

Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»

# **БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК**

---

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”*

***ТОМ 21, № 2 (82), ч. 1***

---

***2017***

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,

Л.О. Безруков, О.Б. Беліков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Іващук (заступник редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,

В.П. Польовий, Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,

В.К. Ташук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,

О.І. Федів (відповідальний секретар)

**Наукові рецензенти:**

проф. О.Б. Беліков, проф. Т.О. Ілащук, проф. С.С. Ткачук

**Чернівці: БДМУ, 2017**

### Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),  
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),  
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),  
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),  
Герхард Дамман (Швейцарія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет  
рішенням вченої ради Вищого державного навчального закладу України  
«Буковинський державний медичний університет»  
(протокол № 11 від 24 травня 2017 року)

Буковинський медичний вісник  
(Бук. мед. вісник) –  
науково-практичний журнал,  
що рецензується  
Bukovinian Medical Herald  
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.  
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997  
Published four times annually

Мова видання: українська,  
російська, англійська

Сфера розповсюдження  
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну  
реєстрацію:  
серія КВ №15684-4156 ПР  
від 21.09.2009

Наказом  
Міністерства освіти і науки України  
від 06 листопада 2014 року № 1279  
журнал

“Буковинський медичний вісник”  
включено до  
Переліку наукових фахових  
видань України

Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54,  
52-40-78

Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: bmv@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії  
журналу в Internet:  
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції  
І.І. Павлуник  
Тел.: (0372) 52-40-78

# Оригінальні дослідження

УДК 616.441-008.64+616.12-008.46+615.252.349.7+616-056.52

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.1

Т.С. Вацеба

## ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ НА СТАДІЇ ПРЕДІАБЕТУ

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Дані новітніх досліджень доводять збільшення ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів із гіпотиреозом, які зумовлені ендотеліальною дисфункцією, збільшенням периферичного опору судин, зміною прокоагулянтних систем організму та дисліпидемією. Клінічні спостереження демонструють наявність дисметаболических змін та їх проявів у пацієнтів із компенсованим гіпотиреозом. Інсулінорезистентність – спільний патогенетичний механізм для вказаних змін.

Проведено клінічне дослідження оцінки динаміки кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із некомпенсо-

ваним гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету шляхом порівняння результатів лікування із застосуванням базової терапії левотироксином та комбінованої терапії із застосуванням метформіну. Доведено достовірне зниження кардіоваскулярного ризику при застосуванні метформіну в комбінованій терапії пацієнтів з гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, інсулінорезистентність, кардіоваскулярний ризик, метформін, ожиріння.

**Вступ.** Вплив гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) на серцево-судинну систему (ССС) є доведеним фактом. Дія тиреоїдних гормонів реалізується через певні механізми, які проявляються прямою дією на міокард, впливом на симпатoadреналову систему, а також через стимуляцію адренергічної іннервації кардіоміоцитів та регулювання серцевого викиду [4, 5].

Статистичні дані доводять наявність гіпотиреоїдної міокардіодистрофії у 70-80 % хворих на гіпотиреоз, у тому числі і субклінічний [4, 5].

Гіпотиреоз визнаний фактором ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) не лише через ліпідні порушення і через вплив на гемодинаміку, але і у зв'язку з коагуляційними та мікроциркуляторними змінами [4, 5, 9].

Серед неліпідних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) при гіпотиреозі виявлені порушення вазодилатуючої функції судин. Некомпенсований гіпотиреоз, викликаючи вазоконстрикцію, у тому числі ниркових судин, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Статистично доведено наявність АГ у 15-28 % хворих на гіпотиреоз [2, 3, 4, 6].

Враховуючи новітні дослідження, зокрема доведену ІР при гіпотиреозі, гіпертензію можливо розглядати також і через послідовні реакції, зумовлені гіперінсулінемією. Інсулін, впливаючи на судини безпосередньо, сприяє їх дилатації. Але при ІР вазодилатуючий ефект інсуліну зникає. Хронічна гіперінсулінемія викликає парадоксальну вазоконстрикцію і збільшення хвилиного об'єму кровотоку в результаті стимуляції симпатичної нервової системи, збільшення об'єму циркулюючої крові під впливом збільшення реабсорбції іонів натрію і води в проксимальних і дистальних канальцях нефронів, порушення фун-

кції ендотелію і, нарешті, звуження просвіту артерій за рахунок проліферації їх гладеньком'язових клітин. Тобто, хронічна гіперінсулінемія призводить до розвитку артеріальної гіпертензії [6].

Іншим причинним фактором зростання кардіоваскулярного ризику при гіпотиреозі є ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка зумовлена багатьма патогенетичними чинниками захворювання. Зокрема, в умовах гіперхолестеринемії відбувається активація синтезу диметиларгініну – інгібітора оксиду азоту. Оксидативний стрес та гіпоксія при гіпофункції ЩЗ стимулюють активацію процесів переокислення ліпідів (ПОЛ) та накопичення вільних радикалів, які підвищують тонус судинної стінки, стимулюють процеси адгезії та агрегації тромбоцитів, проліферативні процеси в ендотелії, зумовлюючи розвиток хронічного запалення та прокоагулянтного стану. У вказаних умовах зростає продукція вазоконстрикторних субстанцій (ендотеліну-1 та ангіотензину-2) із подальшим розвитком АГ із зміною адаптаційних властивостей судин. Важливим наслідком ЕД є утворення насичених ЛПНГ та пінистих клітин – макрофагів, які продукують прозапальні цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-6) та стимулюють запальний атеросклеротичний процес судинної стінки [2, 3].

Дисфункція судин при гіпотиреозі пояснюється також через накопичення в інтерстиції продуктів білкового обміну – глікозаміногліканів, які зумовлюють муцинозний набряк [6].

Додатковий фактор, що сприяє збільшенню кардіоваскулярного ризику – порушення в системі гемостазу. Зміни, які стосуються системи коагуляції, характеризуються можливим виникненням сладжу мікротромбів. Чинником, що впливає на такі зміни реології крові, вважається збільшення в'язкості та густини крові [6].

У пацієнтів із тиреоїдною недостатністю спостерігається зниження фібринолітичної активності крові, що виявляється низьким рівнем d-димера, а також високим рівнем тканинного інгібітора активатора плазміногена 1-го типу (ІАП-1), який сприяє посиленню прокоагуляційної активності ендотелію [2, 3]. Вважається, що причиною підвищення рівня ІАП-1 є: гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія і високий рівень TNF- $\alpha$ , який прямо корелює з ТТГ [6, 8]. Зниження фібринолітичної активності крові, особливо внаслідок підвищення рівня ІАП-1, збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда навіть за легкої тиреоїдної недостатності. Доведено також високу активність VII фактора згортання крові у пацієнтів із гіпотиреозом [2, 3].

Таким чином, вплив гіпотиреозу на ССС здійснюється через такі механізми, як атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, активація системи гемокоагуляції, підвищення периферичного опору та зниження вазодилатаційних властивостей судин, підвищення тону симпатично-адреналової системи.

Клінічні спостереження вказують на те, що часто при компенсованому гіпотиреозі в пацієнтів зберігається дисліпідемія з проявами ІХС, АГ. Указані зміни не завжди достовірно корелюють із рівнем ТТГ і Т4 [8]. Ці висновки спонукають до пошуку додаткового медикаментозного впливу на фактори формування кардіологічних ризиків при гіпотиреозі.

З огляду на доведену ІР у пацієнтів із гіпотиреозом, метформін обґрунтовано може бути розглянутий як препарат із необхідними кардіопротекторними механізмами. Основний із них – активація аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази (АМПК), що сприяє збільшенню фосфорилування ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS) та усуненню ЕД [1, 7]. Другий механізм полягає в зменшенні кардіального фіброзу шляхом інгібування дії трансформуючого фактора росту бета (TGF- $\beta$ 1) у кардіальних фібробластах. Третій механізм пов'язаний із збільшенням утилізації глюкози через її окиснення в клітинах міокарда та зменшення перекисного окиснення ВЖК. У низці робіт показано, що метформін зменшує активність ІАП-1 і збільшує фібринолітичну активність крові [1, 7, 10].

**Мета дослідження.** Визначити ризики серцево-судинних захворювань у хворих на первинний гіпотиреоз та порівняти ефективність базової та комбінованої терапії з метформіном у пацієнтів з гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету.

**Матеріал і методи.** У дослідження увійшли 45 пацієнтів з явним гіпотиреозом та ожирінням, із порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету (n=45).

Для вивчення впливу досліджуваного препарату на перебіг захворювання обстежені були розподілені на дві групи. У контрольній групі

пацієнти отримували базову терапію левотироксином (23 особи). У групі порівняння хворі приймали комбіновану терапію левотироксином і метформіном (22 особи).

Критеріями включення хворих у дослідження були: діагноз явного гіпотиреозу в поєднанні з ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету, згода пацієнта.

При дослідженні вивчали поширеність ССЗ у хворих на некомпенсований гіпотиреоз та оцінювали ризики серцево-судинних захворювань за системою SCORE, а також визначали показники функціональної активності ЩЗ та ліпідограми в динаміці диференційованого лікування пацієнтів із гіпотиреозом.

Визначення концентрації гормонів ЩЗ (Т3 (вільн.), Т4 (вільн.)), ТТГ, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ до ТПО) проводилося методом імуноферментного аналізу на автоматичному аналізаторі Stat fax 303 + (США).

Ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої густини (ЛПВГ) визначали автоматичним аналізатором Humma Star 600 (Німеччина) ферментативним методом. Рівень ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ) та коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за алгоритмом діагностики дисліпопротеїдемії, за допомогою математичної формули W.T. Friedwald:  $XC \text{ ЛПНГ} = ЗХ - [XC \text{ ЛПВГ} + (ТГ / 2,2)]$ . Рівень ЛПДНГ обчислювали шляхом застосування математичної формули:  $ЛПДНГ = ТГ / 2,2$ . КА розраховували за формулою:  $КА = (ЗХ - ЛПВГ) / ЛПВГ$ .

В обстежених пацієнтів вивчали ризик серцево-судинних захворювань за системою SCORE. Індекс SCORE < 5 % визначений як показник низького ризику, 5-10 % – середнього, > 10 % – високого кардіоваскулярного ризику.

Середня індивідуальна доза левотироксину становила 82,6 мкг/добу. Метформін застосовувався в дозі 850 мг 1 раз на добу.

Аналіз отриманих результатів проводили шляхом порівняння показників обстеження пацієнтів до лікування та через 6 місяців після застосування диференційованої терапії.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel». Для представлення даних використали середню арифметичну величину M та середню похибку середньої арифметичної m, число варіанта (n), достовірність різниці двох середніх арифметичних визначали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Для порівняння достовірності різниці між групами дослідження щодо виникнення клінічних симптомів та фізикальних змін використовувався критерій  $\chi^2$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після проведеного лікування виявлено позитивну динаміку досліджуваних параметрів у пацієнтів,

Таблиця 1

**Динаміка показників функціонального стану щитоподібної залози та ліпидограми у хворих на первинний гіпотиреоз після лікування (M±m)**

Показники	Терміни лікув.	ПЗО	Група I, n=23	Група II, n=22
ТТГ, мкМО/мл	до лік.	2,08±0,16	16,58±1,04 *	16,77±1,02 *
	ч/з 6 міс.		5,28±0,36 **/##	2,53±0,15 **/##
Т3 (в.), пг/мл	до лік.	4,54±0,09	2,26±0,14 *	2,29±0,15 *
	ч/з 6 міс.		3,63±0,19 **/##	4,38±0,28 **/##
Т4 (в.), пмоль/л	до лік.	16,05±0,93	7,65±0,39 *	7,55±0,29 *
	ч/з 6 міс.		14,34±0,80 **	16,15±0,66 **
ЗХ, ммоль/л	до лік.	4,55±0,06	6,60±0,15 *	6,58±0,15 *
	ч/з 6 міс.		4,94±0,08**/##	4,57±0,12 **/##
ТГ, ммоль/л	до лік.	1,38±0,04	4,84±0,20 *	4,88±0,20 *
	ч/з 6 міс.		2,22±0,11 **/##	1,87±0,09 **/##
ЛПДНГ, ммоль/л	до лік.	0,63±0,02	2,20±0,09 *	2,22±0,09 *
	ч/з 6 міс.		1,01±0,05**/##	0,85±0,04 **/##
ЛПВГ, ммоль/л, ж	до лік.	1,46±0,03	0,86±0,03 *	0,89±0,03 *
	ч/з 6 міс.		0,92±0,04 *	1,43±0,05 **/##
ч	до лік.	1,48±0,05	0,89±0,04 *	0,91±0,03 *
	ч/з 6 міс.		0,91±0,03 *	1,26±0,05* **/##
ЛПНГ, ммоль/л, ж	до лік.	2,47±0,03	3,34±0,19 *	3,34±0,23 *
	ч/з 6 міс.		2,85±0,20	2,13±0,17 **/##
ч	до лік.	2,44±0,05	3,76±0,30 *	3,62±0,22 *
	ч/з 6 міс.		3,22±0,10 *	2,67±0,17 **/##
КА, ж	до лік.	2,09±0,03	6,50±0,20 *	6,30±0,25 *
	ч/з 6 міс.		4,46±0,34 **/##	2,09±0,14 **/##
ч	до лік.	2,12±0,04	6,84±0,44 *	6,48±0,24 *
	ч/з 6 міс.		4,66±0,27 **/##	2,87±0,15 **/##

Примітка. 1. \* – різниця вірогідна порівняно з показником ПЗО ( $p < 0,05$ ); 2. \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); 3. # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих I групи ( $p < 0,05$ )

яка підтверджена досягненням медикаментозної компенсації гіпотиреозу в обох групах. Але лише у хворих II групи рівень ТТГ набув значення  $2,53 \pm 0,15$  мкМО/мл, наближеного до показника ПЗО  $2,08 \pm 0,16$  мкМО/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Проведена терапія в обох групах пацієнтів сприяла корекції дисліпідемії. Через 6 міс. лікування у хворих обох груп спостерігалось достовірне зниження показників ЗХ і ТГ ( $p < 0,05$ ) (табл.1). У відсотковому порівнянні рівень ЗХ знизився в осіб I групи на 25,2 %, а в II групі – на 30,5 %, рівень ТГ у пацієнтів I групи став нижчим на 54,1 %, а в II групі – на 61,7 %.

Після лікування показник ЛПНГ достовірно знизився ( $p < 0,05$ ), а рівень ЛПВГ достовірно підвищився ( $p < 0,05$ ) лише в пацієнтів II групи. КА позитивно змінився в обох групах хворих ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів I групи КА знизився на 31,4 % у жінок і на 31,9 % у чоловіків, а в осіб II групи показник знизився на 66,8 % у жінок і на 58,0 % у чоловіків (табл. 1).

Таким чином, нами виявлений більш ефективний вплив комбінованої терапії із застосуванням

метформіну на досягнення компенсації гіпотиреозу та нормалізацію ліпідного обміну у хворих на гіпотиреоз.

Отримані результати обстеження пацієнтів після лікування демонструють зниження кардіо-васкулярного ризику у хворих обох груп за індексом SCORE. У пацієнтів I групи індекс знизився на 31,3 %, у хворих II групи – на 54,6 %. Але достовірно позитивні зміни виявлені лише в представників II групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Варто відзначити, що змінився не лише середній показник індексу, але і перерозподіл величин. До лікування в I групі індекс SCORE  $< 10$  % визначений у 17 осіб (73,9 %),  $a > 10$  % – у 6 пацієнтів (26,1 %). Після проведеної базової терапії та досягнення стану медикаментозної компенсації через 6 міс. показник із величиною  $< 10$  % визначений у 20 осіб (87,0 %), а в 3 пацієнтів (13,0 %) залишився  $> 10$  %.

У II групі індекс SCORE до лікування  $< 10$  % визначений у 9 осіб (40,9 %),  $a > 10$  % – у 13 осіб (59,1 %); після лікування індекс SCORE  $< 10$  %

Таблиця 2

## Динаміка ризику серцево-судинних захворювань (M±m)

Показник	Терміни лікув.	I група n=23	II група n=22
SCORE	до лік.	7,39±1,28	8,19±1,31
	ч/з 6 міс.	5,08±0,89	3,72±0,64*

Примітка. 1.\* – різниця достовірна по відношенню до показників до лікування (p<0,05). 2. # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у пацієнтів I групи (p<0,05)

виявлений у 17 пацієнтів (77,3 %), а > 10 % – у 5 осіб (22,7 %).

Таким чином, отримані дані вказують, що комбінована терапія левотироксином та метформіном сприяє більш ефективному зниженню ризиків серцево-судинних захворювань у пацієнтів із первинним гіпотиреозом, що зумовлено додатковим впливом метформіну на фактори розвитку ССЗ, такі, як дисліпідемія, гіперкоагуляція, надмірна маса тіла, інсулінорезистентність та ендотеліальна дисфункція.

## Висновки

1. Некомпенсований гіпотиреоз супроводжується підвищеним кардіоваскулярним ризиком, що зумовлений ендотеліальною дисфункцією, збільшенням периферичного опору судин, зміною прокоагулянтних систем організму та дисліпідемією.

2. Застосування метформіну в комбінованій терапії хворих на первинний гіпотиреоз із ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету призводить до зниження ризиків серцево-судинних захворювань більш ефективно, аніж традиційна базова терапія.

**Перспективи подальших досліджень** варто спрямувати на вивчення подальшої динаміки кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із гіпотиреозом, ожирінням та порушеннями вуглеводного обміну на стадії предіабету на фоні комбінованої терапії з використанням метформіну.

## Література

1. Arrigo Ф.Г. Ціцера. Метформин и его клиническое применение: новое представление об известном лекар-

ственном препарате в клинической практике / Ф.Г. Ціцера Arrigo, Е. Тартагні, С. Ертеке // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* – 2013. – № 2. – С. 90-96.

- Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // *Consilium medicum Ukraina.* – 2008. – № 11. – С. 38-40.
- Зубкова С.Т. Оцінка стану ендотеліальної функції судин у хворих на гіпотиреоз / С.Т. Зубкова, О.В. Булат, О.Ю. Михайленко // *Ендокринологія.* – 2011. – Т. 6. – С. 49-54.
- Зубкова С.Т. Факторы сердечно-сосудистого риска при гипотиреозе / С.Т. Зубкова, Ю.В. Булдыгина, Е.Ю. Михайленко // *Сім. мед.* – 2011. – № 4. – С. 31-36.
- Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози / О.І. Мігченко, В.Ю. Романов, А.О. Логвиненко [та ін.] // *Здоров'я України.* – 2012. – № 20 (297). – С. 27-29.
- Скрипник Н.В. Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н.В. Скрипник // *Бук. мед. вісник.* – 2009. – № 3. – С. 83-88.
- Соколова Л.К. Метформин. Настоящее и будущее известного препарата / Л.К. Соколова // *Ендокринологія.* – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 89-93.
- Association between blood pressure and serum thyroid – stimulating hormone concentration within the reference range: a population – based study / В.О. Asvold, Т. Bjoro, Т.Л. Nilsen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 841-845.
- Biondi В. Cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism / В. Biondi: materials I Forum of endocrinology [« Treatment of subclinical hypothyroidism in children, women and adults »] (10-12 May 2013, Baveno-Stresa). – Baveno-Stresa, 2013. – P. 73-75.
- Papanas N. Metformin and heart failure: never say never again / N. Papanas, E. Maltezos, D.P. Mikhailidis // *Expert Opin Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1-8.

## ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ, ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА СТАДИИ ПРЕДИАБЕТА

*Т.С. Вацеба*

**Резюме.** Данные современных исследований показывают повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипотиреозом, обусловленное эндотелиальной дисфункцией, увеличением периферического сопротивления сосудов, изменением прокоагулянтных систем организма и дислипидемией. Клинические наблюдения показывают наличие дисметаболических изменений, а также их проявлений у пациентов с компенсированным гипотиреозом. Инсулинорезистентность – общий патогенетический механизм для указанных изменений.

Проведенное клиническое исследование оценки динамики кардиоваскулярного риска у пациентов с некомпенсированным гипотиреозом, ожирением и нарушениями углеводного обмена на стадии предиабета путем сравнения результатов лечения с применением базовой терапии левотироксином и комбинированной терапии с применением метформина. Доказано достоверное снижение кардиоваскулярного риска при применении метформина в комбинированной терапии пациентов с гипотиреозом, ожирением и нарушениями углеводного обмена на стадии предиабета.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, инсулинорезистентность, кардиоваскулярный риск, метформин, ожирение.

**THE EFFECT OF METFORMIN ON THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS  
WITH HYPOTHYROIDISM, OBESITY AND IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM  
IN THE PREDIABETES STAGE**

*T.S. Vatsaba*

**Abstract.** These modern studies show an increased risk of cardiovascular disease in patients with hypothyroidism due to endothelial dysfunction, increased peripheral vascular resistance, procoagulant changes and dyslipidemia. Clinical observations show the presence of dysmetabolic changes and their manifestations in patients with compensated hypothyroidism. Insulin resistance is a common pathogenic mechanism for these changes.

Clinical trials were held evaluating the dynamics of the cardio-vascular risk in patients with uncompensated hypothyroidism, obesity and impaired glucose metabolism at the stage of prediabetes by comparing the results of treatment with levothyroxine basic therapy and combination therapy with metformin. The significant decrease of the cardiovascular risk in metformin combination therapy in patients with hypothyroidism, obesity and impaired glucose metabolism in the prediabetes stage is proved.

**Key words:** hypothyroidism, insulin resistance, cardiovascular risks, metformin, obesity.

HSEI of Ukraine “National Medical University” (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 3-7

Надійшла до редакції 07.02.2017 року

УДК 616.233-002.2:616.12-005.4

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.2

Д.В. Діденко

**ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Резюме.** У статті наведені результати діагностики хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) серед хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), що не мали обструктивних захворювань дихальних шляхів в анамнезі. Проведено прицільне обстеження 133 пацієнтів із застосуванням оригінальної анкети, створеної на основі рекомендацій GOLD, спірографія з бронходилатаційним тестом, анкетування за шкалою

медичної дослідницької ради (мМДР) та тестом з оцінки ХОЗЛ (ГОХ). Встановлено, що 36 (27 %) пацієнтів, середній вік ( $62 \pm 1,9$ ) років мають недиагностований ХОЗЛ, з них 9 (25 %) пацієнтів входять до групи А, 17 (47,2 %) – до групи В, 2 (5,6 %) – до групи С та 8 (22,2 %) – до групи D.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, діагностика, спірографія.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) належить до найбільш поширених захворювань внутрішньої медицини як у світі, так і в Україні. За статистикою американської асоціації серця 2016 року, у США 15,5 млн. осіб віком старше 20 років мають ІХС, і незважаючи на те, що в США рівень смертності від ІХС знизився за останні десятиріччя, дана патологія залишається причиною третини всіх смертей осіб віком понад 35 років [6]. За офіційною статистикою поширеність усіх форм ІХС серед дорослого населення України становить 24 %, серед осіб працездатного віку – близько 10 %, переважну більшість становлять пацієнти зі стабільними формами ІХС. Але визначення дійсної поширеності стабільної ІХС має певні труднощі через мультисимптомність захворювання та недостатнє застосування інтервенційних методів обстеження. Згідно з наказом МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» до стабільної ІХС належать: стабільна стенокардія, кардіосклероз та безбольова форма ІХС. Діагноз стабільної ІХС встановлюється за результатами коронарографії (КВГ), за наявності перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) або втручань по реваскуляризації міокарда [1].

Водночас серед осіб старше 40 років значно зростає поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Дана патологія є четвертою причиною смертності у світі та посідає 5-те місце серед причин втрати працездатності [8]. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить 2969,1 на 100 тис. дорослого населення, тобто 2,9 % [2]. Станом на 2010 р. в Україні було зареєстровано 420083 випадки ХОЗЛ [2]. Європейські дані свідчать про поширеність ХОЗЛ на рівні 10 % серед осіб старше 40 років та значне зростання поширеності (до 20 %) серед осіб віком понад 70 років [5, 11]. У рамках дослідження "Burden of Obstructive Lung Disease" (BOLD) встановлено поширеність ХОЗЛ у випадковій вибірці серед осіб старше 40 років. Зокрема, в

Ісландії з 755 обстежених у 18 % осіб діагностовано ХОЗЛ, з них у 9 % – 2-го ступеня та вище [13]. Дослідження, проведене в Німеччині, показало, що з 683 осіб у 13,2 % діагностовано ХОЗЛ, у тому числі тяжкий – у 0,8 % [14].

У клінічній практиці найбільш складну та важку групу пацієнтів становлять особи з коморбідною патологією. До найпоширеніших коморбідних станів належить ІХС та ХОЗЛ, що зумовлено рядом спільних етіологічних та патогенетичних чинників. Серед хворих на ІХС пацієнти з супутнім ХОЗЛ трапляються частіше, ніж у загальній популяції. Зокрема відомо, що в 13-35 % хворих на ІХС діагностують ХОЗЛ [3, 9, 10].

До ключових проблем діагностики ХОЗЛ у пацієнтів ІХС належить проблема гіподіагностики, що зумовлено спільністю клінічних симптомів [4, 12, 15, 16]. Відомо, що серед 133 пацієнтів з ІХС після черешкірних коронарних втручань (ЧКВ), яким була проведена прицільна діагностика ХОЗЛ, у 24,8 % діагностовано ХОЗЛ, причому 30,3 % мали ХОЗЛ легкого ступеня, 57,6 % – середнього ступеня тяжкості та 12,1 % – тяжкого ступеня [16]. У цілому відомо, що гіподіагностика ХОЗЛ різних ступенів тяжкості у хворих на ІХС сягає 81,8 %, а ХОЗЛ легкого ступеня – 100 %. [16]. Отже, проблема гіподіагностики ХОЗЛ у хворих на ІХС є актуальною та складною медичною проблемою. Впровадження сучасних критеріїв та алгоритмів дозволить підвищити інформативність діагностики обструктивних неспецифічних захворювань органів дихання у хворих на ІХС.

**Мета дослідження.** Підвищити інформативність діагностики ХОЗЛ у хворих на стабільну ІХС шляхом впровадження скринінгового та клініко-функціонального обстеження.

**Матеріал і методи.** Проведено проспективне обстеження 133 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні міської лікарні з приводу стабільної ІХС та не мали обструктивних захворювань органів дихання в анамнезі. Критеріями включення були: вік понад 40 років, синусовий ритм, ІХС підтверджено результатами КВГ або даними анамнезу



щодо перенесеного Q- ІМ. Критерії виключення: гострий ІМ <6 місяців тому; гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) або транзиторна ішемічна атака (ТІА) <6 місяців; аортокоронарне шунтування (АКШ) або ЧКВ <6 місяців; оперативні втручання <6 місяців; хронічні захворювання в стадії декомпенсації; гострі інфекційні захворювання; лихоманка нез'ясованого генезу, інфекційний ендокардит; міокардит, перикардит, стенокардія напруги ІV функціонального класу; серцева недостатність ІІБ-ІІІ стадії, ІV функціонального класу (ФК) за NYHA.

До групи обстеження увійшли 133 пацієнти, середній вік (61,6±1,02) років, чоловіків було 109 (81,9 %), жінок – 24 (18,1 %). Діагноз ІХС верифікований результатами КВГ у 78 (58,6 %) пацієнтів, даними анамнезу щодо перенесеного Q-ІМ у 105 (78,9 %) пацієнтів, оперативні втручання щодо реваскуляризації міокарда в анамнезі відзначали 57 (42,9 %) пацієнтів, у тому числі стентування коронарних артерій (КА) – 42 (31,6 %) пацієнти, АКШ – 15 (11,3 %) пацієнтів. На паління вказали 78 (58,6 %) хворих, індекс паління серед курців (24,5±2,9) пачко/років. Обтяжений професійний анамнез мали 33 (24,8 %) пацієнти, а саме робота на будівництві, контакт з пилом, лако-фарбовими матеріалами, робота в гарячому цеху (табл. 1).

Ініціально всіх хворих проанкетовано за оригінальною анкетою, створеною на основі рекомендацій GOLD 2015 для діагностики ХОЗЛ (табл. 2).

Якщо пацієнт відповів позитивно хоча б на одне запитання анкети, на наступному етапі була проведена комп'ютерна спірографія з бронходилатаційним тестом із використанням 400 мкг салбу-

таміним тестом із використанням 400 мкг салбу-тамола (апарат Master Score ST) та проведено опитування за модифікованою анкетою оцінки задишки медичної дослідницької ради (ММДР) та тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) для визначення клінічної групи ХОЗЛ, що регламентовано наказом МОЗ України №555 від 27.05.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [2].

Статистична обробка даних виконана з використанням пакета статистичних програм STATISTICA 10.0 та Microsoft Excel. Достовірність різниці величин розрахована непараметричним методом за критерієм  $\chi^2$  Пірсона, U-тестом Манна-Уїтні та за t-критерієм Стьюдента при порівнянні середніх величин.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті анкетування встановлено, що позитивні відповіді на запитання анкети відзначили всі 133 хворих із стабільною ІХС. Серед опитаних пацієнтів 3 (2,3 %) дали позитивну відповідь лише на 1 питання, 50 (37,6 %) хворих – на 2 питання, 58 (43,6 %) хворих – на 3 питання, 17 (12,8 %) хворих – на 4 питання та 5 (3,7 %) хворих – на всі 5 питань анкети відповідно (рис.1). Варто відмітити, що 80 (60,1 %) проанкетованих позитивно відповіли на 3 та більше запитань, отже, мають клінічні симптоми, характерні для ХОЗЛ.

Всім пацієнтам виконано спірометрію з бронходилатаційним тестом. За результатами спірометрії ХОЗЛ діагностовано у 36 (27%) пацієнтів.

Таблиця 1

#### Характеристика обстежених

Показник	Результат
Кількість пацієнтів	133
Середній вік, років	61,6±1,02
Чоловіки, абс., (%)	109 (81,9 %)
Жінки, абс., (%)	24 (18,1 %)
Післяінфарктний кардіосклероз, абс., (%)	105 (78,9 %)
Стабільна стенокардія напруги ІІ ФК, абс., (%)	48 (36,1 %)
Стабільна стенокардія напруги ІІІ ФК, абс., (%)	85 (63,4 %)
Коронарографія в анамнезі (КВГ), абс., (%)	78 (58,6 %)
Стентування КА, абс., (%)	42 (31,6 %)
АКШ, абс., (%)	15 (11,3 %)
Гіпертонічна хвороба, абс., (%)	116 (87,2 %)
Серцева недостатність І ФК, абс., (%)	5 (3,8 %)
Серцева недостатність ІІ ФК, абс., (%)	103 (77,4 %)
Серцева недостатність ІІІ ФК, абс., (%)	25 (18,8 %)
Цукровий діабет (ЦД), абс., (%)	20 (15,1 %)
Ожиріння, абс., (%)	55 (41,3 %)
Паління, абс., (%)	78 (58,6 %)
Обтяжений професійний анамнез, абс., (%)	33 (24,8 %)
Обтяжений спадковий анамнез з приводу ХОЗЛ, абс., (%)	5 (3,7 %)
Обтяжений спадковий анамнез з приводу ІХС, абс., (%)	26 (19,5 %)

Таблиця 2

Анкета для діагностики хронічного обструктивного захворювання легень

Вас турбує постійний кашель по декілька разів на добу?	Так	Ні
Ви щоденно відкашлюєте мокротиння?	Так	Ні
У Вас задишка розвивається швидше, ніж у Ваших однолітків?	Так	Ні
Ваш вік більше 40 років?	Так	Ні
Ви палите чи палили раніше?	Так	Ні

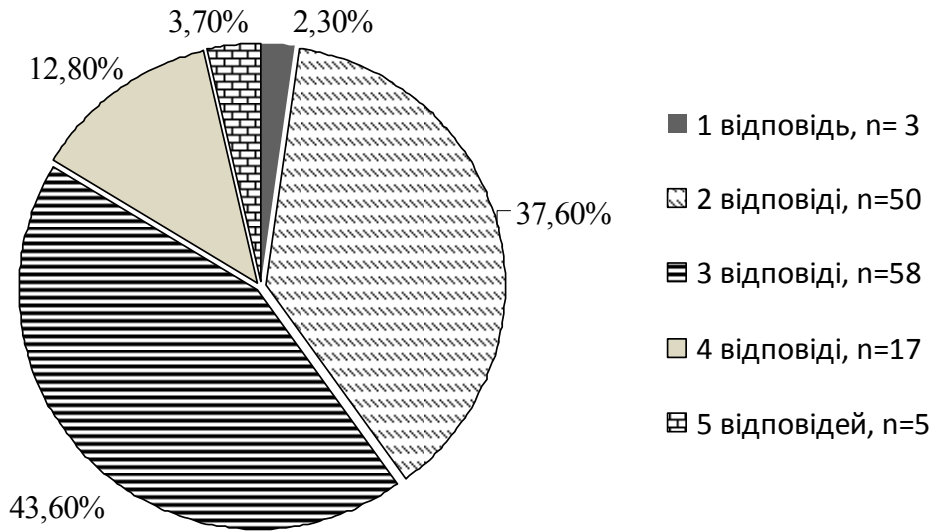


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за кількістю позитивних відповідей на запитання анкети для скринінгу обструктивних захворювань органів дихання

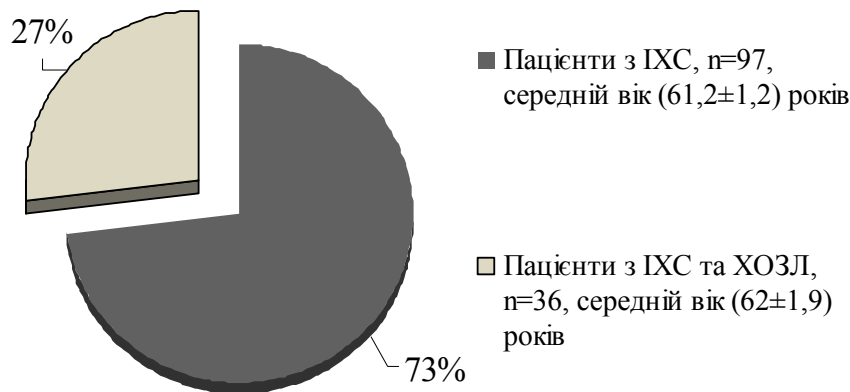


Рис. 2. Частота виявлення хронічного обструктивного захворювання легень серед хворих на стабільну ішемічну хворобу серця

ентів із стабільною ІХС, середній вік (62±1,9) років (рис. 2). Привертає увагу, що у всіх пацієнтів, які дали 4 або 5 позитивних відповідей на запитання анкети, після дослідження функції зовнішнього дихання діагностовано ХОЗЛ, що свідчить про можливість використання даної анкети для відбору пацієнтів з ІХС, яким доцільно проводити спірометрію для своєчасної діагностики ХОЗЛ.

Нами проведено аналіз двох груп пацієнтів. До I групи увійшли 36 хворих на ІХС та супутнім

ХОЗЛ, до II групи – 97 хворих на ІХС без діагностованого ХОЗЛ. Хоча пацієнти обох груп були одного віку, відзначається тенденція до більш частого виявлення ХОЗЛ серед чоловіків (91,7 % та 78,4 % відповідно, p=0,07), що мали більш тяжкий функціональний клас стенокардії (69,4 % та 61,9 %, p=0,12), достовірно частіше після АКШ (22,2 % та 7,2 %, p=0,04) та мали СН III ФК (30,6 % та 14,5 %, p=0,03). Встановлення СН III ФК у даної категорії хворих може бути пояснено

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень і пацієнтів з ішемічною хворобою серця**

Характеристика	I група пацієнти з ІХС та ХОЗЛ, n=36	II група пацієнти з ІХС, n=97
Середній вік, роки	62±1,9	61,2±1,2
Чоловіки, абс., (%)	33 (91,7 %)	76 (78,4 %)
Жінки, абс., (%)	3 (8,3 %)	21 (21,6 %)
Післяінфарктний кардіосклероз, абс., (%)	26 (72,2 %)	79 (81,4 %)
Стенокардія II ФК, абс., (%)	11 (30,5 %)	37 (38,1 %)
Стенокардія III ФК, абс., (%)	25 (69,4 %)*	60 (61,9 %)*
Коронарографія	17 (47,2 %)	61 (62,9 %)
Стентування КА, абс., (%)	8 (22,2 %)	34 (35 %)
АКШ, абс., (%)	8 (22,2 %)*	7 (7,2 %)*
Гіпертонічна хвороба, абс., (%)	32 (88,9 %)	84 (86,6 %)
Серцева недостатність I ФК, абс., (%)	0	5 (5,1 %)
Серцева недостатність II ФК, абс., (%)	25 (69,4 %)	78 (80,4 %)
Серцева недостатність III ФК, абс., (%)	11 (30,6 %)	14 (14,5 %)
Цукровий діабет, абс., (%)	9 (25 %)	11 (11,3 %)
Ожиріння, абс., (%)	17 (47,2 %)	38 (39,2 %)
Паління, абс., (%)	27 (75 %)	51 (52,6 %)

Примітка. \* – різниця між групами достовірна,  $p < 0,05$ , розрахунок проведений із використанням критерію  $\chi^2$  Персона

недооцінкою симптомів ХОЗЛ, оскільки задишка оцінювалась лікарями як ознака СН. Серед пацієнтів I групи порівняно з II групою спостерігалась тенденція до більшої частоти інших супутніх захворювань, а саме гіпертонічної хвороби (ГХ) (88,9 % та 86,6 % відповідно,  $p=0,22$ ), цукрового діабету (ЦД) (25 % та 11,3 %,  $p=0,06$ ), ожиріння (47,2 % та 39,2 %,  $p=0,08$ ) (табл. 3).

Після проведення опитування за анкетами мМДР та ТОХ не встановлено достовірної різниці ступеня задишки між групами пацієнтів з ІХС та пацієнтами з ІХС та ХОЗЛ. За анкетною визначення ступеня тяжкості задишки показник у групі ІХС та ХОЗЛ склав  $1,9 \pm 0,21$  бала, серед хворих на ІХС без супутнього ХОЗЛ –  $1,8 \pm 0,12$  бала відповідно, що свідчить про неефективність опитування пацієнтів з поєднанням ІХС та ХОЗЛ для діагностики обструктивних захворювань та про подібність клінічних симптомів, а саме задишки, що значно ускладнює діагностичний пошук у даної категорії пацієнтів та спонукає до створення алгоритму відбору хворих на ІХС для діагностики ХОЗЛ.

Пацієнти з ІХС та вперше діагностованим ХОЗЛ були розподілені за клінічними групами ХОЗЛ. Серед 36 пацієнтів зі стабільною ІХС та ХОЗЛ 9 (25 %) хворих увійшли в групу А, тобто пацієнти з малосимптомним перебігом та низьким ризиком ускладнень, 17 (47,2%) хворих – у групу В, тобто пацієнти мали багато симптомів ХОЗЛ та низький ризик ускладнень, 2 (5,6 %) пацієнти – у групу С, що мають мало симптомів та високий ризик ускладнень, 8 (22,2 %) пацієнтів

склали групу D, отже мали багато клінічних симптомів ХОЗЛ та високий ризик ускладнень. Таким чином, 10 (27,8 %) пацієнтів потребують застосування базисної терапії, що здатно суттєво зменшити симптоми захворювання та покращити якість життя хворих. Пацієнти, що увійшли в групи А та В, корекції факторів ризику, а саме відмови від паління та терапії за потребою.

#### Висновки

1. Серед пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця, що не мали в анамнезі обструктивних захворювань органів дихання, у 36 (27 %) діагностовано хронічне обструктивне захворювання легень після прицільної діагностики.

2. Серед хворих на ішемічну хворобу серця та хронічне обструктивне захворювання легень у 26 (72,2 %) пацієнтів діагностовано хронічне обструктивне захворювання легень груп А та В, що мають низький рівень розвитку несприятливих подій, у 10 (27,8 %) – груп С та D, що асоційовані з високим ризиком несприятливих подій та потребують призначення базисної терапії.

3. У групі хворих із недиагностованим раніше хронічним обструктивним захворюванням легень переважають чоловіки (91,7 %), що палять (75 %) та мають інші супутні захворювання – гіпертонічну хворобу (88,9 %), ожиріння (47,2 %), цукровий діабет (25 %).

**Перспективи подальших розробок.** На нашу думку, для контингенту хворих на ІХС необхідно впровадження алгоритмів ранньої діагностики ХОЗЛ, що забезпечить своєчасне призна-

чення лікування, знизить темпи прогресування захворювання та покращить якість життя пацієнтів.

