які викликають в організмі інтоксикацію та прискорюють розвиток патологічного процесу, легко усунути за допомогою нутріціологічної корекції [1]. Підвищення АТ та порушення зору і нюху на ранніх стадіях коригуються супутніми методами лікування, такими як гірудо- та мануальна терапія. Обґрунтування вибору застосованої нами супутньої фізичної терапії у вигляді гірудо-, нутріціологічної та мануальної терапії полягає в тому, що в патогенезі немоторних симптомів, на відміну від моторних, відіграють роль дегенеративні процеси не в чорній субстанції, а в стовбурі мозку, ядрах черепно-мозкових нервів та інших недофамінергічних, в сиротонін-, норадреналін- і ацетилхолінергічних системах [5].



Отримані дані підтверджують більш ранню, ніж в чорній субстанції, дегенерацію з тільцями Леві в нижній частині стовбура мозку [2]. Відомо, що стовбур мозку знаходиться у вертебробазиллярному басейні, вплинути на який можливо усуненням явищ остеохондрозу шийно-грудного відділу хребта, що найефективніше, на нашу думку, можна досягнути методом мануальної терапії з попереднім вакуумним масажем, релаксацією м'язів, та гірудотерапією.

**Мета роботи** – розробка немедикаментозних фізичних методів корекції немоторних виявів ХП (нутріціологічної корекції харчування, гірудотерапії та мануальної терапії з попереднім вакуумним масажем та постізометричною релаксацією м'язів) для підвищення ефективності її комплексної патогенетичної терапії на основі всебічного вивчення об'єктивного стану хворих.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилось 52 пацієнти з ранніми стадіями ХП з немоторними порушеннями, які перебували на диспансерному обліку в комунальній четвертій поліклініці Львова. Для оцінки стану хворих використовували шкалу немоторних симптомів Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) та опитувальник хворих для виявлення вегетативних розладів (А. М. Вейн, 1998). Після обстеження I групи хворим (23 особи) продовжували призначати лікування тільки лікарськими засобами – агоністами дофамінових рецепторів. У II групі хворих (28 осіб), крім медикаментозної терапії, застосовували супутні методи фізичної терапії, розроблені нами. Курс лікування гірудо- та мануальної терапії тривав 4–5 тиж. Нутріціологічну корекцію призначали пожиттєво. Лікувальні сеанси проводили через день з чергуванням гірудо- і мануальної терапії. За один сеанс прикладали від 2 до 5 п'явок залежно від рівня АТ. Пацієнтам з підвищеним АТ (вище 150/110 мм рт. ст.) прикладали більшу кількість п'явок за один сеанс. Особливістю нутріціологічної корекції було те, що пацієнтам з тривалішим і більш вираженим запором призначали у денному раціоні більшу кількість «баластних» речовин у вигляді 1–2 столових ложки висівок та шротів зернових рослин (росторопші, вівсяних, житніх, пшеничних). Враховуючи дані літератури про роль порушення функції кишечника в розвитку дегенеративних процесів у нейронах певних структур головного мозку при ХП, нутріціологічній корекції надавали особливого значення. Зокрема, пацієнтам призначали фолієву кислоту в дозі 5 мг/доба та обмежували вживання білкової їжі, особливо тваринного походження. Призначали особливий режим харчування: принцип вживання їжі не за режимом, а у разі відчуття стійкого голоду ґрунтується на тому, що активність ферментативних процесів та перистальтики при вживанні їжі без стійкого почуття голоду недостатня для нормального метаболізму первинних і вторинних нутрієнтів [1]. Мануальну терапію здійснювали після постізометричної релаксації та пневмомасажу у вигляді м'якої мобілізації та маніпуляції у шийно-грудному і поперековому відділах хребта.

**Результати та їх обговорення.** За результатами дослідження, немоторні симптоми за шкалою NMSS виявлено у всіх обстежених, їх вираженість не залежала від статі хворих, однак збільшувалась у хворих з пізнішим початком та довшою тривалістю ХП. Загальний сумарний бал за вказаною шкалою у хворих, які приймали медикаментозне лікування без застосування фізичної терапії, становив  $70,6 \pm 5,7$ . У досліджуваній групі хворих після лікування із застосуванням розроблених нами супутніх методик фізичної терапії сумарний бал за шкалою NMSS становив  $60,3 \pm 5,3$ , що розцінювали як статистично достовірне покращання об'єктивного стану цих хворих порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ). Сумарний бал за шкалою оцінки вегетативних порушень становив у контрольній групі  $60,3 \pm 5,3$ , а в досліджуваній групі –  $51,0 \pm 5,4$ , що свідчить про статистично достовірне покращання об'єктивного стану хворих досліджуваної групи порівняно з контрольною ( $P < 0,05$ ). Такі позитивні зміни, можливо, відбулись за рахунок впливу антиоксидантних та інших харчових речовин нутріціологічної



корекції, біоактивних фракцій секрету алотрофічних залоз п'явок на цитоплазматичні мембрани тканин. Імовірно, мав місце вплив секрету алотрофічних залоз медичних п'явок не тільки на реологію крові, а й на прискорення репаративних процесів у тканинах, зокрема головного мозку. Певну роль в покращанні стану хворих та структури тканин відіграло відновлення процесів трофіки у вертебробазиллярному басейні внаслідок мануальної терапії з масажем та постізометричною релаксацією м'язів, спрямованої на усунення явищ остеохондрозу в шийно-грудному відділі хребта. Існують дані про те, що порушення кровообігу у вертебробазиллярному басейні внаслідок остеохондрозу хребта можуть призводити до явищ ішемії та дегенеративно-деструктивних процесів і в інших відділах головного мозку каротидного басейну кровообігу, зокрема екстрапірамідних структурах. Можна припустити, що покращання стану хворих відбулось під впливом розробленого нами інноваційного комплексу фізичної терапії.

**Висновок.** Враховуючи відновлення об'єктивного стану хворого після застосованого комбінованого лікування, можемо рекомендувати вказану терапевтичну методику для лікування ранніх проявів хвороби Паркінсона, уповільнення її прогресування та покращання ефективності існуючих сучасних схем лікування досліджуваної патології.

#### Список літератури

2. Лабінський А. Й. Вільний режим харчування за біоритмами в лікуванні постпрандіального дистрес-синдрому за даними копрологічних методів оцінки харчування // Пробл. старения и долголетия. – 2016. – № 1. – С. 45–49.
3. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 197–211.
4. Chaudhuri K. R., Prieto-Jurcynska C., Naidu Y. et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, N 6. – P. 704–709.
5. Gallagher D. A., Lees A. J., Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, N 15. – P. 2493–2500.
6. Jackson M., Lennox G., Balsitis M. et al. Lewy body dysphagia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 58, N 6. – P. 756–758.
7. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Kurtis M. M. et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 399–406.
8. Mollenhauer B., Trautmann E., Sixel-Döring F. et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81, N 14. – P. 1226–1234.
9. O'Sullivan S. S., Williams D. R., Gallagher D. A. et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 101–106.
1. Labins'kij A. J. Vil'nij rezhim harchuvannya za bioritmami v likuvanni postprandial'nogo distres-sindromu za danimi koprologichnih metodiv ocinki harchuvannya // *Probl. stareniya i dolgoletiya.* – 2016. – № 1. – S. 45–49.

#### ФИЗИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАННИХ НЕМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ ТЕМПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. И. Лабинский, Г. Б. Лабинская (Львов)

Авторами разработан и применён оригинальный комплекс инновационной комбинированной физической терапии немоторных проявлений ранних стадий болезни Паркинсона для замедления её прогрессирования. Применённые сопутствующие методы лечения влияют на некоторые звенья этиологии и патогенеза немоторных проявлений болезни Паркинсона. В частности, гирудотерапия восстанавливает реологические свойства крови без побочных яв-

лений, свойственных известным антикоагулянтам; способствует восстановлению трофики тканей, в частности головного мозга. Нутрициологическая коррекция питания предотвращает развитие нарушений пищеварения. Основными принципами такого питания были: 1. Роль антиоксидантной насыщенности рациона для коррекции метаболизма. 2. Значение увеличения количества «балластов» в рационе. 3. «Свободный режим» приёма пищи (по запросу организма) с учётом биоритмов человека (суточных, сезонных и психологических). 4. Необходимость периодического кратковременного голодания как метода очищения организма. 5. Необходимость раздельного питания. Мануальная терапия в предложенном авторами варианте предотвращает вертеброгенную составляющую деструктивных процессов в головном мозге. После применения комбинированной физической терапии отмечали улучшение объективного состояния больных болезнью Паркинсона. По результатам исследования, немоторные симптомы по шкале вегетативных нарушений и немоторных симптомов (NMSS) были статистически достоверно менее выраженными во всех обследованных группах с применением разработанного комплекса физической терапии по сравнению с группой больных без применения разработанного комплекса физической терапии. Учитывая улучшение объективного состояния больных после применённого физического лечения, можем рекомендовать указанную терапевтическую методику для комплексного лечения ранних немоторных проявлений болезни Паркинсона, замедления её прогрессирования и улучшения эффективности существующих современных схем лечения исследуемой патологии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; нутрициологическая коррекция; гирудотерапия; мануальная терапия.

PHYSICAL THERAPY OF THE EARLY  
NON-MOTORIZED VIOLATIONS TO SLOW  
THE PROGRESSION OF PARKINSON'S DISEASE

*A. I. Labinskiy, G. B. Labinska (Lviv, Ukraine)*

Stepan Gzhytskyi National University  
of Veterinary Medicine and Biotechnologies

The authors developed and applied the original complex of innovative combined physical therapy of non-motor manifestations of the early stages of Parkinson's disease to slow its progression. Applied concomitant treatments affect some parts of the etiology and pathogenesis of non-motor manifestations of Parkinson's disease. In particular, hirudotherapy restores the rheological properties of blood without side effects characteristic of known anticoagulants; helps to restore tissue trophism, in particular the brain. Nutritional correction prevents the development of digestive disorders. The main principles of such nutrition were: 1. The role of antioxidant saturation of the diet for the correction of metabolism. 2. The value of increasing the number of "ballasts" in the diet. 3. "Free mode" of food intake (at the request of the organism), taking into account the human biorhythms (daily, seasonal and psychological). 4. The need for periodic short-term fasting – as a method of cleansing the body. 5. The need for separate power. Manual therapy in the variant proposed by the authors prevents the vertebral component of the destructive processes in the brain. After the use of combined physical therapy, an improvement in the objective state of patients with Parkinson's disease was noted. According to the study, non-motor symptoms on the scale of autonomic disorders and non-motor symptoms (NMSS) were statistically significantly less pronounced in all patients examined in the group of patients using the developed complex of physical therapy compared to the group of patients without using the developed complex of physical therapy. Considering the improvement of the objective state of patients after the applied physical treatment, we can recommend the indicated therapeutic technique for the complex treatment of early non-motor manifestations of Parkinson's disease, slowing its progression and improving the effectiveness of existing modern treatment regimens of the studied pathology.

**Key words:** Parkinson's disease; nutritsiological correction; hirudotherapy; manual therapy.

О. В. ПРОКОПІВ, Н. М. ПРИКУДА

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРІЙНИХ  
УСКЛАДНЕНЬ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ У ДІТЕЙ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького &lt;n.prykuda@gmail.com&gt;

У статті наведено дані про частоту розвитку та клінічний перебіг бактерійних ускладнень вітряної віспи у дітей віком від 2 міс до 18 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні та в хірургічному відділенні міської дитячої клінічної лікарні упродовж 2000–2016 рр. Бактерійні ускладнення діагностовано у 136 хворих (27,2 % загальної кількості госпіталізованих дітей, хворих на вітряну віспу). Серед ускладнень вітряної віспи домінували ураження шкіри, підлеглих м'яких тканин і слизових оболонок (43,4 %): поверхневі (піодермія, бешіха, кон'юнктивіт, блефарит, гінгівостоматит), глибокі відмежовані (фурункул, абсцес), а також невідмежовані глибокі (флегмони) ураження різних ділянок тіла. Особливо тяжким перебігом характеризувалися флегмони, які розвинулися у 18,4 % дітей, з них 68 % при легких формах вітряної віспи. Найчастіше флегмони діагностували у дітей віком до 4 років. Перші їх клінічні симптоми (набряк і гіперемія з чіткими краями, різка болючість при пальпації) з'являлися на 3–10-ту добу хвороби. Ускладнення органів дихальної системи – пневмонію, діагностували у 30,1 % хворих. Розвиток пневмонії спостерігали в основному при тяжких формах вітряної віспи. Пневмонія, як правило, розвивалася на 4–10-ту добу хвороби та супроводжувалася посиленням проявів загальноінтоксикаційного синдрому, появою ознак дихальної недостатності, кашлю. Спостерігали й інші бактерійні ускладнення вітряної віспи: гнійний отит (7,4 %) флегмонозний апендицит (5,1 %), лакунарний тонзиліт (4,4 %), пієлонефрит (3,7 %), шийний лімфаденіт (2,2 %), ерозивний гастродуоденіт (1,5 %), гнійний менінгіт (1,5 %), остеомієліт (0,7 %). При бактеріологічному дослідженні вмісту, отриманого під час хірургічних втручань з ділянок ураження у 26 (19,1 %) дітей, виділено патогенні та / або умовно-патогенні бактерії. Домінуючими етіологічними чинниками були *S. pyogenes* та *S. aureus*.

---

**Ключові слова:** вітряна віспа; ускладнення; флегмона; пневмонія; діти.

---

Серед висококонтагіозних інфекційних хвороб дитячого віку з повітряно-краплинним шляхом передачі збудника за останні десятиліття вітряна віспа (ВВ) посідає чільне місце. Упродовж тривалого часу ВВ відносили до так званих «малих інфекцій». Проте традиційні уявлення про ВВ як «малу інфекцію» спростовують дані численних публікацій останніх років і наші спостереження [2, 3, 13]. Йдеться про збільшення частоти тяжких та ускладнених форм хвороби. Серед ускладнень ВВ особливо небезпечними є бактерійні, які розвиваються в результаті вторинного інфікування внаслідок порушення цілісності вітрянкових елементів висипань [1]. Основну роль у їх розвитку відіграють *S. aureus* та *S. pyogenes* [16, 19]. Гематогенне поширення бактерійних патогенів призводить до виникнення сепсису, пневмонії, артрити, остеомієліту [1, 17, 18]. Частота розвитку ускладнень ВВ значно збільшується у дітей з імунодефіцитними станами та тяжкими супутніми хворобами (гематологічними, онкологічними, ревматологічними) [2].

При аналізі сучасних джерел літератури виявлено суперечливі погляди клініцистів на вплив преморбідного фону на тяжкість перебігу ВВ. Більшість науковців вважають основною причиною виникнення тяжких та ускладнених форм хвороби у дітей розлади функцій клітинного імунітету [13, 14]. За даними інших дослідників, 89,1 % ускладнень серед госпіталізованих хворих на ВВ розвивалися у первинно здорових дітей і, на їх думку, не існує предикторів тяжких і ускладнених форм ВВ [6, 12].

За даними публікацій останніх десятиліть, найбільш поширеними є бактерійні ускладнення шкіри та підлеглих м'яких тканин: некротизуючий фасциїт, целюліт, абсцеси, піодермія, гнійний артрит, остеомієліт [11, 17]. Згідно з результатами проведених досліджень, у світі частота розвитку цих ускладнень серед госпіталізова-

них хворих на ВВ дітей становила: 47 % – у Китаї [7], 38,6 % – у Німеччині [19], 27,7 % – у Нідерландах [17], 16,4 % – в Італії [5]. Найчастіше ускладнення шкіри та підлеглих м'яких тканин реєстрували у дітей віком до 5 років [11, 16, 19].

Особливу увагу привернули випадки рідкісних ускладнень ВВ – залоткового абсцесу у дитини віком 19 міс [8], абсцесу легені у тримісячної дитини [4] та спінальних епідуральних абсцесів [9].

Не менш небезпечним ускладненням ВВ є пневмонія. Незважаючи на те, що у дітей за частотою розвитку пневмонія поступається некротизуючому фасциїту, летальність від вітрянкової пневмонії значно вища – 38 % проти 12 % відповідно [15]. Серед етіологічних чинників бактерійної пневмонії домінує *S. pneumoniae* [10].

Отже, з точки зору невідкладних потреб практичної медицини важливе значення має вивчення клінічних особливостей розвитку бактерійних ускладнень сучасної ВВ у дітей.

**Мета дослідження** – вивчити частоту розвитку та особливості клінічного перебігу бактерійних ускладнень вітряної віспи у дітей.

**Матеріали і методи.** Спостереження проведено за 136 дітьми з бактерійними ускладненнями ВВ віком від 2 міс до 18 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні (ЛОІКЛ) та в хірургічному відділенні міської дитячої клінічної лікарні (МДКЛ) упродовж 2000–2016 рр. Діагноз ВВ ґрунтувався на типових клінічних проявах хвороби з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу та результатів лабораторних досліджень.

**Результати та їх обговорення.** Протягом нашого спостереження госпіталізовано 136 дітей з бактерійними ускладненнями, які становили 27,2 % загальної кількості госпіталізованих дітей, хворих на ВВ. У структурі бактерійних ускладнень домінували ураження шкіри, підлеглих м'яких тканин та слизових оболонок (43,4 %), зумовлені безпосереднім проникненням патогенних чи умовно-патогенних бактерій внаслідок порушення цілісності стінок вітрянкових елементів висипань. До цієї групи ускладнень включено: поверхневі (піодермія, бешиха, кон'юнктивіт, блефарит, гінгівостоматит), глибокі відмежовані (фурункул, абсцес), а також невідмежовані глибокі (флегмони) ураження різних ділянок тіла. У 30,1 % дітей діагностували ускладнення органів дихальної системи (пневмонії). Решта бактерійних ускладнень ВВ розвинулася у 26,5 % хворих.

Серед бактерійних ускладнень надзвичайно тяжкий перебіг мали флегмони, які спостерігали у 25 (18,4 %) хворих. Найчастіше флегмони розвивалися у дітей віком до 4 років. Перші їх клінічні симптоми (набряк і гіперемія з чіткими краями, різка болючість при пальпації) з'являлися на 3–10-ту добу хвороби і, як правило, супроводжувалися погіршенням загального стану хворих.

Нашу увагу привернули надшвидкісні темпи розвитку флегмонозних уражень у 17 (68 %) хворих дітей з легкими формами ВВ та необтяженим преморбідним фоном, наближеним до задовільного загального стану, на фоні субфебрильної температура тіла, поодиноких елементів вітрянкових висипань на шкірі ми спостерігали швидке поширення зони інфільтрації шкіри та підшкірної основи з охопленням великих ділянок тіла та збільшення проявів загальної інтоксикації (рис. 1). При гематогенному поширенні збудників бактерійних ускладнень ВВ у 6 хворих одночасно або послідовно формувалося декілька флегмонозних вогнищ у різних ділянках тіла, топографічно не пов'язаних між собою (рис. 2). У однієї дівчинки, хворої на ВВ середнього ступеня тяжкості, спостерігали розвиток септикопемії з втягненням у патологічний процес декількох великих суглобів, прилеглих м'яких тканин та внутрішніх органів. Цей випадок детально описаний нами у 2010 р. [1]. Такий стан вважаємо найтяжчим бактерійним ускладненням ВВ.

У 12 (8,8 %) хворих на етапі завершення періоду висипань розвинулась піодермія на обличчі (4 особи), тулубі та кінцівках (8 осіб). Найчастіше піодермія ускладнювала перебіг ВВ у дітей першого року життя. Фурункульоз ускладнив перебіг ВВ у 3 (2,2 %) дітей старшого віку (10–14 років), перші прояви якого виникали на





**Рис 1.** Флегмона плечового пояса справа у дитини віком 2 років 5 міс



**Рис 2.** Флегмони правої та лівої клубових ділянок, правого стегна у дитини віком 4 років

7–10-ту добу хвороби. Появі характерних локальних змін передувало підвищення гарячки до 38,5–39 °С та посилення загально-інтоксикаційного синдрому. В 1 (0,7 %) дитини віком 9 років діагностовано бешиху. Бактерійні ураження видимих слизових оболонок найчастіше діагностували у дітей раннього віку: кон'юнктивіт, блефарит – у 10 (7,4 %) хворих, афтозний гінгівостоматит – у 7 (5,1 %).

Бактерійну пневмонію спостерігали у 41 (32,1 %) хворого. Пневмонія, як правило, розвивалася на 4–10-ту добу хвороби. Характерним було погіршення загального стану хворих: посилення проявів загальноінтоксикаційного синдрому, дихальної недостатності, поява кашлю. У 40 (97,6 %) дітей пневмонія розвинулась при тяжких формах ВВ. В 1 дівчинки віком 5 років з фоновою патологією – ревматоїдним артритом, яка тривалий час приймала цитостатичні препарати, діагностовано септичну пневмонію: на фоні типової клінічної симптоматики ВВ середнього ступеня тяжкості, що не викликало занепокоєння щодо імовірності несприятливого перебігу хвороби, на 5-ту добу хвороби спостерігали істотне порушення загального стану, головним чином за рахунок неухильного посилення проявів дихальної недостатності, що й стало підставою для госпіталізації в екстреному порядку.

Крім вищезазначених ускладнень ВВ, відмічали й інші бактерійні ускладнення: гнійний отит – у 10 (7,4 %) хворих, флегмонозний апендицит – у 7 (5,1 %), лакунарний тонзиліт – у 6 (4,4 %), пієлонефрит – у 5 (3,7 %), шийний лімфаденіт – у 3 (2,2 %), ерозивний гастродуоденіт – у 2 (1,5 %), гнійний менінгіт – у 2 (1,5 %), остеомієліт – в 1 (0,7 %) хворого.

При бактеріологічному дослідженні вмісту, отриманого при хірургічних втручаннях з ділянок ураження, у 26 (19,1 %) дітей виділено патогенні, умовно-патогенні бактерії: *S. pyogenes* (5,1 %), *S. aureus* (5,1 %), *S. epidermidis* (1,5 %), а також бактерійні асоціації *S. aureus* + *S. pyogenes* (5,1 %), *S. aureus* + *Ps. aeruginosa* (1,5 %), *S. aureus* + *C. albicans* (0,7 %).

Наявність флегмон зумовила необхідність виконання хірургічного втручання. Завдяки проведеному комплексному лікуванню вдалося досягти повного одужання усіх хворих.

**Висновки.** 1. Дані наших спостережень спростовують традиційні погляди на вітряну віспу як інфекційну хворобу, що характеризується легким перебігом та сприятливим прогнозом. 2. Серед бактерійних ускладнень вітряної віспи превалювали ураження шкіри та підлеглих м'яких тканин (43,4 %). Особливо тяжкий перебіг мали флегмони різних ділянок тіла, діагностова-



ні у 18,4 % дітей. 3. Розвиток флегмон у 17 (68 %) дітей при легких формах вітряної віспи, які не викликали занепокоєння щодо імовірності несприятливого перебігу хвороби, підтверджує доцільність спостереження за хворими упродовж періоду висипань до повного завершення епітелізації уражених ділянок шкіри та слизових оболонок. 4. Пневмонія ускладнила перебіг хвороби у 30,1 % госпіталізованих з тяжкою формою вітряної віспи, яка розвивалася переважно у дітей раннього віку.