### Література

1. Наказ МОЗ України №152 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця» від 02.03.2016 [Електронний ресурс] / [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20160302\\_0152.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160302_0152.html)
2. Наказ МОЗ України № 555 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень" від 27.06.2013 [Електронний ресурс] / [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20130627\\_0555.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html)
3. Распространенность и значимость хронической обструктивной болезни легких у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О.М. Поликутна [и др.] // Клини. мед. – 2013. – Т. 91, № 4. – С. 24-28.
4. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study / P. Almagro, F.J. Cabrera, J. Diez / Chest. – 2012. – Vol. 142 (5). – P. 1126-1133.
5. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease / S. Roversi [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44 (1). – P. 93-102.
6. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / FabianSanchis-Gomar [et al.] // Ann. Transl. Med. – 2016. – Vol. 4 (13). – P. 256-260.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2015) // Electronic Resources: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
8. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2095-2128.
9. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction / P. Andell, S. Kou, A. Martinsson [et al.] // Open Heart. – 2014. – Vol. 1(1). – Published online 2014 Feb 3.
10. Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention / G. Campo, P. Guastaroba, A. Marzocchi / Chest. – 2013 – Vol. 144 (3). – P. 750-757.
11. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / A. Buist [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 1. – P. 741-750.
12. Mooe T. The Prevalence of COPD in Individuals with Acute Coronary Syndrome: A Spirometry-Based Screening Study / T. Mooe, N. Stenfors // COPD. – 2014. – Vol. 21. – P. 453-461.
13. Prevalence of COPD in Iceland – the BOLD study / B. Benediktsdóttir [et al.] // Laeknabladid. – 2007. – Vol. 93 (6). – P. 471-477.
14. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study / H. Geldmacher [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133 (50). – P. 2609-2614.
15. Undiagnosed airflow limitation in patients at cardiovascular risk / E. Bérard [et al.] // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 04 (12). – P. 619-626.
16. Underdiagnosis and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease after percutaneous coronary intervention a prospective study / P. Almagro, A. Lapuente, J. Pareja [et al.] // International J. of COPD. – 2015. – Vol. 10. – P. 1353-1361.

## ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАННЯ ЛЕГКИХ У ПАЦІЄНТОВ С ІШЕМІЧЕСКОЮ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УМОВИХ СТАЦІОНАРА

*Д.В. Діденко*

**Резюме.** В статті приведені результати діагностики хронічного обструктивного захворювання легких (ХОЗЛ) серед пацієнтів з ішемічною болізнью серця (ІБС), які не мали обструктивних болізнєй дихальних шляхів в анамнезі. Проведено обстеження 133 пацієнтів з використанням оригінальної анкети, складеної на основі рекомендацій GOLD, спірографія з бронходилатаційним тестом і анкетування по модифікованому опитувальнику для оцінки вираженості одышки (mMDR) і вираженості симптомів ХОЗЛ (CAT). Установлено, що 36 (27 %) пацієнтів, середній вік (62±1,9) років мають недиагностоване ХОЗЛ, з них 9 (25 %) пацієнтів входять в групу А, 17 (47,2 %) – в групу В, 2 (5,6 %) – в групу С і 8 (22,2 %) – в групу D.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легких, діагностика, спірографія.

## DIAGNOSING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*D.V. Didenko*

**Abstract.** The article reports the results of diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among inpatients with ischemic heart disease (IHD), who had not suffered from wheezing illnesses before. We examined 133 patients by using an original questionnaire, which had been made up in accordance with GOLD, spirometry with bronchodilation test and questioning by means of a modified questionnaire mMDR to assess breathlessness severity as well as the symptoms COPD assessment test (CAT). 36 patients (27 %) aged (62±1,9) on the average, were found to have undiagnosed COPD. By the severity of COPD all patients were divided into: group A – 9 (25 %) people, group B – 17 (47,2 %) people, group C – 2 (5,6 %) people and group D – 8 (22,2 %) people.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, diagnostics, spirometry.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnitsya)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 8-12

Надійшла до редакції 22.02.2017 року

УДК 616.12-005.4-008.46-036.12-039.36-056.257:575.174.015.3:577.175.8  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.3

*О.І. Кадикова*

## ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЛЕПТИНУ (ARG223GLN) У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

**Резюме. Мета роботи.** Визначити роль поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

**Матеріал і методи.** Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) й ожиріння, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Результати.** Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від функціонального класу хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ІХС й ожиріння не довело наявності вірогідних відмінностей між підгрупами. Розбіжностей у розподілу алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від фракції викиду лівого шлуночка у хворих на ІХС та ожиріння не встановлено.

**Висновок.** За результатами нашого дослідження, прогресування ХСН у хворих на ІХС та ожиріння не залежить від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

**Ключові слова:** поліморфізм гена лептину, ішемічна хвороба серця, ожиріння, хронічна серцева недостатність.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) досить часто поєднується з ожирінням, що призводить до акумуляції потужних чинників ризику, характерних для хронічної серцевої недостатності (ХСН) і створює вадне коло, що збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Існує велика кількість гіпотез щодо патогенетичних передумов поєданого перебігу ІХС й ожиріння. За останні роки відбулися істотні зміни в розумінні цих механізмів на молекулярно-генетичному рівні. Вони призвели до перегляду традиційних уявлень про клітинну фізіологію та біохімію жирового та вуглеводного обмінів, фармакодинаміку лікарських препаратів, а також до глибшого розуміння патогенезу ХСН і інших захворювань [4, 5, 10].

Ген лептину – один із кандидатних генів ожиріння, що найбільш інтенсивно вивчається, у людини [6, 7, 9, 11]. У попередніх дослідженнях визначено, що генотип AA гена лептину (Arg223Gln) асоційовано зі збільшенням ризику розвитку ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) у хворих на ІХС [8].

Проте нами не знайдено даних літератури щодо ролі поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС та ожиріння, що вимагає проведення подальших досліджень й зумовлює актуальність обраного напрямку досліджень.

**Мета дослідження.** Визначити роль поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні ХСН у хворих на ІХС та ожиріння.

**Матеріал і методи.** Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ІХС та ожиріння, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої меди-

цини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС із нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були зіставні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих із тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

При діагностиці ХСН й формуванні клінічних груп використовувалася класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української спілки кардіологів (2012) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК відповідно до Наказу МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 [2] і рекомендацій по діагностиці і лікуванню ХСН [1]. Діагноз ІХС встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріїв відповідно до Наказу МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152 [3].

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідно до рівноваги Харді-Вайнберга ( $p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно з Гельсінкською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Для по-

Таблиця 1

**Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)  
залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння**

Генетичні маркери	1-ша підгрупа I ФК ХСН, (n=50)	2-га підгрупа II ФК ХСН, (n=118)	3-тя підгрупа III-IV ФК ХСН, (n=54)
Алель А	17 (34 %)	45 (38,14 %)	19 (35,19 %)
Алель G	33 (66 %)	73 (61,86 %)	35 (64,81 %)
Генотип G/A	21 (42 %)	48 (40,68 %)	22 (40,74 %)
Генотип A/A	8 (16 %)	20 (16,95 %)	8 (14,81 %)
Генотип G/G	21 (42 %)	50 (42,37 %)	24 (44,45 %)

Таблиця 2

**Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)  
залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння**

Генетичні маркери	1-ша підгрупа ФВ>45 % (n=101)	2-га підгрупа ФВ<45 % (n=121)
Алель А	36 (35,64 %)	44 (36,36 %)
Алель G	65 (64,36 %)	77 (63,64 %)
Генотип G/A	41 (40,59 %)	50 (41,32 %)
Генотип A/A	17 (16,84 %)	21 (17,36 %)
Генотип G/G	43 (42,57 %)	50 (41,32 %)

рівняння розподілу частот алелів і генотипів між групами використовували критерії  $\chi^2$  Пірсона та Фішера. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Із метою визначення ролі поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у прогресуванні ХСН, нами проведено аналіз розподілу алелів і генотипів у хворих на ІХС та ожиріння залежно від функціонального класу (ФК) ХСН і фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (табл. 1, 2).

У хворих на ІХС та ожиріння з I ФК ХСН розподіл алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) відбувався наступним чином: алель А мали 17 пацієнтів, що відповідало 34 %, алель G – 33 особи (66 %), генотипи G/A, A/A і G/G – 21 (42 %), 8 (16 %) і 21 (42 %) відповідно. II ФК ХСН характеризувався носійством А алеля в 45 хворих, що дорівнювало 38,14 %, алеля G у 73 пацієнтів (61,86 %), генотипів G/A, A/A і G/G у 48 (40,68 %), 20 (16,95 %) і 50 (42,37 %) відповідно. Носіями алеля А у хворих із III-IV ФК ХСН були 19 осіб (35,19 %), алеля G – 35 (64,81 %), генотипів G/A, A/A і G/G – 22 (40,74 %), 8 (14,81 %) і 24 (44,45 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння не довело наявності вірогідних відмінностей між підгрупами.

У хворих на ІХС та ожиріння з ФВ>45 % носіями алеля А були 36 пацієнтів (35,64 %), алеля G – 65 (64,36 %), генотипів G/A, A/A і G/G – 41 (40,59 %), 17 (16,84 %) і 43 (42,57 %) відповідно. У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А траплявся в 44 пацієнтів, що становило

36,36 %, алель G – 77 (63,64 %), генотипи G/A, A/A і G/G – 50 (41,32 %), 21 (17,36 %) і 50 (41,32 %) відповідно.

Розбіжностей у розподілі алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння не встановлено.

**Висновок**

Таким чином, за результатами нашого дослідження, прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння не залежить від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення взаємозалежності поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) із розвитком та прогресуванням кардіометаболічних порушень у хворих на ІХС та ожиріння допоможе клініцистам у прогнозуванні перебігу захворювання, постановці адекватного діагнозу, а відтак і в проведенні обґрунтованої патогенетичної терапії.

**Література**

1. Воронков Л.Г. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков. – К., 2013. – 106 с.
2. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Процедура надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю».
3. Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця».
4. Atherosclerosis, Inflammation, Genetics, and Stem Cells: 2011 Update / P.J. Goldschmidt-Clermont, C. Dong, D.

- David Seo [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. – 2012. – № 14 (3). – P. 201-210.
5.  $\beta$ -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity / S.B. Pereira, M.W. Velloso, S. Chermont [et al.] // Mol. Med. Report. – 2012. – № 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120.
  6. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients / Ali S. Ben, A. Kallel, Y. Sediri [et al.] // Arch. Med. Res. – 2009. – 40 (3). – P. 186-190.
  7. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian / A. Constantin, G. Costache, A.V. Sima [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2010. – Vol. 391 (1). – P. 282-286.
  8. Leptin, leptin gene and leptin receptor gene polymorphism in heart failure with preserved ejection fraction / T.A. Abd El-Aziz, R.H. Mohamed, R.H. Mohamed, H.F. Pasha // Heart Vessels. – 2012. – Vol. 27 (3). – P. 271-279.
  9. Metaanalysis on the relationship between leptin receptor Gln223Arg and Pro1019Pro gene polymorphism and obesity in the Chinese population / G.P. Yang, S.H. Peng, S.Y. Zuo [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 32 (10). – P. 1037-1042.
  10. Santhi K. Genetics and Genomics for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Update: A Scientific Statement From the American Heart Association / K. Santhi, S.K. Ganesh // Circulation. – 2013. – № 128. – P. 2813-2891.
  11. The human obesity gene map: the 2003 update / E.E. Snyder, B. Walts, L. Perusse [et al.] // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 369-439.

## ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЛЕПТИНА (ARG223GLN) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

*О.И. Кадыкова*

**Резюме. Цель работы.** Определить роль полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

**Материал и методы.** С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и ожирением, которые находились на лечении в кардиологическом отделении КУЗ Харьковской городской клинической больницы №27, которая является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины.

**Результаты.** Сравнение частоты выявления аллелей и генотипов гена лептина (Arg223Gln) в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ИБС и ожирением не доказал наличия достоверных различий между подгруппами. Расхождений в распределении аллелей и генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) в зависимости от фракции выброса левого желудочка у больных ИБС и ожирением не установлено.

**Вывод.** Таким образом, по результатам нашего исследования, прогрессирование ХСН у больных ИБС и ожирением не зависит от полиморфизма гена лептина (Arg223Gln).

**Ключевые слова:** полиморфизм гена лептина, ишемическая болезнь сердца, ожирение, хроническая сердечная недостаточность.

## THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON LEPTIN GENE (ARG223GLN) POLYMORPHISM GENOTYPES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND OBESITY

*O.I. Kadykova*

**Abstract. Objective** – to estimate the role of leptin gene polymorphism (Arg223Gln) in progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity.

**Materials and methods.** For the purpose of the study, a complex examination of 222 patients with ischemic heart disease (IHD) and obesity was conducted in the cardiology department of the Kharkov City Clinical Hospital № 27, which is the basic medical institution of the Internal Medicine Department № 2 and clinical immunology and allergology of the Kharkov National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

**Results.** Comparing the frequency of detection of alleles and genotypes of leptin gene (Arg223Gln) depending on the functional class of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart disease and obesity did not show any possible differences between the subgroups. Differences in the distribution of alleles and genotypes of leptin gene polymorphism (Arg223Gln) based on left ventricular ejection fraction in patients with coronary heart disease and obesity were not established.

**Conclusion.** Thus, the results of our study, show that progression of heart failure in patients with coronary heart disease and obesity do not depend on leptin gene polymorphism (Arg223Gln).

**Key words:** polymorphism of a leptin gene, coronary heart disease, obesity, chronic heart failure.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 13-15

Надійшла до редакції 14.03.2017 року

УДК 617.735-06:616.379-008.64]-85.225:615.849.19  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.4

*М.А. Карлійчук*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО СУПРОВОДУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПРИ ВИКОНАННІ ПАНРЕТИНАЛЬНОЇ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦІЇ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Мета дослідження полягала в оцінці впливу цитиколіну на морфометричні та функціональні параметри сітківки у хворих на цукровий діабет 2-го типу при виконанні панретинальної лазеркоагуляції. Нами обстежено 47 пацієнтів (79 очей) з препроліферативною діабетичною ретинопатією, яким була виконана панретинальна лазеркоагуляція за три сеанси. 28 пацієнтів (43 ока) основної групи отримували цитиколін упродовж двох місяців після першого сеансу лазеркоагуляції. Критеріями ефективності були зміни гостроти зору від вихідного рівня, товщина шару нервових воло-

кон сітківки та порогова ретинальна світлочутливість до та через один, три та шість місяців після лазеркоагуляції. Отримані нами результати свідчать про позитивний вплив цитиколіну на шар ретинальних нервових волокон при виконанні лазеркоагуляції сітківки, що дозволяє рекомендувати його як медикаментозний супровід панретинальної лазеркоагуляції у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, панретинальна лазеркоагуляція, діабетична ретинопатія, нейропротекція.

**Вступ.** На сьогодні поширеність цукрового діабету (ЦД) щорічно збільшується, набуваючи характеру пандемії. Діабетична ретинопатія (ДР) є тяжким ускладненням цукрового діабету (ЦД) та однією з головних причин сліпоти в розвинутих країнах світу [2]. Застосування лазеркоагуляції (ЛК) сітківки стало вагомим проривом у лікуванні ДР [1]. Існують дані, що ЦД зумовлює появу дефектів або зменшення товщини шару нервових волокон сітківки з першої стадії діабетичної васкулопатії [4, 5, 8], а діабетичну ретинопатію сьогодні розглядають як невроваскулярне ускладнення ЦД або сенсорну нейропатію [3, 5, 10]. Лазеркоагуляція сітківки, яка є стандартним лікуванням при ДР, має певний негативний вплив на шари сітківки та може призвести до ушкодження гангліонарних клітин та втрати шару нервових клітин у сітківці з подальшим потоншенням перипапілярних нервових волокон. До клінічних проявів негативних ефектів панретинальної ЛК належать: звуження периферичного поля зору, зниження диференціальної світлової чутливості в центральному полі зору, порушення кольоросприйняття [1, 6].

Лазерне лікування направлене на усунення тих проявів та ускладнень ДР, які є безпосередньою причиною порушень зору, однак корекції порушень, які призводять до нейродегенерації, при цьому не відбувається. Логічно припустити, що комбінація ЛК сітківки з нейропротекцією може покращити наслідки даного втручання.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив цитиколіну на морфометричні та функціональні параметри сітківки у хворих на цукровий діабет 2-го типу при виконанні панретинальної лазеркоагуляції.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилися 47 хворих (79 очей) на ЦД 2-го типу віком  $57,5 \pm 9,7$  року з препроліферативною ДР. Всім пацієнтам виконана панретинальна лазеркоагуляція (діодний лазер Nidek GYC-1000) за три

сеанси з інтервалом у три тижні. Пацієнтів розподілили на дві зіставлені за статтю, віком, тривалістю ЦД та супутньою патологією групи. До дослідження не залучали пацієнтів з раніше виконаною лазеркоагуляцією сітківки або іншими операціями на оці за останні шість місяців; незрілою або зрілою катарактою; значним помутнінням склистого тіла; проявами ниркової ретинопатії, що превалюють над діабетичними; офтальмогіпертензією, глаукомою або іншими захворюваннями зорового нерва. Після першого сеансу ЛК сітківки 28 пацієнтів основної групи (43 ока) розпочали приймання цитиколіну по 500 мг внутрішньовенно впродовж п'яти днів, надалі – у таблетках по 500 мг двічі на добу впродовж двох місяців. Дев'ятнадцять пацієнтів (36 очей), що не отримували цитиколіну, склали контрольну групу. Всім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження (візометрія, тонометрія, біомікроскопія, непрямая офтальмоскопія з лінзою Гольдмана), дослідження центрального поля зору (центральний пороговий 30-2 тест) за допомогою аналізатора поля зору Twinfield (Oculus, Німеччина), а також оптичну когерентну томографію за допомогою приладу RTVue-100 (Optovue, США) у ділянці диска зорового нерва та макули з визначенням товщини шару ретинальних нервових волокон (retinal nerve fiber layer - RNFL) на фоні медикаментозного мідріазу з фотоархівуванням перед, через один, три та шість місяців після ЛК сітківки. Аналіз сканування головки зорового нерва проводили на площі діаметром 3,4 мм. Показники аналізу включали: площу та об'єм диска зорового нерва, його екскавації та обідка, співвідношення площі екскавації диска зорового нерва до його загальної площі, вертикального та горизонтального діаметра екскавації диска до його загального вертикального та горизонтального діаметра, а також середню товщину шару перипапілярних нервових волокон та товщину цього шару у верхній (Superior Hemisphere – SH) і



нижній половині (Inferior Hemispher – IH). Порогову світлочутливість сітківки визначали в 76 ділянках центрального поля зору до 30°. Всі тестові ділянки розділені на три морфофункціональні зони: макулярна – до 5°, парамакулярна – 5-20° та парацентральна – 20-30°. Для реєстрації результатів використовували цифрове маркування. Обробка результатів дослідження проведена за допомогою статистичної системи аналізатора поля зору Twinfield.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

До виконання ЛК середня товщина RNFL у нижньому сегменті в пацієнтів основної групи становила 144,3±17,36 мкм. Через шість місяців після лікування відзначалося статистично недостовірне зменшення товщини RNFL у нижньому сегменті до 127,2±14,52 мкм ( $p>0,05$ ). У пацієнтів контрольної групи відзначалося більш значиме зниження товщини RNFL у нижньому сегменті з 148,6±16,85 мкм до 119,8±12,43 мкм ( $p<0,01$ ). Середня товщина RNFL у верхньому секторі в обох групах також зменшувалась, проте статистично недостовірно.

Слід зазначити, що стан ретинальної світлочутливості за даними центрального порогового 30-2 тесту на аналізаторі поля зору в пацієнтів дослідних груп після ЛК сітківки відрізнявся (за даними основного відхилення був краще в основній групі), проте різниця не була статистично вірогідною.

Через шість місяців після завершення панретинальної лазеркоагуляції гострота зору в пацієн-

тів основної групи піднялась з 0,29±0,17 до 0,52±0,18 ( $p<0,05$ ) та була вірогідно вище ( $p<0,05$ ), порівняно з даними контрольної групи (0,33±0,16).

Результати динаміки функціональних та анатомічних показників подані в таблицях 1 та 2.

Таким чином, отримані нами дані виявили меншу атрофію шару ретинальних нервових волокон, кращий стан ретинальної порогової світлочутливості та вищу гостроту зору в пацієнтів основної групи. Відсутність статистично вірогідної різниці при порівнянні деяких показників можна пояснити варіабельністю післяопераційного перебігу у пацієнтів (розвиток макулярного набряку, часткового гемофтальму, діабетичної нейропатії), що іноді ускладнювало порівняння як морфометричних, так і функціональних параметрів.

Відомо, що нейродегенерація є ранньою ланкою патогенезу діабетичної ретинопатії, яка передуює проявам судинних ускладнень (мікроангіопатії) [4, 8]. Локальні ушкодження сітківки при ЛК можуть розповсюджуватися та призводити до прогресування морфологічних та функціональних змін сітківки. Збереження гангліонарних клітин сітківки можна досягти нейропротекцією, яка збільшить здатність пошкодженої тканини протистояти нейротоксичності та обмежить розповсюдження лазерного ушкодження.

Цитиколін належить до групи ноотропних засобів, який діє на механізми апоптозу, володіє

Таблиця 1

#### Оцінка функціональних показників у дослідних групах

Показник		Період спостереження			
		До лікування	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Максимально коригована гострота зору	Основна група (n=43)	0,29±0,17	0,36±0,16	0,32±0,15	0,52±0,18 $p<0,05$ $p_1<0,05$
	Контрольна група (n=36)	0,27±0,18	0,32±0,17	0,30±0,16	0,33±0,16
Основне відхилення (MD), dB	Основна група (n=43)	-6,32±0,44	-6,44±0,48	-7,86±0,56	-7,61±0,48
	Контрольна група (n=36)	-6,85±0,66	-8,54±0,72	-8,32±0,97	-9,88±0,84

Примітка. p – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних до лікування;  $p_1$  – ступінь вірогідності різниць показників між групами

Таблиця 2

#### Оцінка морфометричних показників у дослідних групах

Показник		Період спостереження			
		До лікування	Через 1 міс.	Через 3 міс.	Через 6 міс.
Середня товщина RNFL у верхньому сегменті (мкм)	Основна група (n=43)	142,8±15,84	138,1±16,18	132,5±14,76	129,4±15,54
	Контрольна група (n=36)	145,9±16,85	140,4±17,83	127,6±16,44	125,7±13,88
Середня товщина RNFL у нижньому сегменті (мкм)	Основна група (n=43)	144,3±17,36	134,4±15,22	136,7±16,41	127,2±14,52
	Контрольна група (n=36)	148,6±16,85	145,9±18,25	128,1±17,33	119,8±12,43 $P<0,01$

протиабражковими властивостями, покращує функцію мембран нейронів [7]. Як відомо, він сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків, ацетилхоліну та інших нейротрансмітерів, а також зменшує утворення вільних радикалів та гальмує вивільнення вільних жирних кислот. Завдяки цим властивостям цитиколін може одночасно гальмувати різні ланки ішемічного каскаду, а також сприяти відновленню синаптичної передачі та збільшенню нейропластичності [9].

### Висновок

Отримані нами результати свідчать про позитивний вплив цитиколіну на шар ретинальних нервових волокон при виконанні лазеркоагуляції сітківки, що дозволяє рекомендувати його як медикаментозний супровід панретинальної лазеркоагуляції у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

### Література

1. Балашевич Л.И. Диабетическая офтальмопатия / Л.И. Балашевич, А.С. Измайлов. – СПб: Человек, 2012. – 396 с.
2. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, лечение / Н.А. Ермакова // Клини. офтальмопат. – 2013. – № 1. – С. 33-36.
3. Измайлов А.С. Особенности ведения диабетической макуло- и ретинопатии / А.С. Измайлов // Материалы V Всероссийского семинара-«Круглого стола» «МАКУЛА-2012»: сб. науч. тр. – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 185-189.
4. Нейродегенерация и нейропротекция при диабетической ретинопатии / Э.В. Мальцев, А.В. Зборовская, А.Э. Дорохова // Офтальмопат. ж. – 2012. – № 1. – С. 62-72.
5. Abcouwer S.F. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment / S.F. Abcouwer, T.W. Gardner // Ann. NY Acad. Sci. – 2014. – № 4 (1311). – P. 174-190.
6. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fiber layer and driving visual fields in diabetic retinopathy / M.M. Muqit, L. Wakely, P.E. Stanga [et al.] // Eye. – 2010. – № 24 (7). – P. 1136-1142.
7. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues / P. Grieb // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 185-193.
8. Lasta M. Neurovascular dysfunction precedes neural dysfunction in the retina of patients with type 1 diabetes / M. Lasta // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2013. – Vol. 54. – P. 842-847.
9. Neuroprotective Effects of Citicoline in in Vitro Models of Retinal Neurodegeneration / A. Matteucci, M. Varano, L. Gaddini [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 6286-6297.
10. Stem M.S. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms and therapeutic implications / M.S. Stem, T.W. Gardner // Curr. Med. Chem. – 2013. – Vol. 20. – P. 3241-3250.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПАНРЕТИНАЛЬНОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ

*М.А. Карлійчук*

**Резюме.** Цель исследования состояла в оценке влияния цитиколина на морфометрические и функциональные параметры сетчатки у больных сахарным диабетом 2-го типа при выполнении панретинальной лазеркоагуляции. Нами обследовано 47 пациентов (79 глаз) с препролиферативной диабетической ретинопатией, которым была выполнена панретинальная лазеркоагуляция за три сеанса. 28 пациентов (43 глаза) основной группы получали цитиколлин в течение двух месяцев после первого сеанса лазеркоагуляции. Критериями эффективности были изменения остроты зрения от исходного уровня, толщина слоя нервных волокон сетчатки и пороговая ретинальная светочувствительность до и через один, три и шесть месяцев после лазеркоагуляции. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии цитиколина на слой ретинальных нервных волокон при выполнении лазеркоагуляции сетчатки, что позволяет рекомендовать его в качестве медикаментозного сопровождения панретинальной лазеркоагуляции у больных сахарным диабетом 2-го типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, панретинальная лазеркоагуляция, диабетическая ретинопатия, нейропротекция.

## EFFICACY OF NEUROPROTECTIVE SUPPORT OF THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS DURING PANRETINAL LASER PHOTOCOAGULATION

*М.А. Karliyuchuk*

**Abstract.** The purpose of the study was to assess the efficacy of Citicoline influence on morphometric and functional parameters of retina in patients with diabetes mellitus after panretinal laser photocoagulation. We observed 47 patients (79 eyes) with preproliferative diabetic retinopathy which underwent panretinal laser photocoagulation in 3 stages. 28 patients (43 eyes) of main group received Citicoline therapy during 2 months after 1<sup>st</sup> stage of panretinal laser photocoagulation. The efficacy criteria were the corrected visual acuity changes from baseline, thickness of retinal nerve fiber layer and retinal threshold sensitivity before, after 1, 3, and 6 months after laser photocoagulation. Our results suggest that Citicoline administration after panretinal laser photocoagulation has potential effective influence on retinal nerve fiber layer thickness that allows to recommend it for use as medical support of panretinal laser photocoagulation in patients with diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, panretinal laser photocoagulation, neuroprotection.

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Н.А. Ульянова (Одеса)

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 16-18

Надійшла до редакції 16.05.2017 року

УДК 617.7-001.31:577.17

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.5

*К.М. Комнацька, І.Л. Черешнюк, О.А. Ходаківський, А.В. Мельник***ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ (МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ) МЕХАНІЗМІВ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ТЕРАПІЇ МОДЕЛЬНОЇ КОНТУЗІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** Терапія кролів із модельною контузією ока, викликаною дією потоку вуглекислого газу під тиском, розчином мелатоніну дозою 10 мг/кг доведено, викликає позитивний коригувальний вплив на енергетичний метаболізм, обмін монооксиду азоту, явище глутаматної ексайтотоксичності та нівелює прояви оксидативного стресу за рахунок збереження активності ферментативної ланки антиоксидантної системи. За досліджуваними показниками (маркерами) метаболічних процесів мелатонін вірогідно перевершував ефек-

тивність корвітину або цитиколіну. До провідних складових внутрішньоклітинних механізмів нейроретинотекторної дії мелатоніну при експериментальній контузії ока можна віднести його антиексайтотоксичну і енергомодульовальну дії, антиоксидантну активність та спроможність нормалізувати обмін монооксиду азоту.

**Ключові слова:** мелатонін, контузія ока, глутамат, енергодефіцит, монооксид азоту, оксидативний стрес.

**Вступ.** У попередніх наших дослідженнях, присвячених скринінговому вивченню наявності в мелатоніну захисної дії на зоровий аналізатор в умовах модельної контузії ока із подальшою порівняльною оцінкою її величини, встановлено, що даній біологічно-активній речовині притаманна висока (вірогідно вища ніж у цитиколіну, мексидолу, тіотриазоліну та корвітину) нейроретинотекторна активність, яка проявилась у достовірній деескалації сироваткових титрів нейронального маркера цитодеструкції – нейронспецифічної енолази [11]. Це вказує на той факт, що мелатонін за терапевтичного застосування умовно ефективною дозою 10 мг/кг парентерально сприяє збереженню цілісності нейронів сітківки та волокон зорового нерва за даної патології. Отримані дані є підґрунтям для подальшої комплексної оцінки можливих механізмів цитопротективної дії мелатоніну з метою його обґрунтованого впровадження у практичну офтальмологічну практику як лікарського засобу з нейроретинотективною дією для лікування травматичних уражень ока.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив мелатоніну на перебіг внутрішньоклітинних метаболічних процесів у сітківці кролів у постконтузійний період за маркерними величинами глутаматної ексайтотоксичності, енергетичного обміну, балансу NO та оксидативного стресу, як можливих складових механізму його цитопротективної дії.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 33 кролях-самцях породи Шиншила масою 3,0-3,6 кг. Усі тварини знаходились у віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ВНМУ) на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій державного фармацевтичного центру Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України і вимог біоетики згідно з національними «Загальними етичними принципа-

ми експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [7, 15]. Дослідження проводили в Навчально-науково-дослідній лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук «Фармадар» (витяг з протоколу №9 засідання вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова про створення нового окремого підрозділу від 31.03.2016) та на базі клінічно-діагностичної лабораторії кафедри біохімії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.).

Попередньо наркотизованим внутрішньовенно (в/в) пропофолом (40 мг/кг, Kabi, Австрія) кролям здійснювали впритул холостий постріл вуглекислим газом під тиском у центр рогівки [8, 9, 11]. Через годину – перше введення мелатоніну («Мелатонін», Sigma Chemical Co., St. Louis, США) дозою 10 мг/кг та референс-препаратів з інтервалом 12 год: цитиколіну («Сомазин», Ferrer International, S.A., Іспанія) та корвітину («Корвітин», Борщагівський ХФЗ, Україна) відповідно 250 та 10 мг/кг. Мелатонін є погано розчинним у воді, тому його розчин готували *ex tempore* із субстанції – спочатку розчиняли в етанолі і в подальшому доводили 0,9 % розчином NaCl (фінальна концентрація етанолу – 5 %, мелатоніну – 2,5 мг/мл) [14]. Групі контрольної патології вводили 0,9 % розчин NaCl. Всі препарати застосовувались в/в повільно в крайову вену вуха 7 діб поспіль, останнє введення було за 12 год до забору біоматеріалу на дослідження.

Зміни метаболічних показників у сітківці ока щурів оцінювали через 7 діб після моделювання контузії. Сітківку промивали холодним 1,15 % розчином KCl та гомогенізували у середовищі 1,15 % розчину KCl (співвідношення 1:3). Пост'ядерну фракцію отримували з гомогенатів шляхом центрифугування (30 хв, 1500g при +4° С). Маркерною величиною, яка віддзеркалює

зміни в енергетичному балансі в сітківці, був пул аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ). Вміст АТФ визначали в безбілковому трихлороцтовому екстракті сітківки 1:5 (10 % розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом [10]. Кількість загального білка визначали мікробіуретовим методом з реактивом Бенедикта [6]. Про ступінь активації оксидативного стресу в сітківці судили за кінцевим продуктом процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малоновим альдегідом (МА) та показником окисної модифікації білка (ОМБ) – карбонільними групами протеїнів (КГП). Рівні МА та КГП верифікували за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та із 2,4-динітрофенілгідразиним відповідно [1, 3]. Стан системи ретинального антиоксидантного захисту оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПО) спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [2].

Про кількість монооксиду азоту (NO) судили за рівнем у гомогенатах сітківки стабільних метаболітів нітритів і нітратів. Їх суму визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині амоніаку [5].

Вміст глутамату в склоподібному тілі ока досліджували методом тонкошарової хроматографії на силуфолових пластинах [4]. Екстракцію амінокислот проводили 96 % спиртом при температурі 60-65 °С. Сухий осад розчиняли у воді у співвідношенні 1 мг вихідної тканини: 1 мкл води. Як рухому фазу використовували суміш бутанол : льодяна оцтова кислота : вода у співвідношенні 80 : 20 : 20. Для виявлення амінокислот використовували 0,5 % розчин нінгідрину в 95 % ацетоні, що містив 1 % оцтову кислоту. З метою детекції глутамату в пробах використовували «свідок» (стандартний розчин глутамату). Елюцію глутамату проводили 60 % спиртом з 0,005 %  $\text{CuSO}_4$ , після чого проби центрифугували при 3000g протягом 45 хв. У супернатанті визначали вміст глутамату спектрофотометричним методом при довжині хвилі 540 нм.

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента та непараметричний критерій W Уайта. Вірогідними вважали зміни при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що наприкінці 7-ї доби після моделювання контузії ока, у сітківці кролів мали місце виразні зміни в метаболічному гомеостазі, а саме, на тлі формування глутаматної ексайтотоксичності (вірогідне зростання рівня глутамату відносно інтактних показників у середньому в 1,47 раза), набував розвитку енергодефіцит, який верифікувався достовірним зниженням пулу АТФ у середньому на 52,3 % (табл. 1). Додатково, на користь наявного енергетичного дисбалансу свідчить і процес накопичення вільного глутамату, оскільки збільшення вмісту останнього, за умов травми є наслідком посилення його синтезу

з  $\alpha$ -кетоглутарату, а рівень цієї оксикислоти значно підвищується саме на тлі пригнічення активності циклу трикарбонових кислот Кребса. Ще однією із можливих причин надлишкового синтезу даного нейротрансмітера є зменшення активності глюконеогенезу з глутамату, що призводить до секвестрації останнього в сітківці.

На тлі неспроможності в постконтузійний період енергогенеруючих систем клітин сітківки до регуляції вуглеводного обміну відбулась ескалація явищ оксидативного стресу (підвищився вміст МА та КГП при паралельному зниженні активності ГПО, у середньому, відповідно у 2,29, 2,62 та 1,82 раза,  $p < 0,05$  (табл. 2)).

Окрім глутаматної ексайтотоксичності, енергодефіциту та оксидативного стресу, кінець першого тижня модельної контузії ока характеризувався наявним у сітківці дисбалансом у функціонуванні системи монооксиду азоту, що пов'язано зі зростанням у ній вмісту стабільних метаболітів нітроген монооксиду – нітритів та нітратів, у середньому в 3,3 раза,  $p < 0,05$  (табл. 1). За даних умов, гіперпродукція NO відбувається, переважно, за рахунок надлишкової експресії кальцій-залежної індукцибельної NO-синтази, що зумовлено активацією NMDA-рецепторів (глутаматною ексайтотоксичністю), і призводить до формування нітрозативного стресу, через утворення з молекул моноксиду азоту реакційноздатного пероксинітриду. Схожі процеси мають місце в нейронах головного мозку при гострій церебральній ішемії та в кардіоміоцитах при ішемічно-гіпоксичному ураженні серця [12, 13]. Відповідно до цього, доречним є порівняльна оцінка величини коригувального впливу типових метаболіто-ропних нейро- та кардіопротекторів цитиколіну та корвітину з мелатоніном. Нами виявлені вірогідні зміни в досліджуваних критеріях, які дають можливість стверджувати про притаманний мелатоніну коригувальний вплив на окреслені метаболічні процеси в ретиноцитах. Так, по-перше, терапевтичне застосування мелатоніну дозою 10 мг/кг доведено сприяє реалізації його позитивної енергомодулювальної дії, на користь чого свідчило зростання пулу АТФ у сітківці на рівні 83,1 % вищому за аналогічний показник у тварин групи контрольної патології (табл. 1). Паралельно відзначається антиглутаматна активність мелатоніну, що проявилось зменшенням рівня досліджуваного нейротрансмітера в середньому на 26,8 %,  $p < 0,05$ . За спроможністю нарощувати вміст у сітківці дослідженого макроергу та знижувати синтез глутамату, терапія мелатоніном достовірно переважала ефективність корвітину або цитиколіну в середньому на 33,8 та 13,5 %. Мелатонін дозою 10 мг/кг в/в ліпше за референс-препарат корвітин (10 мг/кг) або цитиколін (250 мг/кг в/о) сприяв відновленню в сітківці кролів нормально-го функціонування циклу NO на 7-му добу курсової терапії контузії, що проявилось у вірогідному, відносно групи контрольної патології, зменшенні вмісту стабільних метаболітів NO, у середньому,

Таблиця 1

**Вплив окремої курсової терапії мелатоніном, корвітином або цитиколіном на рівень глутамату та маркери енергетичного і монооксидного балансу в сітківці кролів із модельною контузією ока,  $M \pm m$**

Групи тварин	Показники		
	Глутамат, нмоль/мг протеїну	АТФ, нмоль/мг протеїну	Нітриги та нітрати, нмоль/мг протеїну
Інтактні кролі, n=6	8,55±0,20	53,2±1,59	5,70±0,27
Контузія + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія), n=6	12,6±0,24*	25,4±1,53*	18,8±0,62*
Контузія + мелатонін, 10 мг/кг, n=7	9,22±0,17* <sup>#&amp;</sup>	46,5±1,59* <sup>#&amp;</sup>	9,25±0,41* <sup>#&amp;</sup>
Контузія + корвітин, 10 мг/кг, n=7	12,2±0,23* <sup>#</sup>	30,8±1,15* <sup>#</sup>	15,5±0,67* <sup>#</sup>
Контузія + цитиколін, 250 мг/кг, n=7	11,8±0,23* <sup>#°</sup>	40,2±1,54* <sup>#°</sup>	12,3±0,57* <sup>#°</sup>

Примітка. \* –  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  відносно тварин групи контрольної патології; <sup>°</sup> –  $p < 0,05$  відносно корвітину; <sup>&</sup> –  $p < 0,05$  відносно цитиколіну

Таблиця 2

**Вплив окремої курсової терапії мелатоніном, корвітином або цитиколіном на прояви оксидативного стресу в сітківці кролів із модельною контузією ока,  $M \pm m$**

Групи тварин	Показники		
	МА, нмоль / мг протеїну	КГП, нмоль / мг протеїну	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну
Інтактні кролі, n=6	3,60±0,18	1,10±0,06	6,01±0,32
Контузія + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія), n=6	8,25±0,20*	2,88±0,11*	3,30±0,22*
Контузія + мелатонін, 10 мг/кг, n=7	4,30±0,26* <sup>#&amp;</sup>	1,52±0,08* <sup>#&amp;</sup>	5,10±0,23* <sup>#&amp;</sup>
Контузія + корвітин, 10 мг/кг, n=7	6,15±0,28* <sup>#</sup>	2,21±0,10* <sup>#</sup>	4,10±0,20* <sup>#</sup>
Контузія + цитиколін, 250 мг/кг, n=7	5,10±0,24* <sup>#°</sup>	1,72±0,10* <sup>#°</sup>	4,62±0,22* <sup>#°</sup>

Примітка. \* –  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  відносно тварин групи контрольної патології; <sup>°</sup> –  $p < 0,05$  відносно корвітину; <sup>&</sup> –  $p < 0,05$  відносно цитиколіну

в 2,03 раза. Подібний ефект мелатоніну може бути підґрунтям до обмеження нітрозативного стресу, як одного із проявів загального оксидативного стресу, розвиток якого лімітується утворенням із монооксиду азоту пероксинітридом. На нашу думку, мелатонін не має безпосереднього деескалаційного впливу на вміст у сітківці стабільних метаболітів NO. Ця дія має опосередкований характер через його модулювальний вплив на формування глутаматної ексайтотоксичності, енергодефіциту та прямої антиоксидантної активності, яка дозволяє блокувати синтез пероксинітриду та зберігати тільки що утворений NO від атак вільними радикалами.

Синхронно до локалізації явищ нітрозативного стресу, терапія контузійної травми ока у кролів розчином мелатоніну, сприяла послабленню процесів ПОЛ та ОМБ, на що вказувало зменшення маркерів цих процесів МА та КГП відносно контрольної патології, у середньому, відповідно в 1,91 та 1,89 раза,  $p < 0,05$ . За досліджуваними показниками мелатонін вірогідно перевершував

ефективність корвітину в середньому на 43,0 та 45,4 %, а цитиколіну – відповідно на 18,6 та 13,2 %. За спроможністю зберігати активність ГПО мелатонін також вірогідно переважав референси – корвітин у середньому на 19,6 %, а цитиколін відповідно на 9,4 %.

Таким чином, провідні складові механізми нейроретинопротекторної дії мелатоніну при модельній контузії ока характеризуються послабленням явища глутаматної ексайтотоксичності, відновленням енергопостачання сітківки (у т.ч. за рахунок нормалізації перебігу реакцій у циклі Кребса), модулювальним впливом на обмін монооксиду азоту, зниженням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків та активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту сітківки. За спроможністю нормалізувати внутрішньоретикулярний метаболізм мелатонін, умовно ефективною дозою 10 мг/кг доведено, перевершує корвітин (10 мг/кг) або цитиколін (250 мг/кг).

**Висновки**

1. Терапія кролів з модельною контузією ока, викликаною дією потоку вуглекислого газу під тиском, розчином мелатоніну дозою 10 мг/кг доведено, сприяє реалізації його позитивного коригувального впливу на енергетичний метаболізм, на обмін NO та явище глутаматної ексайтотоксичності (верифікація за відповідним зростанням в сітківці відносно значень контрольної патології пулу АТФ на рівні 83,1 %, зменшенням вмісту стабільних метаболітів NO у 2,03 раза та рівня глутамату в середньому відповідно на 26,8 %,  $p < 0,05$ ).

2. Терапія контузійної травми ока у кролів розчином мелатоніну сприяла послабленню процесів оксидативного стресу, на що вказувало вірогідне зменшення рівнів маркерів перекисного окиснення ліпідів (малонового альдегіду) та окисної модифікації білків (карбонільних груп протеїнів) відносно контрольної патології в середньому відповідно в 1,91 та 1,89 раза, на тлі достовірного зростання активності глутатіонпероксидази.

3. За досліджуваними показниками (маркерами) метаболічних процесів, мелатонін вірогідно перевершував ефективність корвітину або цитиколіну.

4. До провідних складових внутрішньоклітинних механізмів нейроретинопротекторної дії мелатоніну при експериментальній контузії можна віднести його антиексайтотоксичну і енергомодульовальну дії, антиоксидантну активність та спроможність нормалізувати обмін монооксида азоту.

**Перспективи подальших досліджень.** Обґрунтувати можливість та доцільність впровадження мелатоніну в практичну офтальмологічну практику як лікарського засобу за новим призначенням із нейроретинопротективною дією для лікування травматичних уражень ока.

**Література**

1. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Власова С.Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Персегина // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19-22.
3. Заїчко Н.В. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індо-метацином, німесулідом / Н.В. Заїчко // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 7 (2/2). – С. 664-666.

4. Зайцева Г.Н. Метод хроматографического разделения аминокислот (определение ГАМК и глутаминовой кислоты) / Г.Н. Зайцева, Н.Н. Тюленева // Лаб. дело. – 1958. – № 3. – С. 24-30.
5. Коренман И.М. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
6. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Г.А. Кочетов – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.
7. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – С. 508-545.
8. Пат. на корисну модель № 109789 Україна МПК А61F 9/00 Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки нейроретинопротективної активності лікарських засобів та біологічно активних речовин / І.Л. Черешнюк, К.М. Комнацька, В.Л. Повх, О.А. Ходаківський; замовник і патентовласник І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський. – № у 201601524; заявл. 19.02.16; опубл. 12.09.16, Бюл. № 17, 2016 р.
9. Пат. на корисну модель № 109424 Україна МПК А61К 31/00 А61Р 27/02 Застосування цитопротекторів, вибраних з ряду цитиколіну, мелатоніну, мексидолу, корвітину, тіотриазоліну та розчину сульфату магнію, як нейроретинопротекторів / І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський; замовник і патентовласник І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський – № у 201601703; заявл. 23.02.16; опубл. 25.08.16, Бюл. № 16, 2016 р.
10. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М.И. Прохорова. – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
11. Скринінг наявності та порівняльна оцінка величини нейроретинопротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або модульовальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності / К.М. Комнацька, І.Л. Черешнюк, О.А. Ходаківський, С.В. Прокопенко // Світ медицини та біології. – 2016. – № 4. – С. 105-109.
12. Ходаківський О.А. Вплив адемоу на показники обміну NO в серці щурів із модельним інфарктом міокарда / О.А. Ходаківський, С.В. Павлов, Н.В. Бухтіярова // Укр. біохім. ж. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 85-89.
13. Khodakovskiy O.A. Corrective influence of ademol on metabolism of nitrogen monoxide in the brain of the rats with modeling cerebral ischemia / O.A. Khodakovskiy, A.Y. Khodakovskiy // Бук. мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 134-138.
14. Melatonin Reduces the Expression of Excitotoxicity-Triggered Markers of Apoptosis / H. Manev, T. Uz, A. Kharlamov [et al.] // Therapeutic Potential of Melatonin. – 1997. – Vol. 23. – P. 89-98.
15. Simone F. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation / F. Simone, J. Serratos // Rev. Sci. Tech. Oie. – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 89-99.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ (МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ) МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У МЕЛАТОНИНА ПРИ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОНТУЗИИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА**

*Е.Н. Комнацкая, И.Л. Черешнюк, А.А. Ходаковский, А.В. Мельник*

**Резюме.** Терапия кроликов с модельной контузией глаза, вызванной действием потока углекислого газа под давлением, раствором мелатонина в дозе 10 мг/кг внутривенно, вызывает положительное корректирующее воздействие на энергетический метаболизм, обмен монооксида азота, явление глутаматной экссайтотоксичности и нивели-

рует проявления оксидативного стресса за счет сохранения активности ферментативной антиоксидантной системы. По исследуемым показателям (маркерам) метаболических процессов, мелатонин достоверно превосходит эффективность корвитина или цитиколина. К ведущим внутриклеточным механизмам нейроретинопротекторного эффекта мелатонина при экспериментальной контузии глаза можно отнести его антиэксайтотоксическое и энергомодулирующее действие, антиоксидантную активность и способность препарата нормализовать обмен монооксида азота.

**Ключевые слова:** мелатонин, контузия глаза, глутамат, энергодефицит, монооксид азота, оксидативный стресс.

#### FEATURES OF INTRACELLULAR (METABOLITROTROPIC) MECHANISMS OF NEURORETINOPROTECTIVE ACTIVITY OF MELATONIN IN THE THERAPY OF EXPERIMENTAL CONTUSION OF THE VISUAL ANALYZER

*K.M. Komnatska, I.L. Chereshniuk, O.A. Khodakivskiy, A.V. Melnyk*

**Abstract.** Therapy of rabbits with an experimental contusion of the eye, caused by the action of the flow of carbon dioxide under pressure, by intravenous infusion of melatonin in dose 10 mg / kg, contributes to the realization of its positive adjustment effects on energy and nitrogen monoxide metabolisms, the glutamate excitotoxicity phenomenon and eliminates signs of oxidative stress due to the saving activity of its own fermentation links of antioxidant system. Melatonin significantly exceeds the effectiveness of corvitolin or citicolin by the studied indicators (markers) of metabolism. The leading intracellular mechanisms of neuroretinoprotective effect of melatonin in experimental eye contusion can be attributed to its anti-excitotoxicating and energy-modulating effect, antioxidant activity and the ability of the drug to normalize the metabolism of nitrogen monoxide.

**Key words:** melatonin, contusion of eye, glutamate, nitrogen monoxide, oxidative stress.

Pirogov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 19-23

Надійшла до редакції 11.04.2017 року

УДК 612.014.4:[616-008.9/546.47]-053.2  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.6

*Н.С. Косминіна, М.В. Лучак<sup>1</sup>*

## ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЦИНКУ В ДІТЕЙ ЗА РІЗНИХ ЕКОЛОГІЧНИХ УМОВ ПРОЖИВАННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
<sup>1</sup>Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

**Резюме.** У статті викладені результати дослідження вмісту цинку в організмі дітей, які проживають на екологічно забруднених територіях. Встановлено, що в дітей, які з народження проживають на екологічно забруднених територіях, розвивається дефіцит цинку як у клітинах (нейтрофільних гранулоцитах крові), так і в

сироватці крові, що є інформативним показником стану клітинного метаболізму і порушень, викликаних екзогенними поллютантами.

**Ключові слова:** антропогенне забруднення, діти, цинк.

**Вступ.** Цинк належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності людини мікроелементів [6]. Пояснюється це тим, що він є структурним компонентом біологічних мембран, клітинних рецепторів, протеїнів, входить до складу понад 200 ензиматичних систем, які регулюють основні процеси обміну речовин в організмі. Даний мікроелемент необхідний для функціонування нервової системи, підвищує стійкість організму до інфекцій і новоутворень [2]. Оскільки цинк є незамінним мікроелементом для генної експресії і метаболізму нуклеїнових кислот, а відповідно, і всіх процесів росту і диференціації клітин в організмі, то відіграє особливу роль у різні періоди людського життя, а саме в ранньому дитинстві і в період статевого розвитку.

Вважають, що поширення дефіциту цинку серед населення є досить значним і від нього потерпають мільярди людей у світі, насамперед у країнах, що розвиваються. Це пов'язано із забрудненням довкілля промисловими, транспортними викидами, сільськогосподарськими отрутами (пестицидами, нітритами і нітратами, солями важких металів тощо) і радіонуклідами, які розповсюджуються внаслідок радіаційних аварій [7].

На сучасному етапі розвитку медико-біологічних наук актуальною проблемою є вивчення загальних закономірностей змін клітинного метаболізму хелатоутворювальних металів у клітинах, і цинку зокрема, при дії на організм забруднюючих факторів зовнішнього середовища, фізіологічних подразників, стресових та патогенних чинників [1, 3, 7]. Можна припустити, що дія на організм несприятливих факторів супроводжується відповідними за ступенем вираженості порушеннями обміну цинку в клітинах [1, 2, 5, 9].

**Мета дослідження.** Визначити вміст внутрішньоклітинного хелатоутворювального цинку в нейтрофільних гранулоцитах крові та вміст цинку в сироватці крові дітей, які з народження проживають на екологічно забруднених територіях.

**Матеріал і методи.** Обстежено 62 дитини віком від 6 до 16 років, які з народження проживають в екологічно забрудненому Богородчанському районі Івано-Франківської області – основ-

на група, де відзначається хімічне забруднення атмосферного повітря та ґрунту метаном, сполуками азоту, оксидом сірки та вуглецю, завислими речовинами (різного складу: сажа, зола та ін.), легкими органічними сполуками, вуглеводнями [4].

Отримані дані дітей з екологічно несприятливого району порівнювали з даними 58 дітей віком від 6 до 16 років, які з народження проживають в умовно екологічно чистому районі м. Городенка Івано-Франківської області – контрольна група.

Вміст цинку в клітинах (нейтрофільних гранулоцитах крові) загалом та в складі білків секреторних гранул визначали цитохімічними методами за допомогою високочутливих металохромних індикаторів цинку: дитизону (дифенілтіокарбазон) та 8-(п-толуолсульфоніламіно)-хіноліну (8-ТСХ), які рекомендовані для цитохімічного визначення цього елемента та потребують взяття мазка периферичної крові. Використання зазначених реагентів ґрунтується на їх здатності специфічно утворювати комплекси з катіонами цинку, вилучаючи цей елемент із клітинних біомолекул, що містять цинк.

Оскільки цинк бере участь у процесах формування секреторних гранул, де він міститься в комплексах із білками, проводилися дослідження секреторного матеріалу в нейтрофільних гранулоцитах крові, який визначали за допомогою гранулярних барвників метилового фіолетового і флоксину (МФФ).

Оцінка цитохімічних реакцій проводилась напівкількісним методом. Напівкількісний метод оцінки цитохімічних реакцій (дитизону, 8-ТСХ, метиловим фіолетовим і флоксину) полягає у визначенні інтенсивності реакції за трибальною системою, запропонованою В.В. Соколовським та Ф. Наухоє. За один бал приймали слабопозитивну реакцію, два бали – помірну, три бали – виражену за інтенсивністю реакцію. На підставі підрахунку на 100 клітинах виводили середню величину інтенсивності реакції.

Вміст цинку в сироватці крові визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії.

Статистичні розрахунки проводили з використанням програм «Microsoft Excel 2003» та «StatisticSoft 6.0».



**Результати дослідження та їх обговорення.** Найбільш виразно цитохімічна реакція виявляється в дітей, які проживають в умовно екологічно чистому районі, порівняно з дітьми, які проживають на екологічно забруднених територіях. Помірна або слабка інтенсивність забарвлення виявлялася лише в окремих клітинах. Навпаки, у дітей, які проживають на екологічно забруднених територіях, лише деякі гранулоцити забарвлюються помірно або виразно, в основному інтенсивність цитохімічної реакції незначна. Це вказує на значно менший вміст цинку в нейтрофільних гранулоцитах у дітей, які зазнають техногенного навантаження.

Як показали одержані дані, у мазках крові, забарвлених дитизоном, інтенсивність реакції на дитизон у дітей, які проживають на екологічно забрудненій території (основна група), була меншою на 40,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними дітей, які проживають на умовно екологічно чистій території (контрольна група).

Аналогічну картину ми спостерігали при використанні як барвник 8-ТСХ. У дітей, які проживають на екологічно забруднених територіях (основна група), інтенсивність реакції була меншою на 29,0 % ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей з умовно екологічно чистого району (контрольна група) (табл.).

Оскільки цинк у лейкоцитах, а також інших клітинах концентрується, головним чином у секреторних гранулах, то взаємодіючи з цинком, дитизон та 8-ТСХ легко акумулюються у формі комплексу з мікроелементом усередині цих клітинних компонентів. Це дає можливість, здійснюючи підрахунок забарвлених дитизоном та 8-ТСХ гранул, порівняти функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів.

Кількість гранул у клітині при забарвленні дитизоном у дітей, які проживають на екологічно забрудненій території (основна група) була на 23,7 % менше ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей з умовно екологічно чистого регіону (контрольна група). При

підрахунку кількості гранул у клітині, при забарвленні 8-ТСХ виявлено, що в дітей, які проживають на екологічно забрудненій території (основна група), кількість гранул була на 13,8 % ( $p < 0,05$ ) меншою порівняно з даними дітей, які проживають в умовно екологічно чистому регіоні (контрольна група) (табл.).

Потрібно зазначити, що коефіцієнт кореляції між такими показниками, як інтенсивність дитизонової реакції та кількість дитизонових гранул у нейтрофільних гранулоцитах близький до 1 та інтенсивність 8-ТСХ реакції і кількість гранул у клітині при забарвленні 8-ТСХ також близький до 1, що свідчить про наявність залежності між вмістом цинку та інтенсивністю розподілу мікроелемента у внутрішньоклітинних функціональних компартментах.

Нас також цікавила інтенсивність реакції при забарвленні метиловим фіолетовим і флоксином, яка визначає вміст комплексів цинку з білками. У дітей, які проживають на екологічно забрудненій території (основна група), інтенсивність реакції була меншою на 41 % ( $p < 0,05$ ) ніж у дітей, які проживають в умовно екологічно чистому районі (контрольна група) (табл.).

Кількість гранул у клітині при забарвленні метиловим фіолетовим і флоксином у дітей основної групи була на 30,8 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з даними дітей групи контролю.

Поряд із визначенням вмісту цинку в клітині, для повноцінної характеристики вмісту даного мікроелемента в організмі дітей досліджуваних груп, ми провели оцінку концентрації цинку в сироватці крові дітей, які проживають на умовно екологічно чистій та екологічно забрудненій території.

Вміст цинку в сироватці крові дітей основної групи становив  $8,1 \pm 0,58$  мкмоль/л та був меншим на 41,4 % ( $p < 0,05$ ), ніж у дітей контрольної групи, у яких вміст цинку в сироватці крові становив  $13,8 \pm 0,55$  мкмоль/л.

Таблиця

**Вміст цинку, секреторного матеріалу (забарвлення МФФ) та гранул у гранулоцитах крові дітей, які проживають на екологічно забрудненій території (основна група), та в умовно екологічно чистому районі (контрольна група),  $M \pm m$**

Показник	Основна група, n=62	Контрольна група, n=58
Інтенсивність дитизонової реакції, ум.од.	$0,73 \pm 0,08^*$	$1,22 \pm 0,05$
Кількість гранул у клітині при забарвленні дитизоном, шт.	$110,0 \pm 5,1^*$	$144 \pm 10,1$
Інтенсивність 8-ТСХ реакції, ум.од.	$0,98 \pm 0,08^*$	$1,38 \pm 0,10$
Кількість гранул у клітині при забарвленні 8-ТСХ, шт.	$125 \pm 5,5^*$	$145 \pm 7,6$
Інтенсивність реакції при забарвленні метиловим фіолетовим і флоксином, ум.од.	$0,65 \pm 0,06^*$	$1,10 \pm 0,11$
Кількість гранул у клітині при забарвленні метиловим фіолетовим і флоксином, шт.	$90 \pm 7,2^*$	$130 \pm 6,3$

Примітка. \* -  $p < 0,05$

**Висновок**

Таким чином, у дітей, які з народження проживають на екологічно забруднених територіях, відзначається зниження рівня цинку в нейтрофільних гранулоцитах крові загалом і в складі білків секреторних гранул зокрема, та низький вміст цинку в сироватці крові порівняно з даними дітей, які проживають на умовно екологічно чистих територіях. Дане дослідження є інформативним показником стану клітинного метаболізму і порушень, викликаних екзогенними поллютантами.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають в оцінці ефективності дотації препаратів цинку серед дітей, які з народження проживають на екологічно забруднених територіях.

**Література**

1. Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною / М.Д. Тронько, М.О. Полумбрик, В.М. Ковбаса [та ін.] // Вісн. Нац. акад. наук України. – 2013. – № 6. – С. 21-31.
2. Большова О.В. Цинк і його значення для росту та статевого розвитку дітей / О.В. Большова, В.Г. Пахомова // Клін. ендокринолог. та ендокрин. хірургія. – 2011. – № 3. – С. 77-82.

3. Браун А.Д. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы / А.Д. Браун. – Л.: Наука, 1987. – 238 с.
4. Екологічний паспорт Івано-Франківської області // Міністерство охорони навколишнього природного середовища України. Державне управління охорони навколишнього природного середовища в Івано-Франківській області. – 2011. – 169 с.
5. Роль дефіциту цинку в гранулоцитах крові під впливом забруднення атмосферного повітря / О.В. Важненко, Ю.В. Єщенко, Н.В. Григорова [та ін.] // Питання біоіндикації та екології. – 2008. – Вип. 13, № 1. – С. 121-128.
6. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, А.Д. Руденко [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 2 (94). – С. 45-47.
7. Экологическая педиатрия / А.Д. Царегородцев, А.А. Викторов, И.М. Османов [и др.]. – М.: Триада – X, 2011. – 328 с.
8. Prasad F.S. Zinc role in immunity oxidative stress and chronic inflammation / F.S. Prasad // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2009. – Vol. 12 (6). – P. 616-652.
9. Yakugaku Z. Zinc deficiency and clinical practice – validity of preparation / Z. Yakugaku // J. Pharm. Society of Japan. – 2008. – Vol. 128 (3). – P. 333-339.

## ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЦИНКА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ЭКОЛОГИЧЕСКИМИ УСЛОВИЯМИ ПРОЖИВАНИЯ

*Н.С. Космынина, М.В. Лучак<sup>1</sup>*

**Резюме.** В статье изложены результаты исследований содержания цинка в организме детей, которые проживают на экологически загрязненных территориях. Установлено, что у детей, которые с рождения проживают на экологически загрязненных территориях, возникает дефицит цинка как в клетках (нейтрофильных гранулоцитах крови), так и в сыворотке крови, что есть информативным показателем состояния клеточного метаболизма и нарушений, вызванных экзогенными поллютантами.

**Ключевые слова:** антропогенное загрязнение, дети, цинк.

## THE FEATURES OF ZINC METABOLISM IN CHILDREN DEPENDING ON DIFFERENT ENVIRONMENTAL LIVING CONDITIONS

*N.S. Kosmyнина, M.V. Luchak<sup>1</sup>*

**Abstract.** The article presents a study of zinc concentrations in serum and neutrophils in children living in ecologically unfavourable regions. The results of the study have shown that the children from polluted regions have a deficiency of zinc in neutrophils and in serum. Such deficiency is an informative indicator of cellular metabolism and disorders caused by exogenous pollutants.

**Key words:** children, environmental pollution, zinc.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

<sup>1</sup>Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 24-26

Надійшла до редакції 27.03.2017 року

УДК 616.211/232-07-08-053.2

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.7

*Л.В. Мельничук<sup>1</sup>, О.Г. Долженко<sup>2</sup>, І.Б. Регульська<sup>2</sup>***ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ  
РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ**<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці<sup>2</sup>КМУ «Міська клінічна дитяча лікарня», м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі лікування гострої респіраторної патології у дітей. Тяжкий перебіг респіраторних захворювань частіше спостерігали у дітей до трьох років, дітей з анеміями, на фоні органічного ураження ЦНС. Частота призначення антибіотиків дітям із респіраторною патологією в педіатричному відділенні становила 40,2 %, що вище питомої ваги

пневмоній (7 %). У 33,4 % випадків на етапі амбулаторного лікування призначались цефалоспорины III покоління, що небезпечно формуванням мультирезистентних мікроорганізмів.

**Ключові слова:** респіраторна патологія, антибіотики, пневмонія, цефалоспорины.

**Вступ.** За даними статистики, в Україні щороку реєструється 4,5-5 мільйонів випадків захворювання на грип та ГРВІ серед дітей. Серед груп населення першочергове значення в розповсюдженні інфекції посідають діти шкільного віку, однак найбільш чутливі до грипу та ГРВІ діти, починаючи з другого півріччя життя [4]. Твердження, що підвищена чутливість до респіраторних вірусів виникає лише при ослабленій імунній системі, є одним із головних міфів щодо грипу та інших ГРВІ. Здорова дитина 2-4 років може мати 6-8 епізодів респіраторної інфекції за рік і це явище зумовлене фізіологічними особливостями імунної системи дитини. Діти хворіють на грип у 4-6 разів частіше, ніж дорослі. Респіраторні захворювання є причиною смерті дітей від інфекційних захворювань, що зумовлює необхідність раціонального підходу до їх лікування. Ураження дихальних шляхів - поліетіологічні захворювання, а саме: вірусні, бактеріальні, грибкові тощо. Переважна більшість випадків має вірусне походження (респіраторні віруси, ентеровіруси, віруси Епштейна-Барра) і тому не потребують будь-якої етіотропної терапії [1, 2]. У дітей часто на 3-4-ту добу гострого респіраторного захворювання виникають бактеріальні ускладнення, що зумовлюють необхідність призначення антибіотиків. У зв'язку з цим постають питання можливої мікробної контамінації в період соматичного благополуччя, зміна її під час захворювання та раціонального вибору стартової антибактеріальної терапії [2, 3]. В умовах частого використання антибіотиків у дітей спостерігаються дисбіози дихальних шляхів навіть у стані клінічного благополуччя, що ускладнює вибір антибактеріального препарату під час захворювань [5]. Однак у нашій країні від 40 до 80 % респіраторних інфекцій супроводжується призначенням антибіотиків, хоча вторинні бактеріальні ускладнення трапляються не частіше, ніж у 5-15 % випадків. У багатьох країнах світу застосування антибіотиків - це питання національної безпеки. Смертність від респіраторних інфекцій та їх ускладнень посідає перше місце в структурі смертності від інфекційних хвороб. Тому, розробка ефективних методів профілактики та лікування респіраторних захво-

рувань є одним із пріоритетних напрямів медичної галузі.

**Мета дослідження.** Провести аналіз лікувальної тактики захворювань респіраторної системи у дітей, зокрема частоти використання груп антибіотиків.

**Матеріал і методи.** Проведено аналіз карт стаціонарного хворого 162 дітей, які лікувались у педіатричному відділенні КМУ «Міська клінічна дитяча лікарня» м. Чернівці. Вивчали анамнез хвороби, нозологічну структуру, ступінь тяжкості, наявність ускладнень, тривалість лікування, наявність супутньої патології. Проведено бактеріологічне дослідження змивів із носоглотки (культуральний метод) у 40 дітей, які лікувались з приводу респіраторних захворювань, у тому числі позагоспітальної пневмонії. Контрольну групу склали 20 дітей початкової школи, в яких на момент дослідження не було клінічних проявів респіраторної інфекції. Вивчалися лікувальні заходи при респіраторній патології дітей, комбінації антибактеріальних препаратів, які призначалися для лікування позагоспітальних пневмоній у дітей.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вікова структура дітей, які лікувались у педіатричному відділенні, виглядає так: дітей до 1 року - 44,1 %, дітей 1-3 років - 32,2 %, дітей 3-6 років - 19,5 %, старше 6 років - 4,2 %. Діти направлені на стаціонарне лікування з міської дитячої поліклініки (31,4 %), ЦПМСД «Роша» (3,7 %), ЦПМСД «Садгора» (4,3 %), бригадами обласного центру невідкладної допомоги (32,0 %), переведені з інших лікувальних установ (4,3 %), направлені з ЦРЛ (1,8 %), звернулись без направлення (22,2 %). Серед дітей першого року життя на грудному вигодовуванні було 37 %, на змішаному - 19,6 %, на штучному - 43,4 %. У нозологічній структурі респіраторних захворювань перше місце посіли бронхіти (38 %), друге - ГРВІ (35 %), третє - бронхіоліт (16 %), четверте - пневмонії (7 %), далі - отити (3 %) та екзантеми (1 %) (рис. 1).

Вікова структура дітей, хворих на пневмонію, виглядала таким чином: діти до шести років становили 44,2 %, 7-14 років - 38,5 %, 15-18 років - 17,3 %. Діагноз пневмонії всім дітям під-

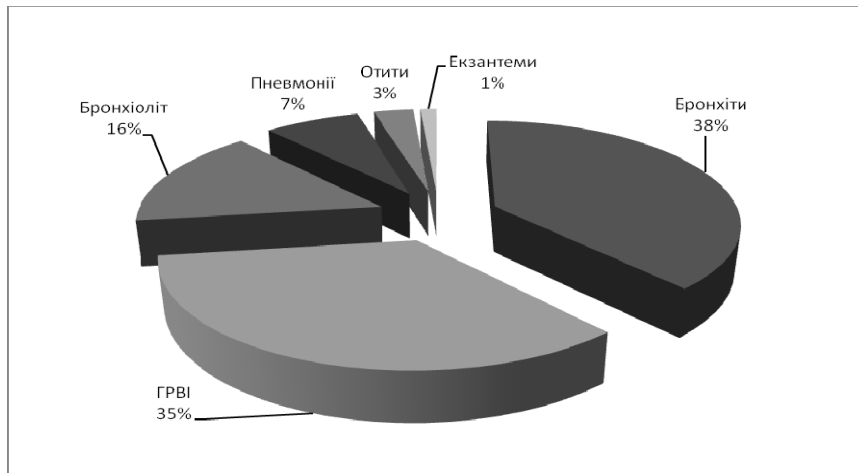


Рис. 1. Нозологічна структура респіраторних захворювань дітей, які лікувались у педіатричному відділенні КМУ «Міська клінічна дитяча лікарня»

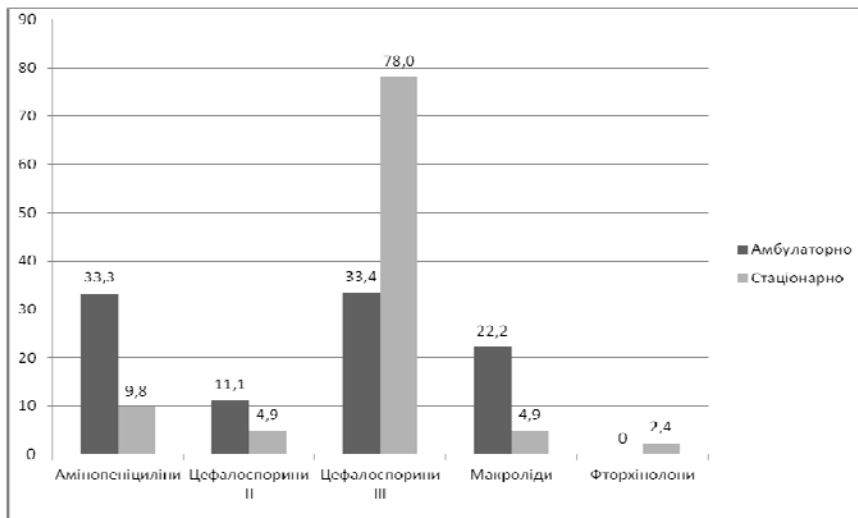


Рис. 2. Частота призначення антибіотиків різних груп (%) на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування

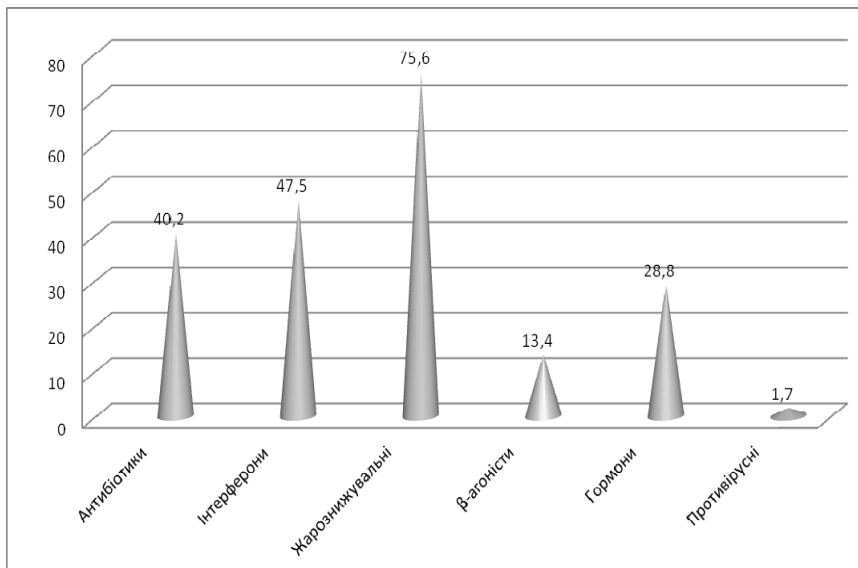


Рис. 3. Частота призначення груп препаратів при лікуванні дітей у педіатричному відділенні (%)

верджено рентгенологічним дослідженням. Активність рентген-досліджень по відділенню становила 24,6 %. За ступенем тяжкості пневмонії: 22,7 % дітей мали I ступінь, 52,3 % – II ступінь, 21,2 % – III, та 3,8 % – IV ступінь. У більшості дітей перебіг респіраторної патології відбувався

на фоні анемії I-II ступеня (27,0 %), рахіту (17,2 %), природжених вад серця (3,6 %), гідроцефалії (1,8 %), епілепсії (3,7 %).

Проблемним питанням лікування респіраторних захворювань дітей залишається доцільність призначення антибіотиків. У нозологічній структурі захво-

рювань педіатричного відділення пневмонії становили лише 7 %. Водночас частота призначення антибіотиків сягала 40,2 %. Обґрунтуванням для призначення антибіотиків часто є зміни в гемограмі (лейкоцитоз, зсув формули вліво, зміни ШЗЕ). Однак лише у 25,9 % дітей у гемограмі спостерігались вище перелічені зміни, що нижче кількості дітей, які отримали антибіотик. Це засвідчує, що антибактеріальні препарати призначаються також при бронхітах, бронхіолітах, де їх ефективність не доведена.

Аналіз використання груп антибіотиків засвідчує, що найчастіше стартовими препаратами на амбулаторному етапі лікування були цефалоспорины III покоління (33,4 %) та амінопеніциліни (33,3 %), друге місце посіли макроліди (22,2 %), третє – цефалоспорины II покоління. У стаціонарі стартовими препаратами частіше були цефалоспорины III покоління (78 %), значно рідше використовувались амінопеніциліни (9,8 %), цефалоспорины II покоління та макроліди (по 4,9 %). В окремих випадках (2,4 %) дітям старше 15 років призначались фторхінолони (рис. 2). У 13,7 % дітей використовували комбінацію двох антибіотиків. При використанні стартових антибіотиків швидкий (24–48 годин) ефект від лікування настав у 84,6 % випадків. У 15,4 % дітей стартова комбінація була неефективною, що спричинило зміну антибіотика. Привертає увагу те, що в групі дітей 7–14 років найчастіше стартовим антибіотиком були цефалоспорины III покоління, а макроліди призначені лише в 5,7 % дітей.

Аналіз проведеного лікування засвідчує, що більшість дітей (75,6 %) отримала жарознижувальні препарати (ібупрофен та парацетамол). Другою за частотою призначення була група рекомбінантних інтерферонів (47,5 %). Антибіотики різних груп призначались 40,2 % дітей, з них парентерально – 31,0 %, перорально – 9,2 % дітей. У 28,8 % дітей застосовані глюкокортикоїди коротким курсом. Препарати сальбутамолу застосовані в 13,4 % дітей у вигляді інгаляцій. Протівірусні препарати прямої дії призначались 1,7 % дітей (рис. 3).

Середня тривалість лікування дітей із бронхітами становила  $9,51 \pm 0,61$  доби, з ГРВІ –  $6,23 \pm 0,41$ , з пневмоніями –  $11,20 \pm 0,82$ . Тривалість лікування дітей із бронхітами та бронхіолітами, яким призначались антибіотики, становила  $10,5 \pm 0,65$  проти  $9,2 \pm 0,33$  у групі дітей, яким антибіотики не призначались.

Результати бактеріологічних досліджень дітей ( $n=40$ ) засвідчують, що в 62,5 % дітей з кашлем, які лікувались у стаціонарі, висілились *Streptococcus Pneumonia*, а в 32,5 % дітей виділялась умовно-патогенна флора. Серед дітей контрольної групи ( $n=20$ ) у 95,0 % висівався *Streptococcus Viridaens*, N. Subflava, що належать до «малопатогенних» мікроорганізмів. Враховуючи вищевказані бактеріологічні дослідження, вибір стартового антибіотика не завжди відповідає епідеміологічним дослідженням

позагоспітальних пневмоній дітей, не враховується ролі атипичної флори, а саме мікоплазми.

Таким чином, вибір стартового антибіотика для лікування респіраторних захворювань повинен проводитись з урахуванням ймовірного збудника, за показниками віку дитини, місця й часу захворювання, попередніх курсів антибіотиків та інших модифікуючих факторів. Є відмінності складу мікрофлори дихальних шляхів у період соматичного благополуччя та під час респіраторної інфекції. У сучасних умовах варто враховувати резистентність багатьох збудників до стартових антибактеріальних комбінацій та своєчасно проводити профілактику, в тому числі вакцинацію проти ймовірних збудників респіраторних інфекцій.

### Висновки

1. На стаціонарне лікування в педіатричне відділення частіше направляються діти першого року та раннього віку, які знаходяться на штучному вигодовуванні та мають супутню патологію.
2. У нозологічній структурі респіраторних захворювань дітей домінують бронхіти та бронхіоліти (54 %), гострі респіраторні вірусні інфекції (35 %). Під час лікування протівірусні препарати призначались 1,7 % дітей, а препарати рекомбінантних інтерферонів – у 47,5 % випадків.
3. Частота призначення антибіотиків дітям із респіраторною патологією у педіатричному відділенні становила 40,2 %, що вище питомої ваги пневмоній (7 %).
4. Призначення антибіотиків при бронхітах та бронхіолітах не скоротило тривалості перебування дітей у стаціонарі.
5. У 33,4 % випадків на етапі амбулаторного лікування призначались цефалоспорины III покоління, що небезпечно формуванням мультирезистентних, нечутливих до багатьох препаратів мікроорганізмів, яке в майбутньому ускладнить лікування дітей і буде постійно нарощувати кількість антибіотиків.
6. Вибір стартового антибіотика для лікування пневмоній повинен проводитись з урахуванням ймовірного збудника, за показниками віку дитини, місця й часу захворювання, попередніх курсів антибіотиків та інших факторів.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вдосконаленні лікування дітей з респіраторними захворюваннями з позиції доказової медицини, зменшення необґрунтованого призначення антибіотиків.

### Література

1. Іванова Л.А. Діагностична цінність лабораторних показників у підтвердженні нестрептококової етіології гострих тонзиліфарингітів у дітей / Л.А. Іванова, І.Б. Горбатюк // Бук. мед. вісник. – 2016. – № 3 (79). – С. 72–76.
2. Крамарев С.А. Патогенетическая терапия острых респираторных инфекций у детей / С.А. Крамарев // Современ. педиатрия. – 2010. – № 4 (32). – С. 128–131.
3. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верх-

- них дихательних путей у дітей / Майданник В.Г. – К.: Аспект-Поліграф, 2010. – 177 с.
4. Клінічно-епідеміологічні особливості гострих респіраторних захворювань в умовах епідемії грипу А (H1N1) в місті Чернівцях / Л.В. Мельничук, С.М. Сторожук, І.Б. Регульська [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2010. – № 4 (56). – С. 63-65.
5. Назофарингеальне носійство Streptococcus pneumonia у вихованців будинків дитини: серотиповий репертуар та чутливість до антимікробних препаратів / Л.І. Чернишова, А.М. Гільфанова, А.В.Бондаренко [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 9-14.

## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ

*Л.В. Мельничук<sup>1</sup>, О.Г. Долженко<sup>2</sup>, И.Б. Регульська<sup>2</sup>*

**Резюме.**Статья посвящена проблеме лечения острой респираторной патологии у детей. Тяжелое течение респираторных заболеваний чаще наблюдали у детей до трех лет, детей с анемиями, на фоне органического поражения ЦНС. Частота назначения антибиотиков детям с респираторной патологией в педиатрическом отделении составила 40,2%, что выше частоты пневмоний (7%). В 33,4% случаев на этапе амбулаторного лечения назначались цефалоспорины III поколения, что опасно формированием мультирезистентных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** респираторная патология, антибиотики, пневмония, цефалоспорины.

## PROBLEM ISSUES OF THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

*L.V. Melnychuk<sup>1</sup>, O.H. Dolzhenko<sup>2</sup>, I.B.Rehulsk<sup>2</sup>*

**Abstract.** The article deals with the treatment of acute respiratory disease in children. A severe course of respiratory diseases occurred more frequently in children aged under three, children with anemias, against the background of structural lesions of the CNS. The frequency of antibiotic administration to the children with respiratory disorders at the pediatric department was 40,2 %, which is higher than that of pneumonia (7 %). In 33,4 % of cases cephalosporins of the third generation were administered at the stage of out-patient treatment which can cause developing of multiresistant microorganisms.

**Key words:** respiratory disease, antibiotics, pneumonia, cephalosporins.

<sup>1</sup>Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”(Chernivtsi)

<sup>2</sup>СМІ “Municipal Clinical Pediatric Hospital” (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Л.А. Иванова

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 27-30

Надійшла до редакції 30.01.2017 року

УДК 616.127-005.4-06:616.36-003.826]-085:[615.244+615.272]  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.8

*Н.С. Михайловська, Л.Є. Міняйленко, О.І. Різник, О.О. Лісова, Т.В. Олійник*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА L-АРГІНІНУ НА ТЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** На сьогодні актуальною є розробка оптимальних схем лікування та корекція нейрогуморальних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жирною хворобою печінки. З метою вивчити ефективність застосування комбінації урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії обстежено 27 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу, коморбідну з НАЖХП. Хворі розподілені на дві групи: 1-ша група (n=13) отримувала базисну терапію ІХС, пацієнтам 2-ї групи (n=14) додатково до базисної терапії призначались L-аргінін та УДХК. За допомогою стандартних методик визначали показники ліпідного та вуглеводного спектра крові, функціональні проби печінки; імуноферментним методом визначали рівні інсу-

ліну, адипонектину, резистину, асиметричного диметиларгініну. Встановлено, що під впливом базисної терапії з додаванням УДХК та L-аргініну спостерігалось достовірне зниження рівня інсуліну, індексу НОМА, нормалізація показників ліпідного спектра, покращення функціонального стану печінки, зменшення рівня резистину, асиметричного диметиларгініну та підвищення концентрації адипонектину, що свідчить про вплив комбінованої терапії на стан ендотеліальної функції та баланс адипоцитокінів у хворих на ІХС, поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, L-аргінін, урсодезоксихолева кислота.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення – одна з основних причин втрати працездатності та смертності населення у світі та в Україні зокрема. На сьогодні доведено тісний взаємозв'язок ІХС із патологією гепатобіліарної системи, насамперед з неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) [6, 10]. Вивчення спільних патогенетичних механізмів формування цієї поєднаної патології з метою ранньої діагностики та розробки диференційованих підходів до лікування – актуальне завдання сучасної медицини [9]. Як провідні чинники, котрі призводять як до прогресування НАЖХП, так і до прискорення атерогенезу, розглядаються дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, системне запалення, дисбаланс адипоцитокінів та дисфункція ендотелію [3]. У патогенезі НАЖХП важливу роль відіграє синдром інсулінорезистентності та протеогормони адипокіни, насамперед резистин та адипонектин [5]. Дисфункція ендотелію, маркером якої є асиметричний диметиларгінін (ADMA), визначає тромбогенність, запальні зміни, вазореактивність і стабільність атеросклеротичної бляшки та безпосередньо пов'язана з прогресуванням ІХС та НАЖХП.

На сьогодні актуальною є розробка оптимальних схем лікування НАЖХП у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Одним із можливих методів корекції нейрогуморальних порушень у хворих на ІХС із НАЖХП є застосування на тлі базисної терапії комбінації урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та L-аргініну.

УДХК являє собою лікарський препарат з плейотропним ефектом з наявною холеретичною, цитопротекторною, імуномодельюючою, антиапоптотичною, гіпохолестеринемічною і літолiti-

ною дією [11]. Експериментальні дослідження на ізольованих гепатоцитах показали, що УДХК захищає мітохондріальний апарат клітини від ушкодження, зменшує оксидативний стрес та інгібує апоптоз гепатоцитів при одночасній регресії фіброзу [13]. Дослідження впливу УДХК на ендотеліальну функцію судин продемонструвало вазодилатуючі властивості препарату у хворих на ІХС та НАЖХП, що реалізуються шляхом її гіполіпідемічного і протизапального ефектів. Виявлено зниження маркера системного запалення – С-реактивного білка та рівнів ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ТГ і підвищення рівня ЛПВЩ під впливом УДХК [7].

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є субстратом для NO-синтази [18]. Ця амінокислота здійснює антиоксидантну, цитопротекторну, антигіпоксичну, мембранстабілізуючу дію та є основою препарату «Тивортин», який використовується в складі комплексного лікування ІХС та патології печінки. Доведено, що L-аргінін пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, знижує активацію та адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, запобігає утворенню та розвитку атеросклеротичних бляшок. L-аргінін блокує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації та міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [12]. Крім того, препарат зменшує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах. Встановлено, що L-аргінін має гепатопротекторні властивості завдяки тому, що знижує в'язкість зон білково-ліпідного контакту і підвищує активність мембранозв'язаного фермен-

ту цитохрому Р-450, забезпечує детоксикаційну функцію печінки [1].