#### Список літератури

1. Прокопів О. В., Мостюк А. І., Прикуча Н. М., Осим Ф. М. Септикопемія як ускладнення вітряної віспи // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 83–86.
2. Сергеева И. В., Липнягова С. В., Бекерт А. И. и др. Современные особенности течения ветряной оспы // Соврем. пробл. науки и образования. – 2015. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22220>
3. Шостакович-Корецька Л. Р., Ревенко Г. О., Будаєва І. В. та ін. Клініко-епідеміологічна характеристика сучасної вітряної віспи // Семейная медицина. – 2017. – Вип. 69, № 1. – С. 145–147.
4. Aygun D., Aygun F., Ayse A. et al. Lung abscess from staphylococcus aureus after varicella infection in a 3-month-old infant // J. Infect. and Public health. – 2017. – Vol. 10, N 1. – P. 129–132. DOI: 10.1016/j.jiph.2016.05.013.
5. Bozzola E., Bozzola M., Krzysztofiak A. et al. Varicella skin complications in childhood: a case series and a systematic review of the literature // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 688.
6. Brisson M., Edmunds W. J., Law B. et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom // Epidemiol. Infect. – 2001. – Vol. 127, N 2. – P. 305–314.
7. Chan J. Y., Tian L., Kwan Y. et al. Hospitalizations for varicella in children and adolescents in a referral hospital in Hong Kong, 2004 to 2008: A time series study // BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11. – P. 366.
8. Clark C. M., Huntley C., Carr M. M. Varicella infection complicated by group A beta-hemolytic streptococcal retropharyngeal abscess // Case Rep. Otolaryngol. – 2016, 9298143. <http://doi.org/10.1155/2016/9298143>
9. Cossu G., Farhane M. A., Daniel R. T., Messerer M. Spinal epidural abscess from group A Streptococcus after varicella infection: a case report and review of the literature // Child's Nervous System. – 2014. – Vol. 30, N 12. – P. 2129–2133. DOI: 10.1007/s00381-014-2479-3.
10. Grimprel E., Levy C., de La Rocque F. et al. Paediatric varicella hospitalizations in France: a nationwide survey // Clin. Microbiol. and Infection. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 546–549.
11. Gupta A. K., Bonajmah A. A. Varicella-related musculoskeletal complications in children // J. Pediatr. Orthopaed. – 2011. – Vol. 20, N 4. – P. 264–269.
12. Koturoglu G., Kurugöl Z., Çetin N. et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey // Pediatr. Int. – 2005. – Vol. 47, N 3. – P. 296–299.
13. Lecuyer A., Levy C., Gaudelus J. et al. Hospitalization of newborns and young infants for chickenpox in France // Eur. J. Pediatr. – 2010. – Vol. 169, N 10. – P. 1293–1297.
14. Mallet E., Maitre M., Delalande-Dutilleul L. et al. Evaluation of varicella complications through a retrospective hospital survey in a paediatric center over 16 years in France // Arch. Pediatr. – 2004. – Vol. 11. – P. 1145–1151.
15. Stride Peter J. O., Campher Matthys J. J., McGeary Janice et al. Adult chickenpox complicated by fatal necrotizing pneumonia // Med. J. Aust. – 2004. – Vol. 181, N 3. – P. 160–161.
16. Raulin O., Durand G., Gillet Y. et al. Toxin profiling of Staphylococcus aureus strains involved in varicella superinfection // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, N 5. – P. 1696–1700.
17. Van Lier A., van der Maas N., Rodenburg G. et al. Hospitalization due to varicella in the Netherlands // BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 85.
18. Valentini D., Bianchi S., Di Camillo C. et al. Fatal varicella pneumonia in an unvaccinated child with Down Syndrome: a case report // Italian J. of Pediatrics. – 2016. – Vol. 42. – P. 99. DOI:10.1186/s13052-016-0312.
19. Ziebold C., von Kries R., Lang R. et al. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108. – P. 79.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ

О. В. Прокопів, Н. М. Прикуда (Львов)

В статье приведены данные о частоте развития и клиническом течении бактериальных осложнений ветряной оспы у детей в возрасте от 2 мес до 18 лет, находившихся на стационарном лечении во Львовской областной инфекционной клинической больнице и в хирургическом отделении городской детской клинической больницы в течение 2000–2016 гг. Бактериальные осложнения диагностированы у 136 больных (27,2 % общего количества госпитализированных детей, больных ветряной оспой). Среди осложнений ветряной оспы доминировали поражения кожи, прилегающих мягких тканей и слизистых оболочек (43,4 %): поверхностные (пиодермия, рожа, конъюнктивит, блефарит, гингивостоматит), глубокие обособленные (фурункул, абсцесс), а также глубокие необособленные (флегмоны) поражения различных участков тела. Особенно тяжёлым течением характеризовались флегмоны, которые развились у 18,4 % детей, из них 68 % при лёгких формах ветряной оспы. Чаще всего флегмоны диагностировали у детей до 4 лет. Первые их клинические симптомы (отёк и гиперемия с чёткими краями, резкая болезненность при пальпации) появлялись на 3–10-е сутки болезни. Осложнение со стороны органов дыхательной системы – пневмонию диагностировали у 30,1 % больных. Развитие пневмонии наблюдалось в основном при тяжёлых формах ветряной оспы. Пневмония, как правило, развивалась на 4–10-е сутки болезни и сопровождалась усилением проявлений интоксикационного синдрома, появлением признаков дыхательной недостаточности, кашля. Наблюдали и другие бактериальные осложнения ветряной оспы: гнойный отит (7,4 %), флегмонозный аппендицит (5,1 %), лакунарный тонзиллит (4,4 %), пиелонефрит (3,7 %), шейный лимфаденит (2,2 %), эрозивный гастродуоденит (1,5 %), гнойный менингит (1,5 %), остеомиелит (0,7 %). При бактериологическом исследовании содержимого, полученного при хирургических вмешательствах из участков поражения, у 26 (19,1 %) детей выделены патогенные и/или условно-патогенные бактерии. Доминирующими этиологическими факторами были *S. pyogenes* и *S. aureus*.

**Ключевые слова:** ветряная оспа; осложнения; флегмона; пневмония; дети.

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF BACTERIAL COMPLICATIONS OF CHICKENPOX IN CHILDREN

O. V. Prokopiv, N. M. Prykuda (Lviv, Ukraine)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The article presents data on the frequency of development and clinical course of bacterial complications of chickenpox in children aged from 2 months to 18 years, who were treated at inpatient department of Infectious Diseases Communal Clinical Hospital in Lviv and surgical department of Communal Municipal Children's Clinical Hospital in 2000–2016. Bacterial complications were diagnosed in 136 patients (27.2 % out of total number of hospitalized children with chickenpox). Among the complications of chickenpox – lesions of the skin, underlying soft tissues and mucous membranes dominated (43.4 %): surface (pyoderma, erysipelas, conjunctivitis, blepharitis, gingival stomatitis), deep circumscribed (furuncle, abscess), as well as deep non-circumscribed (phlegmons) lesions of various body regions. Particularly severe flow was characterized by phlegmon, which developed in 18.4 % of children, 68% of them with mild forms of chickenpox. Most frequently, phlegmons were diagnosed in children under age 4 years. The first clinical symptoms (swelling and hyperemia with distinct margins, acute tenderness on palpation) appeared on the 3<sup>rd</sup>–10<sup>th</sup> day of the disease. Complication of respiratory organs – pneumonia, was diagnosed in 30.1 % of patients. The development of pneumonia was primarily observed in severe forms of chickenpox. Pneumonia, as a rule, developed on the 4<sup>th</sup>–10<sup>th</sup> day of the disease and was accompanied by intensification of the signs of intoxication syndrome, appearance of respiratory failure manifestations, cough. Other bacterial complications of chickenpox were also observed in patients: purulent otitis (7.4 % of patients), phlegmonous appendicitis (5.1 %), lacunar tonsillitis (4.4 %), pyelonephritis (3.7 %) cervical lymphadenitis (2.2 %), erosive gastroduodenitis (1.5 %), purulent meningitis (1.5 %), and osteomyelitis (0.7 %). On bacteriological examination of the content, obtained in surgical interventions from the lesion regions in 26 (19.1 %) children, pathogenic and conditionally pathogenic bacteria were isolated. Dominant etiological agents were *S. pyogenes* та *S. aureus*.

**Key words:** chickenpox; complications; phlegmon; pneumonia; children.

Л. Б. ІВАНЦИК<sup>1</sup>, С. М. ДРОГОВОЗ<sup>1</sup>, Н. В. ГЕРБІНА<sup>1</sup>, К. О. КАЛЬКО<sup>1</sup>, В. В. ШТРОБЛЯ<sup>2</sup>  
(Харків, Ужгород)

## ПЕРЕВАГИ СКЛАДУ ТА АКТИВНОСТІ НОВОЇ КОМБІНОВАНОЇ МАЗІ З ЕТОНІЄМ У ЛІКУВАННІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

<sup>1</sup>Кафедра фармакології () Національного фармацевтичного університету;

<sup>2</sup>Ужгородський національний університет <ivantsyklub@gmail.com>

*Проведено експериментальне вивчення нової комбінованої мазі з етонієм для лікування ран та встановлено її переваги порівняно з препаратами-аналогами Інфларакс (ТОВ ФК «Здоров'я»), Левомеколь (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») та Офлокаїн-Дарниця® (ЗАТ ФФ «Дарниця»), що мають такі самі показання до застосування, як і нова мазь. Досліджено осмотичну активність мазі з етонієм методом кінетики абсорбції води в дослідях in vitro. Визначено протимікробну дію мазі з етонієм щодо стандартних і госпітальних штамів мікроорганізмів методом дифузії в агар у модифікації колодязів: S. aureus ATCC 25923, E. coli ATCC 25922, P. aeruginosa ATCC 27853, B. subtilis ATCC 6633, P. vulgaris ATCC 4636, C. albicans ATCC 885/653, S. aureus 23, E. coli 15, P. aeruginosa 39, P. vulgaris 59, K. pneumoniae 6. Виявлено протизапальну активність мазі з етонієм на моделі неалергічного контактного дерматиту, викликаного скипідаром. Результати експериментальних досліджень вказують на високу ефективність запропонованого комбінованого складу мазі з етонієм завдяки оптимальному поєднанню компонентів маzewої основи та діючих речовин. Встановлено, що мазь з етонієм проявила виражену та пролонговану осмотичну активність, що сприяє повному проникненню та вивільненню діючих речовин мазі у тканини. Мазь з етонієм виявила широкий спектр протимікробної дії щодо стандартних і госпітальних штамів: для C. albicans ATCC 885/653 та K. pneumoniae 6 дана мазь переважала за активністю усі препарати порівняння. Мазь з етонієм проявила виражену протизапальну дію, перевершуючи за ефективністю препарати порівняння. Таким чином, завдяки наявності широкого спектра фармакологічної активності, мазь з етонієм може бути ефективною при лікуванні ран з вираженою ексудацією в I фазі ранового процесу, при ранах, інфікованих змішаною бактеріально-грибковою мікрофлорою, та для профілактики їх ускладнень, а також у комплексній терапії запальних процесів шкіри.*

---

**Ключові слова:** лікування ран; мазь; осмотична активність; протимікробна активність; протизапальна активність.

---

**Актуальність теми.** Лікування гнійних ран залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини та фармації. Це пов'язано із збільшенням кількості інфекційних захворювань шкіри, післяопераційних ускладнень, а також кількості антибіотикорезистентних штамів до найчастіше використовуваних хіміотерапевтичних засобів [1, 18]. Одним з методів ефективної терапії гнійних ран є місцеве лікування з використанням мазей. Враховуючи, що більшість мазей для лікування ран вузькоспрямованої дії і недостатньо ефективні у разі наявності в рані госпітальних полірезистентних штамів, що знижує результати лікування [2, 13, 19]. Тому для оптимізації місцевого лікування гнійних ран на кафедрі заводської технології ліків НФаУ було розроблено новий комбінований препарат у формі мазі, до складу якого увійшли: етоній – 2 г, тіотріазолін – 2 г, лідокаїну гідрохлорид – 1 г, проксанол-268 – 21 г, поліетиленоксид-400 – 29 г, пропіленгліколь – 45 г [9].

**Мета дослідження** – експериментальне вивчення осмотичної, протимікробної та протизапальної активності нової комбінованої мазі з етонієм та порівняння її з препаратами-аналогами: Інфларакс (ТОВ ФК «Здоров'я»), Левомеколь (ЗАТ НВЦ

«Борщагівський ХФЗ») та Офлокаїн-Дарница® (ЗАТ ФФ «Дарниця»), що мають такі самі показання до застосування, як і новий розроблений препарат [5, 16].

**Матеріали і методи.** Осмотичну активність мазі з етонієм вивчали за кінетикою абсорбції води в дослідах *in vitro* методом діалізу [4].

Для вивчення протимікробної дії нової мазі з етонієм та порівняння її з референс-препаратами використовували метод дифузії в агар у модифікації колодязів з шістьма еталонними (стандартними) тест-штамами мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885/653, а також п'ятьма госпітальними штамми мікроорганізмів від хворих з гнійно-інфекційними захворюваннями: *S. aureus* 23, *E. coli* 15, *P. aeruginosa* 39, *P. vulgaris* 59, *K. pneumoniae* 6. Рівень протимікробної активності досліджуваних мазей оцінювали за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з досліджуваною маззю за шкалою, запропонованою в методичних рекомендаціях: зона затримки росту діаметром до 10 мм – штам мікроорганізму не чутливий до препарату; 11–15 мм – слабочутливий; 15–25 мм – штам мікроорганізму чутливий до препарату та > 25 мм – висока чутливість мікроорганізму [3].

Протизапальну активність мазі з етонієм визначали на 36 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180–220 г на моделі неалергічного контактного дерматиту, викликаного скипидаром [16]. Інтенсивність розвитку дерматиту у тварин оцінювали на 10-й (пік патології) та 15-й день експерименту візуально за вираженістю запальної реакції шкіри, використовуючи бальну систему: 0 – відсутність видимої реакції; 1 – слабка гіперемія; 2 – чітка гіперемія; 3 – чітка гіперемія з ущільненням; 4 – різка гіперемія з явищами геморагії, вираженою інфільтрацією та серозно-геморагічними кірками виразок.

Дослідження виконані відповідно до методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України з доклінічного вивчення нових лікарських засобів [11].

Вибір моделей проводили на підставі аналізу даних літератури за такими критеріями: простота і доступність відтворення, адекватність перебігу патології ранового процесу у людини, що дозволяє у повному обсязі й адекватно екстраполювати результати експерименту в клінічну практику.

В роботі дотримували «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», гармонізованих з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних та інших наукових цілей» [17].

З метою отримання статистичних висновків вираховували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку. Міжгрупові відмінності перевіряли за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (або критерієм Крускала – Уолліса за відсутності нормального розподілу). Відмінності між експериментальними групами вважали статистично достовірними при  $P < 0,05$ . Для математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм «Statistica 6.0» [14].

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що мазь з етонієм виявляє більш виражену та пролонговану осмотичну активність порівняно з активністю мазей Офлокаїн-Дарница® та Інфларакс, абсорбуючи за 7 год до 350 % води, за добу – близько 450 % води. Це забезпечує ефект контрольованої абсорбції та водночас захищає в рані життєздатні клітини від осмотичного шоку (надмірна втрата води) (табл. 1).

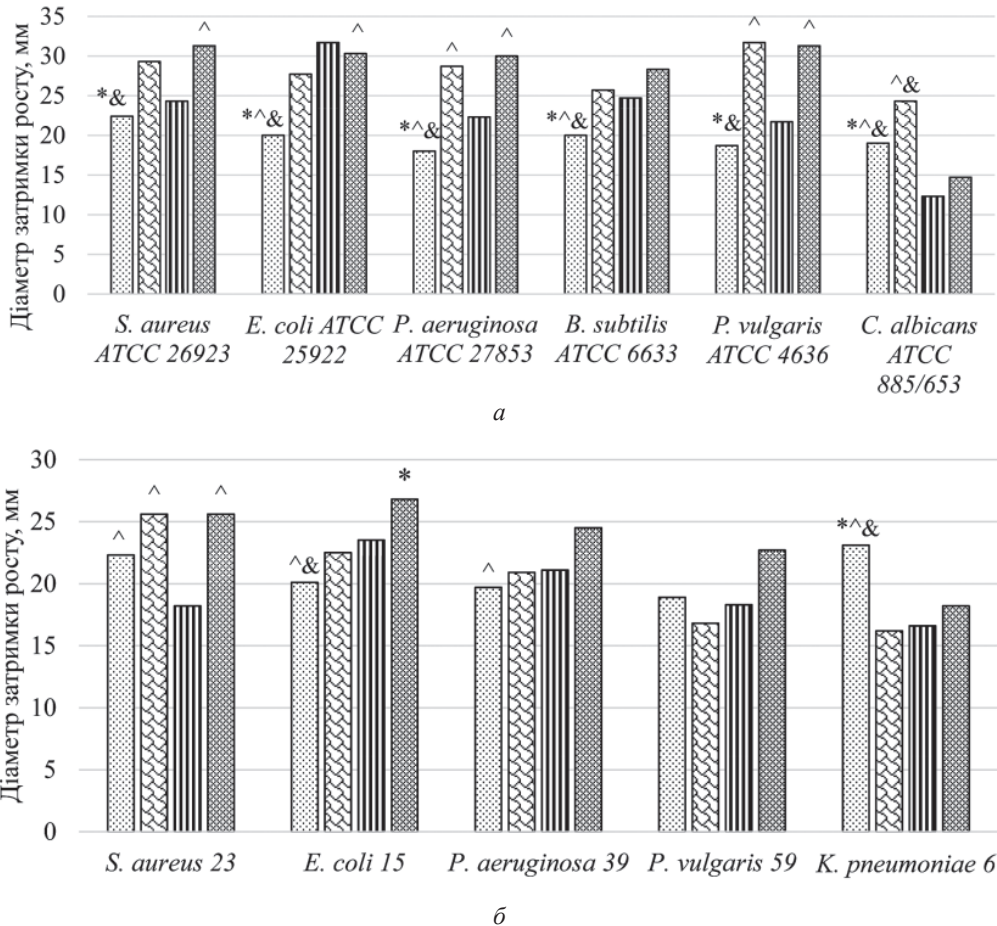
Таблиця 1. Кінетика абсорбції води досліджуваними мазями при температурі 25 °С, %

Досліджувані мазі	Термін, год						
	0,5	1	3	5	6	7	24
З етонієм	78,3	125,2	232,8	292,8	312,3	349,2	445
Інфларакс	56,5	96,8	234,3	310,2	337,6	360,5	447,3
Офлокаїн-Дарница®	81	132,6	259,8	320,2	342,8	365,3	449
Левомеколь	100	150,4	292,8	363,6	376	385	470



Таким чином, мазь з етонієм виявила виражену дегідратаційну (осмотичну) активність, що сприяє повному проникненню та вивільненню діючих речовин мазі у тканини.

У результаті експериментального дослідження в дослідях *in vitro* встановлено, що рівень протимікробної активності мазей варіює залежно від збудника інфекції (рис. 1).



**Рис. 1.** Протимікробна активність досліджуваних мазей у дослідях *in vitro* відносно стандартних (а) та госпітальних (б) штамів мікроорганізмів:

▫ – мазь з етонієм; ▨ – Інфларакс; ▨ – Левомеколь; ▨ – Офлокаїн-Дарница®

Примітка. Достовірні відмінності мазей \*Інфларакс; ^Левомеколь; &Офлокаїн-Дарница® ( $P < 0,05$ ).

Як видно з рис. 1, а, мазь з етонієм виявила протимікробну активність щодо шести стандартних штамів мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATC 885/863). При цьому ефективність досліджуваної мазі щодо золотавого стафілокока та вільгарного протея відповідала такій самій ефективності препарату порівняння Левомеколь, а за протигрибковим ефектом щодо *C. albicans* мазь з етонієм перевершувала мазі Офлокаїн-Дарница® та Левомеколь, не поступаючись мазі Інфлараксу.

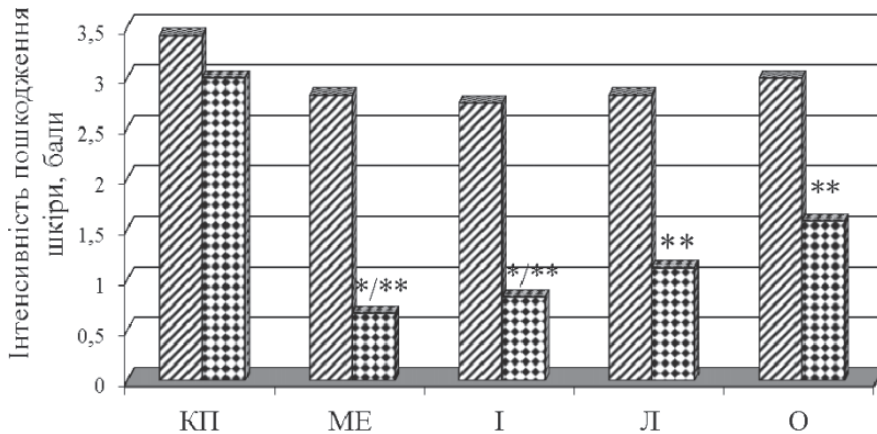
Достатньо високу протимікробну активність мазь з етонієм виявила також і щодо госпітальних штамів (рис. 1, б). Зокрема, відносно штаму *K. pneumoniae* 6 мазь з етонієм мала достовірний найбільш виражений антимікробний вплив серед усіх досліджуваних мазей (зона затримки росту колонії становила 23,1 мм,  $P < 0,05$ , проти всіх препаратів порівняння), тоді як антибактеріальна активність досліду-



ваної мазі щодо штамів *S. aureus* 23, *P. aeruginosa* 39 та *P. vulgaris* 59 була порівняною з такою самою ефективністю референс-препаратів – Інфлараксу, Левомеколь й Офлокаїну-Дарница®. За впливом на госпітальний штам *E. coli* 15 мазь з етонієм не поступалася мазі Інфларакс.

Таким чином, у дослідженнях *in vitro* мазь з етонієм виявила широкий спектр протимікробної дії щодо стандартних і госпітальних штамів, а відносно *C. albicans* і *K. pneumoniae* мала перевагу перед препаратами порівняння, що визначає перспективність використання цієї мазі для лікування гнійних ран, інфікованих грибковою мікрофлорою та деякими госпітальними бактеріями.