Отже, наведені позитивні властивості препаратів L-аргініну та УДХК свідчать про те, що їх призначення в комбінації на тлі базисної терапії хворих на ІХС із неалкогольною жировою хворобою печінки може бути ефективним та патогенетично-обгрунтованим.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність застосування комбінації урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну на тлі базисної терапії хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено у «Центральній клінічній лікарні №4 Заводського району» м. Запоріжжя, яка є клінічною базою кафедри загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету. У проспективне когортне дослідження в паралельних групах залучено 27 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III функціонального класу, коморбідну з неалкогольною жировою хворобою печінки, медіана віку 56 (48; 60) років.

Стенокардію напруження II і III ФК діагностували згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів. Наявність морфофункціональних ознак НАЖХП встановлювали за даними УЗД печінки згідно із сучасними стандартами.

Критерії включення в дослідження: інформована згода пацієнта, наявність документованої (верифікованої) ІХС та НАЖХП. Критерії виключення: алкогольна хвороба чи цироз печінки, автоімунні та вірусні гепатити; декомпенсована серцева недостатність; гострий коронарний синдром або гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж за 3 місяці до початку дослідження; природжені або набуті вади серця; системна, онкологічна, автоімунна патологія.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000р. Протокол дослідження схвалений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. До включення в дослідження всі учасники надали письмову інформовану згоду.

Усім хворим на ІХС при надходженні до стаціонару проводили комплексне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006). Вивчення рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), глюкози крові, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), показників тимоло-

вої проби, концентрацію загального білірубину проводили за стандартними біохімічними методиками.

На базі Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (директор – д.мед.н, професор А.В. Абрамов) за допомогою стандартних наборів реактивів імуноферментним методом визначали рівень інсуліну (Monobind, USA), асиметричного диметиларгініну (ADMA) (Immundiagnostik), адипонектину (Mediagnost, Germany), резистину (Mediagnost, Germany). Усі надані реактиви використовувалися згідно з інструкцією для проведення аналізу, що додавалась до набору.

Методом блокової рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел пацієнтів з ІХС та НАЖХП (n=27) розподілили на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n=13) отримували базисну терапію ІХС, пацієнтам 2-ї групи (n=14) – додатково до базисної терапії призначався 4,2 % розчин L-аргініну гідрохлориду шляхом внутрішньовенної інфузії по 100 мл 1 раз на добу протягом 5 діб із переходом на пероральне застосування «Тивортину аспартату» по 5мл (1г) три рази на день та УДХК у дозі 20 мг/кг маси тіла на добу. Тривалість лікування – три місяці.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм «Statistica 10.0» (StatSoftInc, № AXXR712D833214FAN5) за загальноприйнятою методикою. Аналіз нормальності розподілу оцінювався за критеріями Shapiro-Wilk. Оскільки аналізовані дані відрізнялися від нормального розподілу для порівняння показників у двох незалежних вибірках використовували U-критерій Mann-Whitney, у залежних – Wilcoxon. Усі дані наведені у вигляді медіани та квартилів розподілу Me (Q25; Q75). Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Зміни клініко-лабораторних показників під впливом базисної терапії із додаванням комбінації L-аргініну та УДХК у хворих на ІХС із НАЖХП наведено в таблиці 1.

Під впливом базисної терапії з додаванням УДХК та L-аргініну спостерігалось поліпшення показників вуглеводного обміну: рівень інсуліну достовірно зменшився на 49 %, індекс НОМА – на 32 %, індекс CARO підвищився на 42 % ( $p < 0,05$ ). У хворих, що отримували тільки базисну терапію, рівень інсуліну також достовірно знизився на 25 % ( $p < 0,05$ ), проте спостерігалась лише тенденція до зниження індексу НОМА та до підвищення індексу CARO. За рівнем цих показників після лікування групи хворих також вірогідно відрізнялись: рівень інсуліну у 2-й групі – на 52 % менше, індекс НОМА – на 34 % менше, індекс CARO – на 40 % більше порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ). Таким чином, при порівнянні двох схем терапії потрібно відзначити, що в нашому дослідженні кращого результату досягнуто при призначенні препаратів УДХК та екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії, про що свідчить більш суттєве зменшення проявів інсу-



Таблиця 1

**Зміни показників інсулінорезистентності, ліпідного обміну та маркерів ураження печінки під впливом базисної терапії з включенням урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки**

Показник, од. виміру	1-ша група Базисна терапія (n=13)		2-га група Базисна терапія з включенням УДХК та L-аргініну (n=14)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Інсулін, мкОд/мл	16,5 (7,6; 19,83)	11,83 (4,29; 16,83)*	12,58 (5,83; 18,83)	6,25 (3,71; 9,51)*
НОМА, од.	4,74 (2,42; 7,0)	3,37 (1,63; 4,74)	3,62 (1,63; 5,18)	1,15 (0,66; 1,7)*#
Індекс CARO, од.	0,3 (0,24; 0,4)	0,38 (0,31; 0,55)	0,31 (0,2; 0,45)	0,54 (0,33; 0,78)
ЗХС, ммоль/л	5,78 (4,24; 6,34)	5,6 (3,86; 6,29)	5,43 (3,81; 6,29)	4,52 (4,0; 5,19)*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,8 (2,8; 5,5)	3,64 (2,7; 4,26)	4,51 (3,6; 5,9)	3,81 (2,6; 4,59)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,1 (0,94; 1,35)	1,25 (1,0; 1,52)	1,12 (0,88; 1,34)	1,14 (0,98; 1,26)
ІА, од.	3,61 (2,97; 5,12)	3,41 (2,9; 4,75)	3,82 (1,85; 4,86)	3,62 (2,2; 4,89)
ТГ, ммоль/л	2,27 (1,53; 2,75)	1,97 (1,53; 2,6)	2,2 (1,28; 2,75)	1,37 (1; 1,84)*#
АЛТ, мкмоль/ ч×мл	0,57 (0,32; 0,67)	0,57 (0,47; 0,6)	0,51 (0,38; 0,64)	0,54 (0,46; 0,89)
АСТ, мкмоль/ ч×мл	0,41 (0,3; 0,47)	0,42 (0,33; 0,6)	0,47 (0,32; 0,57)	0,4 (0,33; 0,56)
ГГТ, од/л	19,79 (13,0; 27,4)	17,0 (8,69; 31,35)	20,04 (13,11; 30,92)	13,11 (11,13; 19,79)*
ЛФ, нмоль/(с*л)	2787 (1832; 3279)	2894 (1740; 4850)	2741 (1401; 3880)	1401 (939; 1755)*#

Примітка. \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й групах через три місяці лікування ( $p < 0,05$ )

Таблиця 2

**Зміни рівнів адипоцитокінів та асиметричного диметиларгініну під впливом базисної терапії з включенням урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки**

Показник, од. виміру	1-ша група Базисна терапія (n=13)		2-га група Базисна терапія з включенням УДХК та L-аргініну (n=14)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Адипонектин, мкг/мл	6,03 (5,35; 7,44)	6,57 (5,74; 7,53)	5,45 (4,35; 8,03)	8,67 (7,44; 10,44)*#
Резистин, нг/мл	7,56 (6,93; 9,45)	6,51 (4,83; 9,24)	6,4 (4,41; 10,71)	4,2 (3,15; 7,77)*#
ADMA, мкмоль/л	0,81 (0,74; 0,86)	0,74 (0,68; 0,79)	0,85 (0,8; 0,91)	0,53 (0,5; 0,6)*#

Примітка. \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем біомаркера ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність різниці показників в 1-й та 2-й групах через три місяці лікування ( $p < 0,05$ )

лінорезистентності у цих хворих. Отримані нами результати збігаються з даними інших авторів – G. Troisi та співавт. (2013), котрі довели позитивний вплив прийому УДХК на глікемічний контроль і чутливість до інсуліну [19]. Впливаючи на деполаризацію мембрани  $\beta$ -клітин, L-аргінін стимулює секрецію інсуліну. Цей ефект також опосередковується NO, який діє як фізіологічний модулятор секреції гормону острівцями Лангерганса. Крім того, L-аргінін підвищує чутливість  $\beta$ -клітин до глюкози [17].

У хворих 2-ї групи через три місяці лікування рівень загального холестерину був на 20%

нижче, тригліцеридів – на 60 % порівняно з початковими значеннями ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін за рівнями ЛПНЩ, ЛПВЩ та ІА не виявлено. У пацієнтів 1-ї групи спостерігалась тенденція до зниження рівнів ЗХС та ТГ, за іншими показниками ліпідного спектра вірогідної динаміки не спостерігалось. Після трьох місяців лікування у пацієнтів 2-ї групи рівень холестерину менше на 24 %, а ТГ – на 43 % порівняно з хворими 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Вищенаведені дані збігаються з результатами багатьох досліджень. Так, у роботі Н.В. Мельникової та співавт. (2007) доведено, що після застосування УДХК курсом три місяці у

пацієнтів із НАЖХП спостерігалось зниження рівня ЗХС на 18,6 %, ЛПНЩ - на 26,7 %, ТГ – на 15,5 % [2]. Крім того, А.В. Бабушкіна та співавт. (2014) продемонстрували позитивний вплив L-аргініну на вміст загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів. Вважають, що ця дія пов'язана з тим, що L-аргінін в адипоцитах зменшує включення в тригліцериди пальмітинової кислоти і глюкози, що призводить до ослаблення процесів ліпогенезу [4].

Базисна терапія з додаванням УДХК та L-аргініну протягом трьох місяців супроводжувалась суттєвими позитивними змінами маркерів холестатичного синдрому: зниженням рівня ГГТ на 65 % ( $p < 0,05$ ) та лужної фосфатази на 50 % ( $p < 0,05$ ). Це насамперед пов'язано з холеретичною та цитопротекторною дією УДХК [8]. Через три місяці концентрація ГГТ у пацієнтів 2-ї групи була достовірно нижчою на 30 % ( $p < 0,05$ ), рівень ЛФ – на 48 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками в 1-й групі спостереження. Маркери цитолізу АЛТ та АСТ до та після початку лікування були в межах референтних значень. Ці результати демонструють позитивний ефект УДХК на функціональний стан печінки у пацієнтів із НАЖХП і збігаються з думкою V.N. Santos та співавт. (2003), які продемонстрували статистично значуще зниження показників ГГТ, АСТ та АЛТ у хворих на НАЖХП, що отримували УДХК.

У пацієнтів 2-ї групи спостерігалось зниження рівня резистину на 25 % ( $p < 0,05$ ) та підвищення рівня адипонектину на 37 % ( $p < 0,05$ ) через три місяці терапії. Рівень ADMA достовірно знизився на 36 % ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з ІХС та НАЖХП, які отримували лише базисну терапію, вірогідних змін концентрації досліджуваних маркерів під впливом лікування не відбувалось, спостерігалась лише тенденція до зниження рівня ADMA.

У пацієнтів 2-ї групи через три місяці терапії порівняно з пацієнтами 1-ї групи вірогідно нижчими були рівні резистину та АДМА на 35 % та 29 % відповідно ( $p < 0,05$ ), у той час як рівень адипонектину був на 30 % вищим ( $p < 0,05$ ). Отримані результати узгоджуються з даними інших вчених. Так, за висновками M.L. Valmer та співавт. (2009) рівень адипонектину підвищується у пацієнтів, які отримували УДХК, який, у свою чергу, корелював із поліпшенням гістологічного стану печінки [15]. David E.L. Wilcken (2007) показав регулюючу роль L-аргініну на рівень ADMA, та довів зв'язок між метаболізмом ADMA та резистентністю до інсуліну, курінням і концентрацією гомоцистеїну [14]. A. Stancic та співавт. (2012) встановили, що тривалий прийом L-аргініну знижує рівень лептину та співвідношення лептин / адипонектин у пацієнтів із ЦД 2-го типу. В експерименті прийом L-аргініну знижує в білій жировій тканині експресію резистину, рівень якого позитивно корелює зі ступенем ожиріння і зниженням чутливості до інсуліну [16].

## Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця та неалкогольну жирову хворобу печінки базисна терапія з додаванням урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну сприяє поліпшенню показників вуглеводного, ліпідного обміну та покращує функціональний стан печінки протягом трьох місяців лікування.

2. Під впливом базисної терапії з додаванням урсодезоксихолевої кислоти та L-аргініну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та неалкогольною жировою хворобою спостерігали зниження рівня резистину та підвищення концентрації адипонектину, зменшення рівня асиметричного диметиларгініну, що свідчить про її позитивний вплив на баланс адипоцитокінів та ендотеліальну дисфункцію.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення подальших можливостей фармакологічної корекції нейрогуморальних та метаболічних порушень, виявлених у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з неалкогольною жировою хворобою печінки, є перспективним напрямком наших подальших наукових досліджень.

## Література

1. Алмакаева Л.Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л.Г. Алмакаева, Е.В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – № 1. – С. 23-26.
2. Атерогенная дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит, методы лечения / Н.В. Мельникова, Л.А. Звенигородская [и соавт.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 1. – С. 28-34.
3. Бабак О.Я. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння / О.Я. Бабак, А.О. Андреева // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 1. – С. 63-67.
4. Бабушкіна А.В. Применение L-аргинина у пациентов с сахарным диабетом / А.В. Бабушкіна // Участковый врач. – 2014. – № 8. – С. 8-9.
5. Балукова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск сердечно-сосудистых событий / Е.В. Балукова // Русс. мед. ж. – 2013. – № 13. – С. 737.
6. Вакалюк І.І. Перебіг стабільної ішемічної хвороби серця на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки в реабілітаційному періоді після ревааскуляризаційних втручань / І.І. Вакалюк, Н. Г. Вірстюк // Вісн. наук. досліджень. – 2016. – № 4. – С. 23-25.
7. Долженко М.М. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії: монографія / М.М. Довженко, Н.А. Перепельченко, А.Я. Базидевич. – К.: Медкнига, 2010. – 100 с.
8. Журавльова Л.В. Порівняльна характеристика гепатопротекторних засобів: ключ до раціонального застосування / Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова // Сучас. гастроентерол. – 2013. – № 4 (72). – С. 25-41.
9. Звягинцева Т.Д. Хронические диффузные заболевания печени сочетанной этиологии: подходы к лечению с позиций доказательной медицины / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Здоров'я України. – 2011. – № 11-12. – С. 50-51.
10. Просолєнко К.О. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії / К.О. Просолєнко // Сучас. гастроентерол. – 2016. – № 2 (88). – С. 21-28.

11. Радченко О.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки: проблеми лікування / О.М. Радченко // Рационал. фармакотерапия. – 2012. – № 3. – С. 9 – 13.
12. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97-110.
13. Фадеенко Г.Д. Урсодезоксихолевая кислота – только ли гепатопротекция? / Г.Д. Фадеенко, Я.В. Никифорова // Ліки України. – 2010. – № 3. – С. 46-50.
14. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism / D.E. Wilcken, A.S. Sim, J. Wang [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2007. – Vol. 91 (4). – P. 309-317.
15. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / M.L. Balmer, K. Siegrist, A. Zimmermann [et al.] // Liver International. – 2009. – Vol. 29(8). – P. 1184-1188.
16. L-Arginine in Nutrition: Multiple Beneficial Effects in the Etiopathology of Diabetes / A. Stancic, A. Korac, B. Buzadzic [et al.] // Lifescience Global. – 2012. – Vol. 1. – P. 114-131.
17. L-Arginine is essential for pancreatic b-cell functional integrity, metabolism and defense from inflammatory challenge / M.S. Krause, N.H. McClenaghan, P.R. Flatt [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2011. – Vol. 211. – P. 87-97.
18. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats / C. Lee, D. Li, K. Channon [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 149-155.
19. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study / G. Troisi, F. Crisciotti, V. Gianturco [et al.] // Clinical Therapeutics. – 2013. – Vol. 164 (3). – P. 203-207.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И L-АРГИНИНА НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОМОРБИДНОЙ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

*Н.С. Михайловская, Л.Е. Миняйленко, О.И. Резник, О.А. Лисова, Т.В. Олейник*

**Резюме.** На сегодня актуальной является разработка оптимальных схем лечения и коррекция нейрогуморальных нарушений у больных ишемической болезнью сердца коморбидной с неалкогольной жировой болезнью печени. С целью изучить эффективность применения комбинации урсодезоксихолевой кислоты и L-аргинина на фоне базисной терапии обследовано 27 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, коморбидной с НАЖБП. Больные разделены на две группы: 1-ая группа (n=13) получала базисную терапию ИБС, пациентам 2-ой группы (n=14) дополнительно к базисной терапии назначались L-аргинин и УДХК. С помощью стандартных методик определяли показатели липидного и углеводного спектра крови, проводили функциональные пробы печени, иммуноферментным методом определяли уровни инсулина, адипонектина, резистина, асимметричного диметиларгинина. Установлено, что под влиянием базисной терапии с добавлением УДХК и L-аргинина наблюдалось достоверное снижение уровня инсулина, индекса НОМА, нормализация показателей липидного спектра, улучшение функционального состояния печени, снижение уровня резистина, асимметричного диметиларгинина и повышение концентрации адипонектина, что свидетельствует о влиянии комбинированной терапии на состояние эндотелиальной функции и баланс адипоцитокинов у больных ИБС с сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, L-аргинин, урсодезоксихолевая кислота.

### EFFICIENCY OF USING URSODEOXYCHOLIC ACID AND L-ARGININE ON THE BACKGROUND OF BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE, COMORBID WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

*N.S. Mykhailovska, L.E. Miniailenko, O.S. Reznik, O.O. Lisova, T.V. Oliinyk*

**Abstract.** Today the important issue is the development of optimal treatment regimens and neurohormonal disorders correction in patients with coronary heart disease comorbid with nonalcoholic fatty liver disease. In order to study the effectiveness of the combination of ursodeoxycholic acid and L-arginine on the background of basic therapy, 27 patients with CHD comorbid with NAFLD have been examined. The patients were divided into two groups: the 1<sup>st</sup> group (n=13) received basic CHD therapy; patients in the 2<sup>nd</sup> group (n=14) – in addition to standard treatment were administered L-Arginine and UDCA. Using standard methods, lipidogram, glucose level and liver function tests were done; using ELISA kit the levels of insulin, adiponectin, resistin, asymmetric dimethylarginine were measured. It was established that exposure to standard treatment with the addition of UDCA and L-arginine led to a significant decrease in HOMA index, levels of insulin, normalization of the lipid spectrum, improvement of the functional state of the liver, reducing resistin, asymmetric dimethylarginine levels and increasing adiponectin concentration, indicating that the effect of combination therapy on the state of endothelial function and adipocytokines balance in patients with coronary artery disease combined with nonalcoholic fatty liver disease.

**Key words:** coronary heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, L-arginine, ursodeoxycholic acid.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 31-35

Надійшла до редакції 15.03.2017 року

УДК 615.874.25+577.112.3:577.1:616.36  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.9

*Д.О. Некрут, Н.В. Заїчко*

## ВПЛИВ ПОЄДНАННЯ ВИСОКОЖИРОВОЇ ДІЄТИ ТА ТІОЛАКТОНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА МАСО-РОСТОВІ ПАРАМЕТРИ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СТАНУ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Резюме.** Досліджено вплив поєднання високожирової дієти (ВЖД) та тіолактонової гіпергомоцистеїнемії на масо-ростові параметри та біохімічні маркери стану печінки у щурів. Показано, що при застосуванні ВЖД (54% ккал за рахунок жирів) у поєднанні з введенням тіолактону гомоцистеїну (100 мг/кг в/шл) упродовж 60 діб у щурів реєструється більш значне підвищення сироваткового рівня гомоцистеїну (на 55,0 %), збільшення

індексу маси тіла (ІМТ) (на 8,9 %), сумарної маси жиру (на 39,8 %) та індексу ожиріння (на 18,5 %), більш суттєво порушується функціональний стан печінки та аксelerуються процеси печінкового стеатогенезу та фіброгенезу, ніж в умовах окремого застосування ВЖД.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, високожирова дієта, стеатоз, фіброз, неалкогольна жирова хвороба печінки.

**Вступ.** Останніми роками спостерігається неухильне зростання поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що здебільшого пояснюється високою розповсюдженістю таких коморбідних станів, як ожиріння, цукровий діабет та метаболічний синдром [1, 23]. За різними даними, частота НАЖХП у хворих на цукровий діабет 2-го типу може коливатися від 28 до 70 %, в осіб з ожирінням – від 60 до 95 %, в осіб із гіперліпідемією – від 27 до 92 % [13, 14, 20, 23]. Ще одним метаболічним розладом, з яким досить часто поєднується НАЖХП, є гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) [2, 11, 16]. В окремих експериментальних дослідженнях засвідчено, що ГГЦ може виступати самостійним чинником, який порушує морфофункціональний стан печінки. Так, тривале введення тіолактону гомоцистеїну ініціювало печінковий фіброгенез у здорових щурів та прискорювало у тварин формування СС1<sub>4</sub>-індукованого фіброзу та цирозу печінки [5]. У щурів із дефектом цистатіон-β-синтази (ензиму утилізації гомоцистеїну) розвиток ГГЦ супроводжувався дизрегуляцією генів, які контролюють обмін ліпідів, процеси печінкового стеато- та фіброгенезу [24]. Не виключено, що ГГЦ може модифікувати ефект інших чинників печінкового стеатогенезу (наприклад, аліментарного надлишку ліпідів), впливаючи на перебіг ожиріння чи метаболічного синдрому. Однак, патогенетичне значення ГГЦ при НАЖХП за відсутності коморбідних патологій поки залишається дискусійним.

**Мета дослідження.** Встановити вплив поєднання високожирової дієти та тіолактонової гіпергомоцистеїнемії на масо-ростові параметри та біохімічні маркери стану печінки у щурів.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 56 білих лабораторних щурах-самцях із початковою масою 210-280 г. Під час експериментів тварини перебували в стандартних умовах віварію, з 12-годинним світловим режимом день/ніч, при температурі 22±2 °C та відносній вологості повітря 50±5 %, воду і корм отримували *ad libitum* згідно з нормативами. Всі досліди виконані відповідно до загальних етичних принципів експериментів

на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження», що засвідчено комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.

Тварини були розподілені на 4 групи (n=14): група 1 та група 2 отримували стандартну дієту, збалансовану за всіма макро- та мікронутрієнтами (СД), яка постачала 21 % ккал за рахунок жирів та 62 % ккал за рахунок вуглеводів, група 3 та група 4 отримували ВЖД, що постачала 54 % ккал за рахунок жирів та 29 % ккал за рахунок вуглеводів (частка протеїнів забезпечувала 17 % ккал в обох дієтах) як описано раніше [4]. Щурам груп 2 та 4 щоденно вводили тіолактон D,L-гомоцистеїну гідрохлорид (Acros Organics, Італія), в дозі 100 мг/кг в/шл на 1 % крохмальному гелі, щури груп порівняння отримували еквівалентну кількість розчинника. Тривалість дослідження становила 60 діб.

Масу тіла тварин (г) та назально-анальну довжину тіла (см) вимірювали 1 раз на тиждень. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за відомою формулою [9]:  $ІМТ (г/см^2) = \frac{Маса\ тіла, г}{(Довжина\ тіла, см)^2}$ .

Забір біологічного матеріалу здійснювали одразу після евтаназії тварин. Органи (печінку, селезінку) зважували на аналітичних вагах. Відносну масу органів розраховували за формулою:  $(Маса\ органа, г / Маса\ тіла, г) * 100 \%$ . Визначали відношення маси печінки (г) до маси селезінки (г) із розрахунку на 100 г маси тіла (П/С). Індекс ожиріння (adiposity index) визначали як описано [9]. Вилучали вісцеральну, епідидимальну та ретрперитонеальну жирову тканину, висушували за допомогою фільтрувального паперу та зважували. Індекс ожиріння розраховували як відношення з сумарної маси вісцерального, епідидималь-

ного та ретроперитонеального жиру (г) до маси тіла (г) \*100 %.

Сироватку крові отримували центрифугуванням цільної крові при 1500 g 15 хв при 18-22°C. Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Еррendorf і зберігали при -20°C до проведення дослідження. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ, КФ 2.6.1.2); рівень ліпідів – загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали з використанням стандартних наборів реактивів на аналізаторі Beckman Coulter AU 480 OLYMPUS. Білоксинтезувальну функцію печінки оцінювали за рівнем альбуміну в сироватці крові, який визначали за реакцією з бромкрезоловим зеленим за стандартним набором «Альбумін Агат (Біоконт)». Вміст сечовини в сироватці крові визначали за реакцією діацетилмоноксимом за стандартним набором «Сечовина Агат (Біоконт)». Вміст білірубину визначали за реакцією з діазотованою сульфаниловою кислотою в наявності кофейнового реактиву (метод Ендрашика) за набором «Білірубін» (Філісит-Діагностика, Україна). Активність гаммаглутамілтрансферази (ГГТ, КФ 2.3.2.2) у сироватці крові визначали за швидкістю вивільнення 4-нітроаніліну з гамма-глутамілнітроаніліду уніфікованим методом за набором «ГГТ» (Філісит-Діагностика, Україна). Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали методом ELISA за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія).

Для біохімічних досліджень печінку гомогенізували протягом 1-2 хв в охолодженому середовищі 1,15 % KCl у відношенні маса/об'єм – 1:4 при 3000 об/хв (тефлон-скло). Центрифугували 30 хв при 600 g, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки Еппендорфа і до проведення досліджень зберігали при -20°C. Для оцінки стеатозу в гомогенатах печінки визначали вміст ЗХС та ТГ за наборами «Холестерин-Ф», «Тригліцериди-Ф» (Філісит-Діагностика, Україна). Вміст загальних фосfolіпідів визначали екстракційно-фотометричним методом за утворенням гідрофобного комплексу з феротіоціанатом амонію [7]. Як маркер фіброзу в гомогенаті печінки визначали вміст гідроксипроліну за реакцією з парадиметиламінобензальдегідом як описано [25].

Обробку первинного матеріалу проводили за допомогою універсальних статистичних програм MS Excel, SPSS Statistics 22 for Windows, «STATISTICA 6,0» (ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Визначали середнє значення, стандартні похибки. Для оцінки відмінностей показників застосовували при нормальному розподілі – параметричний t-критерій Стьюдента, при відхиленні від нормального розподілу – непараметричний критерій У Мана-Уїтні, нормальність розподілу визначали за

критерієм Шапіро-Уїлка. Зв'язок між показниками визначали за допомогою кореляційного аналізу за Спірманом. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Результати наведено як  $M \pm m$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що введення тіолактону гомоцистеїну на тлі СД забезпечувало помірне підвищення рівня гомоцистеїну, застосування ВЖД викликало легку ГГЦ, у той час як уведення тіолактону гомоцистеїну на тлі ВЖД спричинило розвиток найбільш тяжкої ГГЦ. Так, через 60 діб рівень гомоцистеїну у щурів 2-, 3-ї та 4-ї групи був вищим на 88,1; 38,2 та 114,2 %, ніж у групі контролю (табл. 1). Рівень гомоцистеїну у щурів групи 4 був вищим 13,9 та 55,0 %, ніж у щурів груп 2 та 3 ( $p < 0,05$ ).

Аналіз масо-ростових показників у групах щурів, репрезентативних за початковою масою тіла, виявив вірогідні відмінності залежно від режиму харчування на 60-ту добу досліду (див. табл. 1). Так, у щурів групи 1 (контроль) середньо-добовий приріст маси тіла коливався в межах 1,03- 1,76 г/добу (95 % ДІ), а ІМТ становив 0,62-0,74 г/см<sup>2</sup>. Майже аналогічні показники реєструвались у щурів групи 2, які отримували тіолактон гомоцистеїну на тлі СД. У той же час, у щурів групи 3 середньо-добовий приріст маси тіла був вищим на 50,3%, а ІМТ – вищим на 17,9 %, ніж у щурів групи 1. Виявилось, що стеатогенний ефект ВЖД істотно посилюється на тлі тіолактонової ГГЦ. Так, у щурів групи 4 середньо-добовий приріст маси тіла був достовірно вищим на 89,5; 38,7% та 26,0 %, а ІМТ – вищим на 28,4; 24,6 % та 8,3 %, ніж у щурів у групах 1, 2 та 3.

Аналіз маси внутрішнього жиру та індексу ожиріння у щурів підтвердив акселерацію стеатогенезу при поєднанні ВЖД та ГГЦ. Зокрема, у щурів групи 1 сумарна маса ретроперитонеального, епідидимального та вісцерального жиру становила 7,82-9,70 г (95 % СІ), а індекс ожиріння – 2,34-2,83 ум. од., що узгоджується з даними літератури щодо практично здорових щурів [9].

У щурів групи 2 спостерігалось невірогідне підвищення (на 9,0 %,  $p=0,1$ ) маси внутрішнього жиру, але індекс ожиріння суттєво не змінився. Застосування ВЖД викликало достовірне зростання маси внутрішнього жиру та індексу ожиріння: за станом на 60-ту добу у щурів групи 3 вказані показники були на 36,6 % та 21,3 % вищими, ніж у щурів групи 1, і на 25,4 % та 17,1 % вищими, ніж у щурів групи 2 відповідно. При поєднанні ВЖД та ГГЦ приріст жирової маси суттєво підвищувався: у щурів групи 4 сумарна маса внутрішнього жиру перевищувала таку в групах 1 та 3 на 74,8 % та 28,0 %, а індекс ожиріння – на 43,7 % та 18,5 % відповідно. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові прямо корелював з ІМТ та індексом ожиріння ( $r = 0,59-0,60$ ,  $p < 0,01$ ) у щурів з НАЖХП та ГГЦ.

Як відомо, підвищення маси вісцерального жиру тісно пов'язано з розвитком інсулінорезис-

Таблиця 1

## Рівень гомоцистеїну в сироватці крові та масо-ростові параметри у щурів за високожирової дієти та її поєднання з тіолактоновою ГГЦ (M±m)

Показники	Група 1 (контроль), n=14	Група 2 (ГГЦ), n=14	Група 3 (ВЖД), n=14	Група 4 (ВЖД+ГГЦ), n=14
Гомоцистеїн, мкмоль/л	5,37±0,17	10,1±0,32 *	7,42±0,34 *#	11,5±0,29 *#§
Початкова маса тіла, г	255,6±4,67	264,2±4,09	253,9±5,98	251,0±4,71
Кінцева маса тіла, г	341,1±6,85	357,5±6,18	382,8±8,98 *#	413,9±11,2 *#§
Приріст маси тіла, г/добу	1,43±0,07	1,55±0,09	2,15±0,12 *#	2,71±0,14 *#§
ІМТ, г/см <sup>2</sup>	0,67±0,01	0,69±0,01	0,79±0,02 *#	0,86±0,02 *#§
Сумарна маса жиру, г	8,64±0,17	9,41±0,35	11,8±0,44 *#	15,1±0,54 *#§
Індекс ожиріння, (г жиру / 100 г маси тіла)	2,54±0,05	2,63±0,07	3,08±0,05 *#	3,65±0,26 *#§
Відносна маса печінки, %	2,77±0,05	3,10±0,08 *	3,13±0,10 *	3,35±0,06 *#§
Відносна маса селезінки, %	0,27±0,01	0,29±0,01	0,26±0,01	0,31±0,01 *§
П/С	3,02±0,07	3,08±0,08	3,11±0,47	2,67±0,09 *#§

Примітка. 1. \* – достовірність відмінностей відносно групи 1 (p<0,05); 2. # – достовірність відмінностей відносно групи 2 (p<0,05); 3. § – достовірність відмінностей відносно групи 3 (p<0,05)

Таблиця 2

## Біохімічні показники крові та печінки у щурів за високожирової дієти та її поєднання з тіолактоновою ГГЦ (M±m)

Показники	Група 1 (контроль), n=14	Група 2 (ГГЦ), n=14	Група 3 (ВЖД), n=14	Група 4 (ВЖД+ГГЦ), n=14
Показники сироватки крові				
АЛТ, Од/л	51,4±2,67	60,4±3,39 *	62,8±3,40 *	92,5± 8,52 *#§
ГГТ, мккат/л	1,38±0,11	2,06±0,10 *	2,25±0,11 *	3,06±0,11 *#§
Альбумін, г/л	41,4±0,75	39,8±0,69	40,1±0,69	37,3±0,45 *#§
Сечовина, ммоль/л	5,09±0,21	5,16±0,19	5,12±0,20	5,24±0,19
Білірубін, мкмоль/л	8,34±0,32	9,01±0,14	8,98±0,25	9,02±0,37
ЗХС, ммоль/л	1,28±0,06	1,61±0,05 *	1,44±0,04 *#	1,97±0,09 *#§
ТГ, ммоль/л	0,59±0,07	0,62±0,04	0,81±0,07 *#	1,07±0,07 *#§
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,70±0,03	0,63±0,04	0,69±0,05	0,56±0,04 *
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,31±0,06	0,70±0,07 *	0,39±0,05 #	0,92±0,11 *§
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,27±0,03	0,28±0,02	0,37±0,03 *#	0,48±0,03 *#§
Індекс атерогенності	0,86±0,12	1,70±0,20 *	1,21±0,17	2,71±0,30 *#§
Показники печінки				
ТГ, мкмоль/ г тканини	19,2±0,96	28,3±1,54 *	33,5±1,70 *#	56,7±2,25 *#§
ЗХС, мкмоль/ г тканини	6,90±0,20	8,91±0,30 *	8,53±0,29 *	10,4±0,35 *#§
Фосфоліпіди, мкмоль/ г тканини	25,6±1,06	20,7±1,37 *	23,8±1,12	18,9±0,88 *§
Гідроксипролін, мкмоль/ г тканини	2,85±0,10	3,74±0,12 *	3,50±0,10 *	4,56±0,16 *§

Примітка. 1. \* – достовірність відмінностей відносно групи 1 (p<0,05); 2. # – достовірність відмінностей відносно групи 2 (p<0,05); 3. § – достовірність відмінностей відносно групи 3 (p<0,05)

тентності [27]. Очевидно, введення тіолактону гомоцистеїну на тлі аліментарного перевантаження організму тварин жирами може порушувати інсуліновий сигналінг та викликати інсулінорезистентність. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури щодо здатності високих рівнів гомоцистеїну індукувати інсулінорезистентність та спричиняти компенсаторну гіперінсулінемію [12, 22]. У свою чергу, гіперінсулінемія викликає інгібування активності ензимів шляхів

реметилування та транссульфування гомоцистеїну (метилентетрагідрофолатредуктази та цистатіонін-β-синтази), що веде до накопичення гомоцистеїну в плазмі крові [12, 22]. Нещодавно показано, що в еуглікемічних пацієнтів із НАЖХП рівень гомоцистеїну прямо корелював з індексом інсулінорезистентності та ІМТ [16].

Аналіз показників абсолютної та відносної маси печінки та селезінки у щурів засвідчив міжгрупові відмінності. У щурів груп 2 та 3 реестру-

валасядостовірно вища (на 11,9 % та 13,0 %) відносна маси печінки, але не спостерігалось суттєвих змін маси селезінки та відношення П/С. У той же час, при поєднанні ГГЦ із ВЖД спостерігалось більш суттєвий приріст маси органів: у щурів групи 4 відносна маса печінки була вищою на 20,9; 8,06 % та 7,03 %, ніж у щурів групи 1, 2 та 3 відповідно. Також, у щурів групи 4 реєструвалася більш висока відносна маса селезінки, тому відношення П/С було вірогідно нижчим (на 11,6; 13,3 % та 14,1 %), ніж у групах 1, 2 та 3 відповідно.

Як відомо, НАЖХП характеризується гепатомегалією, що пов'язано з ектопічною акумуляцією жиру в гепатоцитах, активацією фіброгенезу та накопиченням макромолекул сполучної тканини [3, 6, 19]. Показано, що 3-місячне застосування ВЖД викликало вірогідне підвищення об'єму селезінки у щурів [8]. Спленомегалія була зумовлена синусоїдальною дилатацією та внутрішньоклітинними депозитами, які включали скупчення ліпідів, гемосидерину та лейкоцитарні агрегати [8]. Збільшення розмірів селезінки при НАЖХП може свідчити про трансформацію стеатозу в стеатогепатит [6, 28]. Отже, при поєднанні ВЖД та ГГЦ прискорювалося формування гепато- та спленомегалії у щурів.

Аналіз рутинних біохімічних показників сироватки крові засвідчив, що ізольоване введення тіолактону гомоцистеїну, як і ізольоване застосування ВЖД, викликало помірне погіршення функціонального стану печінки, однак при поєднанні цих чинників гепатотоксичний ефект посилювався (табл. 2). Так, активність АЛТ та ГГТ у сироватці крові у щурів груп 2 та 3 була вищою на 17,5 % та 49,3 %, а у щурів групи 3 – на 22,2 % та 63,0 % вищою, ніж у щурів групи 1. У щурів групи 4 активність АЛТ у сироватці крові була достовірно вищою на 80,0; 53,1 % та 47,3 %, активність ГГТ – вищою на 121,7; 48,5 % та 36,0 %, а вміст альбуміну – нижчим на 9,90; 6,28 % та 6,98 %, ніж у щурів груп 1, 2 та 3. Отже, НАЖХП, поєднана з ГГЦ, характеризується більшою виразністю цитолізу та зниженням протеїнсинтезуючої функції печінки порівняно з НАЖХП. Між рівнем гомоцистеїну та маркерами некрозапальних змін у гепатоцитах (активністю АЛТ та ГГТ у сироватці крові) виявлявся прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,55; 0,68, p < 0,01$ ).

Існують дані, що хронічне навантаження щурів метіоніном викликало підвищення рівня АЛТ, АСТ та лужної фосфатази в сироватці крові [26]. Однак у щурів із моделлю етанолового ушкодження печінки метіонін-індукована ГГЦ асоціювалася зі зниженням активності АЛТ [18]. Зауважимо, що у пацієнтів із НАЖХП підвищення рівня гомоцистеїну зазвичай пов'язано з підвищенням рівня АЛТ та ГГТ у крові [16].

Застосування ВЖД у поєднанні з ГГЦ викликало формування більш тяжкої проатерогенної дисліпідемії, ніж окреме застосування ВЖД. Так, у сироватці крові щурів групи 2 реєструвалася більш високий рівень ЗХС та ХС ЛПНЦ (на

25,8 % та 125,8 %) порівняно з щурами групи 1, у той час як інші ліпідні фракції суттєво не змінювались. У щурів групи 3 реєструвалося помірне підвищення рівня ЗХС (на 12,5 %) та більш суттєве підвищення рівня ТГ та ХС ЛПДНЦ (на 37,3 % та 37,0 %) порівняно з контролем. У той же час, у щурів групи 4 спостерігалось не лише більш значне зростання рівня ЗХС (на 53,9 %), ТГ (на 81,4 %), ХС ЛПНЦ (на 196,8 %), ХС ЛПДНЦ (на 77,8 %), а ще й вірогідне зниження рівня ХС ЛПВЦ (на 20,0 %) відносно групи 1. Зауважимо, що гіперхолестеролемія та гіпертриацилгліцеролемія у щурів групи 4 були достовірно вищими, ніж у щурів групи 2 (на 22,4 % та 72,5 %) та групи 3 (на 36,8 % та 32,1 %) відповідно. Індекс атерогенності у щурів групи 4 достовірно перевищував такий (на 215,1; 59,4 % та 123,4 %) у щурів у групах 1, 2 та 3. Рівень гомоцистеїну достовірно корелював із маркерами дисліпідемії: прямий зв'язок виявлявся з рівнем ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЦ ( $r = 0,55; 0,48; 0,51, p < 0,05$ ) і обернений – із рівнем ХС ЛПВЦ ( $r = -0,50, p < 0,05$ ) у сироватці крові. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень. Показано, що введення гомоцистеїну або метіоніну викликало підвищення сироваткового рівня ЗХС та ТГ у щурів [18]. За іншими даними, 24-тижневе застосування ВЖД викликало у щурів підвищення базального рівня гомоцистеїну, ЗХС та ХС ЛПНЦ [10]. Отже, ГГЦ та ВЖД справляють адитивний ефект на формування проатерогенної дисліпідемії.

Дослідження фракцій ліпідів у печінці засвідчило, що застосування ВЖД забезпечує розвиток стеатозу печінки, введення тіолактону гомоцистеїну також справляє помірну ліпогенну дію, однак при поєднанні вказаних чинників стеатогенний ефект істотно потенціюється. Так, у щурів групи 2 у печінці виявлявся підвищений вміст ТГ та ЗХС (на 47,4 % та 29,1 %), знижений вміст фосфоліпідів (на 19,1 %) порівняно з групою 1. У щурів групи 3 спостерігалось більш суттєве підвищення вмісту ТГ (на 74,5 %) та помірне підвищення вмісту ЗХС (на 23,6 %), але вміст фосфоліпідів суттєво не змінився. Водночас, у щурів групи 4 реєструвалося підвищення вмісту ТГ та ЗХС (на 195,3 %, та 50,7 %) та зниження вмісту фосфоліпідів (на 26,2 %) порівняно з контролем. Крім того, у щурів групи 4 вміст ТГ та ЗХС у печінці був достовірно вищим (на 69,3 % та 12,2 %), а вміст фосфоліпідів – достовірно нижчим (на 20,6 %), ніж у щурів групи 3. Рівень гомоцистеїну в крові прямо корелював з вмістом ЗХС та ТГ ( $r = 0,61; 0,63, p < 0,01$ ) та обернено – з вмістом фосфоліпідів ( $r = -0,46, p < 0,05$ ) у печінці.