Через 10 діб після щоденного нанесення скипидару у щурів розвинувся дерматит, який супроводжувався гіперемією, набряком і утворенням виразок. У результаті 5-денного лікування щурів (11–15-та доба) із контактним неалергічним дерматитом мазь з етонієм суттєво пригнічувала запальний процес на шкірі, що підтверджується достовірним зменшенням інтенсивності ураження шкіри в 4,5 раза, тоді як при нанесенні мазі Інфларакс цей показник зменшувався у 3,6 раза, а мазі Левомеколь – лише у 2,7 раза ( $P < 0,05$  проти показника групи з контрольною патологією, рис. 2). При лікуванні тварин препаратом Офлокаїн-Дарница® було недостовірне зниження інтенсивності ураження шкіри у 1,9 раза порівняно з показником у групі з КП на піку патології (10-та доба).



**Рис. 2.** Вплив мазі з етонієм та препаратів порівняння на інтенсивність пошкодження шкіри при скипидарному дерматиті

▨ – пік патології (10-та доба); ▩ – 15-та доба

Примітки: КП – контрольна патологія; МЕ – мазь з етонієм; І – Інфларакс; Л – Левомеколь; О – Офлокаїн-Дарница®.

\*Відхилення достовірне щодо групи з КП ( $P < 0,05$ ); \*\*До піку патології (на 10-ту добу).

Таким чином, через 5 днів терапії мазь з етонієм виявила виражену протизапальну дію у щурів з контактним неалергічним дерматитом та за ефективністю перевершувала препарати порівняння.

Аналізуючи та зіставляючи одержані дані про осмотичну, протимікробну і протизапальну активність мазі з етонієм, можна обґрунтувати її переваги щодо препаратів порівняння – мазей Інфларакс, Левомеколь, Офлокаїн-Дарница®.

До нової фармацевтичної композиції мазі з етонієм введено антисептик-детергент – **етоній**, здатний підвищувати проникність мікробної мембрани за рахунок зниження активності ферментних систем, зв'язаних з мембраною. Це, в свою чергу, сприяє антибактеріальній, протигрибковій та противірусній дії мазі. Експериментально і клінічно доведено, що етоній має детоксикаційний вплив на стафілококовий токсин. Позитивними властивостями цієї лікарської речовини також є відсутність резистентності мікроорганізмів та алергічних реакцій, що спостері-

гається при застосуванні антибіотиків. Сорокарічний досвід застосування етонію в медичній практиці вказує на його ранозагоювальну та місцевоанестезуючу дію, нешкідливість при тривалому застосуванні [8, 10].

Одним з активних фармакологічних інгредієнтів нової фармацевтичної композиції мазі обрано **тіотріазолін**. Вибір тіотріазоліну зумовлений його унікальними властивостями, вперше встановленими на кафедрі фармакології НФаУ. Нині клінічно підтверджено його протизапальну, антиоксидантну, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу та ранозагоювальну дію. Це сприяє зменшенню запалення, збільшенню інтенсивності та швидкості репаративних процесів, скороченню термінів загоєння ран [7, 12].

**Лідокаїну гідрохлорид** є активною місцевоанестезуючою речовиною, добре розчинною у воді та гідрофільних основах. Він забезпечує швидке, виражене та тривале місцево знеболення. Встановлено, що лідокаїну **гідрохлорид** зберігає дану активність у кислому середовищі, властивому гнійним ранам [5, 15].

Одним з факторів, здатних значно впливати на лікувальну дію мазі, є вибір оптимальної основи [8, 15, 16].

Комбіновану мазеву основу, що містить **поліетиленоксид-400** (ПЕО-400), **проксанол-268** і **пропіленгліколь** (ПГ), обрано завдяки специфічним властивостям їх компонентів. Ця комбінація є найбільш доцільною з таких міркувань. По-перше, дана мазева основа водорозчинна гідрофільна, а завдяки трьом осмотично активним компонентам здатна абсорбувати велику кількість води та гнійного ексудату. Така властивість відповідає медико-фармацевтичним вимогам до мазей, призначених для місцевого лікування гнійних ран у I-й фазі ранового процесу [15, 16]. По-друге, **проксанол-268** є блоксополімером з великою молекулярною масою (близько 13 000), який має поверхнево-активні властивості, оскільки містить гідрофобний оксипропільний блок та два оксиетильних гідрофільних ланцюжки. Завдяки великій молекулярній масі проксанол-268 у мазях виконує роль загусника, його оптимальна концентрація становить 20 %, як і для ПЕО-1500. Але, на відміну від останнього, проксанол-268 завдяки вираженим поверхнево-активним властивостям сприяє поширенню розплавленої мазі по рановій поверхні та проникненню складових компонентів у ранові порожнини [6, 8].

По-третє, основа досліджуваної мазі містить осмотично активні речовини з різною молекулярною масою. Тому механізм зменшення осмотичного тиску, що виникає між маззю та раною, пов'язаний з дифузією рідини з рани у пов'язку. Внаслідок високої осмотичної активності мазі з такими речовинами при контакті з раною односпрямовано абсорбують як рановий ексудат (позаклітинну рідину), так і внутрішньоклітинну рідину мікроорганізмів [15].

Крім того, при утворенні в процесі лікування грануляційної тканини ці компоненти мазевої основи спочатку сприяють її зневодненню, а потім викликають осмотичний шок клітин, внаслідок чого грануляційна тканина гине. Тому при застосуванні мазей на ПЕО-основах необхідно включати до їх складу компоненти, здатні перешкоджати надмірному зневодненню грануляційної тканини ран.

**Пропіленгліколь** є гідрофільним неводним розчинником з низькою молекулярною масою (м. м. = 76,1), завдяки чому він здатен проникати крізь біомембрану. У разі контакту з грануляційною тканиною ПГ проникає крізь біомембрану, зв'язує внутрішньоклітинну воду та перешкоджає зневодненню тканин під впливом ПЕО. Грануляційна тканина, що утворюється у I фазі ранового процесу, при цьому не гине. Механізм зменшення осмотичного тиску, що виникає між ПГ та раною, пов'язаний з різноспрямованими дифузійними процесами: по-перше, з дифузією рідини з рани в ПГ, по-друге, з дифузією ПГ в рановий ексудат та тканини. Доцільність включення до складу мазевої основи ПГ обумовлена його здатністю швидко та легко проникати у клітини грануляційної тканини і створювати осмотичну рівновагу між цитоплазмою цих клітин та осмотично активним препаратом [6, 15]. Разом з тим наявність ПГ у складі комбінованої мазі з етонієм дозволяє уникнути

осмотичного шоку тканин рани, що є перевагою перед гіперосмотичними мазями на основі лише ПЕО, зокрема Левомеколем та Інфлараксом. Отже, наявність ПГ у складі мазей підвищує їх ефективність та безпечність застосування.

Таким чином, поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів мазі (етонію, тіотріазоліну, лідокаїну гідрохлориду) та збалансованої мазевої основи (проксанол-268, ПЕО-400, ПГ) дозволило забезпечити ефективний лікувальний вплив нової мазі (протимікробний, протизапальний, дегідратаційний і репаративний) на рановий процес у І фазі. Крім того, ця комбінація сприяє повному вивільненню з мазі та проникненню у тканини діючих речовин, захищає грануляційну тканину від осмотичного шоку і створює умови для швидкого загоєння ран.

**Висновки.** 1. У дослідженні *in vitro* комбінована мазь з етонієм виявила виражену гіперосмотичну активність (450 % абсорбованої води за одну добу). За цим показником досліджувана мазь практично не поступалася препаратам порівняння Інфлараксу, Офлокаїну-Дарниця® та Левомеколю. 2. Мазь з етонієм має широкий спектр протимікробної активності щодо стандартних і госпітальних штамів найпоширеніших збудників гнійно-інфекційних захворювань. Щодо *S. albicans* ATCC 885/653 та *K. pneumoniae* 6 мазь з етонієм переважала за активністю усі препарати порівняння. 3. На моделі скипидарного дерматиту мазь з етонієм виявила протизапальну дію, перевершуючи за ефективністю препарати порівняння. 4. Вдале поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів та компонентів основи мазі з етонієм забезпечує її оптимальний терапевтичний вплив на перебіг ранового процесу (протимікробний, протизапальний, дегідратаційний).

#### Список літератури

1. Беляєва О. О., Коржик Н. П., Миرون О. М. Рациональна профилактика гнійно-септических усладнений з урахуванням м'яких тканей в амбулаторно-поликлинических умовах // Клін. хірургія. – 2012. – № 8. – С. 49–51.
2. Волков А. О., Большакова Г. М. Микрофлора гнійних ран та сучасні підступи щодо застосування антисептиків в хірургічній практиці // Annals of Mechnikov Institute. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
3. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбок В. П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації МОЗ України. – К.: Здоров'я, 2004. – 38 с.
4. Даценко Б. М., Калиниченко Н. Ф., Лепяхин В. К. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. – М.: Медицина, 1989. – 45 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. Допов. 4. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2012. – 536 с.
6. Ляпунов Н. А., Пуртов А. В., Дунай Е. В. Поверхностно-активные, коллоидно-мицеллярные и антибактериальные свойства некоторых катионных антисептиков // Фармация. – 2013. – № 4. – С. 44–47.
1. Belyayeva O. O., Korzhik N. P., Mironov O. M. Racionalna profilaktika gnijno-septichnih uskladnen z urahuvannjam m'yakih tkanin v ambulatorno-poliklinichnih umovah // Klin. hirurgiya. – 2012. – № 8. – P. 49–51.
2. Volkov A. O., Bolshakova G. M. Mikroflora gnijnih ran ta suchasni pidstupi shodo zastosuvannya antiseptikov v hirurgichnij praktici // Annals of Mechnikov Institute. – 2009. – № 2. – P. 19–23.
3. Volyanskij Yu. L., Gricenko I. S., Shirobokov V. P. Vivchennya specifichnoyi aktivnosti protimikrobnih likarskih zasobiv: Metod. rekomendaciyi MOZ Ukrayini. – K.: Zdorov'ya, 2004. – 38 p.
4. Dacenko B. M., Kalinichenko N. F., Lepahin V. K. i dr. Metodicheskie rekomendacii po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu lekarstvennyh preparatov dlya mestnogo lecheniya gnojnyh ran. – M.: Medicina, 1989. – 45 p.
5. Derzhavna farmakopeya Ukrayini / Derzhavne pidpriyemstvo «Ukrayinskij naukovij farmakopejnij centr yakosti likarskih zasobiv». – 1-e vid. Dopov. 4. – H.: Derzhavne pidpriyemstvo «Ukrayinskij naukovij farmakopejnij centr yakosti likarskih zasobiv», 2012. – 536 p.
6. Lyapunov N. A., Purto A. V., Dunaj E. V. Poverhnochno-aktivnye, kolloidno-micellyarnye i antibaktialnye svojstva nekotoryh kationnyh antiseptikov // Farmaciya. – 2013. – № 4. – P. 44–47.

7. Мазур И. А., Волошин Н. А., Чекман И. С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005. – 160 с.
8. Пастернак Ю. Б., Регеда М. С. Застосування мазей для місцевого лікування ран м'яких тканин // AML XII. – 2007. – № 1–2. – С. 149–151.
9. Патент 72505 Україна, МПК А61К 9/06, А61Р 17/02, А61Р 31/02. Фармацевтична композиція у формі мазі для лікування першої та другої фази ранового процесу / Л. Б. Іванчик, Н. А. Гербіна, Я. О. Бутко, Л. О. Булига. – № u 2011 15143; заявл. 21.12.2011; опубл. 27.08.2012. – Бюл. № 16. – 4 с.
10. Писько Г. Т., Василюк В. Н. Экспериментальное изучение и клиническое применение этония // Врачебное дело. – 1989. – № 5. – С. 94–97.
11. Стефанова О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
12. Сучасне медикаментозне лікування ран: Відомча інструкція. – К.: 2002. – 36 с.
13. Філімонова Н. І., Остапенко В. М., Дикій І. Л., Ковальов В. В. Мікробіологічне обґрунтування принципу створення комплексних антимікробних препаратів з упереджувальними властивостями щодо формування антибіотикорезистентності // Вісн. фармації. – 2005. – Вип. 41, № 1. – С. 69–72.
14. Халафян А. А. STATISTIKA 6. Статистический анализ данных: Учебник. 3-е изд. – М.: ООО «Бинوم-Пресс», 2007. – 512 с.
15. Хишова О. М., Бычкова Т. В., Яремчук А. А. Вспомогательные вещества в производстве мазей // Вісн. фармації. – 2009. – Вип. 46, № 4. – С. 97–104.
16. Яковлєва Л. В., Ткачева О. В., Бутко Я. О., Ларяновська Ю. Б. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: Метод. рекомендації. – Х.: Вид-во НФаУ, 2013. – 52 с.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. – 48 p.
18. Kramer A. Prevention of post-operative infections after surgical treatment of bite wounds // GSM Krankenhaushygiene Interdisziplinär. – 2010. – Vol. 5, N 2. – P. 3–8.
19. Rosengren H., Dixon A. Antibacterial prophylaxis in dermatologic surgery: an evidence-based review // Am. J. Clin. Dermatol. – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 35–44.
7. Mazur I. A., Voloshin N. A., Chekman I. S. i dr. Tiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primenenie. – Zaporozhe, 2005. – 160 p.
8. Pasternak Yu. B., Regeda M. S. Zastosuvannya mazej dlya misceвого likuvannya ran m'yakih tkanin // AML XII. – 2007. – № 1–2. – P. 149–151.
9. Patent 72505 Ukrayina, MPK A61K 9/06, A61R 17/02, A61R 31/02. Farmaceutichna kompoziciya u formi mazi dlya likuvannya pershoji ta drugoyi fazi ranovogo procesu / Ivancik L. B., Gerbina N. A., Butko Ya. O., Buliga L. O. – № u 2011 15143; zayavl. 21.12.2011; opubl. 27.08.2012. – Byul. № 16. – 4 p.
10. Pisko G. T., Vasilyuk V. N. Eksperimentalnoe izuchenie i klinicheskoe primenenie etoniy // Vrachebnoe delo. – 1989. – № 5. – S. 94–97.
11. Stefanova O. V. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv: Metod. rekomendaciyi. – K.: Avicenna, 2001. – 528 p.
12. Suchasne medikamentozne likuvannya ran: Vidomcha instrukciya. – K.: 2002. – 36 p.
13. Filimonova N. I., Ostapenko V. M., Dikij I. L., Kovalov V. V. Mikrobiologichne obgruntuvannya principu stvorenniya kompleksnih antimikrobnih preparativ z uperedzhuvalnimi vlastivostyami shodo formuvannya antibiotikorezistentnosti // Visn. farmaciyi. – 2005. – Vip. 41, № 1. – P. 69–72.
14. Halafyan A. A. STATISTIKA 6. Statisticheskij analiz dannyh: Uchebnik. – 3-e izd. – M.: OOO «Binom-Press», 2007. – 512 p.
15. Hishova O. M., Bychkovskaya T. V., Yaremchuk A. A. Vspomagatelnye veshchestva v proizvodstve mazej // Visn. farmaciyi. – 2009. – Vip. 46, № 4. – P. 97–104.
16. Yakovlyeva L. V., Tkacheva O. V., Butko Ya. O., Laryanovska Yu. B. Eksperimentalne vivchennya novih preparativ dlya misceвого likuvannya ran: Metod. rekkomendaciyi. – H.: Vid-vo NFaU, 2013. – 52 p.

#### ПРЕИМУЩЕСТВА СОСТАВА И АКТИВНОСТИ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ С ЭТОНИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Л. Б. Иванцык, С. М. Дроговоз, Н. А. Гербіна,  
К. О. Калько, В. В. Штробля (Харьков, Ужгород)

Проведено експериментальне изучение новой комбинированной мази с этонием для лечения ран и установлены её преимущества по сравнению с препаратами-аналогами Инфларакс (ООО ФК «Здоровье»), Левомеколь (ЗАО НПЦ «Боршаговский ХФЗ») и Офлокаин-Дарница®



(ЗАО ФФ «Дарница»), існуючими такі ж показання к применению, как и новая мазь. Исследована осмотическая активность мази с этонием методом кинетики абсорбции воды в опытах *in vitro*. Определено противомикробное действие мази с этонием относительно стандартных и госпитальных штаммов микроорганизмов методом диффузии в агар в модификации колодцев: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885/653, *S. aureus* 23, *E. coli* 15, *P. aeruginosa* 39, *P. vulgaris* 59, *K. pneumoniae* 6. Установлена противовоспалительная активность мази с этонием на модели неаллергического контактного дерматита, вызванного скипидаром. Результаты экспериментальных исследований указывают на высокую эффективность предложенного комбинированного состава мази с этонием благодаря оптимальному сочетанию компонентов мазовой основы и действующих веществ. Установлено, что мазь с этонием проявила выраженную и пролонгированную осмотическую активность, что способствует полному проникновению и высвобождению действующих веществ мази в ткани. Мазь с этонием выявила широкий спектр противомикробного действия по отношению к стандартным и госпитальным штаммам: относительно *C. albicans* ATCC 885/653 и *K. pneumoniae* 6 данная мазь превосходила по активности все препараты сравнения. Мазь с этонием проявила выраженное противовоспалительное действие, превосходя по эффективности препараты сравнения. Таким образом, благодаря наличию широкого спектра фармакологической активности, мазь с этонием может быть рекомендована для лечения ран с выраженной экссудацией в I фазе раневого процесса, инфицированных смешанной бактериально-грибковой микрофлорой, и для профилактики их осложнений, а также в комплексной терапии воспалительных процессов кожи.

**Ключевые слова:** лечение ран; мазь; осмотическая активность; противомикробная активность; противовоспалительная активность.

#### ADVANTAGES OF THE COMPOSITION AND ACTIVITY OF A NEW COMBINED OINTMENT WITH ETHONY FOR TREATMENT OF THE WOUND PROCESS

L. B. Ivantsyk<sup>1</sup>, S. M. Drogovoz<sup>1</sup>, N. A. Gerbina<sup>1</sup>,  
K. A. Kalko<sup>1</sup>, V. V. Shtroblia<sup>2</sup> (Kharkiv, Uzhgorod; Ukraine)

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Pharmacology Department;

<sup>2</sup>Uzhgorod National university

An experimental study of a new combined ointment with ethony for treatment of wounds was carried out and its advantages were established compared with the similar drugs Inflarax (LLC FC "Health"), Levomekol (ZAO SPC "Borshchagovsky HFZ") and Oflokain-Darnitsa® (ZAO FF "Darnitsa"), having the same indications for use as a new ointment. The osmotic activity of ointment with ethony was studied by the method of kinetics of water absorption in *in vitro* experiments. The antimicrobial effect of ointment with ethony relative to standard and hospital strains of microorganisms by diffusion in agar in the modification of wells was determined: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885/653, *S. aureus* 23, *E. coli* 15, *P. aeruginosa* 39, *P. vulgaris* 59, *K. pneumoniae* 6. The anti-inflammatory activity of ointment with ethony was established in a model of non-allergic contact dermatitis caused by turpentine. The results of experimental studies indicate the high efficiency of the proposed combined composition of the ointment with ethony due to the optimal combination of the components of the ointment base and active substances. It was established that the ointment with ethony showed a pronounced and prolonged osmotic activity, which contributes to the complete penetration and release of the active substances of the ointment in the tissue. An ointment with ethony revealed a wide spectrum of antimicrobial activity with respect to standard and hospital strains: with respect to *C. albicans* ATCC 885/653 and *K. pneumoniae* 6, this ointment was superior in activity to all comparison drugs. The ointment with ethony showed a pronounced anti-inflammatory effect, superior to the comparison drugs in effectiveness. Thus, due to the presence of a wide spectrum of pharmacological activity, ethony ointment can be recommended for the treatment of wounds with severe exudation in the first phase of the wound process, for wounds infected with mixed bacterial and fungal microflora, and for the prevention of their complications, as well as in complex therapy of the skin inflammatory processes.

**Key words:** treatment of wounds; ointment; osmotic activity; antimicrobial activity; anti-inflammatory activity.



В. І. ГОЛІНЬКО, С. І. ЧЕБЕРЯЧКО

### ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ ПРОФЕСІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ СЛУХУ ПРАЦІВНИКІВ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ

Кафедра охорони праці та цивільної безпеки НТУ «Дніпровська політехніка»  
<golinko@gmail.com>

*В статті запропоновано метод визначення рівня професійного ризику виникнення захворювання органів слуху у гірників при виконанні різних технологічних операцій. На основі аналізу відкритих літературних джерел визначені найбільш впливові шкідливі фактори, характерні для умов праці гірників, одним з яких є значне шумове навантаження. Запропоновано для оцінки ризику зниження рівня слуху гірників використовувати достатньо апробований і прийнятий для використання в країнах ЄС метод Risk Score за ДСТУ-П OHSAS 18001:2006 «Системи управління безпекою та гігієною праці. Вимоги», суть якого полягає у добутку серйозності наслідків, імовірності небезпеки та частоти її виникнення. У результаті обробки даних карт умов праці з шумового навантаження гірників на різних ділянках встановлено, що величина рівня ризику виникнення професійного захворювання на сенсоневральну приглухуватість знаходиться в помірній зоні. За рекомендаціями стандарту ISO 1999 : 2013, встановлено, що існує певна імовірність втрати слуху у деякої частини працюючих із збільшенням стажу роботи. Так через 5 років у 50 % осіб без використання засобів індивідуального захисту органів слуху втрата слуху буде досягати 12 дБ. Запропонований підхід можна використовувати для розрахунку втрати слуху гірників відповідно до вимог європейського стандарту ISO 1999 : 2013. Рекомендовано для зменшення імовірності виникнення професійної захворюваності на сенсоневральну приглухуватість обмежити час перебування гірників в небезпечній зоні. При виборі засобів індивідуального захисту органів слуху необхідно враховувати, що їх реальна ефективність, вказана виробником і визначена у лабораторних умовах, є значно завищеною і потребує відповідного коректування при прийнятті рішення з використанням їх як захист гірників.*

---

**Ключові слова:** ризик; професійне захворювання; гірник; рівень втрати слуху.

---

**Актуальність.** Ситуація щодо професійних захворювань в Україні є досить складною. В умовах, що не відповідають санітарним нормам, працюють близько 70 % шахтарів [2]. Найбільш шкідливі виробничі фактори на робочих місцях гірників, зокрема вугільно-породний пил, шум, вібрація, несприятливий мікроклімат. До основних профзахворювань гірників можна віднести сенсоневральну приглухуватість. Джерелами технологічного шуму в шахтах є вентилятори місцевого провітрювання, насосні водовідливні установки, трансформаторні підстанції, очисні та прохідницькі комбайни. Серед найбільш «шумонебезпечних» професій можна виділити професії забійника, прохідників і гірника очисного вибою [3]. Умови праці зазначених професій характеризуються комбінованим впливом різних шкідливих факторів, що, в свою чергу, знижує захисні властивості організму, призводить до підвищення інвалідності, смертності, скорочення загальної тривалості життя шахтарів.

Проблему зниження слуху у працівників за рахунок впровадження нових технічних засобів колективного захисту, зміни технології видобутку корисних копалин нині вирішити практично неможливо. Тому, на наш погляд, єдиним є впровадження системи управління ризиками з оцінкою можливості виникнення професійних захворювань та встановлення безпечного терміну роботи в небезпечних зонах. Збереження інформації про динаміку отриманих шумових доз (наприклад, на елек-

тронних носіях) дозволить прогнозувати імовірність захворювання, оцінювати стан здоров'я кожного працівника та своєчасно проводити превентивні заходи з недопущення виникнення професійних захворювань.

**Мета дослідження** – визначення рівня професійного ризику виникнення захворювання органів слуху у гірників при виконанні різних технічних операцій.

**Матеріали і методи.** Для визначення величини ризику доцільно використовувати достатньо апробований і прийнятий в країнах ЄС метод Risk Score, розроблений відповідно до вимог Британського стандарту [7, 8]. Суть його полягає у встановленні серйозності наслідків впливу на організм людини, спричинених небезпечною ситуацією (табл. 1); у визначенні імовірності небезпеки (табл. 2) та частоти її виникнення (табл. 3). Отже, величину ризику розраховують за формулою [7]

$$R = SEP, \quad (1)$$

де  $R$  – ризик;  $S$  – серйозність наслідків;  $E$  – частота виникнення;  $P$  – імовірність небезпеки.

Таблиця 1. Критерії визначення серйозності наслідків

Легкі (незручності, подразнення, легка хвороба) (1)	Подія викликає короткотривале захворювання або порушення здоров'я, які не передбачають звернення за медичною допомогою, зокрема головний біль, порушення гостроти зору, дратівливість, порушення з боку нервової системи, безсоння, депресія, підвищена втома
Середньої тяжкості (сліди від опіків, довготривалі серйозні впливи, постійна легка шкода) (2)	Подія викликає значні і тривалі наслідки та передбачає звернення за медичною допомогою. Наприклад, гіпертензія або гіпотензія, біль в ділянці серця, збільшення об'єму внутрішніх органів, зниження порогу слуху
Тяжкі (професійний рак, астма, постійні серйозні впливи, хвороби, що вкорочують життя) (3)	Подія викликає постійні і незворотні ушкодження, і передбачає стаціонарне лікування, а як наслідок – відсутність на роботі понад 30 днів. Наприклад, виразкова хвороба, сенсоневральна приглухуватість

Таблиця 2. Критерії визначення імовірності події

Малоімовірно (1)	Перебування в зоні, в якій перевищення ГДР з шуму дуже рідке і нерегулярне
Імовірно (2)	Перебування в зоні, в якій перевищення ГДР з шуму непостійне, наприклад, при техобслуговуванні обладнання. Зміст помірний, перевищення ГДР до 10 дБ
Велика імовірність (3)	Перебування в зоні, в якій перевищення ГДР з шуму постійне, мають місце ознаки його впливу, перевищення ГДР понад 10 дБ

Таблиця 3. Ранжування частоти виникнення профзахворювання

Величина E	Характеристика
4	Постійне перебування в небезпечній зоні від 80 до 100 % робочого часу
3	Щоденне перебування в небезпечній зоні, але не більше 50 % робочого часу
2	Періодичне перебування в небезпечній зоні
1	Випадкове перебування в небезпечній зоні

При розробці табл. 1–3 було враховано, що вплив шуму формує підвищений ризик виникнення гіпертонічної хвороби, стенокардії, інфаркту міокарда і розладів нервової системи [15]. Також у спеціальній літературі відмічено, що збільшення впливу шуму від 64 до 77 дБА (при 100 % безпечному для органа слуху рівні 80 дБ) частота інфекційних захворювань підвищується в 3 рази і це можна пояснити тільки зниженням імунітету організму [10]. При розгляді наслідків впливу шуму на робочих місцях враховано, що ризик порушення здоров'я підвищується

із збільшенням рівня шуму і тривалості його впливу (тобто середньозмінної дози і стажу роботи за таких умов). Підвищений ризик може і не призвести до реального розвитку профзахворювання у конкретного працівника через його індивідуальні особливості. Однак сучасний рівень науки не дозволяє заздалегідь виявляти осіб з підвищеною і зниженою чутливістю до дії шуму, а розвиток профзахворювань в однієї частини працюючих ніяк не компенсується збереженням в інших [1].

Ризик визначають у балах і розрізняють від мінімальної (значення 1 бал – малозначущий ризик) до максимальної (значення 30 балів – недопустимий ризик) (табл. 4).

Таблиця 4. Рангова шкала ризику з урахуванням частоти перебування у небезпечній зоні

Ризик	Бал
Недопустимий	Більше 30
Значний	24–30
Помірний	16–24
Малий	8–16
Малозначущий	1–8

**Результати та їх обговорення.** Рівень ризику, обумовлений дією шуму, можна визначити при порівнянні результатів вимірів з гранично допустимими рівнями з урахуванням тривалості або частоти дії та наслідків. Для цього, по-перше, необхідно встановити рівень шуму при технологічних процесах, таких як розвантаження вугілля, проведення підготовчих виробок та обслуговування різного гірничого обладнання.

Таблиця 5. Показники шумового навантаження в групах шахтарів ( $M \pm m$ )

Група	Шум, дБА <sub>екв</sub>
Прохідник	93,6 ± 4,9
Забійник	92,9 ± 5,5
ГРОВ	86,50 ± 6,04

Наприклад, ряд авторів [3, 11] наводять результати дослідження з визначення шуму в гірничих виробках для гірника очисного вибою, прохідника і забійника (табл. 5). Так, еквівалентний рівень шуму на робочих місцях машиністів комбайна та помічників досягає 85–89 дБА (при ГДР 80 дБА). За часовими характеристиками, шум є постійним або переривчастим, за частотною характеристикою – низько- або середньочастотним. На робочому місці прохідника шум переважно переривчастого середньо- або височастотного спектра, термін впливу якого за одну зміну досягає 50–60 % робочого часу. Еквівалентний рівень шуму на робочих місцях на 8 дБ перевищує такий на робочих місцях гірників очисного вибою і становить в середньому 93–95 дБА, тобто перевищує нормативні значення на 13–15 дБ. Разом з тим забійник проводить виїмку вугілля із застосуванням відбійного молотка – в середньому 55–60 % часу зміни і зазнає впливу шуму інтенсивністю 90–94 дБА [11].

Отже, виходячи з наведених результатів дослідження, можна оцінити ризик виникнення професійного захворювання на сенсоневральну приглухуватість, з урахуванням ГДР шуму 80 дБА (табл. 6).

Отриманий результат свідчить про помірний рівень ризику, який здебільшого не вимагає впровадження заходів із зменшення шуму [14], крім розрахунку безпечного терміну роботи також рекомендується використовувати адекватні індивідуальні засоби захисту органів слуху [4, 9]. Однак, відповідно до стандарту ISO

1999:2013 «Acoustics – Estimation of noise-induced hearing loss» (п. 5), навіть за таких умов існує певна імовірність, що у деякої частини працюючих значно погіршиться слух.

Таблиця 6. Зведена таблиця розрахунку рівня ризику

Професія	Небезпека	Наслідки	Базовий ризик				Категорія ризику
			S	E	P	R	
Гірник	Шум	СП*	2	3	3	18	Помірний

\* СП – сенсоневральна приглухуватість.

Так, рівень втрати слуху (BC) рекомендують розраховувати за формулою

$$BC = H + N - \frac{HN}{120}, \quad (2)$$

де  $H$  – рівень втрати слуху, пов'язаний з віком;  $N$  – втрата слуху через дію шуму, який починає впливати при значеннях  $H + N > 40$  дБ.

Величину втрати слуху визначають для мовних частот (1, 2, 4 кГц). Крім того, формулу (2) використовують тільки з відповідними індексами від 0,1 до 0,95 з кроком 0,05, що характеризують частину працівників, які втратять слух на розрахунковий рівень. Наприклад, втрата слуху для індексу 0,5 означає, що у 50 % робітників можна спостерігати розрахункові, а можливо, й вищі значення втрати слуху. Отже, величину втрати слуху для індексу 0,5 розраховують за формулою

$$N_{0,5} = \left[ u + 10 \lg \frac{T}{T_0} \right] (L_{\text{екв}} - L_0)^2, \quad (3)$$

де параметри  $u$ ,  $v$ ,  $L_0$  приймаються відповідно до табл. 7;  $T$  – стаж роботи в шумонебезпечній професії в роках;  $T_0 = 1$ ;  $L_{\text{екв}}$  – еквівалентний (за енергією) рівень шуму.

Величина втрати слуху в діапазоні  $0,1 < \theta < 0,95$  розраховується за формулою

$$N_{\theta} = N_{0,5} - k_1 d_1, \quad (4)$$

де  $k_1$  – коефіцієнт, що відповідає гаусовському розподілу і знаходиться у діапазоні 0,126–1,645; значення параметра  $d_1$  розраховують за формулою

$$d_1 = \left[ X + Y \lg \frac{T}{T_0} \right] (L_{\text{екв}} - L_0)^2, \quad (5)$$

де  $X$ ,  $Y$  – задаються відповідно до частоти (табл. 7).

Таблиця 7. Значення параметрів  $u$ ,  $v$ ,  $L_0$ ,  $X$ ,  $Y$ 

Частота	$u$	$v$	$L_0$	$X$	$Y$
500	-0,033	0,11	93	0,033	0,002
1000	-0,02	0,07	89	0,02	0
2000	-0,045	0,066	80	0,016	0
4000	0,025	0,025	75	0,16	-0,002

На рис. 1 зображено результати розрахунку частки працівників, у яких може розвинути втрата слуху на мовних частотах виходячи із стажу роботи в небезпечних зонах при перевищенні ГДР на 15 і 20 дБ відповідно.

Визначення підвищеного ризику розвитку профзахворювань, викликаних шумом з урахуванням умов праці, складне завдання. Так, порушення роботи нервової системи починає проявлятися дещо раніше, ніж погіршення слуху. Тому діагноз «шумова хвороба» встановлюють за сукупністю інформації про стан

здоров'я та вплив надмірно сильного шуму протягом тривалого часу [4]. Аналогічно вирішується питання з наслідками впливу шуму на роботу серцево-судинної системи.

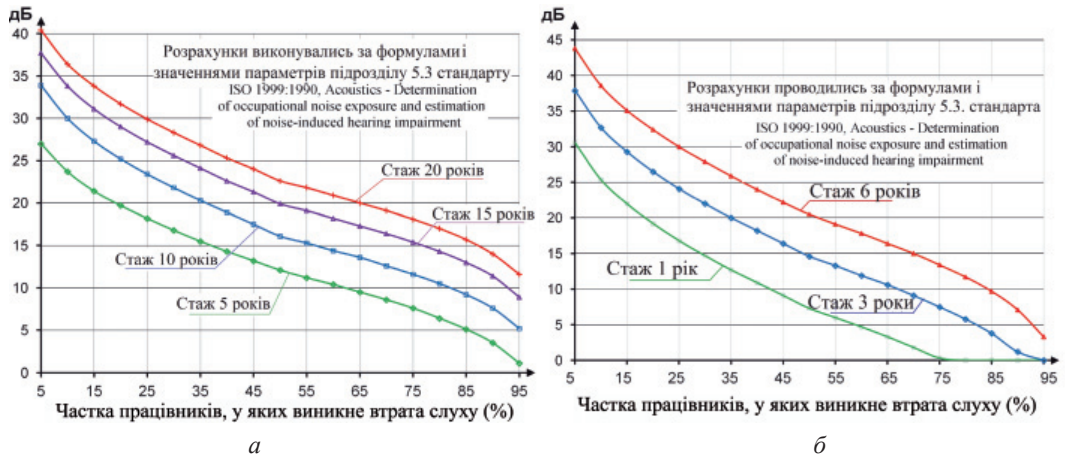


Рис. 1. Залежність втрати слуху під час роботи в умовах перевищення гранично допустимого рівня на 15 дБа (а) та 20 дБа (б) при зміні 8 год і 5 робочих днів залежно від стажу без урахування впливу віку

Надмірний вплив шуму на орган слуху спочатку призводить до адаптації порогу сприйняття звуків, який може тимчасово підвищуватися, а потім у разі припинення впливу шуму слух поступово відновлюється. При тривалій дії шуму таке відновлення не відбувається і чутливість органа слуху поступово знижується. Аналіз отриманих даних (див. рис. 1) свідчить, що гірники працюють в умовах помірного ризику виникнення професійного захворювання. Однак вже через 5 років такої праці у 50 % осіб втрата слуху буде досягати 12 дБ.

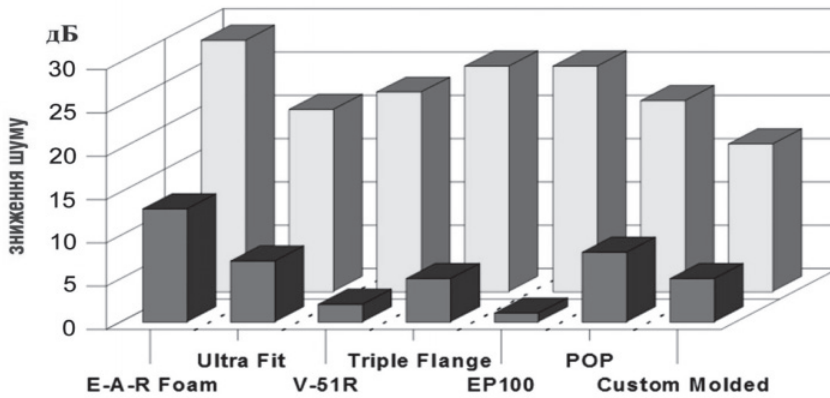
Відмітимо, що постійне та незворотне погіршення відбувається в першу чергу для звуків високих частот, які слабо використовують в повсякденному житті і при спілкуванні, тому початковий етап захворювання відбувається непомітно. Однак рівень сприйняття таких звуків досить добре виявляють під час аудіологічної перевірки чутливості органа слуху. Регулярні якісні перевірки дозволяють досить чітко виявляти погіршення стану слуху на початкових етапах (коли це не позначається на якості життя) і проводити коригувальні заходи [4].

Для зменшення ризику погіршення слуху вітчизняні стандарти [6] рекомендують використовувати такі методи:

- зменшення шуму в самому його джерелі (заміна обладнання на малошумне; глушники, віброізоляція тощо);
- ізоляція людей від шкідливого впливу (екрани, звукоізолюючі перегородки, кабінки, дистанційне керування і автоматика тощо);
- організаційні заходи (зміна режимів і розкладів роботи для зниження дози впливу – за зміну або за більш тривалий період).

Важливо, щоб це був комплексний підхід, а не використання тільки засобів індивідуального захисту органів слуху (ЗІЗОС). Відмітимо, що проведені виробничі дослідження з визначення реальної ефективності ЗІЗОС, опубліковані Національним інститутом охорони праці США, показали, що наведені показники значно завищені (рис. 2) [5, 12, 13]. Тому їх вибір, що ґрунтується тільки на даних лабораторних досліджень, може збільшити ризик розвитку професійних захворювань. Так, в стандартах Європейських країн рекомендують введення додаткових поправок на використання ЗІЗОС реальних умовах щодо паспортних даних фірм виробників (табл. 8).





**Рис. 2.** Порівняння коефіцієнтів ослаблення шуму, визначених в лабораторних умовах (задній ряд) і на практиці (передній ряд), для протишумових вушних вкладишів семи різних конструкцій [13]

**Таблиця 8.** Зменшення ефективності захисту від заявленої виробником за реальних умов експлуатації ЗІЗОС [15]

Тип ЗІЗОС	Умови використання	Зменшення ефективності захисту від заявленої виробником, дБ
Навушники	Рекомендація інспекції HSE	4
	Зношення, еквівалентне місяцю безперервного використання	6
	Руйнування 1/8 амбушура (валика для герметизації)	2
	Використання поверх шапки або капюшона	14–21
	Використання разом з великими окулярами або респіратором	2–10
Вкладиші	За умови неправильного притиснення	9
	За умови, якщо вкладиші не вставлені, а лише притиснені до вуха	Захист відсутній

**Висновки.** 1. У результаті аналізу досліджень умов праці гірників встановлено, що на організм людини діє ряд різних шкідливих факторів, з яких можна виділити пил і шум, що, в свою чергу, знижує захисні властивості організму, призводить до підвищення інвалідності, смертності, скорочення загальної тривалості життя. 2. Запропоновано для оцінки ризику зниження рівня слуху гірників використовувати достатньо апробований і прийнятий для використання в країнах ЄС метод, суть якого полягає в добутку серйозності наслідків, імовірності небезпеки та частоти її виникнення. 3. У результаті обробки даних карт умов праці з шумового навантаження гірників на різних ділянках встановлено, що величина рівня ризику виникнення професійного захворювання на сенсоневральну приглухуватість знаходиться в помірній зоні. 4. За рекомендаціями стандарту ISO 1999 2013 (п. 5), встановлено, що існує певна імовірність втрати слуху у деякої частини працюючих із збільшенням стажу роботи. Так, через 5 років у 50 % осіб без використання ЗІЗОС втрата слуху буде досягати 12 дБ. 5. При виборі індивідуальних засобів органів слуху необхідно враховувати, що отримана в лабораторних умовах величина їх захисної ефективності значно вища від реальної. Єдиним дієвим заходом захисту від шуму нині є обмеження часу перебування в небезпечній зоні й організація періодичного контролю рівня слуху гірників.

## Список літератури

1. *Артамонова В. Г., Мухин Н. А.* Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 2009. – 480 с.
1. *Artamonova V. G., Muhin N. A.* Professional'nye bolezni. – M.: Medicina, 2009. – 480 p.
2. *Басанець А., Луб'янова І., Тимошина Д.* Професійна захворюваність в Україні // Охорона праці. – 2008. – № 10. – С. 39–42.
2. *Basanec' A., Lub'yanova I., Timoshina D.* Profesijna zahvoryuvanist' v Ukraïni // Ohorona praci. – 2008. – № 10. – P. 39–42.
3. *Гвоздецький В. А.* Аналіз виробничих факторів ризику розвитку професійної сенсорно-невральної приглухуватості в шахтарів основних підземних професій вугільної промисловості України // Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2015. – Вип. 44, № 3. – С. 42–47.
3. *Gvozdec'kij V. A.* Analiz virobnychih faktoriv riziku rozvitku profesijnoï sensonevral'noï prigluhuvatosti v shahtariv osnovnih pidzemnih profesij vugil'noï promislovosti Ukraïni // Ukr. zhurn. z problem medicini praci. – 2015. – Vip. 44, № 3. – P. 42–47.
4. *Гигиена труда: Учебник / Под ред. Н. Ф. Измерова, В. Ф. Кириллова.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 592 с.
4. *Gigiena truda: Uchebnik / Pod red. N. F. Izmerova, V. F. Kirillova.* – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 592 p.
5. *Денисов Э. И.* Проблема реальной эффективности индивидуальной защиты и привносимый риск для здоровья работников // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 4. – С. 18–25.
5. *Denisov E. I.* Problema real'noj effektivnosti individual'noj zashchity i privnosimyj risk dlya zdorov'ya rabotnikov // Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2013. – № 4. – P. 18–25 18.
6. *ДБН В.1.1-31:2013* Захист територій, будинків і споруд від шуму. – К.: Мінрегіон України, 2014. – 75 с.
6. *DBN V.1.1-31:2013* Zahist teritorij, budinkiv i sporud vid shumu. – K.: Minregion Ukraïni, 2014. – 75 p.
7. *DSTU-P OHSAS 18001:2006.* «Системы управління безпекою та гігієною праці. Вимоги» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://metrology.com.ua/download/iso-iec-ohsas-i-dr/61-iso/519-dstu-p-ohsas-18001-2006>.
7. *DSTU-P OHSAS 18001:2006.* «Sistemi upravlinnya bezpekoju ta gigienou praci. Vimogi» [Elektronnij resurs]. – Rezhim dostupu: <http://metrology.com.ua/download/iso-iec-ohsas-i-dr/61-iso/519-dstu-p-ohsas-18001-2006>.
8. *Левішко К. В., Квітковський Ю. В.* Методика розрахунку рівнів виробничих ризиків на прикладі професії «гірник очисного забою» // Зб. наук. праць Харків. університету повітряних сил. – 2015. – Вип. 43, № 2. – С. 123–128.
8. *Levishko K. V., Kvitkovs'kij Yu. V.* Metodika rozrahunku rivniv virobnychih rizikiv na prikładi profesii «girnik ochisnogo zaboyu» // Zb. nauk. prac' Harkiv. universitetu povitryanih sil. – 2015. – Vip. 43, № 2. – P. 123–128.
9. *Потапова А. О., Пурич В. Н., Басиль Е. Е.* Комплексная аттестация рабочих мест на основе концепции производственного риска // Информ. технології в освіті, науці та виробництві. – 2013. – Вип. 4. – С. 71–76.
9. *Potapova A. O., Purich V. N., Basil' E. E.* Kompleksnaya attestaciya rabochih mest na osnove koncepcii proizvodstvennogo riska // Inform. tekhnologii v osviti, nauci ta virobniectvi. – 2013. – Vip. 4. – P. 71–76.
10. *Суворов Г. А., Шкаринов Л. Н., Денисов Э. И.* Гигиеническое нормирование производственных шумов и вибраций. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
10. *Suvorov G. A., Shkarinov L. N., Denisov E. I.* Gigienicheskoe normirovanie proizvodstvennyh shumov i vibracij. – M.: Medicina, 1984. – 240 p.
11. *Чеботарёв А. Г.* Виброакустические факторы рабочей среды при подземной и открытой добыче твёрдых полезных ископаемых // Горная промышленность. – 2012. – № 5. – С. 50–55.
11. *Chebotarev A. G.* Vibroakusticheskie faktory rabochej sredy pri podzemnoj i otkrytoj dobyche tvyordyh poleznyh iskopaemyh // Gornaya promyshlennost'. – 2012. – № 5. – P. 50–55.
12. *Franks J. R., Berger E. H.* Hearing Protection // Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4 th. ed. – Vol. 1. - Geneva: International Labour Office, 1998. – P. 31.11–31.16
13. *HSE.* Real world use and performance of hearing protection. Research report RR720. – Crown, 2009. – 74 pp. (<http://www.hse.gov.uk/research/rpdf/rr720.pdf>).
14. *May J. J.* Occupational hearing loss Amer // J. Industr. Med. – 2000. – Vol. 37, N 1. – P. 112–120.
15. *Salami Olasunkanmi Ismaila* Noise exposure as a factor in the increase of blood // Beni-Suef University J. of basic and applied sciences. – 2014. – Vol. 3. – P. 116–121.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ СЛУХА РАБОТНИКОВ  
УГОЛЬНЫХ ШАХТ

*В. И. Голинько, С. И. Чеберячко (Днепро)*

В статье предложен метод определения уровня профессионального риска возникновения заболевания органов слуха у горняков при выполнении различных технологических операций. На основе анализа открытых литературных источников определены наиболее влияющие вредные факторы, характерные для условий труда горняков, одним из которых является значительная шумовая нагрузка. Предложено для оценки риска снижения уровня слуха горняков использовать достаточно апробированный и принятый для использования в странах ЕС метод Risk Score по ГОСТ-П OHSAS 18001 : 2006 «Системы управления безопасностью и гигиеной труда. Требования», суть которого заключается в понимании серьезности последствий, вероятности опасности и частоты её возникновения. В результате обработки данных карт условий труда по шумовой нагрузке горняков на различных участках установлено, что значение уровня риска возникновения профессионального заболевания сенсоневральной тугоухости находится в умеренной зоне. По рекомендациям стандарта ISO 1999 : 2013, установлено, что существует определённая вероятность потери слуха у некоторой части работающих с увеличением стажа работы. Уже через 5 лет у 50 % лиц без использования средств индивидуальной защиты органов слуха потеря слуха будет достигать 12 дБ. Предложенный подход можно использовать для расчёта потери слуха горняков в соответствии с требованиями европейского стандарта ISO 1999 : 2013. Рекомендовано для уменьшения вероятности возникновения профессиональной заболеваемости сенсоневральной тугоухостью ограничить время пребывания горняков в опасной зоне. При выборе средств индивидуальной защиты органов слуха необходимо учитывать, что их реальная эффективность, указанная производителем и определённая в лабораторных условиях является значительно завышенной и требует корректировки при принятии решения по их использованию.