Посилення стеатогенного ефекту при поєднанні ГГЦ із ВЖД може реалізуватися через різні молекулярні механізми. Встановлено, що в культурі гепатоцитів людини ГГЦ індукує ЕПР-стрес, викликає дизрегуляцію синтезу ендогенних стеролів, активує SREBPs та посилює експресію

генів, відповідальних за біосинтез ХС та ТГ [29]. Дизрегуляція експресії генів ліпідного обміну рееструвалась у мишей із дефіцитом цистатіон- $\beta$ -синтази [15]. За експериментальної ГГЦ у печінці пригнічується активність метилтрансферазних реакцій та порушується синтез фосфоліпідів [5, 17], що може погіршувати елімінацію ТГ та ХС із гепатоцитів.

Встановлено, що за умов ГГЦ, ВЖД та, особливо, за їх поєднання рееструвалося достовірне підвищення вмісту гідроксипроліну в печінці (на 31,2; 22,8 % та 60,0 %) порівняно з контролем. При цьому вміст гідроксипроліну у щурів групи 4 достовірно перевищував такий на 21,9 % та 30,3 % у щурів груп 2 та 3 відповідно. Між рівнем гомоцистеїну в сироватці крові та рівнем гідроксипроліну в печінці виявлявся прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,01$ ). Існують дані, що окреме застосування ВЖД не викликає формування фіброзу печінки у тварин, у той час як за її поєднання з іншим чинниками (дефіцитом холіну або метіоніну) підвищується акумуляція гідроксипроліну у печінці та прискорюється розвиток стеатогепатиту [21]. Засвідчено суттєве підвищення рівня гідроксипроліну в печінці мишей за умов ГГЦ, зумовленої дефіцитом цистатіон- $\beta$ -синтази [21].

Отже, при поєднанні ВЖД із тіолактоновою ГГЦ посилюється акумуляція внутрішнього жиру, підвищується індекс ожиріння, відбувається акселерація печінкового стеатогенезу та фіброгенезу. Перспективним напрямком подальших досліджень є розробка підходів до патогенетичної корекції НАЖХП, асоційованої з ГГЦ.

### Висновки

1. За умов тіолактонової гіпергомоцистеїнемії істотно посилюється стеатогенний ефект високожирової дієти: підвищується (на 9,0-18,5 %) приріст індексу маси тіла, маси вісцерального жиру, індексу ожиріння, акселерується розвиток гепато- та спленомегалії.

2. Неалкогольна жирова хвороба печінки, асоційована з гіпергомоцистеїнемією, характеризується більш виразними (в 1,36-2,23 рази) порушеннями функціонального стану печінки (зростанням аланінамінотрансферази – на 47,3 %, гаммаглутамілтрансферази – на 36 %, зниженням вмісту альбуміну в сироватці крові), більш тяжкою проатерогенною дисліпідемією, більш значною акумуляцією триацилгліцеролів (на 32 %), холестеролу (на 21,9 %), зниженням вмісту фосфоліпідів (на 20,6 %), підвищенням рівня гідроксипроліну (на 30,3 %) в печінці.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямком подальших досліджень може бути вивчення впливу препаратів з гіполіпідемічною дією на біохімічні показники стеатозу та фіброзу у щурів із неалкогольною жировою хворобою печінки, асоційованої із гіпергомоцистеїнемією.

### Література

1. Бабак О.Я. Неалкогольный стеатоз печени – "аккорд" метаболических нарушений / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.Ю. Дубров // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 1. – С. 5-11.
2. Звягинцева Т.Д. Неалкогольный стеатогепатит и методы патогенетической коррекции / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глушенко // Міжнар. мед. ж. – 2014. – Т. 20, № 2 (78). – С. 29-32.
3. Михальчук Л.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки / Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов // Междунар. эндокринолог. ж. – 2010 – № 2 (26). – С. 71-82.
4. Некрут Д.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів / Д.О. Некрут // Вісн. морфол. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 40-45.
5. Пентюк Н.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування СС14-індукованого фіброзу печінки у щурів / Н.О. Пентюк // Сучас. гастроентерол. – 2009. – № 5 (49). – С. 33-37.
6. Просолонко П.О. Аналіз ультразвукографічних особливостей варіантів неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому / П.О. Просолонко, О.В. Колеснікова // Сучас. гастроентерол. – 2008. – № 5 (43). – С. 61-65.
7. Пентюк А.А. Определение фосфолипидов по образованию гидрофобного комплекса с феротиоцианатом аммония / А.А. Пентюк, В.И. Гуцол, О.А. Яковлева // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 457-459.
8. Altunkaynak B.Z. A stereological and histological analysis of spleen on obese female rats, fed with high fat diet / B.Z. Altunkaynak, E. Ozbek, M.E. Altunkaynak // Saudi Med. J. – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 353-357.
9. Impact of *Anthocleista vogelii* root bark ethanolic extract on weight reduction in high carbohydrate diet induced obesity in male wistar rats / G.O. Anyanwu, E.C. Onyeneke, U. Usunobun [et al.] // Afr. J. Biochem. Res. – 2013. – Vol. 7, № 11. – P. 225-232.
10. The effects of berberine on hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia in rats fed with a long-term high-fat diet [Електронний ресурс] / X.X. Chang, H.M. Yan, G. Xu [et al.] // Lipids Health Dis. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-11-86>.
11. Association of homocysteine level with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / Y. Dai, J. Zhu, D. Meng [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2016. – Vol. 58, № 1. – P. 76-83.
12. Dicker-Brown A. The effect of glucose and insulin on the activity of enzymes in homocysteine metabolism (Abstract) / A. Dicker-Brown, V.A. Fonseca, L.M. Fink // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, Suppl 1. – P. 135.
13. Dyson J. K. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging / J.K. Dyson, Q.M. Anstee, S. McPherson // Frontline Gastroenterol. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 211-218.
14. Fan J. G. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies / J.G. Fan, Y.D. Peng // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2007. – Vol. 6, № 6. – P. 572-578.
15. Hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta synthase deficiency induces dysregulation of genes involved in hepatic lipid homeostasis in mice / J. Hamelet, K. Demuth, J.L. Paul [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 151-159.
16. Clinical Study of Serum Homocysteine and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Euglycemic Patients / Y. Hu, J. Liu, X. Dong [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2016. – № 22. – P. 4146-4151.
17. Triacylglycerol/phospholipid molecular species profiling of fatty livers and regenerated non-fatty livers in cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model for homocysteinemia/homocystinuria / K. Ikeda, A. Kubo,



- N. Akahoshi [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – Vol. 400, № 7. – P. 1853-1863.
18. Effect of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome: A propensity score-matched cohort study / G.H. Kim, J.W. Chung, J.H. Lee [et al.] // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 379-386.
  19. Kucera O. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats / O. Kucera, Z. Cervinkova // *World. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 26. – P. 8364-8376.
  20. Law K. Nonalcoholic fatty liver disease / K. Law, E.M. Brunt // *Clin. Liver. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 591-604.
  21. Cystathionine beta-synthase null homocystinuric mice fail to exhibit altered hemostasis or lowering of plasma homocysteine in response to betaine treatment / K.N. Maclean, J. Sikora, V. Kozich [et al.] // *Mol. Genet Metab.* – 2010. – Vol. 101, № 2-3. – P. 163-171.
  22. McCarty M. F. Increased homocysteine associated with smoking, chronic inflammation, and aging may reflect acute-phase induction of pyridoxal phosphatase activity / M.F. McCarty // *Med. Hypotheses.* – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 289-293.
  23. Monjur A. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015 / A. Monjur // *World. J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 1450-1459.
  24. Cystathionine beta synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver / K. Robert, J. Nehme, E. Bourdon [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128, № 5. – P. 1405-1415.
  25. Siddiqi N. J. Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues / N.J. Siddiqi, A.S. Alhomida // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 154-158.
  26. Hypermethioninemia provokes oxidative damage and histological changes in liver of rats / F.M. Stefanello, C. Matte, C.D. Pederzoli [et al.] // *Biochimie.* – 2009. – Vol. 91, № 8. – P. 961-968.
  27. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: lessons from type 2 diabetic liver / T. Takamura, H. Misu, T. Ota, S. Kaneko // *Endocr. J.* – 2012. – Vol. 59, № 9. – P. 745-763.
  28. Tsushima Y. Spleen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver: correlation between degree of fatty infiltration in liver and size of spleen / Y. Tsushima, K. Endo // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – Vol. 45, № 1. – P. 196-200.
  29. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways / G.H. Werstuck, S.R. Lentz, S. Dayal [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107, № 10. – P. 1263-1273.

### ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ И ТИОЛАКТОНОВОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА МАССО-РОСТОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС

*Д.А. Некрут, Н.В. Заичко*

**Резюме.** Исследовано влияние сочетания высокожировой диеты (ВЖД) и тиолактоновой гипергомоцистеинемии на массо-ростовые параметры и биохимические маркеры состояния печени у крыс. Показано, что при применении ВЖД (54 % ккал за счет жиров) в сочетании с введением тиолактона гомоцистеина (100 мг/кг в/жел) в течение 60 суток у крыс регистрируется более значительное повышение сывороточного уровня гомоцистеина (на 55,0 %), увеличение индекса массы тела (ИМТ) (на 8,9 %), суммарной массы жира (на 39,8 %) и индекса ожирения (на 18,5 %), более существенно нарушается функциональное состояние печени и ускоряются процессы печеночно-го стеатогенеза и фиброгенеза, чем в условиях отдельного применения ВЖД.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, высокожировая диета, стеатоз, фиброз, неалкогольная жировая болезнь печени.

### EFFECT OF A COMBINED HIGH-FATTY DIET AND THIOLACTONE HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON MASS, GROWTH AND ON BIOCHEMICAL MARKERS OF THE LIVER IN RATS

*D.O. Nekrut, N.V. Zaichko*

**Abstract.** The impact of high fat diet (HFD) and thiolactone hyperhomocysteinemia combination on mass-growth parameters and biochemical markers of liver state in rats has been studied. It was proved that using HFD (54 % of kilocalories from fat) combined with the administration of homocysteine thiolactone (100 mg/kg intragastrically) for 60 days in rats lead to a significant increase of homocysteine concentration in the serum (by 55,0 %), BMI increase (by 8,9 %), total fat weight (by 39,8 %) and obesity index (by 18,5 %). In addition, the functional state of the liver was disturbed significantly and the processes of hepatic steatogenesis and fibrogenesis were accelerated, in comparison with single HFD use.

**Key words:** homocysteine, high-fat diet, steatosis, fibrosis, nonalcoholic fatty liver disease.

Pirogov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – доц. Н.П. Григор'єва

*Buk. Med. Herald.* – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 36-41

Надійшла до редакції 25.03.2017 року

УДК 616.314-76:616.314.25

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.10

*В.П. Неспрядько, Ю.Ю. Мороз, Н.В. Лисейко***СТАН ОКЛЮЗІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ У ПЕРІОД АДАПТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ДО НЕЗНІМНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** У статті описано стан оклюзійних співвідношень у пацієнтів, реабілітованих незнімними зубними протезами (НЗП), у період їх адаптації (протягом одного місяця із моменту фіксації протезів). Наведені дані ґрунтуються на результатах дослідження комп'ютерного аналізу оклюзії TScan III (США) та електроміографічного дослідження стану жувальних м'язів. Дані дослідження вказують на нормалізацію контактів зубів як під час статичної, так під час і динамічної оклюзії, гармонізацію в роботі жувальної мускулатури. Проте

виявлена необхідність розробки та клінічного впровадження додаткового алгоритму ведення пацієнта у період адаптації до НЗП з метою покращення якості протезування, а саме запобігання ускладнень з боку скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) та жувальних м'язів.

**Ключові слова:** зубощелепний апарат, оклюзійні співвідношення, незнімні зубні протези, оклюзія, адаптація, жувальні м'язи, контакти зубів, супраконтакти, нижня щелепа.

**Вступ.** Дослідження порушень оклюзії зубних рядів є невід'ємним компонентом у комплексному функціональному аналізі зубощелепного апарату (ЗЩА). Значний вплив на оклюзійні співвідношення має ортопедичне та ортодонтичне лікування. У процесі лікування, змінюючи динамічні та статичні параметри оклюзії, лікарі здійснюють вплив на усі компоненти ЗЩА. Змінюючи положення, моделюючи нову форму оклюзійної поверхні, можливо досягнути задовільного змикання зубних рядів, тим самим скорегувавши статичні параметри. Перевірка лише статичних параметрів оклюзії не є повноцінною об'єктивною методикою оцінки якості проведеного лікування [1]. Необхідно аналізувати оклюзію у динаміці від першого контакту до положення максимальної інтеркуспідації [2]. У свою чергу, дисгармонія оклюзії при функціональному порушенні пред'являє більші вимоги до адаптаційних можливостей нейро-м'язового апарату для підтримання нормальної функції [3].

Фахівці завжди приділяли увагу відновленню фізіологічної оклюзії, як одному з етапів ортопедичної реабілітації [4, 5]. При достатній кількості і правильно розміщених оклюзійних контактах, адекватному взаєморозміщенні компонентів скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС), формування фізіологічної оклюзії буде основою рівномірного розподілу функціональних навантажень [6, 7].

При конструюванні оклюзійних поверхонь незнімних зубних протезів (НЗП) головною метою є відтворення природної форми та створення оптимальних оклюзійно-артикуляційних співвідношень зубів. Для вирішення поставлених задач необхідне комплексне дослідження параметрів динамічної оклюзії [8, 9, 10].

Остаточна структурна сумісність реставрації при різних рухах нижньої щелепи (НЩ) може бути перевірена лише в ротовій порожнині [11, 12, 13, 14, 15].

Аналізуючи власні клінічні спостереження, ми виявили, що після протезування пацієнтів

НЗП, не зважаючи на ретельність та точність перевірки та корекції оклюзійних співвідношень у день припасування та фіксації ортопедичних конструкцій, у найближчі терміни пацієнти пред'являють скарги. А саме: дискомфорт у ротовій порожнині, утруднене змикання, біль у жувальних м'язах, тріск у ротовій порожнині. Це наштовхнуло нас на думку про вірогідну зміну оклюзійних співвідношень у період адаптації до НЗП та необхідність глибше дослідити це питання з метою запобігання подальшим ускладненням після протезування.

**Мета дослідження.** Вивчити стан оклюзійних співвідношень у період адаптації пацієнтів до незнімних зубних протезів за допомогою комп'ютерного аналізу оклюзії TScan III (США).

**Матеріал і методи.** Для вирішення поставлених завдань нами було проведено дослідження 23 пацієнтів віком від 33 до 65 років із включеними дефектами зубних рядів, протезованих незнімними суцільнолитими мостовидними протезами із керамічним облицюванням. До дослідження не включали пацієнтів зі знімними протезами, захворюваннями тканин пародонта, дисфункційними станами СНЩС, ортодонтичною патологією та захворюваннями слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Комп'ютерний аналіз оклюзії TScan III (США, BioRESEARCH) та електроміографія (ЕМГ) жувальних м'язів (BioEMG, США, BioRESEARCH) проводилися кожному пацієнту тричі за місяць. У день постійної фіксації НЗП, на 14-й та на 31-й день після фіксації ортопедичних конструкцій. Ми досліджували: час змикання, час розмикання, баланс оклюзії правої та лівої сторони, локалізацію перших оклюзійних контактів, контакти в динамічних оклюзіях (протрузія, права та ліва латеротрузія), наявність супраконтактів та контакти, які виникають у центральному співвідношенні щелеп.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проаналізувавши отримані дані, ми визначили, що пацієнти пред'являють такі скарги: тріск у ротовій порожнині, дискомфорт при змиканні

зубних рядів, напруження жувальних м'язів. Проаналізувавши дані комп'ютерного аналізу оклюзії TScan III (США), ми виявили певні закономірності. У період адаптації до НЗП спостерігається нормалізація часу оклюзії (табл. 1). Так, у день фіксації НЗП спостерігався підвищений час змикання, що пов'язується із дезорієнтацією м'язів ЗЩА, який становив, у середньому, 0,356 с. У наступні відвідування, внаслідок адаптації ЗЩА, відбулося значне скорочення часу змикання зубів, яке встановилося на рівні 0.10 с через місяць після фіксації НЗП.

Також, значною мірою покращується баланс оклюзії (табл. 2).

Так, у день фіксації НЗП баланс оклюзії правої та лівої сторін, у середньому, становив 64-36 % відповідно, а через місяць такі показники сягали значень 52-48 %, що підтверджувалося даними ЕМГ жувальних м'язів (рис. 1).

Так, значною мірою покращився баланс в активності власне жувальних та скроневих м'язів. Також відзначаються покращення синергізму в роботі жувальної мускулатури загалом.

Також, за період адаптації, збільшилася сила та кількість контактів зубів, контакти почали виникати поступово та рівномірно по всьому зубному ряду. У більшості випадків вектор сумарного

оклюзійного навантаження залишається зміщеним у бік дистальної групи зубів, що пов'язано із більшими за силою контактами в бічних ділянках зубного ряду (рис. 2).

Стосовно супраконтактів у центральній оклюзії, то в період адаптації, у більшості випадків, спостерігається покращення ситуації, оскільки супраконтакти за цей період починають з'являтися лише при значному відсотку оклюзійного навантаження: у день фіксації НЗП супраконтакти виникали при 38 % оклюзійного навантаження, через два тижні – при 56 %, а через місяць – при 75 % (рис. 3).

Важливою складовою оцінки змін оклюзійних контактів у період адаптації до НЗП є дослідження контактів зубів під час артикуляції. Загалом, протрузійний рух НЩ через місяць спостережень відповідає фізіологічним нормам, у той час як на момент фіксації ортопедичних конструкцій та через два тижні ми спостерігали поодинокі контакти надмірної сили на бічних зубах у процесі ковзання НЩ вперед.

Стосовно бічних рухів НЩ, треба зазначити, що в 15 пацієнтів ми спостерігали робочі супраконтакти впродовж всього руху, у трьох пацієнтів балануючі супраконтакти та контакти надмірної сили на робочій стороні в п'яти

Таблиця 1

Динаміка зміни часу змикання та часу розмикання зубів

Термін після протезування	Час оклюзії, у секундах	Час дезоклюзії, у секундах
День фіксації НЗП	0, 356	0, 080
14-й день після фіксації	0, 140	0,160
Один місяць після фіксації	0,10	0,120

Таблиця 2

Баланс оклюзії правої та лівої сторін

Термін після протезування	Баланс оклюзії правої та лівої сторін відповідно, у %
День фіксації НЗП	64-36
14-й день після фіксації	44-56
Один місяць після фіксації	52-48

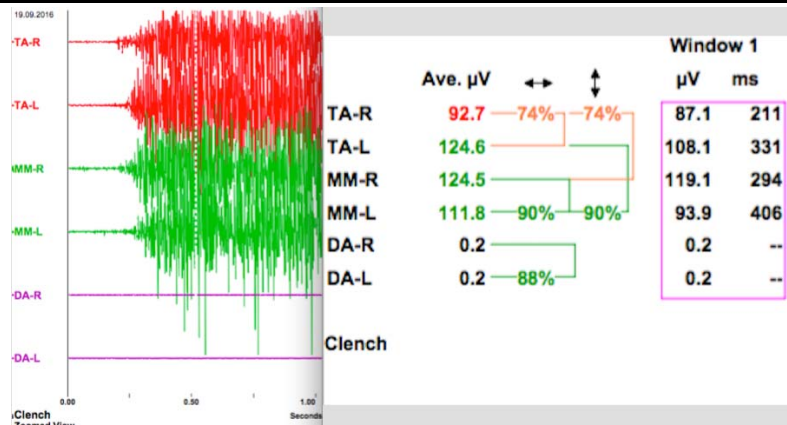


Рис. 1. Електроміограма жувальних м'язів через місяць після фіксації незнімних зубних протезів

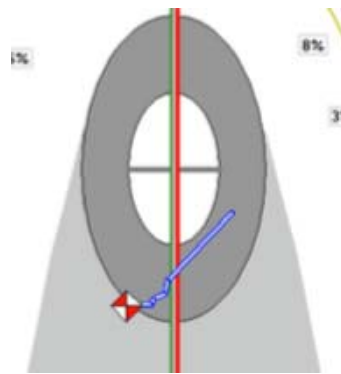


Рис. 2. Вектор сумарного оклюзійного навантаження у момент максимального міжгорбкового контакту зубних рядів

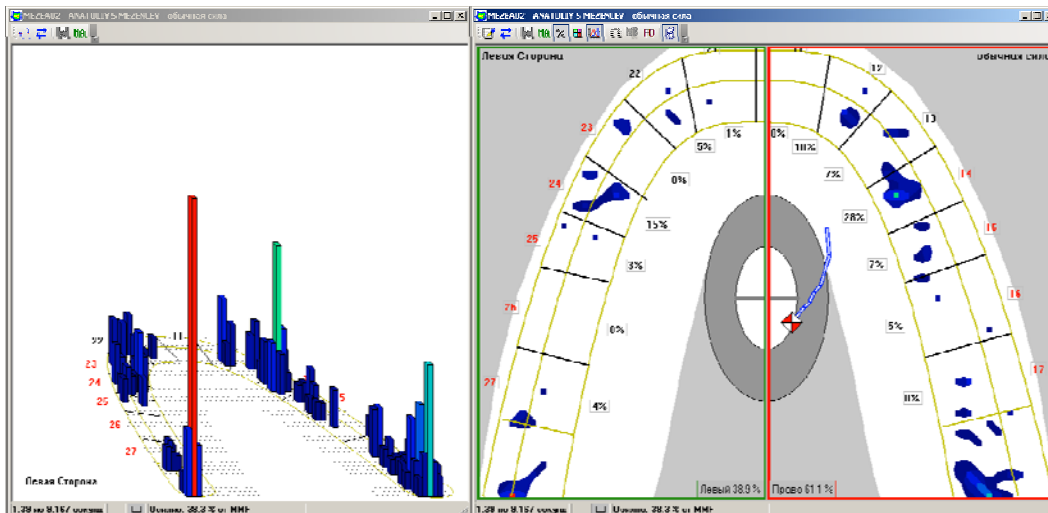


Рис. 3. Супраконтакт при 38% оклюзійного навантаження, у день фіксації незнімних зубних протезів

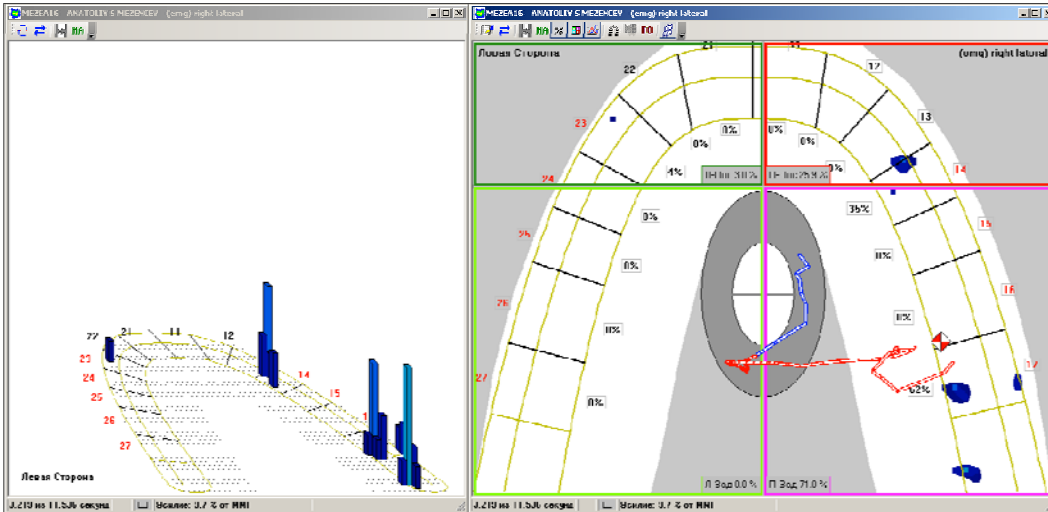


Рис. 4. Групова направляюча функція під час латеротрузійного руху нижньої щелепи

пацієнтів. У пізній фазі латеротрузійного руху переважала групова направляюча функція (рис. 4).

У контексті визначеної проблеми, треба підкреслити, що отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження змін оклюзійних співвідношень та жувальних м'язів, які відбуваються в період адаптації пацієнтів до НЗП.

**Висновки**

1. Зміни оклюзійних співвідношень зубних рядів, які виявлено протягом періоду адаптації до незнімних зубних протезів, ми пов'язуємо зі зміщенням нижньої щелепи після протезування вна-

слідок вірогідних помилок під час визначення та фіксації центральної оклюзії.

2. Вищезазначені дані дослідження вказують на те, що за період адаптації відбувається нормалізація контактів зубів як під час статичної, так і під час динамічної оклюзії, гармонізація в роботі жувальної мускулатури, проте існує необхідність динамічного аналізу оклюзійних контактів зубних рядів із залученням додаткових методів обстеження.

3. Обстеження потрібно проводити не лише у день фіксації незнімних зубних протезів, але і в

подальшому періоді адаптації до них, оскільки передчасні контакти, у більшості випадків, не зникають, що потребує додаткового алгоритму ведення пацієнтав період адаптації до незнімних зубних протезів з метою покращення якості протезування, а саме запобігання ускладнень з боку скронево-нижньощелепного суглоба та жувальних м'язів.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані дозволяють стверджувати щодо необхідності розробки та клінічного впровадження алгоритму адаптації пацієнтів до незнімних зубних протезів з метою покращення якості ортопедичного лікування та запобігання можливим ускладненням з боку усіх структур зубощелепного апарату.

#### Література

1. Miller L. Symbiosis of esthetics and occlusion. Thoughts and opinions of a master of esthetic dentistry / L. Miller // J. Esthet. Dent. – 1999. – № 11. – P. 155-165.
2. Ratdif F.S. Type and incidence of cracks in posterior teeth / F.S. Ratdif, I.M. Becher, L. Quinn // J. Prosthet. Dent. – 2001. – № 86. – P.168-172.
3. Lytle J.D. The clinicians index of occlusal disease. Definition, recognition, management / J.D. Lytle // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 1990. – № 10. – P. 103-123.
4. Dawson P.K. A classification system maximal intercuspitation to the position and condition of the temporomandibular joints / P.K. Dawson // J. Prosthet. Dent. – 1996. – № 75. – P. 60-66.
5. Брагарева Н.В. Эффективность обследования и лечения пациентов с различными факторами компенсации окклюзионных взаимоотношений при физиологической окклюзии: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. «Стоматология» / Н.В. Брагарева. – Ставрополь, 2014. – 23 с.
6. Машков А.В. Обоснование ортопедического лечения несъемными зубными протезами с учетом хронопрофиля пациента и индивидуально – типологических особенностей рельефа окклюзионной поверхности зубов: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. «Стоматология» / А.В. Машков. – Волгоград, 2014, – 25с.
7. Стекольников Н.В. Особенности анатомического и функционального формирования окклюзионных поверхностей мостовидных протезов при включенных дефектах зубных рядов: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. «Стоматология» / Н.В. Стекольников. – Волгоград, 1999. – 22 с.
8. Брагин Е.А. Роль окклюзионных нарушений в развитии заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, дисфункций жевательных мышц и заболеваний пародонта / Е.А. Брагин, А.А. Долгалева, Н.В. Брагарева // Сов.рем. пробл. науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 103=109.
9. Жегулович З.Е. Компьютеризированная система анализа окклюзии "Т-Scan III". Применение в клинической практике / З.Е. Жегулович, И.В. Опанасюк // Зубное протезир. – 2010. – № 2. – С. 4-10.
10. 3D-сканирование на этапе формирования окклюзионной плоскости / Л.Н. Туликова, М.М. Трифонова, В.П. Асенова [и др.] // Клини. стоматол. – 2013. – № 1. – С. 26-28.
11. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы: Учебное пособие / И.Ю. Лебедева, С.Д. Арутюнов, М.М. Антоник, А.А. Ступников. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 112 с.
12. Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство / гл. ред. А.Ю. Васильев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
13. Лысейко Н.В. Методы диагностики нарушений окклюзионных контактов зубов (обзор литературы) / Н.В. Лысейко // Молодой ученый. – 2013. – № 9. – С. 87-91.
14. Thumati P. Clinical outcome of subjective symptoms in myofascial pain patients treated by immediate complete anterior guidance development technique using digital analysis of occlusion (Tekscan) and electromyography / P. Thumati // J. Interdisciplinar Dentistry. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 12-16.
15. Thumati P. The influence of immediate complete anterior guidance development technique on subjective symptoms in myofascial pain patients: Verified using digital analysis of occlusion (Tek-scan) for analysing occlusion: a 3 years clinical observation / P. Thumati // J. Indian Prosthodont. Soc. – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 218-223.

## СОСТОЯНИЕ ОККЛЮЗИОННЫХ СООТНОШЕНИЙ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ К НЕСЪЕМНЫМ ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

*В.П. Неспрядько, Ю.Ю. Мороз, Н.В. Лысейко*

**Резюме.** В статье описано состояние окклюзионных соотношений у пациентов, реабилитированных несъемными зубными протезами (НЗП), в период адаптации (на протяжении одного месяца с момента фиксации протезов). Приведенные данные основываются на результатах компьютерного анализа окклюзии TScan III (США) и электромиографического исследования состояния жевательных мышц. Данные исследования указывают на нормализацию контактов зубов как во время статической, так и во время динамической окклюзии, гармонизацию в работе жевательной мускулатуры. Однако выявлена необходимость в разработке и клиническом внедрении дополнительного алгоритма ведения пациента в период адаптации к НЗП с целью улучшения качества протезирования, а именно предотвращения осложнений со стороны височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и жевательных мышц.

**Ключевые слова:** зубочелюстной аппарат, окклюзионные соотношения, несъемные зубные протезы, окклюзия, адаптация, жевательные мышцы, контакты зубов, супраконтакты, нижняя челюсть.

**CONDITION OF OCCLUSAL RELATIONSHIPS DURING THE PERIOD  
OF ADAPTATION TO FIXED DENTURES***V.P. Nespriadko, Yu.Yu. Moroz, N.V. Lyseiko*

**Abstract.** This article describes the condition of occlusal relationships in patients that were rehabilitated with fixed dentures, during the period of adaptation (during a month from the moment of fixation of dentures). This information is based on the findings of computer analysis of occlusion by TScan III (USA) and electromyography of chewing muscles. The findings show the normalization of teeth contacts both during the static and dynamic occlusion, harmonization in the functioning of chewing muscles. However it was revealed the necessity of elaboration and clinical introduction of the additional algorithm of patient's management during the period of adaptation to fixed dentures to improve the quality of treatment, especially for prevention of TMJ- and chewing muscles- complications.

**Key words:** dentoalveolar apparatus, occlusal relationships, fixed dentures, occlusion, adaptation, chewing muscles, contacts of teeth, occlusal interferences, lower jaw.

O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 42-46

Надійшла до редакції 12.05.2017 року

УДК 616-084+616-002.4:616-053.6  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.11

*А.В. Николаева, О.В. Деньга, О.А. Макаренко*

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ЖЕНЩИН С ГИПО- И ГИПЕРЭСТРОГЕНИЕЙ

Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Одесса

**Резюме.** Показано, что у пациенток с нарушением уровня эстрогенов после проведенных лечебно-профилактических мероприятий наблюдалось заметное улучшение пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта, пролонгировано снижались интенсивность воспалительных процессов, перекисного окисления липидов, степень дисбиоза, улучшалась собственная антиоксидантная и антимикробная защита в полости рта, которое сохранялось практически и че-

рез 1 год, что свидетельствует о пролонгированном эффекте предложенного лечения. При этом в репродуктивном возрасте более значительные патологические изменения зарегистрированы при гипоестрогении, в то время как в предменопаузальном возрасте они были выше при гиперэстрогении.

**Ключевые слова:** гипо- и гиперэстрогения, стоматологический статус, биохимические показатели ротовой жидкости.

**Введение.** Заболевания пародонта являются одной из наиболее сложных проблем стоматологии. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в этой области, число больных остается большим, а пародонтит является основной причиной потери зубов, что обуславливает снижение качества жизни человека [1]. Среди обратившихся за стоматологической помощью по поводу заболеваний пародонта, более половины составляют женщины, причем наиболее высокая распространенность заболеваний пародонта наблюдается при эстрогендефицитных состояниях [2]. Среди причин развития и прогрессирования пародонтальной патологии у женщин с дефицитом эстрогенов авторы указывают на повышение микробной обсемененности в условиях приобретенного иммунодефицита, нарушение нейротрофической регуляции, приобретенной соматической патологии (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы) [3, 10]. Вместе с тем патогенетическое обоснование профилактики и лечения заболеваний пародонта у женщин с нарушенным фоном эстрогенов с позиций ключевых звеньев развития патологии разработано недостаточно.

**Цель исследования.** Клинико-лабораторная оценка эффективности применения разработанного с учётом патогенетических особенностей лечебно-профилактического комплекса профилактики заболеваний пародонта у женщин с нарушением секреции эстрогенов.

**Материал и методы.** В углублённых исследованиях участвовали 172 женщины в возрасте от 18 до 48 лет с гипо- и гиперэстрогенией. Все пациентки получали базовую терапию, в состав которой входила профессиональная гигиена полости рта.

В I и II группы вошли женщины репродуктивного периода с гипо- и гиперэстрогенией соответственно. В III и IV группы вошли женщины предклимактерического периода соответственно так же с гипо- и гиперэстрогенией. Пациентки с

гипоестрогенией получали 2 раза в году препараты «Остеокеа» и «Менопейс» по инструкции, фонофорез препарата «Зверобой» 10 дней, а затем аппликации на ночь гелей «Зверобой» и «Хвощ полевой» при кровотечениях. Пациентки с гиперэстрогенией получали 2 раза в году препарат «Велвумен» (по инструкции) и аппликации на ночь в виде гелей экстрактов растительных полифенолов «Горец птичий» и «Хвощ полевой» (при кровотечениях) в течение 1 месяца.

В клинике оценивались состояние тканей пародонта и гигиены полости рта. При биохимических исследованиях ротовой жидкости оценивались содержание малонового альдегида и активность эластазы [4], каталазы [5], лизоцима [6], уреазы [7], окислительно-восстановительный индекс [8] и степень дисбиоза [9].

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблицах 1-4 представлены результаты оценки состояния тканей пародонта и гигиены полости рта в процессе лечения у пациенток четырёх групп с гипо- и гиперэстрогенией.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что во всех четырёх основных группах пациенток наблюдается заметное улучшение пародонтальных и гигиенических индексов уже через 1 месяц, которое сохраняется практически и через 1 год, что свидетельствует о пролонгированном эффекте проведенного лечения. В то же время, в группах сравнения через 1 год все индексы приближались к исходному состоянию.

Проведенные биохимические исследования ротовой жидкости пациенток репродуктивного и предклимактерического возраста с гипо- и гиперэстрогенией свидетельствуют о повышенном у них по сравнению с нормой значении показателей воспаления (содержание малонового альдегида, активность эластазы), микробиоценоза (активность уреазы, степень дисбиоза) и сниженных показателей антиоксидантной и антимикробной защиты (активность каталазы, лизоцима, ан-

Таблиця 1

**Состояние тканей пародонта и гигиены полости рта в процессе лечения пациентов  
I группы (репродуктивный период, гипозэстрогения), M±m, баллы**

Группа		Показатели	PMA %	Silness-Loe	Stallard	З.камень	Проба Ш-П	Кровот.	ПЗДК, мм
Основная группа (n=25)	исходн. данные		43,47	1,37±0,13 p>0,1	1,34±0,14 p>0,1	0,74±0,10 p>0,1	1,10±0,13 p>0,1	0,63±0,10 p>0,1	0,76±0,10 p>0,1
	через 1 месяц		24,25	0,66±0,10 p>0,1	0,69±0,10 p>0,1	0,51±0,10 p>0,1	0,71±0,10 p>0,1	0,33±0,05 p>0,1	0,76±0,10 p>0,1
	через 1 год		26,73	0,78±0,10 p<0,001	0,83±0,11 p<0,001	0,71±0,10 p<0,05	0,83±0,12 p<0,005	0,42±0,06 p<0,005	0,81±0,10 p>0,1
Группа сравнения (n=20)	исходн. данные		43,27	1,40±0,16	1,40±0,15	0,96±0,10	1,16±0,13	0,48±0,06	0,75±0,10
	через 1 месяц		32,56	0,82±0,10	0,92±0,11	0,62±0,10	0,91±0,10	0,32±0,04	0,75±0,10
	через 1 год		49,61	1,53±0,14	1,61±0,14	1,02±0,10	1,31±0,16	0,68±0,10	0,83±0,10

Примечание. p – показатель достоверности отличий от группы сравнения

Таблиця 2

**Состояние тканей пародонта и гигиены полости рта в процессе лечения пациентов  
II группы (репродуктивный период, гиперэстрогения), M±m, баллы**

Группа		Показатели	PMA %	Silness-Loe	Stallard	З.камень	Проба Ш-П	Кровот.	ПЗДК, мм
Основная группа (n=25)	исходн. данные		50,34	1,43±0,16 p>0,1	1,46±0,15 p>0,1	1,37±0,16 p>0,1	1,78±0,14 p>0,1	1,14±0,12 p>0,1	1,46±0,17 p>0,1
	через 1 месяц		30,13	0,98±0,10 p>0,1	0,99±0,10 p>0,1	0,64±0,07 p<0,05	0,76±0,08 p<0,001	0,62±0,07 p<0,02	1,46±0,15 p>0,1
	через 1 год		34,68	1,05±0,10 p<0,05	1,09±0,10 p<0,05	0,91±0,10 p<0,05	1,01±0,10 p<0,001	0,85±0,11 p<0,005	1,47±0,14 p>0,1
Группа сравнения (n=20)	исходн. данные		50,56	1,47±0,17	1,51±0,16	1,40±0,15	1,82±0,16	1,17±0,10	1,49±0,16
	через 1 месяц		40,1	1,01±0,10	1,05±0,10	0,98±0,11	1,35±0,15	0,98±0,12	1,49±0,13
	через 1 год		52,67	1,48±0,15	1,53±0,14	1,48±0,16	1,93±0,20	1,38±0,15	1,63±0,14

Примечание. p – показатель достоверности отличий от группы сравнения

Таблиця 3

**Состояние тканей пародонта и гигиены полости рта в процессе лечения пациентов III группы  
(предклимактерический период, гипозэстрогения), M±m, баллы**

Группа		Показатели	PMA %	Silness-Loe	Stallard	З.камень	Проба Ш-П	Кровот.	ПЗДК, мм
Основная группа (n=23)	исходн. данные		46,95	1,44±0,15 p>0,1	1,39±0,16 p>0,1	0,78±0,10 p>0,1	1,09±0,10 p>0,1	0,65±0,10 p>0,1	1,29±0,11 p>0,1
	через 1 месяц		28,88	0,91±0,10 p>0,1	0,78±0,10 p=0,05	0,36±0,05 p>0,1	0,62±0,08 p>0,1	0,31±0,05 p<0,05	1,12±0,12 p>0,1
	через 1 год		32,68	1,04±0,10 p<0,05	1,06±0,11 p<0,05	0,62±0,10 p=0,1	0,91±0,10 p<0,05	0,54±0,07 p=0,001	1,30±0,12 p>0,1
Группа сравнения (n=18)	исходн. данные		46,91	1,47±0,17	1,44±0,16	0,82±0,10	1,08±0,11	0,67±0,10	1,31±0,14
	через 1 месяц		38,93	0,98±0,12	1,06±0,10	0,42±0,06	0,81±0,11	0,49±0,05	1,29±0,11
	через 1 год		49,24	1,41±0,15	1,41±0,16	0,88±0,10	1,20±0,14	0,95±0,10	1,44±0,15

Примечание. p – показатель достоверности отличий от группы сравнения



Таблиця 4

**Состояние тканей пародонта и гигиены полости рта в процессе лечения пациентов IV группы (предклимактерический период, гиперэстрогения), M±m, баллы**

Группа	Показатели	PMA %	Silness-Loe	Stallard	З.камень	Проба Ш-П	Кровот.	ПЗДК, мм
Основная группа (n=23)	исходн. данные	39,13	1,35±0,16 p>0,1	1,31±0,15 p>0,1	0,72±0,10 p>0,1	1,02±0,11 p>0,1	0,59±0,07 p>0,1	0,98±0,10 p>0,1
	через 1 месяц	21,11	0,59±0,08 p>0,1	0,60±0,08 p>0,1	0,51±0,08 p>0,1	0,66±0,07 p>0,1	0,27±0,04 p>0,1	0,76±0,10 p=0,05
	через 1 год	23,70	0,79±0,10 p<0,001	0,81±0,10 p<0,004	0,70±0,10 p>0,1	0,77±0,10 p<0,001	0,39±0,05 p<0,05	0,99±0,10 p>0,1
Группа сравнения (n=18)	исходн. данные	38,92	1,34±0,15	1,28±0,14	0,70±0,10	0,99±0,10	0,51±0,07	0,94±0,10
	через 1 месяц	27,66	0,76±0,10	0,74±0,10	0,41±0,06	0,60±0,08	0,31±0,05	0,92±0,10
	через 1 год	40,16	1,39±0,15	1,33±0,16	0,79±0,10	1,22±0,10	0,64±0,08	0,96±0,10

Примечание. p – показатель достоверности отличий от группы сравнения

Таблиця 5

**Показатели воспаления в ротовой жидкости пациенток репродуктивного возраста с гипо- и гиперэстрогенией**

Сроки исследования		Исходный	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Содержание малонового альдегида, ммоль/л (здоровые 0,25±0,03)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения, n=10	0,49±0,05 p<0,001	0,37±0,04 p<0,05	0,46±0,06 p<0,05	0,53±0,08 p<0,005
	Основная группа, n=10	0,58±0,07 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	0,30±0,03 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,1	0,29±0,04 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05	0,34±0,05 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05
Гиперэстрогения	Группа сравнения, n=10	0,44±0,05 p<0,005	0,36±0,05 p<0,05	0,47±0,06 p<0,005	0,39±0,04 p<0,01
	Основная группа, n=10	0,38±0,04 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,1	0,27±0,03 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1	0,30±0,04 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05	0,26±0,03 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05
Активность эластазы, мк-кат/л (здоровые 0,64±0,08)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения, n=10	2,94±0,31 p<0,001	1,87±0,24 p<0,001	3,01±0,28 p<0,001	2,72±0,34 p<0,001
	Основная группа, n=10	3,57±0,45 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	1,06±0,12 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	0,94±0,11 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,83±0,09 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001
Гиперэстрогения	Группа сравнения, n=10	1,93±0,24 p<0,001	0,95±0,10 p<0,05	1,96±0,22 p<0,001	1,78±0,20 p<0,001
	Основная группа, n=10	2,37±0,31 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	1,04±0,09 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,1	0,83±0,07 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001	0,49±0,06 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,001

Примечание. p – достоверность отличий от нормы, p<sub>1</sub> – достоверность отличий от группы сравнения

Таблиця 6

## Показатели антиоксидантной защиты в ротовой жидкости пациенток репродуктивного возраста с гипо- и гиперэстрогенией

Сроки исследования		Исходный	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Активность каталазы, мкат/л (здоровые 0,19±0,02)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения, n=10	0,09±0,01 p<0,001	0,11±0,01 p<0,01	0,07±0,01 p<0,001	0,10±0,01 p<0,001
	Основная группа, n=10	0,08±0,01 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,1	0,10±0,01 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,1	0,17±0,02 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,001	0,16±0,02 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,01
Гиперэстрогения	Группа сравнения n=10	0,09±0,01 p<0,001	0,10±0,02 p<0,001	0,12±0,01 p<0,001	0,08±0,01 p<0,001
	Основная группа, n=10	0,10±0,01 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,1	0,16±0,02 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05	0,15±0,02 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,1	0,21±0,02 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,001
Индекс АПИ (здоровые 7,53±0,92)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения, n=10	1,81±0,17 p<0,001	2,90±0,14 p<0,001	1,51±0,25 p<0,001	1,93±0,24 p<0,001
	Основная группа, n=10	1,39±0,19 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,1	3,37±0,45 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,1	5,82±0,61 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001	4,70±0,52 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Гиперэстрогения	Группа сравнения, n=10	2,05±0,27 p<0,001	2,71±0,34 p<0,001	2,56±0,28 p<0,001	2,09±0,24 p<0,001
	Основная группа, n=10	2,49±0,36 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,1	5,83±0,49 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001	5,01±0,63 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,005	6,97±0,82 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,001

Примечание тут и в таблице 7. p – достоверность отличий от нормы, p<sub>1</sub> – достоверность отличий от группы сравнения

Таблиця 7

## Показатели микробиоценоза и антимикробной защиты в ротовой жидкости пациенток репродуктивного возраста с гипо- и гиперэстрогенией

Сроки		Исходный	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Активность лизоцима, ед/л (здоровые 152±13)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	88±10 p<0,001	91±8 p<0,001	98±11 p<0,002	72±9 p<0,001
	Основная группа	76±9 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	95±12 p<0,002; p <sub>1</sub> >0,05	112±16 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	104±12 p<0,02; p <sub>1</sub> <0,05
Гиперэстрогения	Группа сравнения	110±14 p<0,05	126±18 p>0,05	142±12 p>0,05	120±17 p>0,05
	Основная группа	116±12 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	147±16 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	118±14 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	170±19 p>0,1; p <sub>1</sub> =0,05
Активность уреазы, мк-кат/л (здоровые 0,095±0,01)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	0,31±0,04 p<0,001	0,14±0,02 p>0,05	0,29±0,03 p<0,001	0,31±0,04 p<0,001
	Основная группа	0,28±0,03 p<0,001	0,16±0,02 p<0,01	0,14±0,02 p>0,05	0,15±0,02 p<0,02
Гиперэстрогения	Группа сравнения	0,20±0,02 p<0,001	0,11±0,01 p>0,05	0,18±0,02 p<0,001	0,21±0,02 p<0,001
	Основная группа	0,23±0,03 p<0,001	0,13±0,02 p>0,05	0,12±0,02 p>0,05	0,13±0,02 p>0,05
Индекс СД (здоровые 1,00±0,01)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	5,62±0,71 p<0,001	2,45±0,28 p<0,002	4,83±0,52 p<0,001	6,83±0,75 p<0,001
	Основная группа	6,04±0,59 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	2,71±0,33 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	1,92±0,24 p<0,002; p <sub>1</sub> <0,001	2,32±0,28 p<0,00; P <sub>1</sub> <0,001
Гиперэстрогения	Группа сравнения	2,92±0,32 p<0,001	1,40±0,17 p<0,02	2,06±0,35 p<0,01	2,86±0,41 p<0,001
	Основная группа	3,18±0,39 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	1,41±0,19 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05	1,60±0,14 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	1,22±0,17 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001

Таблиця 8

## Показатели воспаления в ротовой жидкости пациенток в период предменопаузы при гипо- и гиперэстрогении

Сроки исследования		Исходный	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Содержание малонового альдегида, ммоль/л (здоровые 0,19±0,02)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	0,29±0,04 p<0,05	0,23±0,03 p>0,05	0,36±0,05 p<0,01	0,28±0,03 p<0,02
	Основная группа	0,35±0,04 p<0,002 p <sub>1</sub> >0,05	0,20±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,15±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,18±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01
Гиперэстрогения	Группа сравнения	0,47±0,05 p<0,001	0,36±0,04 p<0,001	0,48±0,06 p<0,001	0,39±0,05 p<0,001
	Основная группа	0,56±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,25±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,31±0,04 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	0,27±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Активность эластазы, мк-кат/л (здоровые 0,48±0,07)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	1,13±0,10 p<0,001	0,81±0,07 p<0,01	0,91±0,12 p<0,01	1,27±0,14 p<0,001
	Основная группа	0,97±0,08 P<0,001 P <sub>1</sub> >0,05	0,56±0,06 P>0,05 P <sub>1</sub> <0,02	0,37±0,05 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,43±0,05 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Гиперэстрогения	Группа сравнения	2,04±0,28 p<0,001	0,94±0,10 p<0,001	1,86±0,25 p<0,001	2,38±0,19 p<0,001
	Основная группа	2,55±0,31 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,74±0,08 p<0,02 p <sub>1</sub> >0,05	0,63±0,07 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,85±0,11 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001

Примечание. p – достоверность отличий от нормы; p<sub>1</sub> – достоверность отличий от группы сравнения

Таблиця 9

## Показатели антиоксидантной защиты в ротовой жидкости пациенток в период предменопаузы при гипо- и гиперэстрогении

Сроки исследования		Исходный	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Активность каталазы, мкат/л (здоровые 0,17±0,02)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	0,07±0,01 p<0,001	0,09±0,02 p<0,01	0,10±0,02 p<0,02	0,08±0,01 p<0,001
	Основная группа	0,09±0,01 p<0,002 p <sub>1</sub> >0,05	0,14±0,01 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,18±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,15±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01
Гиперэстрогения	Группа сравнения	0,08±0,01 p<0,001	0,07±0,01 p<0,001	0,10±0,01 p<0,002	0,09±0,01 p<0,002
	Основная группа	0,06±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,09±0,02 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	0,12±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,13±0,01 P>0,05 P <sub>1</sub> <0,01
Индекс АПИ (здоровые 8,95±1,02)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	2,41±0,31 p<0,001	3,90±0,24 p<0,001	2,78±0,35 p<0,001	2,86±0,29 p<0,001
	Основная группа	2,59±0,27 p<0,001 P <sub>1</sub> >0,05	7,21±0,85 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	10,02±1,16 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	8,33±0,92 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Гиперэстрогения	Группа сравнения	1,70±0,19 p<0,001	1,94±0,25 p<0,001	2,08±0,29 p<0,001	2,31±0,34 p<0,001
	Основная группа	1,03±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	3,60±0,47 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,002	3,87±0,51 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	4,81±0,57 p<0,002 p <sub>1</sub> <0,001

Примечание. p – достоверность отличий от нормы; p<sub>1</sub> – достоверность отличий от группы сравнения

Таблиця 10

## Показатели микробиоценоза, антимикробной защиты и степени дисбиоза в полости рта пациенток в период предменопаузы при гипо- и гиперэстрогении

Сроки		Исходный	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Активность уреазы, мк-кат/л (здоровые 0,08±0,01)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	0,18±0,02 p<0,001	0,11±0,02 p>0,05	0,19±0,02 p<0,001	0,23±0,03 p<0,001
	Основная группа	0,21±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,09±0,01 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,07±0,01 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,10±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Гиперэстрогения	Группа сравнения	0,27±0,03 p<0,001	0,15±0,02 p<0,002	0,26±0,04 p<0,001	0,23±0,03 p<0,001
	Основная группа	0,35±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	0,12±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,15±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,14±0,02 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,02
Активность лизоцима, ед/л (здоровые 115±12)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	74±9 p<0,01	65±7 p<0,001	79±6 p<0,01	67±5 p<0,001
	Основная группа	68±6 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	75±8 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	92±10 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	95±9 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,02
Гиперэстрогения	Группа сравнения	54±7 p<0,01	63±8 p<0,001	51±6 p<0,001	60±7 p<0,001
	Основная группа	46±6 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	62±7 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	81±9 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	79±8 p<0,02 p <sub>1</sub> >0,05
Индекс СД (здоровые 1,00±0,01)					
Гипоэстрогения	Группа сравнения	3,60±0,42 p<0,001	2,39±0,27 p<0,001	3,45±0,42 p<0,001	4,78±0,61 p<0,001
	Основная группа	4,41±0,53 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	1,74±0,23 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	1,15±0,14 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	1,21±0,18 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
Гиперэстрогения	Группа сравнения	7,19±0,62 p<0,001	3,39±0,47 p<0,001	7,36±0,385 p<0,001	5,86±0,73 p<0,001
	Основная группа	9,15±1,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,72±0,29 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,75±0,34 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,50±0,28 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примечание. p – достоверность отличий от нормы; p<sub>1</sub> – достоверность отличий от группы сравнения

тиоксидантно-прооксидантный индекс) (табл. 5-10).

### Выводы

1. Приведенные клинические результаты свидетельствуют о том, что во всех четырех основных группах пациенток с нарушенными уровнями эстрогенов после проведенных лечебно-профилактических мероприятий наблюдалось заметное улучшение пародонтальных и гигиенических индексов уже через 1 месяц, которое сохранялось практически и через 1 год, что свидетельствует о пролонгированном и стабильном эффекте лечения.

2. Проведенные биохимические исследования ротовой жидкости позволяют сделать вывод, что как высокий, так и низкий уровень эстрогенов вызывает в полости рта у женщин усиленный рост и размножение условно-патогенной и патогенной микрофлоры, повышение степени дисбио-

за, воспаление, интенсификацию перекисного окисления липидов при одновременном снижении антимикробной и антиоксидантной защиты. При этом в репродуктивном возрасте более значительные патологические изменения по всем исследованным показателям зарегистрированы в полости рта женщин с гипоестрогенией, в то время как в предменопаузальном возрасте они были выше при гиперэстрогении.

3. Дополнительное к базовой терапии назначение предложенных лечебно-профилактических комплексов во всех четырех группах пациенток пролонгированно снижало интенсивность воспалительных процессов, перекисного окисления липидов, степень дисбиоза, оказывало антимикробное действие и стимулировало собственную антиоксидантную и антимикробную защиту в полости рта.

**Перспективы дальнейших исследований.**  
Широкое применение разработанного лечебно-профилактического комплекса профилактики заболевания пародонта у женщин с нарушением секреции эстрагенов в практике врача-стоматолога.

#### Литература

1. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / Грудянов А.И. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009. - 336 с.
2. Вишняк Г.Н. Клиника и принципы лечения пародонтоза у женщин с пониженной функцией гонад / Г.Н. Вишняк, Г.Е. Гурогиева, В.С. Зимбицкая // Стоматология. - 1986. - № 12. - С. 44-47.
3. Ханина А.И. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у женщин в постменопаузе: автореф. дис. на соискание учен. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / А.И. Ханина. - Саратов, 2015. - 19 с.
4. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости. Методические рекомендации / [Левицкий А.П., Денга О.В., Макаренко О.А. и др.]. - Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2010. - 15 с.
5. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагност. - 1999. - № 4. - С. 45-46.
6. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / Левицкий А.П. - Одесса «КП ОГТ», 2005. - С. 55-56.
7. Гаврикова Л.М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Сегень // Стоматология. - 1996. - Спец. выпуск. - С. 49-50.
8. Левицкий А.П. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови шурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А.П. Левицкий, В.М. Почтар, О.А. Макаренко [та ін.] // Одес. мед. ж. - 2006. - № 1 (93). - С. 22-25.
9. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков. Методические рекомендации / [Левицкий А.П., Макаренко О.А., Селиванская И.А. и др.] - К., 2007. - 22 с.
10. Suri V. Menopause and oral health / V. Suri, V.Suri // J. Midlife Health. - 2014. - Vol. 5, № 3. - P. 115-120.

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА У ЖІНОК ІЗ ГІПО- ТА ГІПЕРЕСТРОГЕНІЄЮ

*Г.В. Ніколаєва, О.В. Денга, О.А. Макаренко*

**Резюме.** Показано, що в пацієнок із порушенням рівня естрогенів після проведених лікувально-профілактичних заходів спостерігалось помітне поліпшення пародонтальних індексів і індексів гігієни ротової порожнини, пролонговано знижувалися інтенсивність запальних процесів, перекисного окиснення ліпідів, ступінь дисбіозу, поліпшувався власний антиоксидантний і антимікробний захист у ротовій порожнині, що зберігалось практично і через 1 рік та свідчить про пролонгований ефект запропонованого лікування. При цьому в репродуктивному віці значно більші патологічні зміни зареєстровані при гіпоестрогенії, у той час як у предменопаузальному віці вони були вище при гіперестрогенії.

**Ключові слова:** гіпо- та гіперестрогенія, стоматологічний статус, біохімічні показники ротової рідини.

### CLINICAL-LABORATORY EVALUATION OF THE PREVENTION OF COMPLICATION OF DISEASES IN THE PERIODONTAL TISSUE IN WOMEN WITH HYPO- AND HYPERESTROGENY

*A.V. Nikolaieva, O.V. Denga, O.A. Makarenko*

**Abstract.** It was shown that in patients with estrogen level disorder after the treatment and prophylactic measures, there was a noticeable improvement in periodontal indices and indices of oral hygiene, the intensity of inflammatory processes, lipid peroxidation, the degree of dysbiosis was prolonged, and the antioxidant and antimicrobial defense in the oral cavity improved, which remained for a year, which indicates a prolonged effect of the proposed treatment. At the same time, in the reproductive age, more significant pathological changes were recorded with hypoestrogenia, while in the premenopausal age they were higher with hyperestrogenia.

**Key words:** hypo- and hyperestrogeny, dental status, biochemical parameters of oral fluid.

State Institution «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery, National Academy of Medical Science of Ukraine» (Odessa)

Рецензент – д.мед.н. О.І. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 47-53

Надійшла до редакції 22.05.2017 року

УДК 616.831-005.1-085.21.612.017.2

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.12

*О.М. Ніка, І.І. Кривецька, О.О. Жуковський, Н.І. Колесник*

## ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАГРЕГАНТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АТЕРОТРОМБОТИЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЗАЛЕЖНО ВІД ХРОНОРИТМІВ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Враховуючи основні патогенетичні ланки розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту, зокрема участь тромбоцитів у розвитку тромбогенезу та атеротромбозу, а також їх участь у запальному каскаді ішемічного інсульту, актуальним є питання щодо застосування антиагрегантів як терапії, так і вторинної профілактики. З першого дня розвитку захворювання вірогідно підвищується гематокрит та агрегація тромбоцитів, порівняно з контрольною групою. Добові коливан-

ня цих показників протягом гострого періоду у всіх групах хворих, включаючи контрольну, носять циркадіанний характер, із акрофазами в ранкові години та поступовим зниженням денних показників. Батифази гематокриту та агрегації тромбоцитів визначались о 23.00.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, антиагреганти, гематокрит, агрегація тромбоцитів.

**Вступ.** Практично всі теорії визнають, що механізм виникнення та прогресування атеротромботичного ішемічного інсульту пов'язаний із порушенням взаємодії метаболічних, нейрогуморальних і клітинних факторів крові зі стінкою артерії. Важлива особливість кровопостачання мозку полягає в тому, що потреба тканин головного мозку в нормі забезпечується за рахунок великої швидкості кровотоку при відносно меншій, ніж в інших органах, щільності капілярної сітки [5, 7]. Пошкодження мікроциркуляторного русла, що розвивається при атеросклерозі, супроводжується погіршенням реологічних властивостей крові. Характерний для хворих на атеросклероз високий рівень фібриногену потенціє посилення процесів агрегації тромбоцитів та еритроцитів, що в умовах розвитку тандемного стенозу судин, у свою чергу, погіршує рух крові по внутрішньомозкових артеріях, особливо в мікроциркуляторному руслі [3]. У хворих на атеросклероз спостерігається зміна всіх гуморальних детермінант: підвищення в'язкості крові, концентрації фібриногену, гематокриту, агрегації тромбоцитів [6, 8]. Отже, враховуючи провідну патогенетичну ланку функціонального стану тромбоцитів у розвитку атеротромботичного інсульту, ми дослідили добовий профіль агрегаційної активності тромбоцитів та гематокриту як показника в'язкості крові. Клінічні спостереження показують, що розвиток ішемічного інсульту розпочинається саме в нічні та ранкові години [5]. Виявлення гемодинамічних механізмів, що лежать в основі вказаних патологічних проявів, може відкрити нові перспективи в лікуванні ішемічного інсульту та профілактики його ускладнень. Проте дослідження хроноритмів гемостаза досить нечисленні, а результати їх суперечливі та неоднозначні.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих у гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту на основі вивчення хроноритмів гематокриту та агрегації тромбоцитів.

**Матеріал і методи.** Показники ланок гемостаза (агрегація тромбоцитів та гематокрит) були

досліджені у 45 хворих на атеротромботичний ішемічний інсульт та в 10 практично здорових осіб. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні міської клінічної лікарні № 3. Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша – хворі в гострому періоді атеротромботичного ішемічного інсульту, які отримували базисну терапію, але не приймали АСК у зв'язку з наявністю протипоказів; 2-га група – хворі, лікування яких, крім базисної терапії, включало АСК у дозі 150 мг/добу о 22.00; 3-тя група – хворі, що отримували базисне лікування та АСК у дозі 150 мг/добу о 6.00. До базисної терапії включені антикоагулянти, нейропротектори, антиоксиданти, нейротрофічні препарати та статини. З метою оцінки вираженості неврологічного дефіциту у хворих, що перенесли інсульт, використана шкала NIHSS – National Institutes Of Health Stroke Scale, згідно з якою бал 0 характеризує нормальний стан, 34 бали – коматозний стан. З метою дослідження циркадіанних ритмів агрегації тромбоцитів та гематокриту хворим проводили забір крові тричі протягом доби (7.00, 15.00, 23.00). Дана маніпуляція проводилась протягом гострого періоду захворювання на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту та 21-шу доби. З метою визначення агрегаційної функції тромбоцитів використовувався турбідометричний метод, що ґрунтується на реєстрації змін світлопропускання збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП). Важливим елементом даної методики є перемішування ЗТП, яке необхідне для забезпечення контакту тромбоцитів та поєднання потоків плазми агрегатів цих клітин, що втратили внутрішньоклітинні зв'язки, а також для запобігання седиментації кров'яних пластинок та їх агрегатів [2, 4]. Зміни оптичної щільності ЗТП у процесі агрегації та дезагрегації реєстрували самописцем. Статистичне опрацювання числових даних здійснювали в прикладних програмах “Statistica 6.0” та “SPSS 13” із використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи отримані результати (таблиця), видно, що здатність тромбоцитів до агрегації, як і гематокрит, змінюється протягом доби.

У всіх хворих у перший день розвитку захворювання вірогідно підвищується гематокрит порівняно з контрольною групою. Зокрема, в першій групі показники зросли на 24 %, у другій – на 22 %, у третій – на 22 %. Добові коливання гематокриту носять циркадіанний характер, із акрофазою в ранковій годині (49,83±0,48) та поступовим зниженням показників, батифаза визначалась у вечірній час (47,86±0,38). На третій день захворювання у трьох групах ми спостерігали зростання гематокриту, яке також підпорядковувалось добовим біоритмам з акрофазою показників у ранковий час. Проте, порівнюючи показники між трьома групами, найвищі результати визначались у групі хворих, що отримували базисну терапію без антиагрегантів. Серед хворих, лікування яких передбачало антиагреганти також визначалась різниця, зокрема, при прийомі АСК в ранковий час показники гематокриту були ближче до показників контрольної групи (50,23±0,38), у той час як у пацієнтів із вечірнім прийомом АСК цей показник був вищий (50,86±0,32).

Протягом гострого періоду в усіх хворих, крім добових коливань, спостерігалися зміни

гематокриту залежно від доби дослідження. Зокрема, найвищі показники визначались на 3-тю добу в пацієнтів усіх трьох груп, але в осіб, що приймали антиагреганти зранку, показники гематокриту не зростали до рівня показників 1-ї та 2-ї груп. Це дає можливість дійти висновку, що при ранньому застосуванні АСК у ранковій годині краще відновлюються реологічні властивості крові в бік зниження в'язкості.

У перший день розвитку захворювання індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ) підвищився з вірогідною достовірністю у пацієнтів всіх трьох груп у середньому на 54 % порівняно з показниками контрольної групи, зокрема, в осіб першої групи ІСАТ підвищився на 53 %, другої – на 53 %, третьої – на 57 %. Порівнявши показники 3-ї, 7-ї, 14-ї та 21-ї доби, ми визначили добові коливання показників ІСАТ у всіх трьох групах, з підвищенням показників у ранковий час. Як видно з наведених даних, батифаза індексу агрегаційної активності тромбоцитів, що наближені до контрольних показників, з достовірною імовірністю визначаються в групі хворих, що приймали антиагреганти зранку, порівняно з показниками хворих, лікування яких не включало АСК або з вечірніми годинами прийому.

Отже, у здорових осіб та хворих на атеротромботичний ішемічний інсульт зміни показни-

Таблиця

Показники гематокриту та агрегації тромбоцитів у хворих у гострому періоді ішемічного інсульту

Показник	години	1-ша група(базисна терапія), n=15		2-га група (базисна терапія+АСК о 9.00), n=15		3-тя група (базисна терапія + АСК о 22.00), n=15	
		1-ша доба лікування	21-ша доба лікування	1-ша доба лікування	21-ша доба лікування	1-ша доба лікування	21-ша доба лікування
Гематокрит,%	7.00	49,83±0,48*	44,23±0,35#	49,23±0,22*	45,46±0,16#	49,24±0,12*	43,54±0,12#&
	15.00	48,73±0,23*	43,46±0,12#&	48,34±0,33*	43,27±0,22#&	49,72±0,18*	41,12±0,04#&
	23.00	48,14±0,12*	42,13±0,22^	47,86±0,38*	43,26±0,26^&	48,23±0,66*	41,56±0,12&
Агрегація тромбоцитів (індекс спонтанної агрегації,%)	7.00	8,76±0,24*#	4,83±0,15^	8,54±0,23*#	4,34±0,16^	8,25±0,36*#	3,97±0,12#&
	15.00	7,58±0,52*#	4,35±0,13^	7,83±0,22*#	3,96±0,08^	7,36±0,12*#	3,43±0,16&
	23.00	6,46±0,12*	3,90±0,12	7,14±0,16*	3,75±0,17	6,68±0,28*	3,20±0,05

**Примітка.** Вірогідність різниці порівняно з: \* – контролем; ^ – між показниками 1-ї та 2-ї груп, & – між показниками 2-ї та 3-ї груп; # – між показниками в 7.00 та 23.00

ків гематокриту та агрегації тромбоцитів підпорядковані циркадіанним ритмам з акрофазою в ранковий час. Саме тому, патогенетично обґрунтованим є застосування антиагрегантів зранку, що було підтверджено на прикладі групи осіб, які приймали АСК о 9.00.

### Висновки

1. Застосування антиагрегантів у комплексному лікуванні хворих на атеротромботичний ішемічний інсульт позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

2. У хворих у гострому періоді ішемічного інсульту показники гематокриту та агрегації тромбоцитів підпорядковуються циркадіанним ритмам із підвищенням значень цих показників у ранковий час і поступовим зниженням у денні та вечірні години.

3. При застосуванні ацетилсаліцилової кислоти в ранковий час доби фізіологічні хроноритми реологічних властивостей крові відновлюються ефективніше та швидше, ніж у хворих із вечірнім прийомом антиагрегантів.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення показників згортальних властивостей крові в подальші терміни розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту з метою вторинної профілактики.

### Література

1. Бердій І.І. Стан мозкової та центральної гемодинаміки у хворих з минулими порушеннями мозкового кровообігу / І.І. Бердій. – К., 2010. – 24с.
2. Заславская Р.М. Суточные ритмы свертывающей системы крови в норме и патологии / Р.М. Заславская. – М.: Медицина, 2012. – 452 с.
3. Оржешковський В.В. Сучасні аспекти фармакотерапії порушень згортальної та протизгортальної систем при ішемічному інсульті / В.В. Оржешковський, Н.М. Невмержицька // Ліки України. – 2014. – № 3. – С. 47-51.
4. Alters G.W. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic therapy / G.W. Alters, P. Amarenco, J.D. Eastone // Chest. – 2012. – Vol. 119, suppl. 1. – P. 300-320.
5. Alexandrov A.V. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulation in patients with acute ischemic stroke / A.V. Alexandrov, S.E. Black, L.E. Ehrlich // Stroke. – 2010. – Vol. 28. – P. 1198-1202.
6. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke // BMJ. – 2012. – Vol. 324. – P. 71-86.
7. Chen Z. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke / Z. Chen // Stroke. – 2013. – P. 1098-1234.
8. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy / M. Fisher // Stroke. – 2015. – Vol. 28. – P. 866-872.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХРОНОРИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА

*О.М. Ника, И.И. Кривецкая, А.О. Жуковский, Н.И. Колесник*

**Резюме.** Учитывая главные звенья развития атеротромботического ишемического инсульта, в частности роль тромбоцитов в развитие тромбогенеза и атеротромбоза, а также их роль в воспалительном каскаде ишемического инсульта, актуальным остаётся вопрос использования антиагрегантных препаратов как в качестве терапии, так и вторичной профилактики. С первого дня развития заболевания увеличиваются показатели гематокрита и агрегации тромбоцитов. Суточные колебания этих показателей у всех групп больных, включая контрольную, носят циркадианный характер, с акрофазой в утренние часы и постепенным снижением дневных показателей. Батифазы гематокрита и агрегации тромбоцитов были зафиксированы в 23.00.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, антиагреганты, гематокрит, агрегация тромбоцитов.

## USE OF ANTITHROMBOTIC MEDICATIONS IN TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO CHRONORHYTHMS OF HAEMOSTASIS

*O.M. Nicka, I.I. Kryvetska, O.O. Zhukovskiy, N.I. Kolesnik*

**Abstract.** Considering the main links in the development of ischemic stroke, in particular the role of platelets in the development of thrombogenesis and atherothrombosis, as well as their role in the inflammatory cascade of ischemic stroke, the issue of using antiplatelet agents for both therapy and secondary prevention remains topical. Beginning with the first day of the disease, the hematocrit and platelet aggregation rates are increasing. The daily fluctuations of these parameters in all groups of patients, including the control ones, are circadian, with acrophases in the morning hours and a gradual decrease in daily indices. Bathyphases of hematocrit and platelet aggregation were fixed at 23.00.

**Key words:** ischemic stroke, antithrombotic medications, hematocrit, platelets' aggregation.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 54-56

Надійшла до редакції 21.03.2017 року



УДК 616.12-018.74-008.6:616.831-005:577.115  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.13

*В.М. Пашковський, І.І. Кричун, Н.В. Васильєва, О.Б. Яремчук, І.І. Білоус*

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ПОКАЗНИКИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню показників ендотеліальної дисфункції, оксидантної та глутатіонової систем крові у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Продемонстрована ендотеліальна дисфункція на тлі активації оксидантної системи.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, оксидантний стрес, хвороба Паркінсона.

**Вступ.** Хвороба Паркінсона – це одне із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань нервової системи, яке посідає друге місце після хвороби Альцгеймера [3].

Згідно з офіційною статистикою МОЗ України на 01.01.2012 року в Україні зареєстровано 23076 хворих на хворобу Паркінсона, що становить 61,4 на 100 тис. населення. Щорічно у світі реєструється від 2300 до 2500 вперше виявлених хворих на цю недугу [4]. Захворюваність паркінсонізмом не залежить від статі, раси, соціального статусу, виду трудової діяльності, регіону проживання. Факторами ризику розвитку захворювання вчені вважають, насамперед, вік. Доведено, що в процесі старіння в людини зменшується кількість дофаміну в мозку: кожні 10 років життя на 10 %.

Також вже доведено, що на вироблення дофаміну в мозку впливають багато факторів: психоемоційний стрес, несприятливий вплив навколишнього середовища, вживання деяких ліків та супутня судинна патологія на фоні атеросклерозу та артеріальної гіпертензії [2]. Разом з тим на сьогодні існує мало досліджень стану ендотелію та процесів пероксидного окиснення ліпідів при хворобі Паркінсона.

**Мета дослідження.** З'ясувати стан ендотеліальної функції та стан процесів пероксидного окиснення ліпідів у пацієнтів із хворобою Паркінсона для подальшого удосконалення комплексного лікування таких осіб.

**Матеріал і методи.** З метою дослідження вираженості ендотеліальної дисфункції та можливих її механізмів, зокрема процесів апоптозу ендотеліоцитів, обстежено 55 хворих на хворобу Паркінсона. Середній вік обстежених пацієнтів склав  $55,3 \pm 8,59$  року. Хворі перебували на лікуванні в неврологічних відділеннях поліклінік та стаціонарах м. Чернівці.

Контрольні дослідження виконані за допомогою донорів, середній вік яких становив 35-60 років.

Діагноз хвороби Паркінсона встановлювався на основі даних клінічного неврологічного обстеження з використанням базисних критеріїв, які підтверджують діагноз хвороби Паркінсона, таких, як однібочний початок проявів захворювання, наявність тремору спокою, постійна асиметрія з більш вираженими симптомами на боці тіла,

з якого почалося захворювання, прогресуючий перебіг хвороби та позитивний леводопа-тест [4].

Леводопа-тест проводився шляхом прийому пацієнтом протягом п'яти днів леводопамісного препарату українського виробництва Левоком у добовій дозі 250 мг, після чого реєструвався ступінь змін (зменшення) показників рухових функцій за допомогою спеціалізованої шкали Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; III частина, моторна активність) [7].

Стадійність захворювання визначалась за міжнародною шкалою М. Hoehn и М. Yahr (1967) в модифікації Lindvall (1987) [4].

За переважанням провідного симптому в тріаді рухових порушень виділяли клінічну форму хвороби Паркінсона: акінетико-ригідно-тремтливую, ригідно-акінетико-тремтливую або тремтливо-акінетико-ригідну.

На момент проведення дослідження всі пацієнти приймали стандартну патогенетичну терапію, яка включала неерголіновий агоніст дофамінових рецепторів праміпексол у загальній добовій дозі 1,5 мг та амантадину сульфат (ПК-Мерц) 0,1 два рази на день.

Окрім того, у всіх пацієнтів проводилися загальноприйняті лабораторні обстеження, рутинні інструментальні методи обстеження: електрокардіограму, екстра та транскраніальну ультразвукову доплерографію, електроенцефалографію, рентгенівську комп'ютерну томографію та магнітно-резонансу томографію голови.

Кров для імуноферментних та біохімічних методів дослідження збирали з ліктьової вени вранці, натщесерце.

Вміст у крові фібронектину, розчинних форм молекул судинної адгезії sVCAM-1 і sE-селектину досліджували імуноферментним аналізом з використанням реактивів фірми "Beckman Coulter" (США). Активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) визначали біохімічно на спектрофотометрі "СФ-46" (Росія) за допомогою реактивів ("Buhlmann Lab. AG", Швейцарія).

У роботі використовували набори реактивів для імуноферментного визначення вмісту в плазмі крові APO1/Fas (CD95), sFas-L, білка p53, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), зв'язаного з фактором некрозу пухлин апоптозіндукуючого ліганду (sTRAIL) (Diacclone Res., Франція) та біохіміч-

ного дослідження активності каспаз-1, -3, -8 (BioVision, США) з реєстрацією на ридері “Уніплан-М” (Росія).

Стан оксидантної системи (ОС) вивчали за показниками процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). З цією метою спектрофотометрично досліджували вміст сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ) – 220 нм, дієновими кон'югатами (ДК) – 232 нм, кетодієнами та спряженими триєнами (КД і СТ) – 278 нм із розрахунку на 1 мл крові. Вміст малонового альдегіду (МА) визначався за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Стан захисної ОС оцінювали за активністю глутатіон-трансферази (ГТ) [КФ 2.5.1.18] і визначали в нмоль на 1 мл плазми за 1 хвилину. Методика побудована на принципі знаходження кількості відновленого глутатіону (GSH), яка пішла на кон'югацію з 1-хлор-2,4-динітробензолом під дією ферменту плазми крові. Про активність глутатіонпероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9] судили за кількістю ГSSG, що утворився при знешкодженні пероксиду водню в глутатіонпероксидазній реакції і виражали в ммоль на 1 мл крові за 1 хвилину.

Статистична обробка матеріалів дослідження виконувалася з використанням різних критеріїв значимості диференційовано – залежно від типу вихідних даних. Так, для парних досліджень у динаміці процесу був використаний парний критерій Стьюдента, для показників, виражених у частках одиниці або відсотках – використовувалося кутове Фі-перетворення Фішера. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми “BioStat” та програми Excel з пакета програм Microsoft Office 2007.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз перебігу та клінічної симптоматики хвороби Паркінсона показав, що у всіх обстежених пацієнтів були наявні чіткі ознаки моторних порушень паркінсонічного типу. Разом з тим нами був зафіксований цілий ряд нестандартних немоторних проявів хвороби Паркінсона. Зокрема, цефалгічний синдром був характерний для всіх обстежених хворих, з переважанням головного болю в лобних ділянках (65 %) та позитивною

реакцією на кофеїновмісні анагетіки, такі, як копаціл. Також у групі обстежених хворих частими були вегетативно-судинні пароксизми – у 88,9 %.

При аналізі показників ендотеліальної дисфункції (ЕД) виявлено наступне (табл. 1): у хворих на хворобу Паркінсона порівняно з контролем вірогідно підвищується активність ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), на цьому тлі зростають концентрації фібронектину, розчинних молекул судинної адгезії та розчинного Е-селектину. Іншими словами, при хворобі Паркінсона з'являються в крові маркери ЕД [1].

Аналіз факторів апоптозу ендотеліоцитів виявив наступне (табл. 2). У хворих на хворобу Паркінсона, порівняно з контролем, знижується концентрація в плазмі крові молекул sCD95 та зростає концентрація розчинного апоптозіндукуючого ліганду до фактора некрозу пухлин (sTRAIL). Окрім того, в обстежених відзначено зниження рівня білка P53 (табл. 3).

При дослідженні стану ПОЛ встановлено зростання рівня МА, ДК, ІПЗ, КД та СТ (табл. 4). Дослідження вмісту ДК і МА у суспензії еритроцитів у обстежених у всіх випадках виявлялося збільшення рівня цих продуктів у мембранах еритроцитів. Так, при ДЕ II ст. рівень ДК зростав на 19 % порівняно з нормою. Аналогічні дані отримано при дослідженні рівня МА у суспензії еритроцитів. Таким чином, при хворобі Паркінсона активуються процеси ПОЛ, які поглиблюються в зв'язку з погіршенням мозкового кровообігу і патологічного стану судинної системи.

Однією із суттєвих причин посилення процесів ПОЛ у хворих на хворобу Паркінсона є зниження активності антиоксидантних глутатіонвмісних ферментів внаслідок порушення синтезу відновленого глутатіону, який значною мірою забезпечується ферментом глутатіон-редуктазою (табл. 5). У процесах нейтралізації продуктів ПОЛ активну участь бере глутатіон-пероксидаза, як “пастка” вільних радикалів. При хворобі Паркінсона активність цього ферменту знижена приблизно вдвічі, з чого можна дійти висновку, що посилення процесів ПОЛ і зниження активності

Таблиця 1

#### Активність ангіотензинперетворюючого ферменту та вміст фібронектину, молекул sVCAM-1 і sE-селектину в плазмі крові хворих на дисциркуляторну енцефалопатію ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники, що вивчалися	Контроль, n=15	Хворі на хворобу Паркінсона, n=63
Активність АПФ, од/1 мл за 1 год	0,489±0,034	0,880±0,034 p<0,001
Концентрація в плазмі крові фібронектину, мкг/мл	419,50±30,97	600,70±22,07 p<0,001
Концентрація в плазмі крові sVCAM-1, нг/мл	6,06±0,63	21,70±1,15 p<0,001
Концентрація в плазмі крові sE-селектину, пг/мл	2,92±0,39	8,94±0,55 p<0,001

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень

Таблиця 2

Вміст молекул sCD95, sFasL та sTRAIL у плазмі крові хворих на хворобу Паркінсона ( $x \pm Sx$ )

Групи хворих	sCD95, пг/мл	sFasL, пг/мл	sTRAIL, пг/мл
Контроль, n=15	118,50±10,09	200,40±16,28	392,80±16,38
Хворі на хворобу Паркінсона, n=63	87,47±4,90 p<0,01	180,60±9,3 p>0,4	460,50±23,37 p<0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень

Таблиця 3

Вміст білка p53, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у плазмі крові хворих на хворобу Паркінсона ( $x \pm Sx$ )

Групи хворих	p53 од./мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл
Контроль, n=15	25,66±2,64	35,98±3,68
Хворі на хворобу Паркінсона, n=63	62,86±3,54 p<0,001	53,70±3,11 p<0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень

Таблиця 4

Динаміка показників оксидантної системи крові у хворих на хворобу Паркінсона, ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група, n=28	Обстежена група хворих, n=60
Малоновий альдегід, мкмоль /л еритроцитів	21,22±0,21	38,51±0,54 p<0,001
Ізольовані подвійні зв'язки, E 220/мл крові	3,13±0,071	5,54±0,05 p<0,001
Дієнові кон'югати, E 232/мл крові	1,11±0,043	3,6±0,06 p<0,001
Кетодієни і спряжені триєни, E 278/мл крові	0,94±0,039	1,31±0,03 p<0,001

Примітка. p – вірогідність по відношенню до контрольної групи

Таблиця 5

Динаміка показників глутатіонової антиоксидантної системи крові у хворих на хворобу Паркінсона ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група	Обстежена група хворих, n=60
Глутатіон-трансфераза, нмоль/мл плазми×хв	70,41±1,18 n=27	97,35±0,71 p<0,001
Глутатіон-пероксидаза, ммоль/мл крові×хв	20,48±0,46 n=27	11,33±0,24 p<0,001

Примітка. p – вірогідність по відношенню до контрольної групи

ферментів глутатіонзалежної антиоксидантної системи може розглядатися як важливий патогенетичний ланцюг розвитку хвороби Паркінсона, оскільки ліпоперекиси деструктивно впливають на білкові та ліпідні компоненти крові та мембрани клітин.

## Висновки

1. Хворобу Паркінсона характеризує однобічний початок проявів захворювання, наявність тремору спокою, постійна асиметрія з більш вираженими симптомами на боці тіла, з якого поча-

лося захворювання, початок захворювання з ведучої частини тіла (у правшів – з правої руки).

2. Одним із вузлових патогенетичних механізмів ініціації та формування хвороби Паркінсона є клітинно-мембранна дисфункція у вигляді активізації вільнорадикального окиснення, посилення пероксидного окиснення ліпідів мембран. Суттєву роль відіграє розвиток ендотеліальної дисфункції, що підтверджено вірогідним зростанням концентрації в плазмі крові хворих таких показників ендотеліальної дисфункції як фібро-

нектин, розчинні молекули судинної адгезії sVC-SAM-1, sE-селектин та активність АПФ.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведене дослідження дозволяє коригувати патогенетичну терапію хвороби Паркінсона із застосуванням ендотеліотропних та антиоксидантних препаратів.