**Ключевые слова:** риск; профессиональные заболевания; горняк; уровень потери слуха.

DETERMINATION OF THE OCCUPATIONAL  
DISEASE RISK OF HEARING FOR COAL  
MINES EMPLOYEES

*V. I. Golinko, S. I. Cheberyachko (Dnipro, Ukraine)*

State Higher Educational Institution “National Mining University”

The article proposes a method of determining of the professional risk level for occurrence of hearing system deceases at miners while performing different technical operations. Based on the free literature sources analysis the major hazards peculiar to miners' labour conditions with huge noise load as one of them were determined. It was suggested that Risk Score method according to DSTU-P OHSAS 18001 : 2006 «Health, Safety and Security Management Systems» is used for assessment of diminished hearing level as enough tested and adopted to use in EU countries. The calculations consist in multiplication of seriousness of consequences, hazard probability, and frequency of occurrence. As a result of processing of data from the maps of working conditions (noise load in different areas) it was stated that the value of risk level of professional decease occurrence of sensorineural hearing loss is moderate. Using the recommendations of ISO 1999 : 2013 standard it was determined that there exists the definite probability of hearing loss for some part of employees with the working life increase. Thus, in 5 years 50 % of persons not using hearing protective equipment will reach the level 12 dB hearing loss. The approach suggested may be used for calculations of hearing loss of miners in accordance with requirements of European Standard ISO 1999 : 2013. It was recommended to limit the time of presence of miners in the hazardous area to decrease the probability of sensorineural hearing loss. While choosing the hearing protective equipment it is important to consider the fact that their actual efficiency described by a producer is determined in laboratory conditions and overvalued, so it requires significant correction to be used as a protective means for miners.

**Key words:** risk; professional disease; miner; hearing loss level.

А. П. ПОДАВАЛЕНКО<sup>1</sup>, М. М. КОЛЕСНИКОВ<sup>2</sup>, В. П. ЖАЛКО-ТИТАРЕНКО<sup>3</sup>,  
Г. А. МОХОРТ<sup>2</sup>, Т. А. РОМАНЕНКО<sup>1</sup> (Харків, Київ)

## ПОНЯТТЯ ТА ТЕРМІНИ В СУЧАСНИХ УЯВЛЕННЯХ ПРО ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС ГРУПИ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти; <sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця; <sup>3</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» <epid@ukr.net>

*Теоретичні засади епідеміології інфекційних хвороб є основою для оцінки та контролю епідемічної ситуації. Насамперед, це вчення про епідемічний та епізоотичний процеси, теорія саморегуляції паразитарних систем, соціально-екологічна концепція тощо. Але полісемічність епідеміологічної термінології не дозволяє адекватно сприймати процеси, що відбуваються в паразитарній системі. Так, у сучасній літературі з епідеміології використовують різні термінологічні одиниці для визначення механізму передачі інфекцій дихальних шляхів. Наразі активно вживають такі терміни, як: «крапельний», «повітряно-крапельний», «повітряний», «аспіраційний», «аерозольний» тощо. Термінологічна неузгодженість назв механізму передачі цих інфекцій перешкоджає якійсь праці науковців й ефективному навчанню студентів та епідеміологів. Ми на підставі експериментальних досліджень аеродинамічних процесів і аналізу різних термінів механізму передачі інфекцій дихальних шляхів науково обґрунтували та запропонували термін «аерозольно-аспіраційний». Показано три фази механізму передачі інфекцій дихальних шляхів, зокрема викид аерозолу внаслідок експіраторних актів (чхання, кашель, мовлення), його рух під впливом навколишніх повітряних течій (аеродинаміка) та його аспірація. Доведено невідповідність природі епідемічного процесу вищезазначених термінів механізму передачі інфекцій дихальних шляхів. Отже, «аерозольно-аспіраційний» механізм передачі інфекцій дихальних шляхів найбільш точно відповідає процесу реалізації передачі збудника даних захворювань, а отже, і спосіб його збереження як біологічного виду. Імплементція цього терміну в термінологічну систему епідеміології дозволить удосконалити як теоретичну основу цієї науки, так і професійну діяльність епідеміологів.*

---

**Ключові слова:** епідемічний процес; механізм передачі; інфекції дихальних шляхів.

---

Основним досягненням епідеміології інфекційних хвороб є теоретична основа, яка дозволяє не тільки вивчати, оцінювати і контролювати епідемічну ситуацію, але й науково прогнозувати зміни цієї системи в просторі та часі. Історичний розвиток теоретичного компонента від формування концепції епідемічного та епізоотичного процесів (Л. В. Громашевський, Є. Н. Павловський, І. І. Йолкін, І. М. Моргунов та ін.) до еколого-популяційної теорії саморегуляції паразитарних систем (В. Д. Беляков), інфектонних підходів (В. П. Жалко-Титаренко), явищ персистенції (А. Ф. Фролов) та «генного» паразитизму (М. М. Колесніков) створює проблему співвідношень інфекційної та неінфекційної патології, зокрема щодо термінологічної площини [14].

Нині в сучасній епідеміологічній термінології спостерігається, на нашу думку, полісемічність (багатозначність) термінів, особливо у групі інфекцій дихальних шляхів. Наприклад, науковці, викладачі та фахівці практичної діяльності активно використовують декілька різних термінів для визначення механізму передачі збудників інфекцій дихальних шляхів – «крапельний» [1, 7, 18], «повітряно-крапельний» [13], «повітряний» [5], «аерозольний» [2, 3, 17], «аспіраційний» [22] та «аероген-

ний» [9]. Термінологічна неузгодженість назв механізму передачі цих інфекцій призвела до створення як коректних, так і некоректних епідеміологічних уявлень, а також використання немоносемічних термінів у навчальних посібниках та нормативно-правових документах вітчизняного і зарубіжного походження. Тому фахівцям складно оволодіти суперечливим термінологічним апаратом дисципліни й усвідомити їх сутність, що перешкоджає якісно працювати науковцям і ефективно навчати студентів та слухачів післядипломної підготовки.

**Мета дослідження** – наукове обґрунтування запропонованого нами терміну «аерозольно-аспіраційний» механізм передачі збудників інфекцій дихальних шляхів та його імплементації в термінологічну систему епідеміології.

**Матеріали і методи.** У статті використано результати експериментальних досліджень та аналіз термінів, застосовуваних науковцями з різними поглядами на теоретичні основи епідеміології. Для експериментального вивчення механізму передачі збудників через повітря сконструйовано спеціальне обладнання, за допомогою якого вдалося дослідити утворення та еволюцію аерозолів у процесі експіраторних актів людини. Побудовано аеродинамічну трубу (0,8 м × 0,8 м × 1,5 м) з дюралюмінію, яка мала вигляд циліндра діаметром 0,8 м, розташованого горизонтально. Внутрішню його поверхню пофарбовано у чорний колір. Одну сторону циліндра закрили щитом, який мав заглиблення за формою обличчя людини, при цьому отвори для очей закривали клапанами, а заглиблення для носа і ротової порожнини прикривали фігурним клапаном із зовнішнім ручним приводом. Протилежна сторона циліндра була відкритою і на ній встановлено два потужних ртутно-кварцових освітлювачі, спрямовані на щит із заглибленнями за формою обличчя людини.

Клапани закривали, а освітлювачі вмикали, волонтер сидів ззовні щита, притискаючи обличчя до заглиблення. Фігурний клапан відкривався перед експіраторним актом й закривався після викиду аерозолу. За допомогою спеціального димогенератора аерозоль додатково контрастували димом. За таких умов, завдяки феномена Тиндала [20], аерозоль ставав видимим навіть неозброєним оком. Встановивши збоку кіноапарат системи «Конвас», процес знімали на кіноплівку, яку після проявлення монтували у фотопроекторі та послідовно проектували кожний кадр на міліметровий папір. Таким чином, на папері з'являвся рисунок переднього фронту руху хмарини аерозолу та його завихрення. Елементарні підрахунки дозволяли визначити всі аеродинамічні характеристики процесу: час, відстань, швидкість, прискорення та гальмування, січений розмір, аспіраційні потоки й напрямки руху аерозольної хмарини як носія частинок експіраторного аерозолу.

Для визначення ступеня адекватності і моносемічності (однозначності) термінів назви механізму передачі збудників інфекцій дихальних шляхів проаналізовано кириличні вітчизняні та російські фахові видання з епідеміології за період ХХ–ХХІ ст., а також тлумачні словники. Аналіз дослідження ґрунтувався на зіставленні дефініцій та їх відповідності реаліям епідеміологічних досліджень.

**Результати та їх дослідження.** Вперше уявлення про механізм передачі збудників інфекцій у вигляді «контагій» сформулював ще у ХVІ ст. Джіроламо Фракасторо [8]. Наприкінці ХІХ ст. санітарний лікар П. Н. Лашенков у співавторстві з К. Флюгге (Німеччина) провели лабораторні дослідження та відкрили невідомий на той час крапельний механізм передачі збудників інфекцій дихальних шляхів [12]. Потім Л. В. Громашевський, використавши деякі наукові розробки К. Сталлібрасса (1936), сформулював шість законів епідеміології в контексті теорії механізму передачі, що було його величезною заслугою [19]. У підручнику «Общая эпидемиология» (1965) вчений вперше запропонував обґрунтований, з точки зору біології, другий закон, згідно з яким локалізація збудника інфекції в організмі та



механізм передачі взаємообумовлені явища. Закономірно, змінюючи один одного, вони утворюють безперервний ланцюг, який забезпечує існування виду збудника в природі, а разом з цим безперервність епідемічного процесу при будь-яких інфекційних хворобах [7].

Л. В. Громашевський виокремив чотири класичних типи механізму передачі збудників, які стали основою класифікації інфекцій: фекально-оральний при кишкових інфекціях; крапельний (аерозольний) при інфекціях дихальних шляхів; трансмісійний (передача збудників кровосисними членистоногими) при кров'яних інфекціях; контактний (передача збудників в умовах побутової та виробничої обстановки через переважно ушкоджені зовнішні покриви) при інфекціях зовнішніх покривів.

Грунтуючись на вченні Л. В. Громашевського, механізм передачі має три фази: перша – виведення збудника із зараженого організму; друга – перебування його у навколишньому середовищі; третя – потрапляння збудника до нового сприйнятливо організму. Ланцюг механізму передачі збудників не переривається завдяки притаманним певній інфекційній хворобі шляхам і чинникам передачі. Шляхи передачі збудника – поєднання елементів навколишнього середовища в ланцюг, що забезпечує перенесення збудника від одного організму до іншого, а чинники передачі – структури об'єктів навколишнього середовища, в якому знаходиться збудник [3]. Отже, для крапельних (аерозольних) інфекцій шлях передачі збудника здійснюється через викид аерозолу під час експіраторних актів (чхання, кашель, мовлення). У подальшому аерозоль, завдяки його аеродинаміці, рухається під впливом навколишніх повітряних течій, а потім відбувається його аспірація (вдихання). Структура аерозолу та його елементи (частинки) виконують роль чинників передачі.

Проведені експерименти показали, що під час експіраторних актів утворюється досить компактна аерозольна хмарина. У разі найсильнішого експіраторного акту – чханні хмарина активно рухається вперед на відстань до 90 см, після чого стає «іграшкою» повітряних течій. Попутний вітер може відносити хмарину на десятки метрів, а бічні та супротивні – вбік або назад. Одночасно з цими рухами хмарина швидко руйнується через турбуленцію та седиментацію частинок. Експериментальне дослідження вдиху (аспірації) показало його дію лише в межах нижньої половини обличчя, точніше у просторовому сегменті з центром у підносовій частині діаметром 7 см. Швидкість вдиху на периферії сегмента становила 0,5 см/с, а біля отворів ніздрів – 12 см/с.

Таким чином, ефективність передачі збудника експіраторним аерозолем залежить від відстані між джерелом інфекції й реципієнтом та їх розташування відносно один одного (обличчям до обличчя чи навпаки), від швидкості та напрямку навколишніх повітряних течій, від розподілу і розмірів частинок в аерозолі, а також від кількості у них збудників. Але найважливішим в цьому процесі є факт потрапляння контамінованого аерозолу в нижню половину обличчя реципієнта, так звану прицільну властивість. Враховуючи проведені нами дослідження, критична характеристика «прицільної властивості» зумовлює додачу до означення механізму передачі збудників інфекцій дихальних шляхів слова «аспіраційний». Безпосередньо термін «аспірація» (лат. *aspiration* – ефект затягування, засмокування) означає вдихування [4, 23], що є лише третьою фазою механізму передачі збудників цієї групи інфекцій.

Основними чинниками передачі є аерозольні частинки, які різняться за розміром і вмістом збудників. У класичному творі М. А. Фукса «Механіка аерозолей» зазначено, що діапазон радіусів частинок знаходиться в межах  $10^{-7}$ – $10^{-1}$  см, при цьому частинки радіусом  $10^{-4}$  см (1 мкм) вважають вже грубодисперсними [21]. Однак у виданнях з епідеміології цього не враховують і починають відлік саме з

даної межі і до діаметра 400 мкм, виділивши високо- (0,5–5 мкм), середньо- (5–25 мкм), низько- (25–100 мкм), дрібно- (100–250 мкм) та грубо- (250–400 мкм) дисперсні фракції діапазону частинок аерозолі [22]. Отже, для розуміння того, як відбувається механізм передачі збудників інфекцій дихальних шляхів, епідеміологи повинні враховувати такі положення: частинкам в межах 0,5–400 мкм не властива дифузія, проте характерна седиментація; частинки видимі в мікроскопі; константа коагуляції частинок не залежить від розміру. Проведені нами дослідження свідчать, що частинки вміщують збудники інфекцій пропорційно кубу їх розміру [11]. Такий висновок міг би надати перевагу великим частинкам, але частинки діаметром більше 100 мкм через свою масу мають вищу швидкість осідання, ніж швидкість аспіраційного всмоктування, і під час експіраторних актів (чханні, кашлі, мовленні) летять по балістичних кривих, залишивши повітря менш ніж за секунду. Отже, епідемічне значення мають частинки менших розмірів, які в період аспірації осідають в носових порожнинах та зумовлюють нежить – клінічну ознаку початку хвороби. Глибше за цей «носовий фільтр» здатні проникати лише найдрібніші частинки, що осідають на слизових оболонках трахеї, бронхів, бронхіол та альвеол і можуть стати причиною захворювання лише у випадку попадання в організм надмірно контамінованого збудником аерозолі або наявності високовірулентного збудника.

Враховуючи дані літератури та результати проведених експериментів, досить суперечливим стало тлумачення про епідеміологічну роль краплинно-ядерцевих та пилових частинок в поширенні інфекцій дихальних шляхів [17]. Так, більшість контамінованих краплин, осідаючи на підлогу чи предмети, досить швидко гинуть. Разом з тим деякі (наприклад, збудники туберкульозу) утворюють «ядерця», які тривалий час зберігають збудник у залишках вологи під сухим поверхневим шаром. Потім частинки, що осіли на підлогу, можуть перетворюватися на пил і за певних умов (підмітанні підлоги, струшуванні одягу тощо) підніматися в повітря і під час вдихання потрапляти в організм людини [1, 18]. Але грубодисперсна фракція частинок аерозолі через сталу активізацію неспецифічних факторів захисту організму (ворсинки миготливого епітелію, слизові оболонки тощо) легко затримується «носовим фільтром» та виводяться назовні. Отже, припущення про епідемічну небезпечність «ядерець» та пилових частинок дещо перебільшене. Особливо це стосується так званих ядерець, вперше описаних W. F. Wells [24]. Автор запозичив цей термін з відомого фізико-хімічного явища – нарощування крапель в туманах навколо твердих дрібних частинок, так званих ядерець конденсації. Вони у більшості випадків не можуть бути контаміновані внаслідок зворотної дії закону про вміст збудників інфекції пропорційно кубу їх розміру.

Теорія Л. В. Громашевського про механізм передачі збудників інфекційних хвороб і дотепер має різні тлумачення. Зазвичай такі різночитання сприймаються як теоретичні пошуки, які іноді призводять до формулювання емпіричних теорій та ускладнення термінологічної системи епідеміології. Особливо це стосується інфекцій дихальних шляхів внаслідок дуже складної фізичної природи шляхів і чинників передачі збудників через повітря. Тому нині має місце таке розмаїття термінів механізму передачі збудників цих інфекцій (крапельний, повітряно-крапельний, повітряний, аерозольний, аспіраційний та аерогенний), які нібито зрозумілі, але їх неоднозначність [6, 15, 16] призводить до різних трактувань безпосередньо процесу передачі збудника. Потреба в переосмисленні термінів і понять виникла у вітчизняній епідеміології після створення математичної моделі епідемії грипу [10], за якою розвиток епідемічного процесу відбувається за законами ланцюгових реакцій. Швидкість ланцюгового процесу залежить від ефективності передачі збудників у різних умовах житлового устрою міст. Однак різні умови

передачі можуть бути враховані лише тоді, коли вивчено механізм передачі в сталих умовах. Отже, побудована експериментальна модель аеродинаміки дозволила створити такі умови [11] і показати несумісність з дефініціями «крапельний» та «повітряно-крапельний» механізми передачі збудників інфекцій дихальних шляхів. Незважаючи на досить широке вживання цих термінів, від них потрібно відмовлятися.

Використання таких визначень механізму передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів, як «аспіраційний» та «аерогенний», також проблематичне. У підручнику Б. Л. Черкаського [22] застосовано термін «аспіраційний» механізм передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів, хоча нелогічно весь ланцюговий процес називати кінцевою ланкою – вдихання (аспірація). Тим більше, посилення секретії і рефлекторної діяльності дихальних шляхів при респіраторних інфекціях зумовлює виникнення катаральних явищ у вигляді запалення слизових оболонок, рясного виділення секрету, судомного скорочення м'язів (кашель, чхання), що, на думку вченого (яку ми підтримуємо), спричинює реалізацію механізму передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів, але не «аспіраційно», як помилково пише Б. Л. Черкаський, а швидше експіраційно. Суперечливість такого визначення також потребує відмови від нього.

У підручнику «Епідеміологія» (І. П. Колеснікова та співавт., 2012) автори використали термін «аерогенний» механізм передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів. Згідно з різними словниками, термін «аерогенний» означає «породжений з повітря» [4, 23], його можна було б застосовувати у випадках попадання в організм людини збудників туляремії, сибірки або під час вдихання штучно забрудненого повітря [9]. Однак сутність механізму передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів не в причинній ролі повітря, а в експіраторному виведенні аерозолу (із збудником) та проникнення його у дихальні шляхи сприйнятливої організму за допомогою аспірації (вдихання). Отже, терміни «аерогенний» і використаний Н. О. Виноград та співавт. (2014) «повітряний» механізми передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів також не враховують як фізичної, так і фізіологічної сутності цього явища.

Таким чином, всеохоплюючим терміном міг би стати «аерозольний» механізм передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів, який останніми роками за життя використовував Л. В. Громашевський і його послідовники В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаєв та співавт. [3]. Проте цей термін відображає лише фізичну природу фактора передачі і не враховує кінцевої ланки шляху передачі, яка закінчується вдиханням (аспірацією) аерозолу. Враховуючи важливі підстави, ми пропонуємо включити до термінологічної системи епідеміології визначення механізму передачі «аерозольно-аспіраційний», що доцільно через врахування до терміну способу зараження, як це прийнято у визначенні «фекально-орального» механізму передачі. З огляду на експериментальні дослідження та аналіз термінологічних понять термін «аерозольно-аспіраційний» механізм передачі збудників інфекцій дихальних шляхів, на нашу думку, найбільш точно відповідає природі явища і реалізації передачі, що, в свою чергу, забезпечує збереження біологічного виду збудника.

**Висновки.** 1. Наявність шести визначень механізму передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів, які існують в епідеміології (полісемічність), призводить до виникнення невідповідних природі епідемічного процесу тлумачень та зумовлює непорозуміння між науковцями, викладачами, студентами і слухачами медичних навчальних закладів. 2. Нами запропоновано визначення (термін) «аерозольно-аспіраційний» механізм передачі збудників групи інфекцій дихальних шляхів, яке найбільш точно відповідає процесу реалізації цієї передачі, а отже, і способу збереження збудника як біологічного виду. 3. Для аерозольно-аспіраційного

механізму передачі збудників інфекційних хвороб шляхом передачі є викид аерозолу внаслідок експіраторних актів (чхання, кашель, мовлення), його рух під впливом навколишніх повітряних течій (аеродинаміка) і наприкінці – його аспірація. Разом з тим чинником передачі є аерозоль з певною структурою та розмірами його частинок, які вміщують збудники інфекційної хвороби пропорційно кубу радіуса.