#### Література

1. Багмет М.А. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии / М.А. Багмет // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 83-86.
2. Быканова М.А. Болезнь Паркинсона и функциональная асимметрия / М.А. Быканова, Н.В. Пизова // Асимметрия. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 4-16.
3. Дурманов Н.Н. Болезнь Паркинсона / Н.Н. Дурманов // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 013-016.
4. Евтушенко С.К. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы / С.К. Евтушенко, Ю.И. Головченко, Е.А. Труфанов // Міжнар. неврол. ж. – 2014. – № 4 (66). – С. 16-31.
5. Садоха К.А. Болезнь Паркинсона: некоторые аспекты патогенеза и эффективное лечение / К.А. Садоха, Е.В. Мазуренко // Мед. новости. – 2012. – № 10 (217). – С. 35-39.
6. Суховерская О. Болезнь Паркинсона и паркинсонические синдромы: диагноз и лечение / О. Суховерская // Междунар. неврол. ж. – 2011. – № 6. – С. 16-24.
7. Determinants of the timing of symptomatic treatment in early Parkinson Disease: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) Experience / S.A. Parashos, C.J. Swearingen, K.M. Biglan [et al.] // Archives of Neurology. – 2009. – Vol. 66, № 9. – P. 1099-1104.

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

*В.М. Пашковский, И.И. Кричун, Н.В. Васильева, О.Б. Яремчук, И.И. Білоус*

**Резюме.** Статья посвящена изучению показателей эндотелиальной дисфункции, оксидантной и глутатионовой систем крови у пациентов с болезнью Паркинсона. Продемонстрирована эндотелиальная дисфункция на фоне активации оксидантной системы.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, болезнь Паркинсона.

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INDICES OF FREE RADICAL LIPID OXIDATION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

*V.M. Pashkovsky, I.I. Krychun, N.V. Vasylieva, O.B. Yaremchuk, I.I. Bilous*

**Abstract.** The article deals with a study of the indices of endothelial dysfunction, oxidant and glutathione blood systems in patients with Parkinson's disease. The endothelial dysfunction and activation of oxidant system has been demonstrated.

**Key words:** endothelial dysfunction, oxidative stress, Parkinson's disease.

Higher educational institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 57-60

Надійшла до редакції 25.01.2017 року

УДК 616.36-002.2-036.1-08:615.272.6  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.14

*В.П. Присяжнюк*

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ L-КАРНІТИНУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Досліджено ефективність використання L-карнітину в комплексному лікуванні хворих на хронічний активний гепатит невірусного походження. Встановлено позитивний вплив L-карнітину на функціональні показники печінки, який проявляється у достовірному зниженні активності аспартат- і аланінамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази у крові. Відзначено достовірне зниження рівня інтерлейкіну-10 і фактору некрозу пухлин- $\alpha$  у крові, що свідчить про нормаліза-

цію показників про- та протизапальної цитокінової ланки імунної системи. Для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних показників та цитокінового профілю крові двотижневого застосування L-карнітину все ж недостатньо, що потребує продовження обраної схеми лікування до настання стійкої ремісії на амбулаторно-поліклінічному етапі.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , L-карнітин, лікування.

**Вступ.** В останні десятиліття в Україні та світі значного поширення набуло захворювання на хронічний гепатит (ХГ) [4, 18]. Серед етіологічних чинників ХГ особливу увагу привертає зловживання алкогольними напоями [1, 16]. За результатами досліджень Р. Vurga et al., захворювання печінки, викликані надмірним вживанням алкоголю, є другим за частотою показанням до її трансплантації у країнах Європейського Союзу [16]. Крім алкогольного етіологічного чинника, у розвитку хронічних невірусних гепатитів вагома роль належить впливу токсинів побутового та промислового характеру (лако-фарбні речовини, пестициди, гербіциди, органічні розчинники, бензин) тощо [5].

Важливу роль у патогенезі ХГ відіграє цитокінова ланка імунної системи, медіатори якої регулюють активність апоптозу та некрозу гепатоцитів, запалення та фіброзу печінкової тканини. Проте участь окремих цитокінів у зазначених процесах у печінковій тканині, зокрема при ХГ, потребує подальшого вивчення. У кількох дослідженнях показано, що для пацієнтів із ХГ властиве збільшення вмісту фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у крові, причому більш високий його рівень властивий для пацієнтів із вірусними гепатитами порівняно з таким у хворих на токсичні та алкогольні форми захворювання [21]. ФНП- $\alpha$  є плейотропним цитокіном, який володіє широким спектром властивостей. Зокрема, він впливає на процеси проліферації гепатоцитів, виявляє прозапальні ефекти шляхом активації нуклеарного фактора “каппа-бі” (NF- $\kappa$ B) та регулює апоптоз клітин печінки, активуючи каспазу-8 [15].

З-поміж протизапальних цитокінів, які відіграють захисну роль щодо ушкодження печінки, важлива роль належить інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) [8]. Він інгібує розвиток алкоголь-індукованого ураження печінки, активуючи клітинні месенджери STAT3 у клітинах Купфера [11]. A.D. Dhanda et al. дослідили, що ІЛ-10 сприяє зниженню вмісту ФНП- $\alpha$  й інтерферону- $\gamma$  у крові, концентрація яких підвищується в результаті

впливу токсичних середників [18]. Ще однією корисною властивістю зазначеного цитокіну є захист гепатоцитів від наслідків ішемії/реперфузії, пригнічуючи активацію NF- $\kappa$ B, який залучений у патогенез багатьох хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) [12]. Крім цього, ІЛ-10 відіграє важливу роль у запобіганні розвитку фіброзу печінки, шляхом пригнічення функції зірчастих клітин печінки і сприяючи їхньому апоптозу, а також впливаючи на секрецію трансформуючого фактору росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) [23].

ТФР- $\beta_1$  відіграє вагому роль у процесах активації зірчастих клітин печінки, регулюванні їхньої трансформації в міофібробластоподібні клітини зі збільшенням синтезу білків позаклітинного матриксу та колагену I типу [7, 17]. У дослідженнях A.A. Mahmoud et al. виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТФР- $\beta$  у крові та ступенем вираженості фіброзу [17], а в роботах S. Wahl et al. показана кореляція між вмістом ТФР- $\beta_1$  у крові та ступенем ушкодження печінки, визначеним за допомогою методу Knodell у пацієнтів із ХДЗП [22].

Відомо, що тривале надмірне вживання алкоголю зменшує окиснення жирних кислот, ушкоджуючи метаболізм карнітину і порушуючи цикл лимонної кислоти. Зниження активності циклу лимонної кислоти, у свою чергу, частково компенсується збільшенням вироблення кетонів тіл, що призводить до розвитку кетоацидозу. Екзогенне введення L-карнітину в таких випадках нормалізує процеси окиснення жирних кислот і протидіє прогресуванню кетоацидозу [6]. В експериментальних дослідженнях показана властивість лікувального комплексу на основі L-карнітину протидіяти розвитку печінкової недостатності, у тому числі за рахунок зниження експресії ТФР- $\beta_1$  [20]. У метааналізі Q. Jiang et al. доведена властивість ацетил-L-карнітину зменшувати рівень нітрогенвмісних сполук у крові та встановлений позитивний вплив його перорального застосування в пацієнтів із печінковою енцефалопатією [19]. Досліджена ефективність до-

венного введення карнітину у пацієнтів із токсичними ураженнями печінки, спричиненими вальпроєвою кислотою [14]. Тому, призначення карнітину є патогенетично обґрунтованим у пацієнтів із ХГ, у котрих етіологічними причинами виникнення захворювання є зловживання алкоголем та вплив гепатотоксичних чинників.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність використання L-карнітину в комплексному лікуванні хворих на хронічний активний гепатит невірусного походження.

**Матеріал і методи.** Обстежено 60 хворих на хронічний активний гепатит віком від 29 до 73 ( $50,5 \pm 13,95$ ) років. Серед обстежених переважали чоловіки – 39 (65,0 %). Верифікацію діагнозу ХГ та призначення лікування пацієнтам проводили згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” [2] та Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1051 від 28.12.2009 “Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю” [3].

Основна група включала 30 хворих на активний ХГ, яким додатково до основного лікування призначали Карнівіт (L-карнітин) (ТОВ “Юрія-Фарм”, реєстраційне посвідчення № UA/14174/01/01) у дозі 2 г (10 мл) один раз на день довенно, струменево, повільно, упродовж 14 днів.

Групою порівняння щодо біохімічних показників і параметрів цитокінового профілю крові були 30 хворих на активний ХГ аналогічного віку та статі, які отримували загальноприйняте базисне лікування. Контрольну групу становили 45 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю до пацієнтів досліджуваних груп.

Усі обстежені пацієнти та практично здорові особи надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Збір крові проводили вранці, натще, із ліктьової вени в 1-2-й день перебування в стаціонарі до призначення лікування. Як антикоагулянт слугував 5 % розчин етилендіамінтетраацетату натрієвої солі (ЕДТА). Біохімічні дослідження крові здійснювали на біохімічному аналізаторі “Accent-200” (“Cormay S.A.”, Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик на базі лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру.

Дослідження показників цитокінового профілю здійснювали на імуноферментному аналізаторі “Statfax 303/Plus” (“Awareness Technology Inc.”, США). У крові обстежених пацієнтів та практично здорових осіб визначали рівень ІЛ-10 (“Bender MedSystems GmbH”, Австрія), ФНП- $\alpha$  (“Bender MedSystems GmbH”, Австрія), ТФР- $\beta_1$  (“Bender MedSystems GmbH”, Австрія).

Тип розподілу даних верифікували за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, та за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для встановлення статистичних відмінностей між двома

незалежними групами застосовували критерій Манна-Уїтні. Достовірність змін показників упродовж лікування визначали за допомогою критерію Вілкоксона. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Клінічно, додаткове до базисної терапії, призначення L-карнітину сприяло більш ранньому покращенню самопочуття, зниженню інтенсивності відчуття тяжкості та болю в правому підребер'ї, регресу нудоти, зменшенню загальної слабкості та покращенню працездатності.

Упродовж двотижневого курсу лікування достовірного зниження активності АсАТ у крові, яка була підвищеною у хворих на ХГ обох груп, вдалося досягти лише в пацієнтів основної групи, в яких вона зменшилася на 68,2 % ( $p = 0,01$ ). У пацієнтів групи порівняння відзначали лише тенденцію до зниження активності зазначеного ферменту. Активність АлАТ у крові за цей період у пацієнтів основної групи достовірно зменшилася на 96,3 % ( $p = 0,02$ ), у групі порівняння – на 28,1 % ( $p = 0,03$ ) (табл. 1). Зазначене свідчить про більш ефективне зниження активності цитолізу в пацієнтів основної групи порівняно з тими, які отримували базисну терапію. Подібні результати в рандомізованому мультицентровому відкритому дослідженні отримали D.W. Jun et al., які показали ефективніше зниження активності АлАТ в крові пацієнтів із хронічним гепатитом асоційованим із вірусом гепатиту В, котрі приймали ентекавір разом із препаратом, до складу якого входив карнітин порівняно з динамікою зниження активності ферменту у хворих, які були проліковані лише ентекавіром [9]. В іншому рандомізованому багаточентровому клінічному дослідженні CORONA показано зниження активності АлАТ у крові пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2-го типу, які приймали карнітину оротат [10]. В обох групах активність АсАТ та АлАТ у крові хворих на ХГ після лікування все ж була вищою порівняно з показниками у практично здорових осіб, що вказує на необхідність продовження лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Активність загальної лактатдегідрогенази внаслідок проведеного лікування достовірно не знижувалася в пацієнтів обох груп, що також вказує на потребу тривалішого періоду для корекції окисно-відновного дисбалансу в таких пацієнтів. У пацієнтів із ХГ виявлено підвищену активність лужної фосфатази, що клінічно супроводжувалося проявами холестазу. Упродовж лікування спостерігали лише тенденцію до зниження активності зазначеного ферменту (табл. 1), що підтверджує потребу більш тривалого періоду спостереження.

Водночас активність  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у крові достовірно знижувалася в пацієнтів обох груп. Зокрема, у пацієнтів основної групи таке зниження становило 50,7 % ( $p = 0,008$ ), у хворих групи порівняння – 33,1 %

Таблиця 1

## Вміст біохімічних показників крові у хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування (M±m, n, p)

Показники	ПЗО n=45	Група порівняння n=30		Основна група n=30	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,08	5,6±0,18 p₁<0,0001	5,4±0,22 p₁=0,006	5,6±0,46	5,0±0,29
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,1±0,79	29,0±4,73 p₁=0,0002	22,9±5,01 p₁=0,001, p₂=0,02	25,8±5,25 p₁=0,01	18,5±5,27 p₂=0,004
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,1±0,31	11,6±3,58 p₁<0,0001	7,0±1,02 p₁=0,0001, p₂=0,009	11,9±3,34 p₁=0,003	4,4±1,11 p₂=0,0009
Холестерол, ммоль/л	4,6±0,15	5,0±0,30	5,2±0,32	5,3±0,30 p₁=0,045	5,0±0,31
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,0±0,07	1,5±0,16 p₁=0,005	1,5±0,19 p₁=0,0007	1,4±0,12 p₁=0,003	1,4±0,11 p₁=0,0006
Сечова кислота, мкмоль/л	243,3±9,89	301,1±20,79 p₁=0,02	283,3±19,56	302,1±18,53 p₁=0,009	291,4±15,13 p₁=0,004
Альбумін, г/л	45,0±0,41	43,7±1,07	41,7±1,11 p₁=0,001, p₂=0,004	40,9±1,16 p₁=0,003	41,3±1,27 p₁=0,007
Загальний білок, г/л	69,3±0,62	71,8±1,26	70,8±1,16	69,8±1,24	69,5±0,95
Сечовина, ммоль/л	4,2±0,23	4,7±0,47	4,4±0,35	5,0±0,46	4,9±0,34
Креатинін, мкмоль/л	82,6±1,80	80,0±3,52	78,8±3,24	88,7±4,00	84,8±2,84
АсАТ, ОД/л	22,6±1,37	57,6±7,02 p₁<0,0001	49,6±5,91 p₁<0,0001	60,9±7,55 p₁<0,0001	36,2±5,69 p₁=0,007, p₂=0,01
АлАТ, ОД/л	18,5±1,46	70,6±10,01 p₁<0,0001	55,1±6,76 p₁<0,0001, p₂=0,03	69,3±8,07 p₁<0,0001	35,3±4,43 p₁=0,0002, p₂=0,02
ЛДГ (заг.), ОД/л	387,0±13,59	438,1±29,07	401,0±25,49	464,6±47,28 p₁=0,03	407,3±39,55
ЛФ, ОД/л	80,3±3,20	112,8±9,41 p₁=0,01	105,6±8,34 p₁=0,005	119,5±13,79 p₁=0,001	107,3±10,49 p₁=0,01
ГГТП, ОД/л	21,9±1,62	107,0±17,57 p₁<0,0001	80,4±11,65 p₁<0,0001, p₂=0,03	102,8±16,93 p₁<0,0001	68,2±13,90 p₁=0,0002, p₂=0,008

Примітка. ПЗО – практично здорові особи; p₁ – достовірність відмінностей порівняно з показниками в групі практично здорових людей; p₂ – достовірність відмінностей між показниками до і після лікування

Таблиця 2

## Показники цитокінового профілю у крові хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування (M±m, n, p)

Показники	ПЗО n=20	Група порівняння n=15		Основна група, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Інтерлейкін 10, пг/мл	3,9±0,34	6,3±0,37 p <sub>1</sub> =0,02	5,3±0,49	6,9±0,78 p <sub>1</sub> =0,03	4,0±0,99 p <sub>2</sub> =0,04
Фактор некрозу пухлин-α, пг/мл	15,3±0,95	29,8±4,24 p <sub>1</sub> =0,004	21,5±4,77 p <sub>1</sub> =0,01	33,0±2,20 p <sub>1</sub> <0,0001	20,7±2,04 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>2</sub> =0,02
Трансформуючий фактор росту-β <sub>1</sub> , пг/мл	52,8±6,96	61,0±16,83	59,0±8,91	62,1±8,13	54,0±4,47

Примітка. ПЗО – практично здорові особи; p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей порівняно з показниками в групі практично здорових людей; p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей між показниками до і після лікування

(p=0,03) (табл. 1). Зазначене відображає зменшення проявів інтоксикаційного та холестатичного синдромів, а також зниження алкогольного навантаження в частини обстежених пацієнтів. Виявлені біохімічні зміни відповідали клінічній картині хворих, які відзначали суттєвіше покращання загального самопочуття, особливо зменшення інтенсивності диспепсичних розладів упродовж лікування. Варто відзначити, що в пацієнтів із ХГ молодого віку спостерігали більш швидке зниження активності АсАТ, АлАТ, ГГТП у крові та кращий регрес клінічних проявів інтоксикаційного та холестатичного синдромів порівняно з пацієнтами старших вікових груп.

Результати дослідження цитокінового профілю крові у хворих на ХГ упродовж лікування наведені в таблиці 2. У пацієнтів обох груп відзначали вищий вміст ІЛ-10 у крові до початку лікування порівняно з таким у практично здорових осіб. У хворих, які додатково до основного лікування приймали L-карнітин упродовж двох тижнів лікування, він достовірно знижувався на 72,5 % (p=0,04) та досягав рівня контрольних показників. Водночас за цей період у пацієнтів основної групи відзначено достовірне зменшення вмісту ФНП-α у крові на 59,4 % (p=0,02), що вказує на нормалізацію показників про- та протизапальної цитокінової ланки імунної системи. Властивість карнітину знижувати рівень ФНП-α у крові була також продемонстрована в дослідженнях M. Malaguameta et al. у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом [13]. Проте рівень прозапального цитокіну у крові хворих основної групи після лікування все ж достовірно переважав такий у крові практично здорових осіб, що може вказувати на потребу в продовженні обраної терапевтичної схеми на амбулаторно-поліклінічному етапі. У пацієнтів групи порівняння спостерігалася лише тенденція до зниження концентрацій ІЛ-10 і ФНП-α у крові. Достовірних змін концентрації ТФР-β<sub>1</sub> у крові обстежених пацієнтів до та після призначеного лікування не відзначено, що вказує на низьку активність процесів фіброгенезу в них [17, 22].

### Висновки

1. У хворих на хронічний активний гепатит невірусного походження виявлено позитивний вплив L-карнітину на клінічний перебіг захворювання, функціональні показники печінки, що проявлялось у достовірному зниженні активності аспартат- і аланінамінотрансферази, γ-глутаміл-транспептидази у крові.

2. У пацієнтів, які додатково отримували L-карнітин, відзначали достовірне зниження рівня інтерлейкіну-10 і фактору некрозу пухлин-α у крові, що свідчить про нормалізацію показників про- та протизапальної цитокінової ланки імунної системи.

3. Для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних показників і змін цитокінового профілю у крові двотижневого застосування L-карнітину все ж недостатньо, що



потребує продовження обраної схеми лікування до настання стійкої ремісії на амбулаторно-поліклінічному етапі.

**Перспективу подальших досліджень** вбачаємо в подальшому вивченні ефективності L-карнітину в комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит та інші хронічні дифузні захворювання печінки з визначенням особливостей та тривалості його застосування залежно від активності патологічного процесу та віку хворих.

### Література

1. Міщук В.Г. Поширеність поєданого алкогольного ураження печінки та підшлункової залози: оцінка критеріїв ідентифікації / В.Г. Міщук, К.М. Скоропад // Бук. мед. вісник. – 2015. – Т. 19, № 1 (73). – С. 108-113.
2. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2014. – (Нормативний документ МОЗ України).
3. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 “Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №794 від м 21.09.2010)” / МОЗ. – К.: МОЗ, 2009. – (Нормативний документ МОЗ України).
4. Степанов Ю.М. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія. – 2013. – № 1. – С. 8-11.
5. Albano E. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. Studies on Hepatic Disorders / E. Albano, M. Parola // Humana Press. – 2015. – 978 p.
6. Carnitine: function, metabolism and value in hepatic failure during chronic alcohol intoxication / A. Kepka, S.D. Szajda, N. Waszkiewicz [et al.] // Postepy Hig Med Dosw. – 2011. – Vol. 65. – P. 645-653.
7. Cui W. Mechanism of the transforming growth factor-beta induction of fibronectin expression in hepatic stem-like cells / W. Cui, H.B. Jin, Z.W. Li // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2010. – № 43 (1). – P. 36-42.
8. Das S.K. Role of cytokines in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / S.K. Das, V. Balakrishnan // Indian J. Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 202-209.
9. Efficacy and safety of entecavir plus carnitine complex (GODEX®) compared to entecavir monotherapy in patient with ALT elevated chronic hepatitis B: randomized, multicenter open-label trials. The GOAL study / D.W. Jun, B.I. Kim, Y.K. Cho [et al.] // Clin. Mol. Hepatol. – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 165-172.
10. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial / J.C. Bae, W.Y. Lee, K.H. Yoon [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (7). – P. 1245-1452.
11. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver / D.E. Cintra, J.R. Pauli, E.P. Araújo [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – № 48 (4). – P. 628-637.
12. Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor kappaB / H. Yoshidome, A. Kato, M.J. Edwards [et al.] // Hepatology. – 1999. – № 30. – P. 203-208.
13. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, M.P. Gargante, C. Russo [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 1338-1345.
14. Lheureux P.E. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity / P.E. Lheureux, P. Hantson // Clin. Toxicol (Phila). – 2009. – Vol. 47. – P. 101-111.
15. Liedtke C. The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer / C. Liedtke, C. Trautwein // Eur. J. Cell. Biol. – 2012. – № 91 (6-7). – P. 582-589.
16. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) / P. Burra, M. Senzolo, R. Adam [et al.] // Am. J. of Transplantation. – 2010. – № 10. – P. 138-148.
17. Mahmoud A.A. Serum TGF-β, Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD / A.A. Mahmoud, A.S. Bakir, S.S. Shabana // Saudi J. Gastroenterol. – 2012. – № 18 (5). – P. 327-333.
18. Molecular targets in the treatment of alcoholic hepatitis / A.D. Dhanda, R.W. Lee, P.L. Collins [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – № 18 (39). – P. 5504-5513.
19. Oral acetyl-L-carnitine treatment in hepatic encephalopathy: view of evidence-based medicine / Q. Jiang, G. Jiang, K. Shi [et al.] // Ann. Hepatol. – 2013. – Vol. 12. – P. 803-809.
20. Regression of fibrosis/cirrhosis by Glycine propionyl-L-carnitine treatment in d-Galactosamine induced chronic liver damage / A.A. Ganai, I.A. Ganai, N. Vaerma [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2016. – Vol. 260. – P. 117-128.
21. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: A HuGE Review and Meta-Analysis / M. Marcos, M. Gómez-Munuera, I. Pastor [et al.] // Am. J. of Epidemiology. – 2009. – № 8. – P. 948-956.
22. Wahl S.M. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege / S.M. Wahl, J. Wen, N. Moutsopoulos // Immunol Rev. – 2006. – № 213. – P. 213-227.
23. Zhang L.-J. Interleukin-10 and chronic liver disease / L.-J. Zhang, X.-Z. Wang // World J. Gastroenterol. – 2006. – № 12 (11). – P. 1681-1685.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НЕВИРУСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ L-КАРНИТИНА

### В.П. Присяжнюк

**Резюме.** Исследована эффективность использования L-карнитина в комплексном лечении больных хроническим активным гепатитом невирусного происхождения. Установлено положительное влияние L-карнитина на функциональные показатели печени, что проявлялось в достоверном снижении активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, γ-глутамилтранспептидазы в крови. Отмечено достоверное снижение уровня интерлейкина-10, фактора некроза опухолей-α в крови, что свидетельствует о нормализации показателей про- и противовоспалительного цитокинового звена иммунной системы. Для полноценной коррекции клинических проявлений заболевания, биохимич-

мических показателей и цитокинового профиля крови двухнедельного применения L-карнитина все же недостаточно, что требует продолжения избранной схемы лечения до наступления стойкой ремиссии на амбулаторно-поликлиническом этапе.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, интерлейкин-10, фактор некроза опухолей- $\alpha$ , L-карнитин, лечение.

## RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF NONVIRAL CHRONIC HEPATITIS PATIENTS WITH L-CARNITINE INCLUSION

*V.P. Prysazhnyuk*

**Abstract.** The efficiency of L-carnitine usage in the treatment of nonviral chronic active hepatitis patients has been studied. Positive influence of L-carnitine on the liver functional blood parameters that included a significant decrease in aspartat-, alanine aminotransferase and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase blood activities was detected in observed patients. A significant reduction in interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  blood levels that indicated the normalization of pro- and anti-inflammatory cytokine profile of the immune system was determined in patients who, in addition to the basic treatment, received L-carnitine. For a complete correction of the disease clinical manifestations, biochemical blood parameters, cytokine profile two weeks of L-carnitine appointment were not enough, requiring continuation of the chosen treatment during ambulant-policlinic period to reach complete remission.

**Key words:** chronic hepatitis, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , L-carnitine, treatment.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 61-66

Надійшла до редакції 10.02.2017 року

УДК 616.37-002-036.11

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.15

O.V. Rotar

**FACTORS ASSOCIATED WITH OUTCOME OF ACUTE  
NECROTIZING PANCREATITIS**

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

**Abstract.** Prospective cohort study of 113 patients with necrotizing pancreatitis who were admitted to single intensive care department has been performed. Persistent organ failure was diagnosed in 50 (44 %) and transient – in 63 (56 %) cases. Death occurred in 31 (27,4 %) patients: 28 (56 %) with persistent and 3 (4,8 %) with transient organ failure and system complications. Respiratory failure (67 %) dominated in the mortality structure, cardio-vascular

(59 %), renal (56 %) and intestinal (54 %) failures occurred with an equal frequency. Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score allowed making a high probability prognosis of organ failure and mortality in patients with acute necrotizing pancreatitis at admission.

**Key words:** acute necrotizing pancreatitis, hospital mortality, organ failure.

**Introduction.** An increasing incidence of acute pancreatitis has been reported recently, with an estimated 21000 new cases per year in the United States [4]. On the one hand, most of these cases are a mild form of pancreatitis, without severe gland injury and characterized with complete recovery. On the other hand, acute necrotizing pancreatitis is associated with increased morbidity and mortality. Assessment of the severity of the attack and predicting the course of the disease are important when determining the allocation of care for these patients or the need for transfer to a higher level care early in the disease process. Recent researches have established that the presence of multiorgan failure alongside with pancreatic infection are major determinants of mortality during acute necrotizing pancreatitis [8, 11]. The mortality rates in the absence of organ failure, in the presence of one organ failure, and in patients with multi-organ failure are 0 %, 3 %, and 47 %, respectively [2]. Different extents of pancreatic necrosis and its subsequent complications may contribute to the occurrence of organ failure and mortality during the admission period [9]. Therefore, the initial determination of severity in acute necrotizing pancreatitis to evaluate organ failure and the complications of pancreatic necrosis as soon as possible is critical for the appropriate management and risk assessment in a clinical setting.

**Objective** – to determine the incidence of multiorgan failure during acute necrotizing pancreatitis and to estimate the influence of different organ failure on the disease severity and mortality.

**Material and methods.** We performed a prospective observational cohort study of 113 patients with acute necrotizing pancreatitis who were admitted to single intensive care department of the emergency regional hospital, Chernivtsi, Ukraine, between March 2010 and September 2015. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The ethics review board of each participating hospital approved the study. The patients or their legal representatives had given their written informed consent. Patients were included in the current prospective study if they fulfilled the inclusion criteria of signs of pancreatic

necrosis on contrast-enhanced computed tomography (CECT). Necrosis was diagnosed by lack of pancreas enhancement on CECT, which was a sign of impaired or absent tissue perfusion. Patients with pancreatic necrosis and/or peripancreatic necrosis were selected. Severity of acute necrotizing pancreatitis was determined according to the recently revised Atlanta Classification [6]. Organ failure was defined for respiratory, cardiovascular, and renal system by modified Marshall scoring system. Besides above organs function of neurological system, the liver and the intestines were estimated as well. Neurological failure was established by Glasgow coma score. Hepatic function was evaluated according to Child-Pugh classification [10], grade B or C were criteria for diagnosis of liver failure. Intestinal failure was estimated by modified gastrointestinal failure score [7]. Three level of severity were defined: 1<sup>st</sup> - intolerance of enteral feeding more than 3 days, depressed intestinal peristalsis, preserved intestinal gas evacuation ability; 2<sup>nd</sup> - clinical and roentgenological signs of distended intestine with intraabdominal pressure 12-20 mm Hg, suppressed gas evacuation; 3<sup>rd</sup> - clinic of paralytic intestinal obstruction with intraabdominal hypertension over 20 mm Hg, acute gastric and duodenal erosions with hemorrhage. Intraabdominal pressure was measured via the bladder, with patients in the supine position, using the closed loop system repeated measurements technique [9]. Additionally, venous blood citrulline concentration was determined as an indicator of intestinal epitheliocytes functional activity [3].

The following parameters were collected for each episode of acute necrotizing pancreatitis: length of hospital stay, in-hospital mortality, presence of organ failure, and local complications such as acute peritoneal fluid collection, pseudocyst, acute necrotic collection and walled-off pancreatic necrosis. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II [9], Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) [1] scores and presence of features of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) were calculated using data from the first 24 h after admission. Continuous variables were expressed as mean with standard deviation and com-

pared using Student's t- test or Mann – Whitney test. Categorical variables were expressed as absolute numbers and proportions. Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's exact test was used for comparison of categorical variables. Logistic regression models were created to analyze the independent effects of APACHE II scores and the number of organ failures on mortality. To define predisposing factors, the odds ratio and its 95 % confidence interval were used as a binary parameter. Discrimination of the BISAP score for predicting the mortality was evaluated by receiver operating curve (ROC) analyze with calculation of the area under the curve (AUC). A p value of <0,05 was considered statistically significant.

**Results and discussion.** All patients with acute necrotizing pancreatitis were divided into two groups. According to a recent revision of Atlanta classification [6] severe form (1<sup>st</sup> group) was established in 50 (44%) patients with persistent organ failure and local complications, moderate form (2<sup>nd</sup> group) was diagnosed in 63 (56 %) people with transient organ failures or local complications. APACHE-II and Marshall scores, hematocrit and creatinine level were significantly higher in patients of the 1<sup>st</sup> group (p<0,05). There were no differences between groups according to age and frequency of

local complications. Death occurred at 31 (27,4 %) cases from 113 patients. High hospital mortality was observed only among persons with severe form of acute necrotizing pancreatitis. Persistent organ failure occurred in 50 patients from the 1<sup>st</sup> group; 28 (56 %) of them died (table 1). Transient organ dysfunction appeared in 33 patients from the 2<sup>nd</sup> group, there were 3 (4,76 %) lethal cases. Intensive therapy, which included rigorous fluids resuscitation, hemodynamic and respiratory support, was ineffective in 17 patients, who died at the early phase of acute necrotizing pancreatitis (during the first or second week of disease) due to pancreatic shock caused by multiple organ failure. During the late phase of acute necrotizing pancreatitis (after two weeks from the onset) there were 14 lethal cases as result of infection of pancreatic necrosis with development of sepsis and multiple organ failure. The number of organs with dysfunction was significantly higher in deceased patients compared to those survived ( $3,48 \pm 0,81$  and  $1,33 \pm 0,44$ , respectively, p<0,05) as well as APACHE II score, age, hematocrit and creatinine level. Multivariate logistic regression analysis revealed that the number of organs in multiple organ failure was the main prognostic factor of death in patients with acute necrotizing pancreatitis (p<0,01), wherein each organ failure development

Table 1

#### Influence of organs failure on survival of patients with acute necrotizing pancreatitis

	Deceased (n=31)	Survived (n=82)	Mortality (overall=27,4%)
Persistent organ failure, n (%)	28 (90,4 %)*	22 (42 %)	28 (56 %)
Respiratory failure, n (%)	28 (90 %)*	14 (17 %)	28 (67 %)
Cardio-vascular failure, n (%)	23 (74 %)*	16 (19 %)	23 (59 %)
Neurological failure, n (%)	11 (35 %)	24 (29 %)	11 (31 %)
Renal failure, n (%)	20 (64 %)*	16 (19,5 %)	20 (56 %)
Liver failure, n (%)	6 (19 %)	10 (12 %)	6 (37 %)
Intestinal failure, n (%)	21 (67 %)*	18 (22 %)	21 (54 %)
Amount of failed organs	$3,48 \pm 0,81$ *	$1,33 \pm 0,48$	
APACHE II score	$21,4 \pm 1,2$ *	$13,6 \pm 1,6$	
Hematocrit, %	$51,8 \pm 0,9$ *	$45,3 \pm 1,2$	
Citrulline, $\mu\text{mol/l}$	$10,31 \pm 0,42$ *	$16,64 \pm 0,68$	

Note. \* p<0,05 in comparison with survival patients

Table 2

#### Impact of BISAP Score on Mortality and Organ Failure Development

	BISAP score, n (%)		Total
	<3 points	$\geq 3$ points	
Amount of patients	67 (59 %)	46 (41 %)	113
Mortality	3 (4,5 %)	28 (61 %)*	31 (27,4 %)
Persistent Organ Failure	12 (17,9 %)	38 (82 %)*	50 (44 %)
Extent of Pancreatic Necrosis:			
<30%	33 (49,3 %)	13 (28,3 %)	46 (40,7 %)
30-50%	30 (44,8 %)	25 (54,3 %)	55 (48,7 %)
>50%	4 (5,9 %)	8 (17,4 %)	12 (10,6 %)

Note. \* p<0,05 in comparison with patients which BISAP score is <3 points

significantly worsened the outcome too. Respiratory failure dominated in mortality structure. Isolated respiratory failure was identified in 8 cases, 2 (25 %) of them resulted in death. In patients with respiratory failure accompanied by other organ failure the mortality rate increased by 66,7-85,6 %. Cardio-vascular (59 %), renal (56 %) and intestinal (54 %) failures occurred with equal frequency. Neurological and liver failures did not influence the patients' survival. Intestinal failure of the 3<sup>rd</sup> level were diagnosed in 21 (75 %) among 28 deceased patients of the 1<sup>st</sup> group, lasted more than 5 days and was presented by signs of paralytic ileus, intraabdominal compartment syndrome, acute gastric erosions and ulcers with bleeding. There venous citrulline concentration fell to  $10,31 \pm 0,42 \mu\text{mol/l}$  during 48 hours after admission and was significantly lower ( $p < 0,001$ ) than in the survived persons. In control group citrulline venous concentration was  $36,8 \pm 0,43 \mu\text{mol/l}$ , in patients with moderate acute necrotizing pancreatitis it decreased up to  $20,7 \pm 0,67 \mu\text{mol/l}$  and in persons with severe acute necrotizing pancreatitis – fell almost three times ( $p < 0,001$ ). There was a significantly inverse correlation ( $r = -0,643$ ,  $p < 0,05$ ) between gastrointestinal dysfunction score and citrulline concentration.

Effective prognosis of organ failure development and mortality risk may improve strategy of patients with acute necrotizing pancreatitis management. The BISAP score is a new scoring system first described in 2008 [1]. The BISAP uses five points: urea nitrogen more than 25 mg/dl, impaired mental status by evidence of disorientation or disturbance in mental status, presence of SIRS, age above 60 years, and pleural effusions [9]. The number of patients with BISAP score of 0-5 was 4 (3,5 %), 19 (16,8 %), 44 (38,9 %), 14 (12,4 %), 14 (12,4 %) and 18 (15,9 %) and their mortality rates were 0 %, 0 %, 6,7 %, 35,7 %, 64,3 % and 77,8 %, respectively. There was significantly an increased risk of death with increasing BISAP score ( $p < 0,0001$ ): AUC for mortality by BISAP score was 0,893 (95 % confidence interval 0,829 to 0,957,  $p < 0,0001$ ), and ROC analyze demonstrated a BISAP score of 3 as the optimal sensitivity (81 %) and specificity (84 %) threshold for mortality. On evaluating outcomes according to BISAP score of 3 as the cut-off value, we found that patients with BISAP score 3 and more had a 4,6 times higher risk of developing persistent organ failure after 24 h of admission ( $p < 0,001$ ) and more fre-

quent occurrence of extended pancreatic necrosis ( $p = 0,033$ , table 2).

### Conclusions

Multiple organ failure is a leading cause of mortality cases both during the early and the late phases of acute necrotizing pancreatitis. Respiratory failure (67 %) dominates in mortality structure of acute pancreatitis, cardio-vascular (59 %), renal (56 %) and intestinal (54 %) failures occur with equal frequency. Serum citrulline concentration is an easy and objective marker of intestinal failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. BISAP score over 3 points during 24 hours after admission has high reliable power for organ failure and mortality prognosis in patients with acute necrotizing pancreatitis.

### References

1. A prospective study of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) score in acute pancreatitis: An Indian perspective / D. Senapati, P. Debata, S. Jenasamant [et al.] // *Pancreatol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 335-339.
2. A Step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H.C. Van Santvoort, M.G. Besselink, O.J. Bakker [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1491-1502.
3. Acute abdominal compartment syndrome: current diagnostic and therapeutic options / A. Hecker, B. Hecker, J. Riedel [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2016. – Vol. 401. – P. 15-24.
4. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. Peery, E. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. – P. 1179-1187.
5. Carbonnel F. Acute intestinal failure critically ill patients is plasma citrulline right marker? / F. Carbonnel // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 911-917.
6. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 102-111.
7. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study / A. Reintam, P. Parm, R. Kitus [et al.] // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. 90-95.
8. Minimally invasive techniques in the treatment of severe acute pancreatitis / I. Poves, F. Burdío, D. Dorcaratto [et al.] // *Cent. Eur. J. Med.* – 2014. – Vol. 9. – P. 580-585.
9. Phillip V. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management / V. Phillip, J. M. Steiner, A. Algul // *World J. Gastroint. Pathophys.* – 2014. – Vol. 5. – P. 158-164.
10. Sloss A. Prescribing in liver disease / A. Sloss, P. Kubler // *Aust. Prescr.* – 2009. – Vol. 32. – P. 32-35.
11. Treatment of necrotizing pancreatitis: redefining the role of surgery / G. Allasser, F. Schwandner, D. Pertchas [et al.] // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1142-1147.

## ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*А.В. Ротарь*

**Резюме.** Проведено проспективное когортное исследование 113 больных острым некротическим панкреатитом, которые были госпитализированы в одно отделение интенсивной терапии. Постоянная органная недостаточность выявлена в 50 (44 %) и транзиторная – в 63 (56 %) наблюдениях. Умерли 31 (27,4 %) пациент: 28 (56 %) из 50 человек с постоянной и 3 (4,76 %) больных с транзиторной органной недостаточностью и системными осложнениями. В структуре летальности преобладала дыхательная (67 %), почти с одинаковой частотой встречалась серде-

чно-сосудистая (59 %), почечная (56 %) и кишечная (54 %) недостаточность. Шкала BISAP позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие органной недостаточности и летальности у больных острым некротический панкреатит при их госпитализации.

**Ключевые слова:** острый некротический панкреатит, госпитальная летальность, органная недостаточность.

### ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*О.В. Ротар*

**Резюме.** Проведено проспективне когортне дослідження 113 хворих на гострий некротичний панкреатит, які були госпіталізовані в одне відділення інтенсивної терапії. Постійна органна недостатність виявлена в 50 (44 %) і транзиторна – у 63 (56 %) спостереженнях. Померли 31 (27,4 %) пацієнт: 28 (56 %) із 50 осіб із постійною і 3 (4,76 %) хворих із транзиторною органною недостатністю і системними ускладненнями. У структурі летальності переважала дихальна (67 %), майже з однаковою частотою траплялася серцево-судинна (59 %), ниркова (56 %) і кишкова (54 %) недостатності. Шкала BISAP дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток органної недостатності і летальності у хворих на гострий некротичний панкреатит при їх госпіталізації.

**Ключові слова:** гострий некротичний панкреатит, госпітальна летальність, органна недостатність.

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Рецензент – д.мед.н. В.В. Максим'юк

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 67-70

Надійшла до редакції 04.04.2017 року

УДК 616.132.2-07[616.12-005.4+616.379-008.64]  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.16

*А.О. Сипало<sup>1</sup>, П.Г. Кравчун<sup>1</sup>, О.І. Кадикова<sup>1</sup>, І.О. Інюточкіна<sup>2</sup>*

## СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ДИСЛІПІДЕМІЙ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>ТОВ "Гемо Медика Харків", м. Харків

**Резюме.** У статті оцінено стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу залежно від типів дисліпідемій. Обстежено 105 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27. До основної групи увійшли 75 хворих на ІХС та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Групу порівняння створили 30 хворих на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Контрольну групу створили 30 практично здорових осіб. Усім пацієнтам для верифікації діагнозу проведено мультidetекторну (64-зрізову) КТ-ангіографію коронарних артерій. Проведено аналіз особливостей ураження коронарних артерій у хворих на ІХС залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу. Отримані дані про характер ураження коронарних судин у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу засвідчують про несприятливий перебіг атеро-

склеротичного процесу на тлі ЦД 2-го типу. У групі хворих на ІХС та ЦД 2-го типу відбувалося багатосудинне дифузне ураження коронарних артерій та достовірно більш часте ураження проміжної гілки лівої коронарної артерії (ПГЛКА) на 33,13 %, правої коронарної артерії (ПКА) – на 28,39 %, лівої головної коронарної артерії (ЛГКА) – на 15,37 %, лівої огинаючої артерії (ЛОА) – на 22,77 %, лівої передньої низхідної артерії (ЛПНА) – на 13,27 % відповідно, порівняно з хворими на ІХС без діабету. У хворих на ІХС та ЦД 2-го типу багатосудинне ураження коронарних артерій частіше відбувалося з Ів та з ІV типом дисліпідемії, що свідчить про більш несприятливий атерогенний вплив даних типів дисліпідемій на ступінь ураження коронарних судин.