#### Список літератури

1. *Андрейчин М. А., Копча В. С.* Епідеміологія: підручник. – Тернопіль: Укр. мед. кн., 2000. – 382 с.
2. *Белов А. В.* К вопросу о классификации инфекционных болезней человека по механизмам передачи их возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – Вып. 70, № 3. – С. 8–16.
3. *Беляков В. Д., Яфаев Р. Х.* Эпидемиология: учебник. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.
4. *Великий* тлумачний словник сучасної української мови (з дод., з допов. та CD) / Укл. і голов. ред. В. Т. Бусел. – К.: Ірпін': ВТФ «Перун», 2009. – 1736 с.
5. *Виноград Н. О., Василюшин З. П., Козак Л. П.* Спеціальна епідеміологія: навч. посібник. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 344 с.
6. *Головин Б. Н., Кобрин Р. Ю.* Лингвистические основы учения о терминах. – М.: Высш. шк., 1987. – 105 с.
7. *Громашевский Л. В.* Общая эпидемиология: 4-е изд. значительно перераб. – М.: Медицина, 1965. – 292 с.
8. *Джироламо Фракасторо.* О контактии, контактиозных болезнях и лечении: В 3 кн. / Под ред. К. М. Быкова. – М.: Изд-во АН СССР, 1954. – 324 с.
9. *Епідеміологія: підручник для студентів вищих мед. навч. закладів / За ред. І. П. Колеснікової.* – Вінниця: Нова кн., 2012. – 576 с.
10. *Жалко-Титаренко В. П., Шайхет Г. Х., Товбин М. В., Ройтман Е. М.* Применение теории цепных реакций для описания развития эпидемий гриппа // Врачеб. дело. – 1968. – № 6. – С. 119–121.
11. *Жалко-Титаренко В. П.* Экспериментальное изучение полидисперсных бактериальных аэрозолей. Сообщение 1. Теория метода определения выживаемости микроорганизмов в полидисперсном бактериальном аэрозоле // Журн. микробиологии. – 1964. – № 10. – С. 61–65.
12. *Захарова Г. В., Харитоновна Е. М.* Вклад П. Н. Лашенкова (1864–1925) в становление врачебно-санитарной службы г. Томска (к 400-летию г. Томска и 140-летию со дня рождения П. Н. Лашенкова) // Бюл. сибир. медицины. – 2004. – № 4. – С. 84–89.
1. *Andrejchin M. A., Kopcha V. S.* Epidemiologiya: pidruchnik. – Ternopil': Ukr. med. kn., 2000. – 382 s.
2. *Belov A. V.* K voprosu o klassifikacii infekcionnyh boleznej cheloveka po mekhanizmam peredachi ih vozбудitelya // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. – 2013. – Vyp. 70, № 3. – P. 8–16.
3. *Belyakov V. D., Yafaev R. H.* Epidemiologiya: Uchebnik. – M.: Medicina, 1989. – 416 p.
4. *Velikij tлумachnij slovník suchasnoї ukrains'koї movi (z dod., z dopov. ta CD) / Ukl. i golov. red. V. T. Busel. – K.: Irpin': VTF «Perun», 2009. – 1736 p.*
5. *Vinograd N. O., Vasilishin Z. P., Kozak L. P.* Special'na epidemiologiya: Navch. posibnik. – K.: VSV «Medicina», 2014. – 344 p.
6. *Golovin B. N., Kobrin R. Yu.* Lingvinišcheskie osnovy ucheniya o terminah. – M.: Vyssh. shk., 1987. – 105 p.
7. *Gromashevskij L. V.* Obshchaya epidemiologiya: 4-e izd. znachitel'no pererab. – M.: Medicina, 1965. – 292 p.
8. *Dzhirolamo Frakastoro.* O kontagii, kontagioznyh boleznyah i lechenii: V 3 kn. / Pod red. K. M. Bykova. – M.: Izd-vo AN SSSR, 1954. – 324 p.
9. *Epidemiologiya: pidruchnik dlya studentiv vishchih med. navch. zakladiv / Za red. I. P. Kolesnikovoi.* – Vinnicya: Nova kn., 2012. – 576 p.
10. *Zhalko-Titarenko V. P., Shajhet G. H., Tovbin M. V., Rojtmán E. M.* Primenenie teorii cepnyh reakcij dlya opisaniya razvitiya epidemij grippa // Vracheb. delo. – 1968. – № 6. – P. 119–121.
11. *Zhalko-Titarenko V. P.* Eksperimental'noe izuchenie polidispersnyh bakterial'nyh aerozolej. Soobshchenie 1. Teoriya metoda opredeleniya vyzhivaemosti mikroorganizmov v polidispersnom bakterial'nom aerozole // ZHurn. mikrobiologii. – 1964. – № 10. – P. 61–65.
12. *Zaharova G. V., Haritonova E. M.* Vklad P. N. Lashchenkova (1864–1925) v stanovlenie vrachebno-sanitarnoj sluzhby g. Tomská (k 400-letiyu g. Tomská i 140-letiyu so dnya rozhdeniya P. N. Lashchenkova) // Byul. sibir. mediciny. – 2004. – № 4. – P. 84–89.



13. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология: учебник. – СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2006. – 752 с.
14. Колесников М. М., Скричевская В. М., Скричевский М. В. и др. Новые теоретические подходы в эпидемиологии инфекционных болезней и в познании природы патогенности возбудителей // Східноєвроп. журн. громадського здоров'я. – 2010. – № 1. – С. 157–158.
15. Крижко О. А. Особливості терміна як основної одиниці терміносистеми: зб. наук. праць. – К.: КНУ ім. Т. Шевченка, 2008. – Вип. 1. – 139 с.
16. Лингвистический энциклопедический словарь / Под ред. В. Н. Ярцевой. – М.: Новый диск, 2008. – DVD-версия.
17. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 816 с.
18. Синак К. М. Епідеміологія. – К.: Здоров'я, 1993. – 463 с.
19. Сталлибрасс К. Основы эпидемиологии: Пер. с англ. – М.; Л. Гос. изд-во биол. и мед. лит-ры, 1936. – 392 с.
20. Физика. Большой энциклопедический словарь. – М.: Большая рос. энциклопедия, 1999. – 944 с.
21. Фукс Н. А. Механика аэрозолей. – М.; Л.: АН СССР, 1955. – 350 с.
22. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. – М.: Медицина, 2001. – 560 с.
23. Яременко В., Сліпушко О. Новий словник української мови. В 3 т. 200 000 слів. – К.: Вид-во «АКОНІТ», 2008. – Т. 1, 2, 3. – 926 с., 926 с., 862 с.
24. Wells W. F. Airborne contagion and air hygiene: an ecological study of droplet infections. – Cambridge, MA: Harvard University Press, 1955. – 423 p.
13. Zueva L. P., Yafaev R. H. Epidemiologiya: Uchebnik. – SPb: OOO «Izd-vo FOLIANT», 2006. – 752 p.
14. Kolesnikov M. M., Skrichevskaya V. M., Skrichevskij M. V. i dr. Novye teoreticheskie podhody v epidemiologii infekcionnyh boleznej i v poznanii prirody patogennosti vzbuditelej // Skhidnoevrop. zhurn. gromads'kogo zdorov'ya. – 2010. – № 1. – P. 157–158.
15. Krizhko O. A. Osoblivosti termina yak osnovnoї odinici terminosistemi: zb. nauk. prac'. – K.: KNU im. T. Shevchenka, 2008. – Vip. 1. – 139 p.
16. Lingvisticheskij enciklopedicheskij slovar' / Pod red. V. N. YArcevoj. – M.: Novyj disk, 2008. – DVD-versiya.
17. Pokrovskij V. I., Pak S. G., Briko N. I., Danilkin B. K. Infekcionnye bolezni i epidemiologiya. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 816 p.
18. Sinyak K. M. Epidemiologiya. – K.: Zdorov'ya, 1993. – 463 p.
19. Stallibrass K. Osnovy epidemiologii: Per. s angl. – M.; L. Gos. izd-vo biol. i med. lit-ry, 1936. – 392 p.
20. Fizika. Bol'shoj enciklopedicheskij slovar'. – M.: Bol'shaya Ros. enciklopediya, 1999. – 944 p.
21. Fuks N. A. Mekhanika aerazolej. – M.; L.: AN SSSR, 1955. – 350 p.
22. Cherkasskij B. L. Rukovodstvo po obshchej epidemiologii. – M.: Medicina, 2001. – 560 p.
23. Yaremenko V., Slipushko O. Novij slovník ukrains'koї movi. V 3 t. 200 000 sliv. – K.: Vid-vo «AKONIT», 2008. – T. 1, 2, 3. – 926 p., 926 p., 862 p.

#### ПОНЯТИЕ И ТЕРМИНЫ В СОВРЕМЕННОМ ПРЕДСТАВЛЕНИИ ОБ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ГРУППЫ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А. П. Подаваленко, М. М. Колесников, В. П. Жалко-Титаренко,  
Г. А. Мохорт, Т. А. Романенко (Харьков, Киев)

Теоретические принципы эпидемиологии инфекционных болезней являются основой для оценки и контроля эпидемической ситуации. В первую очередь, это учение об эпидемическом и эпизоотическом процессах, теория саморегуляции паразитарных систем, социально-экологическая концепция и т. д. Но полисемичность эпидемиологической терминологии не позволяет адекватно воспринимать процессы, происходящие в паразитарной системе. Так, в современной литературе по эпидемиологии используют различные терминологические единицы для определения механизма передачи инфекций дыхательных путей. В настоящее время активно употребляют такие термины, как «капельный», «воздушно-капельный», «воздушный», «аспирационный», «аэрозольный» и др. Терминологическая несогласованность названий механизма передачи этих инфекций препятствует качественной работе учёных и эффективному обучению студентов и эпидемиологов. Поэтому мы на основании экспериментальных исследований аэродинамических процессов и анализа различных терминов механизма передачи



инфекций дыхательных путей научно обосновали и предложили термин «аэрозольно-аспирационный». Показаны три фазы механизма передачи инфекций дыхательных путей, в частности выброс аэрозоля в результате экспираторных актов (чихание, кашель, разговор), его движение под влиянием окружающих воздушных течений (аэродинамика) и его аспирация. Доказано несоответствие природе эпидемического процесса вышеупомянутых терминов механизма передачи инфекций дыхательных путей. Итак, «аэрозольно-аспирационный» механизм передачи инфекций дыхательных путей наиболее точно соответствует процессу реализации передачи возбудителя данных заболеваний, а следовательно, и способа его сохранения как биологического вида. Имплементация этого термина в терминологическую систему эпидемиологии позволит усовершенствовать как теоретическую основу этой науки, так и профессиональную деятельность эпидемиологов.

**Ключевые слова:** эпидемический процесс; механизм передачи; инфекции дыхательных путей.

CONCEPT AND TERMS IN THE MODERN NOTION  
ABOUT THE EPIDEMIC PROCESS  
OF THE RESPIRATORY INFECTION GROUP

*A. P. Podavalenko<sup>1</sup>, M. M. Kolesnikov<sup>2</sup>, V. P. Zhalko-Titarenko<sup>3</sup>,  
H. A. Mokhort<sup>2</sup>, T. A. Romanenko<sup>1</sup> (Kharkiv, Kyiv; Ukraine)*

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education;

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University;

<sup>3</sup>State institution «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology  
and Infectious Diseases National Academy of Medical Science of Ukraine»

The theoretical concepts of the epidemiology of infectious diseases are the basis for assessing and controlling the epidemic situation. First of all, these are concepts of epidemic and epizootic processes, the theory of self-regulation of parasitic systems, the socio-ecological concept, etc. But the polysemy of epidemiological terminology does not allow to adequately perceive the processes taking place in a parasitic system. Thus, in modern epidemiologic literature, various terminological units are used to determine the transmission mechanism of respiratory tract infections. Currently, the following terms are actively used: air-droplet, airborne, air, aspiration, aerosol, respiratory etc. The terminological non-coordination for this mechanism of transmission impedes both the work of scientists and effective education of students and epidemiologists. So, on the basis of experimental studies of aerodynamic processes and analysis of various terms for transmission mechanism of respiratory tract infections, we scientifically substantiated and proposed the term “aerosol-aspiration”. There are three phases of the airborne mechanism of transmission: release of aerosol as a result of expiratory acts (sneezing, coughing, talking), its movement under the influence of surrounding air currents (aerodynamics) and its aspiration by respiratory tract. The inconsistency of the epidemic process nature with the aforementioned terms of the transmission mechanism of respiratory tract infections has been proved. Thus, the term “aerosol-aspiration” most closely corresponds to the process of implementing the transmission of the agent for respiratory tract infections, and therefore to the method of preservation this group of pathogens as biological species. The implementation of this term in epidemiology terminology system will allow improving both theoretical basis of this science and professional activity of epidemiologists.

**Key words:** epidemic process; transmission mechanism; respiratory tract infections.

В. М. ГУСЕВ, В. М. АСТАХОВ, С. О. ДУБИНА (Лиман)

## **НЕКРОТИЧНИЙ ФАСЦІЙТ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ: ДАНІ ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС ВЛАСНОГО КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Донецький національний медичний університет <54.145green@gmail.com>

*Незважаючи на успіхи сучасної медицини, проблема гнійної хірургічної інфекції до теперішнього часу зберігає свою актуальність і є однією з невирішених і найбільш дискусійних в клінічній хірургії. У структурі гнійно-запальних захворювань м'яких тканин існують форми хірургічних інфекцій, які характеризуються прогресуючим некрозом фасціальних утворень, відрізняються особливою тяжкістю клінічного перебігу, супроводжуються розвитком ендотоксинемії, що в подальшому призводить до розвитку тяжкого сепсису і поліорганної недостатності. Серед генералізованих хірургічних інфекцій особливий інтерес становить некротичний фасціїт – один з різновидів великої групи хірургічної інфекції м'яких тканин, в патоморфологічній основі якої лежить гнійно-некротичне ураження поверхневої фасції і підшкірної жирової клітковини. Йому притаманні різноманітні клінічні прояви, відсутність специфічних ознак, що зумовлюють труднощі своєчасної діагностики лікарями різних спеціальностей, розвиток серйозних ускладнень та летальних наслідків. Основою ранньої діагностики некротизуючих інфекцій м'яких тканин, а отже, запорукою успішного лікування цих тяжкохворих, як і раніше, залишається своєчасний аналіз анамнестичних даних і клінічних симптомів. Лікування некротичного фасціїту обумовлює важким і складним завданням, що пояснюється особливістю патологічного процесу, успіх якого визначається ранньою діагностикою і невідкладним радикальним оперативним втручанням. Доволі рідкісні публікації з даної проблеми є причиною інформаційного вакууму і необізнаності більшості лікарів у даній патології, потенційної для розвитку критичних станів, що обумовлює необхідність імперативного інформування лікарів суміжних спеціальностей, які практикують в амбулаторно-поліклінічній мережі та госпітальній ланці. У статті описано власне клінічне спостереження фульмінантної форми некротичного фасціїту, діагностованого за даними аутопсії.*

---

**Ключові слова:** некротичні інфекції м'яких тканин; некротичний фасціїт; летальний наслідок.

---

Некротичні ураження шкіри і м'яких тканин відрізняються від більш легких, поверхневих інфекцій клінічною картиною, системними проявами і стратегією лікування. Їх перебіг характеризується швидко прогресуючим некрозом, до якого можуть залучатися шкіра, підшкірна клітковина, фасція і м'язи, що супроводжується вираженою інтоксикацією, а в особливо тяжких випадках – поліорганною дисфункцією та смертю пацієнта [13, 15].

Незважаючи на відносну рідкість випадків (у США щорічно реєструють до 1500 випадків, у Великій Британії – до 500) [2, 3, 14], некротичні інфекції посідають особливе місце в хірургічній практиці, що зумовлено високою частотою летальності, яка у разі розвитку таких інфекцій становить від 13,9 до 50 %, а під час розвитку септичного шоку може досягати 80–100 % [1, 4, 11].

В літературі останніх десятиліть з'являється дедалі більша кількість публікацій, автори яких стверджують [1, 9], що в складному патогенетичному механізмі розвитку некротичних інфекцій важливу роль відіграють медіатори запалення. На їхню думку, перевищення фізіологічних концентрацій цитокінів призводить до системного пошкодження судин ендотелію, перш за все, на мікро-

циркуляторному рівні, з розвитком системного внутрішньосудинного запалення. Надлишкове продукція прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) не тільки викликає синдром ендотоксикозу, а й супроводжується адгезією ІЛ-8 до ендотеліальних клітин, обумовленою вивільненням тканинного тромбoplastину з пошкодженням ендотеліоцитів, що в кінцевому результаті призводить до тромбозу судин мікроциркуляторного русла та ішемічно-реперфузійного пошкодження тканин. Вважають, що пошкодження клітин ендотелію судин, викликане цитокінами, супроводжується екстравазальною міграцією та «секвестрацією» рідкої частини крові в інтерстиціальний простір, паравазальною інфільтрацією, яка призводить до розвитку тканинного набряку, а це, в свою чергу, збільшує процес порушення мікроциркуляції в фасціальних структурах і, як наслідок, – до ішемії та некрозу фасції [2, 3].

Видовий склад мікробіоти, що викликає некротичні ураження, відрізняється поліморфізмом. Причиною таких патологічних процесів у більшості випадків може бути як анаеробна моноінфекція (клостридіальна та неклостридіальна), так і комбінація мікробних асоціацій. Незважаючи на таку можливу різноманітність збудників, найчастіше етіологічним фактором виникнення некротизуючої інфекції м'яких тканин є  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*) [1, 9]. Він виділяється з вогнищ некротизуючої інфекції не менше у 8 з 10 випадків [1, 5]. Але деякі автори [8] безапеляційно вважають, що провідну роль у виникненні некротичної інфекції м'яких тканин відіграють  $\beta$ -гемолітичні стрептококи групи А. Існує думка [2, 3], що провідна роль в етіології і патогенезі некротичних інфекцій може належати не локальній мікробній агресії, а початковій бактеріемії, обумовленій транслокацією мікрофлори в системний кровообіг з просвіту кишечника при його захворюваннях (дисбактеріоз, хвороба Крона, синдром кишкової недостатності) або з місцевого гнійного вогнища, яка, сприяючи пошкодженню клітин ендотелію судин, запускає гіперкоагуляційний каскад через механізм утворення тромбoplastину.

Серед великої групи захворювань виділяють одну з найтяжчих патологій – некротичний фасціт (*fasciitis necroticans*), морфологічну основу якого становить прогресуючий некроз поверхневої фасції (*fascias superficialis*) і підшкірної жирової клітковини (*tella adiposa subcutanea*), а клінічний перебіг відрізняється особливою тяжкістю і супроводжується артеріальною гіпотензією та поліорганною недостатністю. Він має лавиноподібний перебіг з ознаками гіпертоксичного варіанта бактеріальної інфекції, призводить до летального наслідку за відсутності адекватної терапії протягом 6–8 год від початку захворювання, що потребує ранньої діагностики, оперативного втручання за життєвими показниками та проведення активних терапевтичних заходів [1, 12, 13]. Поширення патологічного процесу визначається анатомічними особливостями уражених тканинних структур. Поверхнева фасція обмежує нижню підшкірну жирову клітковину на всій її довжині. Вона є тонким шаром щільної сполучної тканини, що включає щільно розташовані пучки колагенових волокон. Аналогічним шаром вкриті підлеглі м'язи. Між обома фасціальними листками є нерізно виражений прошарок пухкої волокнистої сполучної тканини з ділянками жирової клітковини, саме по якому і прогресує запальний процес [10].

Особливістю цього захворювання є відсутність гною або його поява на пізніх стадіях захворювання [9]. Цей факт, до речі, є однією з причин діагностичних помилок і неадекватної лікувальної тактики, часто призводить до фатальних наслідків. Запізнена діагностика захворювання, недооцінка тяжкості стану хворого і, отже, відсутність адекватного комплексного хірургічного лікування в значній кількості випадків призводять до смерті пацієнта від септичного шоку, іноді до встановлення правильного діагнозу [6, 7]. Наводимо опис власного клінічного спостереження.

Породілля Я. (пологи 26.04.2016 р., строкові, нормальні, анемія легкого ступеня, виписана на 3-тю добу у задовільному стані) 03.05.2016 р. викликала бригаду швидкої медичної допомоги у зв'язку із скаргами на біль у правому колінному суглобі, висип на стегнах геморагічного характеру, що виникли напередодні. Встановлено попередній діагноз гострого тромбоемболію глибоких вен правого стегна. Гострий артрит правого колінного суглоба. Міозит правого стегна.

Хвору госпіталізовано до хірургічного відділення міської лікарні, о 8.35 її оглянув черговий хірург. На момент огляду даних про гостру судинну патологію кінцівок не виявлено. Підтверджено попередній діагноз гострого артриту правого колінного суглоба. Міозит правого стегна. Рекомендовано лікування в умовах терапевтичного відділення.

Переведена до терапевтичного відділення о 9.00. Загальний стан під час госпіталізації середньої тяжкості. Положення у ліжку: рухи обмежені внаслідок болю у правому суглобі. Шкіра та слизові оболонки чисті, ціанозу губ немає. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. На шкірі обох стегон геморагічний висип, який в деяких місцях зливається. Частота дихального ритму 18 за 1 хв. Аускультативно: дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, ясні. ЧСС – 80 уд./хв. Артеріальний тиск (АТ) – 90/60 мм рт. ст. на обох руках. Язик вологий, з білим нашаруванням. Живіт м'який, чутливий у надлобковій ділянці. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний. Випороження 1–2 рази на добу, без особливостей. Діурез 1–2 рази на добу, до 200 мл.

Locus morbi: рухи у правому колінному суглобі різко обмежені внаслідок болю, пальпація болісна. Локальна гіперемія, набряк, болочистість м'яких тканин правого стегна.

Діагноз при госпіталізації: гострий артрит правого колінного суглоба, реактивна форма. Геморагічний васкуліт. Шкірно-суглобова форма?

Хвору обстежено згідно з призначеним планом. Результати лабораторних досліджень (09.00): загальний аналіз крові: ШОЕ – 35 мм/год; гем. – 116 г/л; лейкоц. –  $5,4 \cdot 10^9$  на 1 л; глюкоза крові – 3,8 ммоль/л.

Призначено лікування: антибіотикотерапія (цефтріаксон 1 г), протизапальні засоби (Найз® по 1 таблетці 3 рази на добу), глюкокортикоїди (дексаметазон 12 мг).

О 17.30 хвора поскаржилася на посилення болю у правому стегні, задишку, холодний піт. Відмічає збільшення висипу за протяжністю та інтенсивністю з поширенням на сідничну ділянку, передню черевну стінку. Після огляду черговим лікарем стан розцінено як тяжкий. АТ – 60/40 мм рт. ст, пульс – 120 за 1 хв, SpO<sub>2</sub> – 60 %. Організовано постійний судинний доступ для проведення інфузійної терапії (глюкозо-сольовий розчин, гелафузин, стабізол), інотропної і судинної підтримки (дофамін, дексаметазон), респіраторну підтримку зволуженим киснем за призначенням чергового лікаря анестезіолога-реаніматолога згідно з встановленим діагнозом післяпологового сепсису. Інфекційно-токсичний шок. Тромбоемболія легеневої артерії?

Повторно виконано УЗДГ судин нижніх кінцівок – ехографічно артеріальний кровообіг збережено за магістральним типом на всіх рівнях. Глибокі та підшкірні вени прохідні.

Лабораторні показники о 18.00: ер. –  $3,4 \cdot 10^{12}$  на 1 л; гем. – 112 г/л; гематокритне число – 32 %; КР – 0,99; лейкоц. –  $16,8 \cdot 10^9$  на 1 л; тромб. 40 %; е. – 0; п. – 34; с. – 63; лімф. – 2; мон. – 1, токсична зернистість нейтрофільних гранулоцитів, ретикулоцити – 8 %.

Загальний аналіз сечі: каламутна, реакція кисла, білок – 0,133 г/л, цукор відсутній, ер. – 40–60 у полі зору, лейкоц. – 1–3 у полі зору, епітелій – значна кількість, гіалінові циліндри – 0–1 у полі зору, бактерії – велика кількість.

Біохімічне дослідження: сечовина – 23 ммоль/л, креатинін – 417 ммоль/л, білірубін загальний – 43,8 ммоль/л, прямий – 20,4 ммоль/л, непрямий – 23,4 ммоль/л, АлАТ – 64 од./л, АсАТ – 32 од./л.

ЕКГ – ритм синусовий, правильний. Виражена тахікардія – 175 уд./хв. Вертикальне положення ЕВС. Ознаки навантаження правого передсердя.

Стан хворої при огляді суміжними спеціалістами о 18.40 розцінено як вкрай тяжкий. У свідомості, але загальмована. На шкірі спини, попереку, промежини, живота, верхніх та нижніх кінцівок визначаються багрові плями різних розмірів, що місцями зливаються. Припухлість обох колінних суглобів, більше справа. Місцева температура не підвищена. Праве стегно збільшене у розмірі на 4,5 см. Дихання везикулярне, хрипів немає. Діяльність серця ритмічна, тахікардія – 120 уд./хв. АТ – 60/30 мм рт. ст. на фоні проведення протишокової та масивної антибактеріальної терапії. Має місце здуття живота, перистальтика

відсутня. Печінка різко збільшена, + 7 см нижче реберної дуги, край її заокруглений. Анурія. SpO<sub>2</sub> 36 % незважаючи на проведення оксигенотерації, гіпотермія – 35,7 °С.

Діагноз: післяпологовий сепсис. ДВЗ-синдром. Синдром поліорганної недостатності. Інфекційно-токсичний шок.

Враховуючи наростання клінічних симптомів і тяжкий стан пацієнтку переведено до реанімаційного відділення, в якому проводили штучну вентиляцію легень, моніторинг вітальних функцій, корекцію життєзабезпечення. Незважаючи на проведену комплексну терапію, стан хворої прогресивно погіршувався. О 22.10 (03.05.2016 р.) на фоні розвиненого інфекційно-токсичного шоку при явищах поліорганної недостатності констатовано смерть.

При патологоанатомічному розтині звернуто увагу на тьмяність підшкірної клітковини та фасції, просякнуті каламутним серозним ексудатом, некротично змінені м'язи передньої поверхні правого стегна.

Таким чином, у породіллі на фоні зниження імунної відповіді (вагітність та пологи, анемія легкого ступеня) мав місце некротичний фасціт правого стегна, фульмінантна форма, що призвело до розвитку поліорганної недостатності та інфекційно-токсичного шоку, який став безпосередньою причиною смерті даної пацієнтки.

Наслідок захворювання обумовлений тяжкими проявами гнійно-септичного процесу, що відповідає тяжкому сепсису. При даній формі гнійно-септичного захворювання необхідне своєчасне хірургічне втручання з видаленням уражених некротизованих тканин, імунокорегуюча і кортикостероїдна терапія, застосування потужної антибактеріальної терапії.

Даний клінічний випадок підтверджує актуальність генералізованих форм інфекцій, які не так поширені, але можуть зустрічатися у практиці лікаря будь-якої спеціальності і за відсутності професійної настороженості призводити до фатальних наслідків.

#### Список літератури

1. Брико Н. И., Глушкова Е. В., Дмитриева Н. Ф. и др. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы // Вестн. РАМН. – 2013. – № 6. – С. 15–20.
2. Гринёв М. В., Гринёв К. М. Некротизирующий фасциит в структуре хирургических инфекций мягких тканей // Амбулаторная хирургия. – 2005. – № 3. – С. 6–8.
3. Гринёв М. В., Гринёв К. М. Некротизирующий фасциит. – СПб: Гиппократ, 2008. – 120 с.
4. Ерохин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. и др. Хирургические инфекции: Практическое руководство. – СПб: Питер, 2003. – 864 с.
5. Липатов К. В., Комарова Е. А., Гурьянов Р. А. Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 1. – С. 6–13.
6. Молчанов В. В. Клиническая диагностика некротизирующих инфекций мягких тканей в условиях общехирургического стационара: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 36 с.
7. Светков В. О., Молчанов В. В. Проблема клинической диагностики и дифференци-
1. Briko N. I., Glushkova E. V., Dmitrieva N. F. i dr. Invazivnaya streptokokkovaya infekciya (gruppy A) myagkih tkanej v hirurgicheskom stacionare g. Moskvyy // Vestn. RAMN. – 2013. – № 6. – P. 15–20.
2. Grinyov M. V., Grinev K. M. Nekrotiziruyushchij fasciit v strukture hirurgicheskikh infekcij myagkih tkanej // Ambulatornaya hirurgiya. – 2005. – № 3. – P. 6–8.
3. Grinyov M. V., Grinev K. M. Nekrotiziruyushchij fasciit. – SPb: Gippokrat, 2008. – 120 p.
4. Erohin I. A., Gel'fand B. R., Shlyapnikov S. A. i dr. Hirurgicheskie infekcii: Prakt. rukovodstvo. – SPb: Piter, 2003. – 864 p.
5. Lipatov K. V., Komarova E. A., Gur'yaynov R. A. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie streptokokkovoy nekrotiziruyushchej infekcii myagkih tkanej // Rany i ranevye infekcii. – 2015. – № 1. – P. 6–13.
6. Molchanov V. V. Klinicheskaya diagnostika nekrotiziruyushchih infekcij myagkih tkanej v usloviyah obshchekhirurgicheskogo stacionara: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 2010. – 36 p.
7. Svetkov V. O., Molchanov V. V. Problema klinicheskoy diagnostiki i differencial'noj dia-



- альной диагностики некротизирующей инфекции мягких тканей // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 47–51.
8. *Шагинян Г. Г., Чеканов М. Н., Штофин С. Г.* Некротизирующий фасциит: ранняя диагностика и хирургическое лечение // Сибир. мед. обозрение. – 2011. – Вып. 71, № 5. – С. 55–58.
  9. *Шляпников С. А.* Хирургические инфекции мягких тканей: старая проблема с новой точки зрения // Инфекции в хирургии. – 2003. – № 1. – С. 14–21.
  10. *Catena F., La Donna M., Ansaloni L. et al.* Necrotizing fasciitis: a dramatic surgical emergency // Eur. J. Emerg. Med. – 2004. – Vol. 11, N 1. – P. 44–48.
  11. *Glass G. E., Sheil F., Ruston J. C., Butler P. E.* Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2015. – Vol. 97, N 1. – P. 46–51.
  12. *Proud D., Bruscano Raiola F., Holden D. et al.* Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10-year review // ANZ J. Surg. – 2014. – Vol. 84, N 6. – P. 468–472.
  13. *Sadasivan J., Maroju N. K., Balasubramaniam A.* Necrotizing fasciitis // Indian J. Plast. Surg. – 2013. – Vol. 46, N 3. – P. 472–478.
  14. *Shaikh N., Khawaiter J., Al-Thani H.* Necrotizing Fasciitis: A Surgical and Medical Emergency // Surgical Science. – 2012. – N 3. – P. 518–25.
  15. *Wang J. M., Lim H. K.* Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature Review // Braz. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. 137–143.
  - gnostiki nekrotiziruyushchej infekcii myagkih tkanej // Infekcii v hirurgii. – 2010. – Т. 8, № 1. – P. 47–51.*
  8. *Shaginyan G. G., Chekanov M. N., Shtofin S. G.* Nekrotiziruyushchij fasciit: rannyya diagnostika i hirurgicheskoe lechenie // Sibir. med. obozrenie. – 2011. – Вып. 71, № 5. – P. 55–58.
  9. *Shlyapnikov S. A.* Hirurgicheskie infekcii myagkih tkanej: staraya problema s novoj tochki zreniya // Infekcii v hirurgii. – 2003. – № 1. – P. 14–21.

#### НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ФАСЦИИТ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

*В. М. Гусев, В. М. Астахов, С. А. Дубина (Лиман, Украина)*

Несмотря на успехи современной медицины, проблема гнойной хирургической инфекции до настоящего времени сохраняет свою актуальность и является одной из нерешённых и наиболее дискуссионных в клинической хирургии. В структуре гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей существуют формы хирургических инфекций, которые характеризуются прогрессирующим некрозом фасциальных образований, отличающиеся особой тяжестью клинического течения и сопровождающиеся развитием эндотоксинемии, что в дальнейшем приводит к развитию тяжёлого сепсиса и полиорганной недостаточности. Среди генерализованных хирургических инфекций особый интерес представляет некротизирующий фасциит – один из разновидностей большой группы хирургической инфекции мягких тканей, в патоморфологической основе которой лежит гнилостно-некротическое поражение поверхностной фасции и подкожной жировой клетчатки. Ему присущи различные клинические проявления, отсутствие специфических признаков, обуславливающих трудности своевременной диагностики врачами различных специальностей, развитие серьёзных осложнений и летальных исходов. Основой ранней диагностики некротизирующих инфекций мягких тканей, следовательно, залогом успешного лечения этих тяжёлых заболеваний, как и раньше, остается своевременный анализ анамнестических данных и клинических симптомов. Лечение некротизирующего фасциита представляет трудную и сложную задачу, что объясняется особенностью патологического процесса, успех которого определяется ранней диагностикой и неотложным радикальным оперативным вмешательством. Довольно редкие публикации по данной проблеме являются причиной информационного вакуума и неосведомлённости большинства врачей в данной патологии, потенциальной для развития критических состояний, что вызывает необходимость в императивном информировании узкопрофильных специалистов, а также врачей, практикующих в амбулаторно-поликлинической сети и госпитальном звене. В статье описано собственное клиническое наблюдение фульминантной формы некротизирующего фасциита, диагностированного по данным аутопсии.

**Ключевые слова:** некротические инфекции мягких тканей; некротизирующий фасциит; летальный исход.

NECROTIZING FASCIITIS IN OBSTETRIC PRACTICE: REVIEW  
OF LITERATURE AND DESCRIPTION OF OWN CLINICAL CASE

V. M. Husiev, V. M. Astakhov, S. A. Dubyna (Liman, Ukraine)

Donetsk National Medical University

Despite the successes of modern medicine, the problem of purulent surgical infection still remains relevant and is one of the unsolved and most debatable in clinical surgery. In the structure of purulent-inflammatory diseases of soft tissues, there are forms of surgical infections that are characterized by progressive necrosis of fascial formations and particular clinical course. They are accompanied by the development of endotoxemia, which further leads to the development of severe sepsis and multiple organ failure. Among generalized surgical infections, necrotizing fasciitis is of particular interest – one of the varieties of a large group of surgical infections of soft tissues, in the pathomorphological basis of which lies the rotten-necrotic lesion of the superficial fascia and subcutaneous fatty tissue. It has various clinical manifestations, the absence of specific signs that make it difficult for clinicians of various specialties to diagnose in time, the development of serious complications and deaths. The basis for the early diagnosis of necrotizing soft tissue infections, therefore, the key to successful treatment of these seriously ill patients, as before, is the timely analysis of anamnestic data and clinical symptoms. The treatment of necrotizing fasciitis is a difficult and complex task, which is explained by the peculiarity of the pathological process, the success of which is determined by early diagnosis and urgent radical surgical intervention. Rarely rare publications on this issue are the cause of the information vacuum and the lack of awareness of the majority of doctors in this pathology, potential for the development of critical states, once again necessitates the imperative informing of narrow specialists, as well as doctors practicing in the outpatient network and hospital level. The article describes the own clinical observation of the fulminant form of necrotising fasciitis diagnosed by autopsy data.

**Key words:** necrotizing infections of soft tissues; necrotizing fasciitis; lethal outcome.

---

**ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ**

---

УДК613/614:316.343.37(477.51)“1960–1980”

DOI 10.31640/JVD.1-2.2019(23)

Надійшла 30.11.2017

Л. І. ЛАВРІНЕНКО

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЖИТЕЛІВ  
ЧЕРНІГІВЩИНИ, ЗАЙНЯТИХ  
У СІЛЬСЬКОМУ ГОСПОДАРСТВІ, В 1960–1980 рр.**

Кафедра педагогіки та психології (зав. – проф. С. Б. Пономаревський)  
Чернігівського обласного інституту післядипломної педагогічної освіти  
ім. К. Д. Ушинського <Lidlav@ukr.net>

*Стаття присвячена дослідженню розвитку лікувально-санітарної допомоги в системі охорони здоров'я України, зокрема працівникам сільського господарства Чернігівщини. Проведено аналіз захворюваності сільських жителів, висвітлено питання причин та профілактики професійних захворювань серед селян, формування їх медико-санітарної культури.*

**Ключові слова:** охорона здоров'я; лікувально-санітарна допомога; професійні хвороби; працівники сільського господарства; профілактика; санітарно-епідеміологічні установи.

**Актуальність проблеми.** На сучасному етапі розвитку суспільства здоров'я людини є найвищою людською цінністю, бо саме воно – показник цивілізованості суспільства, головний критерій ефективності діяльності всіх його сфер. Найбільш чітко проявились як позитивні, так і негативні чинники системи охорони здоров'я М. Семашка в 1960–1980 рр. Досліджуючи питання охорони здоров'я сільських жителів в Україні, ми звернули увагу на Чернігівщину, в якій поряд з лікувальною справою важливе місце посідає профілактика професійних захворювань серед селян, формування їх медичної та санітарної культури.

**Мета дослідження** – вивчення питання охорони здоров'я жителів Чернігівщини, задіяних у сільському господарстві. Реалізація мети передбачає висвітлення питань надання лікувально-санітарної допомоги працівникам сільського господарства, причин і профілактики професійних захворювань серед селян, формування їх медико-санітарної культури.

**Виклад основного матеріалу.** У 1960–1980 рр. медична допомога в СРСР включала лікувальну справу, профілактичну допомогу і діагностику. Лікувальна справа в радянській системі медичної допомоги відігравала провідну роль.

У 1960-х роках в Україні було здійснено спробу відійти від практики домінування стаціонару як форми лікування та відновити ідею диспансеризації. Відповідно підвищувалася роль амбулаторій і поліклінік. Поставлені державою завдання перед охороною здоров'я включали проведення профілактичних оглядів певних верств механізаторів, тваринників, робітників, взяття на диспансерний облік хворих з певними хронічними захворюваннями з метою зменшення втрат з тимчасової непрацездатності. Термін їх виконання, тобто досягнення суцільної диспансеризації, становив майже 20 років і повинен був завершитись у 1980-х роках. Для цього було розроблено інструкції, в яких містилися обсяги та частота профілактичних оглядів і спостереження за хворими з хронічними хворобами. Визначальним у цих заходах було те, що кожний здоровий і хворий повинні був періодично, але не рідше одного разу на рік проходити обстеження у трьох-чотирьох, а то й більше фахівців. Наприкінці 1980-х років профілактичними оглядами було охоплено більше половини здорових, зокрема майже всі хворі з хронічними хворобами на Чернігівщині. Водночас посилювалась роль санітарно-профілактичних заходів, які вважали визначальними при громадській медицині – попередниці радянської системи охорони здоров'я.

Значна частина працівників ферм, машинно-тракторних парків працювали в антисанітарних умовах. Професійні захворювання посідали важливе місце в структурі загальної захворюваності. Ці хвороби частіше виникали в операторів машинного доїння і механізаторів. Зокрема, в операторів машинного доїння переважали захворювання периферичної нервової системи рук: тендовагініт, неврит, міалгія, невралгія, ангіоміотрофоневроз, а також згинальні контрактури пальців, артрит, гноячкові хвороби пальців тощо. Вони нерідко призводили до тимчасової, а іноді й стійкої втрати працездатності. Були навіть випадки, коли оператори машинного доїння з цієї причини прагнули змінити роботу на іншу.

У 17 % механізаторів тимчасова втрата працездатності була наслідком виникнення й періодичного загострення таких хвороб, як артро- і дорсопатія (ураження суглобів і хребта).

Фізіотерапевтичну допомогу сільським трудівникам надавали в районних та дільничних лікарнях, сільських амбулаторіях, на фельдшерсько-акушерських пунктах, але тваринники не мали змоги одержати лікувальні процедури своєчасно і в повному обсязі через те, що тваринницькі комплекси, як правило, розташовувалися на значній відстані від населених пунктів, а отже, і від лікувальних установ. Тому виникла необхідність у створенні медичних профілакторіїв для тваринників безпосередньо на цих комплексах. Такі установи були структурними частинами

сільських лікарських дільниць і працювали під керівництвом та контролем лікарів дільничних лікарень або сільських амбулаторій. Цю форму безпосереднього наближення спеціалізованої фізіотерапевтичної допомоги до виробництва організували на кошти колгоспів і радгоспів Чернігівщини. Основні завдання сільсько-медичного профілакторію визначалися спеціально розробленими методичними вказівками та інструкціями з організації й роботи колгоспного і радгоспного медичних профілакторіїв, інструкцією МОЗ УРСР «Організація лікувальної і профілактичної допомоги працівникам сільськогосподарського виробництва в умовах медичного профілакторію», наказами Міністерства охорони здоров'я СРСР № 621 від 1 червня 1984 р. «Про затвердження положення про медичний профілакторій» та № 700 від 19 червня 1984 р. «Про проведення обов'язкових попередніх при вступі на роботу і періодичних медичних оглядів трудящих, підданих впливу шкідливих і несприятливих умов праці».

Робота медичних профілакторіїв була спрямована на контроль за проведенням заходів з оздоровлення умов праці в сільському господарстві та запобігання захворюваності трудівників. Як один з важливих долікарських центрів охорони здоров'я профілакторій здійснював лікувально-профілактичне обслуговування насамперед тваринників колгоспних і радгоспних молочнотоварних ферм та механізаторів господарств.

Обов'язками завідувачів сільськими медичними профілакторіями були такі:

- вивчення гігієнічних умов роботи тваринників, механізаторів та інших працівників сільського господарства;
- організація періодичних медичних оглядів колгоспників і працівників радгоспів, передусім операторів машинного доїння та механізаторів;
- забезпечення проведення профілактичних курсів фізіотерапевтичних процедур за призначенням лікарів і здійснення спостереження за ефективністю лікування хворих;
- організація консультацій районних спеціалістів для хворих;
- забезпечення трудівників села першою медичною допомогою у разі травми і раптових захворювань;
- проведення серед сільськогосподарських працівників санітарно-просвітницької роботи;
- прагнення організації на тваринницьких фермах сприятливого режиму праці.

Лікарі центральних районних і дільничних лікарень, проводячи щорічні медичні огляди тваринників, механізаторів та інших працівників сільського господарства, заносили в амбулаторну картку відомості про стан їхнього здоров'я і разом із завідувачем медичного профілакторію складали індивідуальний план профілактичних та лікувальних заходів.

У медичних профілакторіях застосовували світло- і теплолікування, електротерапію, масаж і лікувальну гімнастику. Для проведення процедур світлолікування використовували лампи солюкс, інфраруж, лампу Мініна, місцеві світлові ванни, ультрафіолетове опромінювання (кварц). Сприятлива біологічна дія інфрачервоних променів ґрунтується на тепловому ефекті, завдяки якому досягається безпечний, судинорозширювальний і тонізуювальний вплив на організм пацієнтів.

Велике значення для діяльності медичних профілакторіїв мала спеціальна підготовка кадрів, проведення семінарів для лікарів сільських дільничних лікарень, районних терапевтів, фізіотерапевтів, які відповідали за роботу медичних профілакторіїв.

На курсах для працівників профілакторіїв, які періодично працювали при обласній клінічній лікарні, висвітлювалися питання стоматології і методи лікування професійних хвороб, що могли виникати у тваринників та механізаторів у разі

порушення гігієнічних вимог до умов праці, застосування фізіотерапевтичних методів профілактики й лікування цих захворювань.

Працівники профілакторіїв проводили медичний огляд перед виїздом у рейс водіїв господарств, що сприяло їх дисциплінованості. Посилилась, набула наступального характеру санітарно-просвітницька робота в боротьбі за тверезий спосіб життя. Виготовляли та вивішували в куточках санітарно-просвітницької роботи сільських медичних профілакторіїв стенди, фотомонтажі протиалкогольного змісту.

Значну роль відігравали медичні профілакторії під час польових робіт. У цей період графік обслуговування колгоспників складала таким чином, щоб механізатори в разі захворювання могли проходити курс лікування в зручний для них час.

Через недотримання санітарних вимог до стану виробничого середовища, тобто при безпосередньому впливі на організм працівників різноманітних несприятливих виробничих чинників (пил, шум, вібрація, хімічні речовини), внаслідок тривалого перенапруження опорно-рухового та нервово-м'язового апарату, а також зараження на хвороби, що передавалися людині від тварин, могли розвинутися професійні захворювання. Так, через тривале перебування в умовах дії високих концентрацій пилу (зернового, цементного тощо) могли виникнути різні форми такої хвороби легень, як пневмоконіоз та інших захворювань дихальних шляхів; через вплив вібрації – вібраційна хвороба, шуму – неврит слухового нерва, хімічних речовин – гостре та хронічне отруєння, захворювання очей, шкіри, легень тощо.

Бруцельозом, сапом, ящуром можна було заразитися під час контакту з хворими тваринами. Професійними ці хвороби вважали в тому випадку, якщо зараження виникло під час роботи, а не поза виробничим середовищем.

Інфекційні хвороби могли розвинутися у різних працівників тваринницьких господарств, особливо у тих, хто безпосередньо обслуговував ферми, – операторів машинного доїння, тваринників, телятників, пастухів, чабанів, а також зоотехніків і ветеринарних працівників.

На жаль, на Чернігівщині в багатьох господарствах збереглися невеликі тваринницькі ферми, не обладнані у ряді випадків усім необхідним для підтримання гігієнічних умов праці, особливо для операторів машинного доїння. Загальним для таких ферм були несприятливий мікроклімат, напружена фізична праця тваринників, контакт з виділеннями тварин.

Професійним хворобам операторів машинного доїння можна запобігти, раціонально організувавши їх працю і відпочинок, усунувши дію на їхній організм шкідливих санітарно-гігієнічних факторів, здійснюючи постійний контроль за умовами виробничого середовища та станом здоров'я тваринників. Це можливо лише у разі наближення лікувальної і профілактичної допомоги до працівників тваринницьких ферм, тобто шляхом створення медичних профілакторіїв [5, С. 1–47].

Особливо важкою була праця механізаторів. Робота на тракторі вимагала постійного перевантаження. Наприклад, під час оранки частота дій важелями й педалями досягала 11–30 на 1 хв, при зусиллі на органи ручного управління – 12–18 кг. На колісному тракторі за 8 год роботи сумарне зусилля становило 111 т. Лише педаль гальма вимагала одноразового навантаження на м'язи ніг 70 кг, а муфти зчеплення – 68 кг. У процесі роботи з навісними знаряддями трактористові доводилося маневрувати багатьма важелями й кількома педалями із середньою частотою 10–18 разів за 1 хв [7, С. 189]. Підприємства сільського машинобудування суттєво відставали у впровадженні до управління технікою та механізмів автоматизованих і комп'ютеризованих технологій.



Робота на тракторах, комбайнах, автомашинах передбачала тривале сидіння в одній і тій самій позі, що призводило до перевтомлення окремих м'язів шиї, спини, живота, рук, ніг. Довготривала робота в незручному положенні погіршувала кровообіг, викликала патологічні зміни в організмі, спричинювала захворювання нервово-м'язового й опорно-рухового апарата [1, С. 4].

Більшість сільськогосподарських робіт вимагала ненормованого часу. Середня тривалість робочого дня механізатора й тваринника становила 7,5–8,5 год. У період напружених сільськогосподарських кампаній у 63 % механізаторів вона досягала до 10 год, у 24 % була ще вищою [8, С. 73]. Учені-економісти вважали, що праця в сільському господарстві є просто виснажливою: втома настає вже після 4 год роботи, решту часу трудівник діє через силу [13, С. 130]. Переважна більшість механізаторів фізично не мали змоги допрацювати до пенсії за спеціальністю. Безпосередньо до пенсії в деяких районах Чернігівської області допрацьовували лише 3 % механізаторів. Решта не мали змоги переносити велике напруження, запиленість, загазованість, гуркіт тощо й переходили на вид діяльності з полегшеними умовами праці [9, С. 75].

У більшості господарств області залишався незадовільним виробничий побут. На початку 1970-х років у 85 % господарств функціонували будинки механізаторів, але й вони не зовсім відповідали своєму призначенню – створювати працівникам умови для відпочинку, зокрема влаштування червоних куточків, ленінських кімнат, агітпунктів. Мали місце нестерпний холод, неможливість прийняти душ після брудної роботи і навіть помити руки, бо не було для цього спеціальних побутових приміщень.

Майстерні з ремонту техніки були не укомплектовані спеціальними механізмами для покращання ремонту машини, який проводили «на руках». Абсолютна більшість майстерень не опалювалась, в приміщеннях було холодно. Техніка зберігалася на повітрі, навіть узимку механізатори й шофери змушені були сідати в холодні кабіни, що призводило до частих простудних захворювань.

Аналогічними були умови праці на фермах. Тваринницькі приміщення мали примітивну конструкцію, не були обладнані вентиляційними пристроями та утепленням, що викликало постійні протяги. Працювати в них можна було тільки в гумовому взутті. Недосконала система прибирання гною призводила до його великого скупчення в приміщеннях і поблизу них. Не було твердого покриття доріг і підходів до ферми.

У переважній кількості колгоспів і радгоспів праця залишалася ненормованою. День «розривався», оскільки доводилося три рази приходити до ферми. Побутових умов практично не було. Будинки тваринника здебільшого не функціонували, а існували тільки тому, що так вимагало начальство.

Проведена в 1965 р. спеціальними оглядовими комісіями перевірка виробничих умов на Чернігівщині виявила чимало порушень: у 151 трактора не було сигналів, у 201 – освітлення, у 22 кузнях – витяжних зондів, на 23 циркулярних пилках – захисних пристроїв. У 84 випадках виявили незаземлені електродвигуни, а в 64 тваринницьких приміщеннях – непридатну до експлуатації електропроводку [12, С. 79–86]. Такий стан був типовим для більшості господарств республіки. Спостерігалася лише незначна позитивна динаміка.

Особливої шкоди здоров'ю працівникам завдавала некваліфікована робота з отрутохімікатами. Близько 13 % колективних господарств не мали для них спеціальних складів, а існуючі здебільшого не відповідали промислово-санітарним вимогам (у Чернігівській – 46 %) [11, С. 3]. Часто отрутохімікати зберігались у непристосованих для цього приміщеннях або просто надворі. До роботи з ними допускали людей без належної підготовки, спецодягу та респіраторних масок.

Через відсутність машин, призначених для хімічної обробки рослин, іноді цю операцію здійснювали вручну.

Поширеним явищем 1960–1980-х років було залучення жінок до важкої фізичної праці. Мав місце навіть перелік сільськогосподарських робіт, на яких, як вважали, доцільніше використовувати жіночу працю. Це, зокрема, 20 видів робіт у рослинництві, 10 – у тваринництві. На думку керівників, жінки повинні були працювати на 23 видах сільськогосподарських машин, у тому числі тракторах і комбайнах. Техніка, на якій вони працювали, не була модифікованою і пристосованою для роботи жінок.

Трудівники сільського господарства частіше, ніж представники інших сфер, втрачали працездатність, отримували інвалідність. Основними причинами первинної інвалідності сільських трудівників були серцево-судинні захворювання (18 %), травми (15 %), психоневрологічні (15 %) та онкологічні хвороби (12 %), виробничий травматизм (7 %), інші види захворювань (33 %) [10, с. 143]. Часто до інвалідності призводило захворювання на туберкульоз.

Високим був рівень виробничого травматизму. Лише в 1965 р. у колгоспах Чернігівської області зареєстровано 54 випадки травмування працівників із смертельними наслідками, з них 21 % – під час дорожньо-транспортних пригод, 16 % – ремонту й обслуговування техніки, 10,2 % – у процесі догляду за тваринами, 10 % – внаслідок перекидання тракторів і комбайнів, 8,5 % – через порушення техніки безпеки під час використання електрообладнання, 6 % – на роботах у кар'єрах, 21,7 % – за інших обставин [10, с. 143]. Аналіз структури виробничого травматизму в наступні роки свідчить про деяке його зменшення. Так, якщо питома вага виробничого травматизму в 1970 р. становила 23,6 %, то в 1986 р. – 16,8 % [6, с. 93].

Аналіз причин цього явища показав, що 80 % таких ситуацій виникало через неправильну організацію праці, відсутність належного нагляду за дотриманням техніки безпеки й трудового законодавства, незадовільну організацію навчання колгоспників безпечним прийомом праці та через порушення трудової дисципліни.

Наказ Чернігівського облздороввідділу від 7 грудня 1976 р. «Про медико-санітарне забезпечення працівників сільського господарства і осіб, залучених до сільськогосподарських робіт» передбачав ряд заходів із оздоровлення працівників до початку сільськогосподарських робіт, забезпечення якісного медичного обслуговування, перебудову графіка роботи медичних установ відповідно до графіка роботи працівників колгоспів та радгоспів [2, с. 1–4].

Одним з напрямів роботи санітарно-епідеміологічних установ був контроль за санітарним станом населених пунктів, санітарно-просвітницька робота. Наприкінці 1970-х років було охоплено навчанням з основ санітарії і гігієни 138 тис. 770 осіб. Щорічно фахівці читали близько 650 лекцій, публікувалися статті в засобах масової інформації, транслювалися передачі по радіо, демонструвалися кінофільми з питань здорового способу життя, боротьби з шкідливими звичками: зловживання спиртними напоями і курінням [4, с. 1–3].

Щорічно проводили понад 15 тис. хімічних і бактеріологічних досліджень води відкритих водойм, атмосферного повітря й ґрунту. Працівників тваринницьких ферм та харчових підприємств зобов'язали вивчати санітарний мінімум [3, с. 21–23, 27].

**Висновки.** Як видно, протягом досліджуваних років продовжувала реалізовуватись концепція медичної допомоги, що включала лікувальну справу, профілактичну допомогу й діагностику. Було створено умови для підвищення культурного й санітарного рівня населення, удосконалювалася система соціального забезпечення, належним відображенням якої стала Чернігівщина.

## Список літератури

1. Гряник Г. Н. Охрана труда и пожарная безопасность. – К.: Выща шк., 1978. – 147 с.
2. Державний архів Чернігівської області (далі – ДАЧО), ф. Р-5153, оп. 1, spr. 741, 152 с.
3. ДАЧО, ф. Р-5153, оп. 1, spr. 1395, 28 с.
4. ДАЧО, ф. Р-5153, оп. 1, spr. 1427, 86 с.
5. Зленко В. І. Медичний профілакторій для працівників сільського господарства. – К.: Здоров'я, 1986. – 47 с.
6. Из истории развития здравоохранения Черниговщины. – Чернигов: Десна, 1989. – 147 с.
7. Сальников И. И. Научно-технический прогресс и эффективность сельскохозяйственного производства. – М.: Мысль, 1974. – 325 с.
8. Формирование и развитие социалистического образа жизни на материалах Украинской ССР: Сб. науч. тр. – Днепропетровск, 1983. – 164 с.
9. Фтошов Г. С. Социально-экономические проблемы развития села. – К.: Наук. думка, 1988. – 322 с.
10. Центральний державний архів вищих органів влади та управління України (далі – ЦДАВО України) ф. Р-2, оп. 13, spr. 4683, 293 с.
11. ЦДАВО України, Ф. 342, оп. 17, spr. 3848, 291 с.
12. ЦДАВО України, Ф. 2605, оп. 8, spr. 4605, 129 с.
13. Якимов В. Технический прогресс и воспроизводство рабочей силы в колхозах. – М.: Экономика, 1976. – 151 с.
1. Gryanik G. N. Ohrana truda i pozharnaya bezopasnost'. – K.: Vyshcha shk., 1978. – 147 s.
2. Derzhavnij arhiv CHernigivs'koї oblasti (dali – DACHO), f. R-5153, op. 1, spr. 741, 152 p.
3. DACHO, f. R-5153, op. 1, spr. 1395, 28 p.
4. DACHO, f. R-5153, op. 1, spr. 1427, 86 p.
5. Zlenko V. I. Medichnij profilaktorij dlya pracivnikiv sil'skogo gospodarstva. – K.: Zdorov'ya, 1986. – 47 p.
6. Iz istorii razvitiya zdavoohraneniya CHernigovshchiny. – CHernigov: Desna, 1989. – 147 p.
7. Sal'nikov I. I. Nauchno-tekhnicheskij progress i effektivnost' sel'skohozyajstvennogo proizvodstva. – M.: Mysl', 1974. – 325 p.
8. Formirovanie i razvitie socialisticheskogo obraza zhizni na materialah Ukrainskoj SSR: Sb. nauch. tr. – Dnepropetrovsk, 1983. – 164 p.
9. Ftoshov G. S. Social'no-ekonomicheskie problemy razvitiya sela. – K.: Nauk. dumka, 1988. – 322 c.
10. Central'nij derzhavnij arhiv vishchih organiv vladi ta upravlinnya Ukraїni (dali – CDAVO Ukraїni) f. R-2, op. 13, spr. 4683, 293 p.
11. CDAVO Ukraїni, F. 342, op. 17, spr. 3848, 291 p.
12. CDAVO Ukraїni, F. 2605, op. 8, spr. 4605, 129 p.
13. Yakimov V. Tekhnicheskij progress i vo-sproizvodstvo rabochej sily v kolhozah. – M.: Ekonomika, 1976. – 151 p.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ ЧЕРНИГОВЩИНЫ,  
ЗАНЯТЫХ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ В 1960–1980 гг.

Л. И. Лаврыненко (Чернигов)

Статья посвящена исследованию развития лечебно-санитарной помощи в системе охраны здоровья Украины, в частности работникам сельского хозяйства Черниговщины. Проведён анализ заболеваемости сельских жителей, освещены вопросы причин и профилактики профессиональных заболеваний крестьян, формирование их медико-санитарной культуры.

**Ключевые слова:** охрана здоровья; лечебно-санитарная помощь; профессиональные заболевания; работники сельского хозяйства; профилактика; санитарно-эпидемиологические учреждения.

SOME ISSUES OF THE HEALTH PROTECTION OF RESIDENTS  
OF CHERNIHIV REGION EMPLOYED IN AGRICULTURE IN 1960–1980

L. I. Lavrynenko (Chernihiv, Ukraine)

Chernihiv Regional Institute of Post-graduate Pedagogical Education named after K. D. Ushinsky

The article is devoted to the study of the development of medical and sanitary care in the health care system of Ukraine, in particular, agricultural workers of the Chernihiv region. An analysis of the incidence of rural residents is carried out, the issues of causes and prevention of occupational diseases of peasants, the formation of their health culture are highlighted.

**Key words:** health; medical and sanitary care; occupational diseases; rural workers; prevention; sanitation and epidemiological institutions.

<b>Актуальна проблема</b>	
<i>Дзюб Г. К., Процик В. А.</i> (Київ). Психодіагностика суїцида.....	3
<b>Проблемна стаття</b>	
<i>Головко С. В., Литвинець Є. А., Балабанюк В. Р.</i> (Київ, Івано-Франківськ). Гострий епідидиміт: сучасний стан проблеми .....	9
<b>Іммунозалежна патологія людини</b>	
<i>Бабінець Л. С., Процик Р. Г., Квасницька О. С.</i> (Тернопіль, Київ). Тютюнокуріння як чинник поглиблення імунодефіциту при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту.....	17
<i>Шарикадзе О. В., Зубченко С. О., Охотнікова О. М.</i> (Київ, Львів). Ефективність алергенімунотерапії хворих на пилкову алергію Центрального та Західного регіонів України з урахуванням особливостей їх сенситізації.....	23
<b>Огляд літератури</b>	
<i>Радченко О. М., Стрільчук Л. М., Кім З. М., Жақун І. Б., Сорокопуд О. О., Кондратюк М. О.</i> (Львів). Застосування урсодезоксихолевої кислоти в кардіології (огляд літератури та власні дані) .....	29
<i>Невмерзницька Н. М., Оржешковський В. В.</i> (Київ). Хвороба Фара.....	35
<i>Шухтін В. В., Гойдик В. С., Гойдик Н. С., Герасименко О. А., Цибуля В. О.</i> (Одеса). Психоемоційний стан ВІЛ-інфікованих з дерматологічною патологією.....	43
<i>Манасова Г. С., Зелинский А. А., Диденкул Н. В., Кузьмин Н. В., Дерішов С. В.</i> (Одеса). О возможных механизмах влияния кальцитриола на развитие преэклампсии беременных.....	53
<b>Оригінальні дослідження</b>	
<i>Завальська Т. В., Богдан В. В.</i> (Київ). Вплив антиангінальної терапії та L-аргініну на спектр заміних амінокислот сироватки крові хворих на нестабільну стенокардію..	63
<i>Разнатовська О. М.</i> (Запоріжжє). Ефективність антимікобактеріальної хіміотерапії в зареєстрованих випадках захворювання на хіміорезистентний туберкульоз легень у Запорізькій області .....	69
<i>Чуприна Г. М.</i> (Київ). Оцінка даних лабораторних досліджень у хворих на розсіяний склероз в аспекті коморбідності.	75
<i>Чабан О. С., Франкова І. А.</i> (Київ). Вина, стыд и социальная самоизоляция в феноменологической структуре посттравматического стрессового расстройства...	83

<b>Issue of the day</b>	
<i>Dzub G. K., Protzyc V. A.</i> (Kiev). Psychodiagnosics of suicide	3
<b>Problem article</b>	
<i>Golovko S. V., Litvinets Ye. A., Balabanyk V. R.</i> (Kyiv, Ivano-Frankivsk). Acute epididymitis: current state of problem	9
<b>Immunopathology of human</b>	
<i>Babinets L. S., Protsyuk R. G., Kvasnitska O. S.</i> (Ternopil, Kiev). Smoking as a factor of immune deficiency deepening in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis	17
<i>Sharikadze O. V., Zubchenko S. O., Okhotnikova O. M.</i> (Kyiv, Lviv). The efficacy of allergen-immunotherapy in patients with pollen allergy in the Central and Western regions of Ukraine considering the specifics of their sensitization	23
<b>Surveys of literature</b>	
<i>Radchenko O. M., Strilchuk L. M., Kit Z. M., Zhakun I. B., Sorokopud O. O., Kondratyuk M. O.</i> (Lviv, Ukraine). Usage of ursodeoxycholic acid in cardiology (literature review and own data)	29
<i>Nevmerzhytska N. M., Orzheshkovskiy V. V.</i> (Kyiv). Fahr's disease	35
<i>Shukhtin V. V., Goydyk V. S., Goydyk N. S., Gerasimenko O. A., Tsybulya V. O.</i> (Odessa). Psychoemotional state of HIV-infected patients with dermatological pathology	43
<i>Manasova G. S., Zelinsky A. A., Didenkul N. V., Kuzmin N. V., Derishov S. V.</i> (Odessa). About the possible mechanisms of calcitriol influence on the development of preeclampsia in pregnant women	53
<b>Original investigations</b>	
<i>Zavalskaya T. V., Bogdan V. V.</i> (Kyiv). Influence of antianginal therapy and L-arginine on serum essential aminoacids spectrum among patients with unstable angina	63
<i>Raznatovskaya E. N.</i> (Zaporizhzhia). Efficiency of antimycobacterial chemotherapy in the registered cases of chemoresistance tuberculosis of lungs in Zaporizhzhia region	69
<i>Chupryna G. M.</i> (Kiev). Evaluation of laboratory research data in patients with multiple sclerosis in the aspect of comorbidity	75
<i>Chaban O. S., Frankova I. A.</i> (Kyiv). Guilt, shame and acute social withdrawal in the context of post-traumatic stress disorder	83

<i>Донської Б. В., Чернишов В. П., Степанюк К. С., Крючков К. Ю.</i> (Київ). Порушення антимитохондріальної толерантності у пацієнтів з множинними репродуктивними втратами.....	93	<i>Dons'koi B. V., Chernyshov V. P., Stepaniuk K. S., Krychkov K. J.</i> (Kiev). Violation of antimitchondrial tolerance in patients with multiple reproduction failure	
<i>Попруженко Т. В., Борис С. П., Красько О. В.</i> (Мінськ, Беларусь). Метотрексат в ротовій рідині як потенціальний фактор ризику розвитку хіміотерапевтичного орального мукозита у дітей.....	99	<i>Papruzhenka T. V., Borys S. P., Krasko O. V.</i> (Minsk, Belarus). Methotrexate in saliva and risk in the development of chemotherapeutic mucositis in children	
<b>На допомогу практичному лікареві</b>		<b>Guide lines for the practitioner</b>	
<i>Чернацька О. М., Мазур Т. С., Деміхова Н. В., Власенко О. М., Руденко Т. М., Форкерт І. О.</i> (Суми, Харків). Ефективність терапії аторвастатином хворих на артеріальну гіпертензію з діабетичною нефропатією та цукровий діабет типу 2..	105	<i>Chernatska O. M., Mazur T. S., Demikhova N. V., Vlasenko O. M., Rudenko T. M., Forkert I. O.</i> (Sumy, Kharkiv). Effectiveness of atorvastatin therapy in patients with arterial hypertension, diabetic nephropathy and diabetes mellitus type 2	
<i>Лисунець О. В., Дідик Н. В.</i> (Вінниця). Діагностика пневмонії у недоношених дітей грудного та раннього віку в практиці сімейного лікаря.....	110	<i>Lysunets O. V., Didyk N. V.</i> (Vinnytsya). Diagnostics of pneumonia in preterm infants of the breast-feeding and the pre-preschool period of the life in the practice of family doctor	
<i>Лабінський А. Й., Лабінська Г. Б.</i> (Львів). Фізична терапія ранніх немоторних порушень для уповільнення темпу прогресування хвороби Паркінсона.....	117	<i>Labinskiy A. I., Labinska G. B.</i> (Lviv). Physical therapy of the early non-motorized violations to slow the progression of Parkinson's disease	
<i>Прокопів О. В., Прикуда Н. М.</i> (Львів). Клінічна характеристика бактерійних ускладнень вітряної віспи у дітей.....	120	<i>Prokopiv O. V., Prykuda N. M.</i> (Lviv). Clinical characteristics of bacterial complications of chickenpox in children	
<b>Експериментальне дослідження</b>		<b>Experimental Study</b>	
<i>Іванчик Л. Б., Дрогозов С. М., Гербіна Н. А., Калько К. О., Штробля В. В.</i> (Харків, Ужгород). Переваги складу та активності нової комбінованої мазі з етноієм у лікуванні ранового процесу.....	125	<i>Ivantsyk L. B., Drogovoz S. M., Gerbina N. A., Kalko K. A., Shtroblia V. V.</i> (Kharkiv, Uzhgorod). Advantages of the composition and activity of a new combined ointment with ethony for treatment of the wound process	
<b>Гігієна праці</b>		<b>Occupational health</b>	
<i>Голінко В. І., Чеберячко С. І.</i> (Дніпро). Визначення ризику професійних захворювань органів слуху працівників вугільних шахт.....	133	<i>Golinko V. I., Cheberyachko S. I.</i> (Dnipro). Determination of the occupational disease risk of hearing for coal mines employees	
<b>Медичні поняття та терміни</b>		<b>Medical concepts and terms</b>	
<i>Подаваленко А. П., Колесніков М. М., Жалко-Гитаренко В. П., Мохорт Г. А., Романенко Т. А.</i> (Харків, Київ). Поняття та терміни в сучасних уявленнях про епідемічний процес групи інфекцій дихальних шляхів.....	141	<i>Podavalenko A. P., Kolesnikov M. M., Zhalko-Titarenko V. P., Mokhort H. A., Romanenko T. A.</i> (Kharkiv, Kyiv). Concept and terms in the modern notion about the epidemic process of the respiratory infection group	
<b>Випадок із практики</b>		<b>The Clinical case from the practise</b>	
<i>Гусєв В. М., Астахов В. М., Дубіна С. О.</i> (Ліман). Некротичний фасциїт в акушерській практиці: дані літератури та опис власного клінічного спостереження.....	149	<i>Husiev V. M., Astakhov V. M., Dubyna S. A.</i> (Liman). Necrotizing fasciitis in obstetric practice: review of literature and description of own clinical case	
<b>Історія медицини</b>		<b>History of medicine</b>	
<i>Лавріненко Л. І.</i> (Чернігів). Актуальні питання охорони здоров'я жителів чернігівщині, зайнятих у сільському господарстві, в 1960–1980 рр. ....	154	<i>Lavrynenko L. I.</i> (Chernihiv). Some issues of the health protection of residents of Chernihiv region employed in agriculture in 1960–1980	