**Ключові слова:** атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія.

**Вступ.** На сьогоднішній день не викликає сумнівів, що порушення обміну холестерину і його фракцій сприяє формуванню атеросклеротичного ураження коронарних артерій на всіх його етапах [3].

Більшість дослідників засвідчують про достовірну залежність зростання частоти ішемічної хвороби серця (ІХС) при цукровому діабеті (ЦД). Доведено, що в аналогічних вікових групах із ЦД ураження коронарних артерій виявляється у 2 рази частіше в чоловіків і в 3 рази частіше в жінок [4]. ЦД може бути виділений як провідний і незалежний фактор ризику розвитку і прогресування атеросклерозу коронарних судин. Не викликає сумніву, що декомпенсація ЦД і її тривалість зумовлює прогресування уражень коронарних артерій [1].

Існує ряд факторів розвитку атеросклеротичного процесу при ЦД. По-перше, дефіцит інсуліну в тканинах призводить до гіперглікемії, активації ліполізу, кетогенезу і перекисного окиснення ліпідів [3]. По-друге, розвивається дисліпопротеїнемія, що супроводжується гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією. В основі цього процесу лежить активація 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-синтетази, що каталізує в печінці й ендотеліальних клітинах процеси біосинтезу холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) і посилене надходження вільних жирних кислот внаслідок активації ліполізу. По-третє, певну роль відіграють порушення внутрішньосудинного згортання крові та схильність до тромбоутворення [6, 10, 11].

Серед серцево-судинних захворювань найчастіше трапляється Іа, Ів і ІV типи дисліпідемій.

Серед дисліпопротеїнемії атерогенною є і гіпоальфаліпопротеїнемія, за якої знижується рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі. У хворих на ІХС переважають фенотип Іа, Ів типів дисліпідемії. У пацієнтів із метаболічним синдромом і ЦД 2-го типу найчастіше спостерігаються порушення ліпідного обміну, що характеризуються підвищенням рівнів ТГ і зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, хоча часто трапляються випадки підвищення концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (Ів і/або ІV фенотип за класифікацією ВООЗ) [2].

Невирішеним залишається питання щодо взаємозв'язку між атеросклеротичним ураженням коронарних артерій та типом дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу.

**Мета дослідження.** Оцінити стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу залежно від типів дисліпідемій.

**Матеріал і методи.** З метою дослідження проведено комплексне обстеження 105 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. До основної групи увійшли 75 хворих на ІХС та ЦД 2-го типу. Групу порівняння створили 30 хворих на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Контрольну групу створили 30 практично здорових осіб. У дослідження не входили хворі з тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та особи з онкологічними захворюваннями.

Діагноз установлювався відповідно до діючих наказів МОЗ України: Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу».

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження, а також для верифікації діагнозу проведено мультidetекторну (64-зрізову) КТ-ангіографію коронарних артерій за договором між ТОВ "Гемо Медика Харків" Європейським радіологічним центром із Харківським національним медичним університетом.

Типи дисліпідемії визначалися за допомогою класифікації гіперліпопротеїнемій ВООЗ, яка розроблена на основі класифікації Фредріксона (D.Fredrickson).

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне відхилення від середнього значення ( $M \pm SD$ ). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Нами досліджено ступінь ураження коронарних артерій в обстежених хворих. Ступінь ураження оцінювався в лівій головній коронарній артерії

(ЛГКА), лівій передній низхідній артерії (ЛПНА), лівій огинаючій артерії (ЛОА), проміжній гілці лівої коронарної артерії (ПГЛКА), правій коронарній артерії (ПКА). У ході нашого дослідження виявлено достовірно більший ступінь ураження в усіх коронарних артеріях у групі хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу, порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Так, найвищий ступінь ураження визначався в басейні ПГЛКА у пацієнтів основної групи і становив  $36,33 \pm 21,89$  %, що на  $33,13$  % більше, ніж у групі порівняння –  $3,20 \pm 11,08$  %. Ступінь ураження ПКА в основній групі становив  $33,33 \pm 19,27$  %, що на  $28,39$  % більше, ніж у групі порівняння –  $4,80 \pm 13,58$  %. Ураження ЛГКА в основній групі становило  $18,17 \pm 19,28$  %, що на  $15,37$  % більше, ніж у групі порівняння –  $2,8 \pm 9,79$  %. Ступінь ураження ЛОА в основній групі становив  $30,17 \pm 23,06$  %, що на  $22,77$  % вище, ніж у групі порівняння –  $7,40 \pm 15,49$  %. Ураження ЛПНА в основній групі становило  $46,67 \pm 11,69$  %, що на  $13,27$  % вище, ніж у групі порівняння –  $33,40 \pm 21,68$  % ( $p < 0,05$ ), (табл. 1.).

Отримані дані про характер ураження коронарних судин у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу засвідчують про несприятливий перебіг атеросклеротичного процесу на тлі ЦД 2-го типу. Схожі дані отримані і в роботі Журавльової Л.В. та співавторів, де доведено, що в групі хворих на ІХС та ЦД 2-го типу відбувалося багатосудинне дифузне ураження коронарних артерій та ймовірно найчастіше ураження ПКА, ЛОА, ЛПНА [5]. Підтвердження нашої думки виявлено і в роботі

Таблиця 1

**Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу ( $M \pm SD$ )**

Коронарні артерії	Хворі на ІХС, (n=30)	Хворі на ІХС та ЦД 2-го типу, (n=75)
ЛГКА, %	$2,8 \pm 9,79$	$18,17 \pm 19,28$ *
ЛПНА, %	$33,40 \pm 21,68$	$46,67 \pm 11,69$ *
ЛОА, %	$7,40 \pm 15,49$	$30,17 \pm 23,06$ *
ПГЛКА, %	$3,20 \pm 11,08$	$36,33 \pm 21,89$ *
ПКА, %	$4,80 \pm 13,58$	$33,33 \pm 19,27$ *

Примітка. \*  $p < 0,05$  порівняно з групою хворих на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу

Таблиця 2

**Стан коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу залежно від типів дисліпідемій ( $M \pm SD$ )**

	N (n=3)	I тип (n=4)	IIa тип (n=25)	IIb тип (n=23)	IV тип (n=20)
ЛГКА, %	$15,00 \pm 7,89$	$19,74 \pm 7,19$	$24,81 \pm 6,62$ *	$30,18 \pm 7,11$ *#	$20,16 \pm 6,85$ Δ
ЛПНА, %	$58,33 \pm 8,17$	$34,16 \pm 7,8$ *	$59,17 \pm 7,16$ #	$69,22 \pm 7,94$ *#0	$39,28 \pm 8,01$ *Δ0
ЛОА, %	$13,33 \pm 13,42$	$19,63 \pm 9,62$	$24,16 \pm 11,66$ *	$29,43 \pm 10,47$ *#	$18,57 \pm 11,49$ Δ
ПГЛКА, %	$23,33 \pm 6,81$	$25,61 \pm 6,93$	$38,17 \pm 7,14$ *#	$50,14 \pm 6,02$ *#0	$24,29 \pm 7,14$ Δ 0
ПКА, %	$25,01 \pm 9,4$	$29,73 \pm 8,72$	$35,84 \pm 9,32$ *	$50,67 \pm 8,14$ *#0	$28,57 \pm 9,08$ Δ 0

Примітка. \*  $p < 0,05$  порівняно з N; #  $p < 0,05$  порівняно з I типом; 0  $p < 0,05$  порівняно з IIa типом; Δ  $p < 0,05$  порівняно з IIb типом



азербайджанських учених на чолі з Азізовим В.А. та співавторами, де доведено, що у хворих на ЦД ураження локалізувалося в основному в огинаючій артерії, потім передній низхідній артерії, правій і лівій коронарній артерії. У хворих без ЦД найчастіше виникало ураження передньої низхідної артерії, потім огинаючої артерії, правої і лівої коронарної артерії [1]. У роботі Shimabukuro М. та співавторів доведено, що у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу ризик виникнення коронарних уражень був значно вище порівняно з хворими без наявності ЦД 2-го типу [12].

У роботі de Araújo Gonçalves та співавторів доведено, що в пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД 2-го типу відзначалися більш виражені ураження коронарних судин, а саме: середнє значення кількості бляшок на одного пацієнта, середня кількість уражених сегментів на пацієнта, середня кількість гемодинамічно значущих стенозів на пацієнта достовірно вища, ніж в осіб без супутнього ЦД [9].

У ході нашого дослідження важливим, на наш погляд, було оцінити стан коронарних артерій залежно від різних типів дисліпідемій в обстежених хворих.

В основній групі нормодисліпідемія визначалася в 3 осіб (4 %), І тип – у 4 осіб (5,33 %), Іа тип – у 25 осіб (33,33 %), Ів тип – у 23 осіб (30,67 %), ІV тип – у 20 осіб (26,67 %). ІІІ і V типи дисліпідемій в обстежених хворих не виявлено.

У пацієнтів із І типом дисліпідемії достовірних відмінностей у ступені ураження коронарних артерій особливо не відзначалося, ураження ЛПНА становило 34,16±7,8 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 58,33±8,17% (p<0,05) (табл. 2).

У пацієнтів із Іа типом дисліпідемії ураження ЛГКА становило 24,81±6,62 %, і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 15,00±7,89 %. Ступінь ураження ЛПНА становив 59,17±7,16 %, і було достовірно вище порівняно з І типом дисліпідемії зі значенням – 34,16±7,8 %. Ураження ЛОА становило 24,16±11,66 % і було достовірно вище, ніж у пацієнтів з нормодисліпідемією, де значення становило 13,33±13,42 %. Ураження ПГЛКА становило 38,17±7,14 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 23,33±6,81 %, та з І типом дисліпідемії зі значенням – 25,61±6,93 %. Ураження ПКА становило 35,84±9,32 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією зі значенням – 25,01±9,4 % (p<0,05).

У пацієнтів із Ів типом дисліпідемії ураження ЛГКА становило 30,18±7,11 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 15,00±7,89 % та з І типом дисліпідемії зі значенням – 19,74±7,19 %. Ураження ЛПНА становило 69,22±7,94 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 58,33±8,17 %, з І типом дисліпідемії зі значенням – 34,16±7,8 % та з Іа

типом дисліпідемії зі значенням – 59,17±7,16 %. Ураження ЛОА становило 29,43±10,47 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 13,33±13,42 % та з І типом дисліпідемії зі значенням – 19,63±9,62 %. Ураження ПГЛКА становило 50,14±6,02 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 23,33±6,81 %, з І типом дисліпідемії зі значенням – 25,61±6,93 % та з Іа типом дисліпідемії зі значенням – 38,17±7,14 %. Ураження ПКА становило 50,67±8,14 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 25,01±9,4 %, з І типом дисліпідемії зі значенням – 29,73±8,72 % та з Іа типом дисліпідемії зі значенням – 35,84±9,32 % (p<0,05).

У пацієнтів із ІV типом дисліпідемії ураження ЛГКА становило 20,16±6,85 % і було достовірно вище, ніж у хворих із Ів типом дисліпідемії зі значенням 30,18±7,11 %. Ураження ЛПНА становило 39,28±8,01 % і було достовірно вище порівняно з нормодисліпідемією, де значення становило 58,33±8,17 %, з Іа типом дисліпідемії зі значенням – 59,17±7,16 %, та з Ів типом дисліпідемії зі значенням 69,22±7,94 %. Ураження ЛОА становило 18,57±11,49 % і було достовірно вище порівняно з Ів типом дисліпідемії зі значенням 29,43±10,47 %. Ураження ПГЛКА становило 24,29±7,14 % і було достовірно вище порівняно з Іа типом дисліпідемії зі значенням – 38,17±7,14 % та з Ів типом дисліпідемії зі значенням 50,14±6,02 %. Ураження ПКА становило 28,57±9,08 % і було достовірно вище порівняно з Іа типом дисліпідемії зі значенням – 35,84±9,32 % та з Ів типом дисліпідемії зі значенням 50,67±8,14 % (p<0,05).

Установлено, що у хворих на ЦД частіше трапляється Ів тип дисліпідемії і асоціюється з більш тяжким перебігом серцево-судинної патології. Слід зазначити, що в осіб із дисліпідемією без ЦД кардіальна патологія та інші судинні ураження частіше трапляються на тлі Ів типу дисліпідемії, яка вважається більш атерогенною при ураженні коронарних артерій. У хворих на ЦД 2-го типу виявлено більш високий рівень тригліцеридів порівняно з групою пацієнтів з дисліпідемією без ЦД. У структурі дисліпідемії при легкому та середньому ступені тяжкості діабету трапляються Іа та Ів типи при домінуванні останнього, який асоціюється з більшою частотою серцево-судинної патології та її більш тяжким перебігом, діабетичні дисліпідемії ІІІ і V типу траплялися відносно рідко. У пацієнтів, які страждають на дисліпідемію без ЦД, домінує Іа тип дисліпідемії. У роботі Алмазової І.І. визначено, що у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу переважно спостерігався Ів тип дисліпідемій, в осіб, які страждають на ІХС без ЦД, превалював Іа тип дисліпідемії [2]. Підтвердження переважання Ів типу дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу знаходимо і в роботі японських учених на чолі з Агаї Н. та співавторів [8], де виявлено несприятливий

вплив даного типу дисліпідемії на підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу.

### Висновки

1. У групі хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу відбувалося багатосудинне дифузне ураження коронарних артерій та достовірно більш часте ураження проміжної гілки лівої коронарної артерії на 33,13 %, проміжної коронарної артерії – на 28,39 %, лівої головної коронарної артерії – на 15,37 %, лівої огинаючої артерії – на 22,77 %, лівої передньої низхідної артерії – на 13,27 % відповідно, порівняно з хворими на ішемічну хворобу серця без діабету.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу багатосудинне ураження коронарних артерій частіше відбувалося з Ів та з ІV типом дисліпідемії, що свідчить про більш несприятливий атерогенний вплив даних типів дисліпідемій на ступінь ураження коронарних судин.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому дослідження впливу дисліпідемії на стан коронарних артерій дозволить удосконалити алгоритм діагностики й лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу.

### Література

1. Азизов В.А. Особенности поражения коронарных сосудов у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета / В.А. Азизов, М.Д. Султанова, Д.З. Гамышаев // Укр. ж. клін. та лаб. медицини. – 2013. – № 2. – С. 10-112.
2. Алмазова И.И. Дислипидемии и их коррекция у больных стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа: дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Алмазова Илья Исмаиловна. – М., 2007. – 122 с.
3. Барбараш О.Л. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, М.В. Зыков // Креатив. кардиол. – 2016. – № 10. – С. 11-127.
4. Грачева С.А. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом / С.А. Грачева, И.И. Клефортова, М.Ш. Шахмалова // Сах. диабет. – 2012. – № 1. – С. 49-55.
5. Журавлёва Л.В. Анализ показателей атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа / Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина // Ліки України. – 2016. – № 4. – С. 32-37.
6. Журавлёва Л.В. Нарушения липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий / Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина, И.В. Кузнецов // Серце і судини. – 2016. – № 2. – С. 63-71.
7. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Росс. кардиол. ж. – 2014. – № 3 (107). – С. 7-61.
8. Arai H. Management of type IIb dyslipidemia / H. Arai, S. Ishibashi, H. Bujo // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2012. – № 19. – P. 105-114.
9. Araújo Gonçalves P. Diabetes as an independent predictor of high atherosclerotic burden assessed by coronary computed tomography angiography: the coronary artery disease equivalent revisited / P. de Araújo Gonçalves, H. M. Garcia-Garcia, M. S. Carvalho // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – № 29 (5). – P. 1105-1114. doi: 10.1007/s10554-012-0168-4.
10. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen [et al.] // Annals of Medicine. – 2014. – Vol. 46. – P. 684-692.
11. Naito R. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives / R. Naito, T. Kasai // World J. of Cardiology. – 2015. – № 7 (3). – P. 119-124.
12. Shimabukuro M. Risk stratification of coronary artery disease in asymptomatic diabetic subjects using multidetector computed tomography / M. Shimabukuro, T. Saito, T. Higa // Epub 2015 Sep 18. – 2015. – № 79. – P. 2422-2429. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0325. Epub 2015 Sep 18.
13. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, Suppl. 1. – S. 1-109.

## СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОВ ДИСЛИПИДЕМИЙ

*А.О. Сытало, П. Г. Кравчун, О.И. Кадыкова, И.А. Инюточкина*

**Резюме.** В статье оценено состояние коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от типов дислипидемий. Обследовано 105 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), находившихся на лечении в кардиологическом отделении КУОЗ Харьковской городской клинической больницы № 27. Основную группу составили 75 больных ИБС и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Группу сравнения составили 30 больных ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Всем больным для верификации диагноза была проведена мультidetекторная (64-срезовая) КТ-ангиография коронарных артерий. Проведен анализ особенностей поражения коронарных артерий у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа. Полученные данные о характере поражения коронарных сосудов у больных ИБС с сопутствующим СД 2-го типа свидетельствуют о неблагоприятном течении атеросклеротического процесса на фоне СД 2-го типа. В группе больных ИБС и СД 2-го типа отмечалось многососудистое диффузное поражение коронарных артерий и достоверно более частое поражение промежуточной ветви левой коронарной артерии (ПВЛКА) на 33,13 %, правой коронарной артерии (ПКА) – на 28,39 %, левой главной коронарной артерии (ЛГКА) – на 15,37 %, левой огибающей артерии (ЛОА) – на 22,77 %, левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) – на 13,27 % соответственно, по сравнению с больными ИБС без диабета. У больных ИБС и СД 2-го типа многосо-

судистое поражение коронарных артерий чаще происходило с IIb и с IV типом дислипидемии, что свидетельствует о более неблагоприятном атерогенном влиянии данных типов дислипидемий на степень поражения коронарных сосудов.

**Ключевые слова:** атеросклероз коронарных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия.

### THE CONDITION OF THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 DEPENDING ON THE TYPES OF DYSLIPIDEMIAS

*A.O. Sypalo, P.G. Kravchun, O.I. Kadykova, I.O. Iniutochkina*

**Abstract.** The condition of coronary arteries in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2 depending on the types of dyslipidemias has been evaluated in the article. The study involved 105 patients with CAD who were treated in the cardiology Department of the Municipal Healthcare Institution Kharkiv city clinical hospital № 27. The main group consisted of 75 patients with CAD and diabetes mellitus type 2. The comparison group consisted of 30 patients with CAD without concomitant diabetes mellitus type 2. The control group consisted of 30 practically healthy people. In order to verify the diagnosis a multidetector (64-slice) CT angiography of the coronary arteries was conducted to all patients. The features of coronary lesions in patients CAD depending on the presence of diabetes mellitus type 2 were analyzed. The obtained data on the nature of coronary lesions in CAD patients with concomitant diabetes mellitus type 2 indicates unfavorable course of the atherosclerotic process against the background of diabetes mellitus type 2. In the group of patients with CAD and diabetes mellitus type 2 multivascular diffuse lesions of the coronary arteries occurred and the right branch of the left coronary artery hurt much more frequently by 33,13 %, the right coronary artery – by 28,39 %, the left branch of the coronary artery – by 15,37 %, the left envelope artery – by 22,77 %, the left anterior descending artery – by 13,27 %, respectively, compared with patients with CAD without diabetes. In patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2 multivascular coronary lesions are more frequent with IIb and type IV dyslipidemia, that suggests a more adverse atherogenic impact of these types of dyslipidemias on the degree of coronary vessels damage.

**Key words:** coronary atherosclerosis, coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia.

<sup>1</sup>National Medical University (Kharkiv),

<sup>2</sup>Ltd "Hemo Medica Kharkiv" (Kharkiv)

Рецензент – проф. Т.В. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 71-75

Надійшла до редакції 14.03.2017 року

УДК 616.12-008.331.1

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.17

Т.Г. Слащева, І.М. Марцovenко, Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко

**ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ  
В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ**

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**Резюме.** Метою дослідження було оцінити залежно від регіону України результати тримісячного лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) практичними лікарями (n=531), що базується на результатах обстеження 7935 пацієнтів, які залежно від місця проживання були розподілені на сім груп. Усім пацієнтам проводилося офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), електрокардіограма, оцінка прихильності до лікування до та через три місяці лікування переважно препаратами вітчизняних компаній.

Встановлено, що за допомогою вітчизняних препаратів можна досягати цільового АТ у більшості пацієнтів з АГ.

Проте в різних регіонах України частота досягнення цільового офісного АТ різна (від 52,5 до 70 %) і найбільшою в таких регіонах, як м. Київ, Полтавська/Вінницька області, Запорізька/Дніпропетровська області; найменшою - у Донецькій/Луганській областях та південних областях. Визначено причини недостатнього контролю АТ у вказаних регіонах, які були різними для кожного регіону.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, контроль артеріального тиску, регіони України, багатоцентрове дослідження.

**Вступ.** Однією з основних причин виникнення таких ускладнень, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, ниркова та серцева недостатність (СН) є неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ) [2, 5, 6, 8, 10]. У США, за даними 1999-2000 рр., знають про АГ 70% хворих на АГ, лікується з них 59 % та 34 % досягають цільового артеріального тиску (АТ) [10]. В Україні, за даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ становить 29,3 % серед міського та 36,8 % серед сільського населення [1, 2, 3]. Лікуються відповідно 48,6 та 37,4 %, а контролюють АТ відповідно 18,7 та 8,0 %. При цьому, чоловіки значно гірше контролюють АТ – лише 9 та 2,7 % пацієнтів у міській та сільській популяції. За даними італійських дослідників, тільки 33,4 % пацієнтів контролюють АТ, причому контроль систолічного АТ (САТ) значно гірший за контроль діастолічного АТ (ДАТ) [9, 11]. Тому пошуки причин недостатньо ефективного лікування та його оптимізації є актуальною проблемою сучасної кардіології.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність антигіпертензивного лікування в Україні в географічному розподілі.

**Матеріал і методи.** У роботі проаналізовано дані багатоцентрового дослідження «Можливості ефективного контролю артеріального тиску за допомогою вітчизняних ліків», в яке включено 10158 пацієнтів (середній вік 59,9±0,15 року), що мешкали в 62 містах України (табл. 1).

Дослідження проводилося в 2008-2009 рр. Жінки склали більшість осіб – 6248 (61,5 %). У 3066 (30,2 %) пацієнтів АГ була вторинною. У 8870 (87,3 %) пацієнтів АГ існувала в середньому (112,3±0,93) місяця. Середня маса тіла становила 81,2±0,24 кг, середній зріст 168,7±0,22 см. У 1288 (12,7 %) хворих АГ виявлена вперше. 2312 (26,1 %) пацієнтів із тих, хто знав про наявність у них АГ, не приймали ніяких ліків для контролю АТ. Регулярно приймали ліки лише 1587 (17,9 %) пацієнтів. 6810 (67 %) осіб мали досвід прийому

інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ). Інсульт перенесли 1645 (16,2 %) пацієнтів. Діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС) діагностований у 5261 (51,8 %) пацієнта. ІМ перенесли 978 (9,6 %) пацієнтів. Стенокардію напруги I функціонального класу (ФК) мали 3367 (33,2 %) хворих, II ФК – 2522 (24,8 %), III ФК – 839 (8,3 %). СН I ФК (NYHA) – у 3379 (33,3 %), II ФК (NYHA) – у 649 (6,4 %), III ФК (NYHA) діагностована у 42 (0,4 %) пацієнтів. Цукровим діабетом страждали 1208 (11,9 %) хворих, що включені в дослідження. Захворювання нирок діагностовано в 1898 (18,7 %) пацієнтів. При цьому рівень креатиніну сироватки крові був підвищеним у 531 (5,2 %) пацієнта. Ретинопатія об'єктивізована у 5952 (58,6 %) осіб, підвищений рівень загального холестерину сироватки (> 5 ммоль/л) – у 5244 (51,6 %). Спадковий анамнез за наявністю АГ у близьких родичів мали 6100 (60,1 %) пацієнтів.

У дослідження включені пацієнти віком від 18 років з рівнем АТ 140/90 мм рт.ст. і більше, які були спроможними регулярно відвідувати лікаря. Критеріями виключення були вагітні або збиралися завагітніти, хворі з декомпенсованими хронічними захворюваннями, які б могли зашкодити оцінці результатів лікування, пацієнти з онкологічними захворюваннями, з психоневрологічними розладами, не спроможні відвідувати лікаря регулярно.

Залежно від регіону, в якому мешкали пацієнти та проводилось дослідження, пацієнтів розподілили на сім груп. До першої групи увійшли 1784 хворих, що мешкали в Донецькій та Луганській областях, до другої – 569 мешканців м. Київ, до третьої – 2895 осіб, що проживали в Західній Україні (Івано-Франківська, Львівська, Чернівецька, Тернопільська, Волинська, Закарпатська області), до четвертої – 280 мешканців Чернігівської та Житомирської областей, до п'ятої – 657 жителів Полтавської та Вінницької областей, до

шостої – 954 хворих із Запорізької та Дніпропетровської областей, до сьомої – 796 пацієнтів Херсонської, Миколаївської, Одеської областей та міст Сімферополь і Севастополь. Таким чином, у даній статті проаналізовано результати обстеження і лікування 7935 пацієнтів з АГ.

Загалом залучено 531 лікаря (список учасників представлено в попередніх публікаціях [4]), які на свій розсуд призначали пацієнтам з АГ переважно антигіпертензивні препарати виробництва вітчизняної компанії «Фармак» (Україна): бісопролол («Бісопрол®»), фіксована комбінація еналаприл+гідрохлортіазид («Еналозид®12,5» або «Еналозид®25»), еналаприл («Еналозид®-Моно»), амлодипін («Аладин®»), ніфедипін короткої дії («Фармадипін®») для лікування гіпертензивних кризів у дозах, які вони вважали за потрібним призначити. Лікарі мали можливість проводити як монотерапію, так і комбіновану терапію, застосовувати антигіпертензивні препарати інших виробників, якщо вони вважали це необхідним, вибирати дози препаратів, згідно із своїм баченням тактики ведення хворого. Проте обов'язковим було намагання лікарів досягнути цільового АТ. При цьому лікарі, безумовно, знали, що наприкінці дослідження буде проводитися оцінка ефективності лікування.

Отже пацієнт, включений у дослідження, робив чотири візити. Протокол дослідження представлено в попередній публікації [4]. Збір анамнезу проводили згідно зі свідченнями пацієнтів та медичної документації.

Офісний АТ вимірювали в положенні сидячи, вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію САТ та ДАТ проводили на одній і тій же руці три рази з інтервалом у дві хвилини, якщо величини АТ не різнилися більш як на 5 мм рт.ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами - проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали після другого вимірювання. Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях проводили на початку лікування. Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) (індекс Соколова ( $SV_1 + RV_5/RV_6$ ), вольтажний індекс Корнела ( $R_{aVL} + SV_3$ ), порушення серцевого ритму, динаміку ЕКГ (наявність патологічного зубця Q, зміни сегмента ST, зміни хвилі T). Визначення серцево-судинного ризику проводили на початку та наприкінці дослідження згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (2007), які діяли на той час [6].

На етапах лікування проводилася оцінка свого стану самим пацієнтом, який мав вибрати відповідь на питання «як змінився його стан від моменту початку лікування: не змінився, погіршився, покращився».

На кожному візиті проводили реєстрацію побічних явищ та визначали необхідність зміни

антигіпертензивної терапії (АГТ). Окрім того, у випадку, коли пацієнт припиняв участь у дослідженні, проводили визначення причини: призначення іншого лікаря, наявність побічного ефекту, неефективність терапії, порада родичів або друзів, економічний фактор та інша.

На початку дослідження усім пацієнтам запропоновано відповісти на запитання анкети: «чи палите ви ?, якщо палите, то скільки цигарок?, скільки років палите?, чи вживаєте алкоголь регулярно?, скільки порцій на тиждень?, якому алкогольному напою ви надаєте перевагу?, яку освіту ви маєте?, чи працюєте ви зараз?, чи займаєтесь ви фізичною активністю?, якщо так, то скільки часу ви приділяєте виконанню фізичних навантажень?, чи вживаєте ви солону їжу?, чи вживаєте ви свіжі овочі?, як часто ви вживаєте свіжі овочі?».

Прихильність до АГТ визначалася за допомогою спеціальної анкети на основі бальної системи [7, 12]. Пацієнт мав відповісти на шість запитань. Якщо пацієнт ствердно відповідав на три і більше запитань, вважалось що прихильність такого пацієнта дуже низька (менше 50% призначених ліків приймається). Якщо він набрав 1-2 бали, прихильність визначалась як помірна (50-79% призначених ліків приймається) і якщо жодного бала, то прихильність дуже висока (80% і більше призначених ліків приймаються).

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці середніх між групами визначалась методом незалежного t-тесту для середніх за допомогою програми SPSS 13.0. Порівняння динаміки показників в одній і тій же групі на етапах лікування проводили за допомогою парного двовідбіркового t-тесту для середніх. Порівняння достовірності різниці між групами з непараметричним розподілом (відсоткові показники) проводили за Mann-Whitney тестом.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

У дослідження початково було включено 10158 пацієнтів з різним ступенем підвищення АТ. Проте повністю дані щодо рівня і САТ, і ДАТ були внесені у картки лише 9857 пацієнтів. На початку дослідження рівень САТ/ДАТ були значно підвищеними –  $166,5 \pm 0,23/96,7 \pm 0,11$  мм рт.ст. Більшість склали пацієнти з помірною АГ – 47,6 % (рис.), що дещо відрізняється від даних українського популяційного дослідження, в якому 50 % становили пацієнти з м'якою АГ [1]. Окрім того, у дослідження включено 137 пацієнтів, у яких рівень АТ був менше 140/90 мм рт.ст. Це пацієнти, у яких рівень цільового АТ мав бути нижчим, ніж 140/90 мм рт.ст. (пацієнти високого ризику виникнення ускладнень).

На початку дослідження групи достовірно не відрізнялися між собою за рівнем офісного САТ і

Таблиця 1

## Перелік міст України, в яких було залучено пацієнтів до участі у дослідженні

Донецьк, Київ, Маріуполь, Суми, Тернопіль, Харків, Черкаси, Чернівці, Чернігів, Львів, Артемівськ, Васильків, Севастополь, Слов'янськ, Біла Церква, Житомир, Рівне, Вінниця, Луганськ, Запоріжжя, Полтава, Дніпро, Ужгород, Луцьк, Одеса, Авдіївка, В.Глибочицька, Василівка, Волноваха, Вольнянськ, Глобіно, Гуменці, Дніпродзержинськ, Докучаїв, Засвіздя, Івано-Франківськ, Кіровоград, Кобеляки, Комсомольськ, Константинівка, Краматорськ, Кременчук, Лисецьк, Макіївка, Мангуш, Миколаїв, Мукачево, Новоазовськ, Новомосковськ, Орехов, Оброшино, Підгірне, Радча, Новотроїцьк, Семидово, Сімферополь, Щастенське, Урало-Кавказ, Херсон, Хмельницьк, Янець, Ясиновата.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблиця 2

## Динаміка систолічного, діастолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у пацієнтів обстежених груп

Показники	1-ша гр. n=1784	2-га гр. n=569	3-тя гр. n=2895	4-та гр. n=280	5-та гр. n=657	6-та гр. n=954	7-ма гр. n=796
САТ до лікування, мм рт.ст.	166,9±0,45	166,9±0,99	165,5±0,42	168,3±1,5	165,8±1,1	167,3±0,92	168,6±0,6
САТ через 3 місяці, мм рт.ст.	136,9±0,46*	130,6±0,5* #	134,8±0,28* # \$	133,0±0,81* # \$ ^ ^ ^	132,4±0,53* # \$ ^ ^	132,4±0,55* # \$ ^ ^ ^	137,5±0,6*
ДАТ до лікування, мм рт.ст.	96,2±0,36	96,2±0,36	97,7±0,22	96,6±0,62	96,2±0,41	96,4±0,31	96,5±0,33
ДАТ через 3 місяці, мм рт.ст.	81,6±0,19*	81,4±0,34*	81,8±0,19*	82,4±0,6*	80,0±0,3*	80,6±0,2*	81,1±0,27*
ЧСС до лікування, уд. за хв	81,2±0,27	80,9±0,48#	81,3±0,22	77,7±0,85~	81,4±0,49	81,8±0,35	83,4±0,42
ЧСС через 3 місяці, уд. за хв	71,9±0,46*	70,3±0,32* \$ #	70,8±0,14* \$ \$ # #	69,0±0,81* \$ # # ^ ^	70±0,36*	71,9±0,2* ^ ^ &	71,4±0,22*

Примітка. 1. \$ – достовірність різниці між показниками порівняно з 1-ю групою P<0,001; 2. # – достовірність між показниками порівняно з 7-ю групою P<0,001; 3. ^ – достовірність між показниками порівняно з 2-ю групою P<0,001, “” – P<0,05; 4. ^ – достовірність між показниками порівняно з 3-ю групою P<0,001, ^ ^ – P<0,05; 5. \* – достовірність між показниками на етапах лікування в одній і тій же групі, P<0,001; 6. & – достовірність між показниками порівняно з 5-ю групою P<0,02; 7. ~ – достовірність між показниками порівняно з усіма групами P<0,001

Таблиця 3

## Частота досягнення цільового артеріального тиску та достовірність різниці між групами в обстежених хворих залежно від регіону України

Група, частка пацієнтів, що досягли цільового АТ	2-га гр. 67,2 %	3-тя гр. 58,8 %	4-та гр. 61,1 %	5-та гр. 67,4 %	6-та гр. 70 %	7-ма гр. 52,5 %
1-ша група 55,3 %	<0,001	0,01	<0,001	<0,001	<0,001	НД
2-га група 67,2 %	-	0,03	0,05	НД	НД	<0,001
3-тя група 58,8 %	-	-	НД	<0,001	<0,001	0,006
4-та група 61,1 %	-	-	-	НД	0,001	0,01
5-та група 67,4 %	-	-	-	-	НД	<0,001
6-та група 70 %	-	-	-	-	-	<0,001

Таблиця 4

## Основні показники, за якими достовірно відрізнялися групи пацієнтів, включених у дослідження

Показники	1-ша гр. n=1784	2-га гр. n=569	3-тя гр. n=2895	4-га гр. n=280	5-та гр. n=657	6-та гр. n=954	7 – ма гр. n=796
Вік, роки	60,0±0,43&	60,9±0,94&	60,8±0,36&	57,9±2,4	56,5±0,75	60,7±0,57&	60,3±0,61&
РПАГ, % (n+)	21,8 (1641)	12,7 (503)*	21,8 (2694)#	33,2 (226)*#^	24,7 (603)#	29,3 (905)#^&&&	24,1 (665)#####
Інсульти, % (n+)	17,5 (1465)	11,8 (510)*	9(2766)*	17,8 (225)#####^	15,4 (638)^	19,5 (938)#&&&&^	11,2 (748) *,&&&&\$\$\$
Ішемічна хвороба серця, % (n+)	58,4 (1718)	53,1 (516)***	53,1 (2776)*	51,5 (229)***	52,1 (651)**	41,7 (947)*#	58,4 (754)
Серцева недостатність, % (n+)	47,9 (1467)	40,2 (478)**	51 (2490)#	58,6 (220)^^^*#	44,4 (572)**\$	38,4 (791)*\$	48,2 (691)*&&^^^
Інфаркт міокарда, % (n+)	8,4 (1694)	9,3 (516)	13,1(2750) *###	10,7(224)	11,7(635)***	8,4(926)^&&&	8,9(750)^
Індекс Соколова, мм	32,2±0,33	35,1±0,44*'	34,8±0,22*'	34,4±0,65*'	35,6±0,43*''	36,8±0,27*	34,4±0,39*'
Частка пацієнтів, у яких виникли побічні реакції, n (%)	59 (3,3)	32 (5,6)***	120 (4,1)**	24 (8,6)^^	26 (4)*\$\$\$	104 (10,9)&#^	34 (4,3)\$\$\$'
Частка пацієнтів, що отримували бісопролол, n (%)	929 (52,1)	279 (49)*	1972 (68,1)*#	178 (63,6)*#	423 (64,4)*#	710 (74,4)*#^\$	534 (67,1)*#
Середня добова доза бісопрололу, мг	6,8±0,18	5,9±0,17*	6,3±0,14***	9,5±0,94**#^	6,4±0,2\$\$	7,3±0,17***#\$\$\$&	6,3±0,15***\$'
Частка пацієнтів, що отримували фіксовану комбінацію еналаприлу та гідрохлортіазиду, n (%)	1240 (69,5)	450 (79,1)*	1972(68,1)#	178 (63,6)*** #	423 (64,4)*** #	710(74,4)***####&	534 (67,1)#
Середня добова доза гідрохлортіазиду, що входить до складу фіксованої комбінації, мг	17,7±0,3	22,0±0,56*	18,1±0,32#	11,9±1,0*#^	19,2±0,8##\$	19±0,5***#&	19,7±0,54***##&
Частка пацієнтів, що отримували еналаприл не у фіксованій комбінації, n (%)	446 (25)	79 (13,9)*	633 (21,9)* *##	120 (42,9)*#^	109 (16,6)\$*^ ^	187 (19,6)&***# #\$	192 (24,1)'##&&&
Частка пацієнтів, що отримували амлодіпін, n (%)	534 (30)	150 (28,1)	108 (3,7)*#	137 (56,1)*#^	648 (98,6)*#^ \$	319 (33,4)^\$&	319 (40,1)#^\$&
Середня добова доза амлодіпін, мг	6,2±0,16	7,9±0,35*	11,1±0,94*	3,1±1,1***#^	6,8±0,5^\$\$\$	7,2±0,24*^\$	6,6±0,19##^\$\$\$'
Частка пацієнтів, що отримували ніфедипін короткої дії, n (%)	535 (30)	118 (20,7)*	41 (1,4)*#	168 (60)*#^	637(97)*#^\$	314 (32,9)*#^\$ &	368 (46,2)*#^\$'
Частка пацієнтів, що отримували Пам'ятку, % (n+)	1543 (86,5)	488 (85,8)	2551 (88,1)	218 (77,8)*#^	558(84,9)\$\$\$^^^	874(91,6)*&#^^	703 (88,3)''''





ДАТ (табл. 2). У четвертій групі на початку лікування відзначалася достовірно найменша ЧСС. Під впливом призначеного лікування спостерігалася достовірне зменшення рівня САТ, ДАТ та ЧСС в усіх групах спостереження. У середньому, по групах рівень досягнутого АТ був меншим за цільовий. Проте частота досягнення цільового АТ (табл. 3) становила в першій групі 55,3 %, у другій – 67,2 %, у третій – 58,8 %, у четвертій – 61,1 %, у п'ятій – 67,4 %, у шостій – 70 %, у сьомій – 52,5 %. Тобто, існувала достовірна різниця між регіонами в частоті досягнутого цільового АТ. Найрідше цільовий АТ досягався в Донецькій/Луганській та Південних областях України. Найбільша частка пацієнтів із досягнутим цільовим АТ була в Запорізькій/Дніпропетровській областях, м. Києві та Полтавській/Вінницькій областях. У подальшому, для встановлення можливих причин недостатнього контролю АТ, ми спробували виявити основні показники, за якими достовірно відрізнялися групи обстежених пацієнтів (табл. 4).

Як видно з табл. 4, лише п'ята група характеризувалася достовірно меншим середнім віком пацієнтів. Усі інші групи достовірно не відрізнялися за віком. Частота наявності ренопаренхімної АГ була найвищою в пацієнтів 4-ї групи, а найнижча – у 2-ї групи. Інсульт в анамнезі найчастіше траплявся в пацієнтів 6-ї групи, тобто в групі з найвищою частотою досягнення цільового АТ. У цій же групі була найбільш виражена (за даними ЕКГ) ГЛШ (найбільший індекс Соколова). ІХС та СН навпаки, частіше супроводжували АГ у пацієнтів із груп, в яких частка пацієнтів із досягнутим цільовим АТ найнижча. Таким чином, не можна сказати, що пацієнти з регіонів з гіршим контролем АТ характеризувалися тяжчим контингентом. Проте відомо, що після інсульту частіше спостерігається зниження АТ за рахунок порушення регуляції тиску, що, можливо частково, і мало місце в пацієнтів 6-ї групи з найкращим контролем АТ.

При порівнянні кількості препаратів, що призначалися, спостерігалася тенденція до меншої кількості призначених препаратів у групах із кращим контролем АТ (2-га, 5-та, 6-та групи) та більшої кількості в групах із гіршим контролем АТ (1-ша, 7-ма, 4-та групи). Серед препаратів частіше призначалися бісопролол (6-та група), комбінацію еналаприл+гідрохлортiazид (2-га та 6-та групи) та амлодипін (5-та група) саме в регіонах, у яких частота досягнення цільового АТ була найвищою. У групах із гіршим контролем АТ частіше, ніж в інших групах призначали еналаприл (1-ша, 4-та, 7-ма групи). Середні добові дози вказаних препаратів дещо відрізнялися між групами. Так, бісопролол у 6-ї групі призначався в середній дозі  $7,3 \pm 0,17$  мг, що достовірно вище, ніж у групах 1-й, 2-й, 3-й, 5-й та 7-й. У групах із кращим контролем АТ добова доза гідрохлортiazиду, що входив до складу фіксованої комбінації еналаприл+гідрохлортiazид, була більшою, ніж в

інших групах, що означає більшу кількість призначених таблеток даного препарату. Добова доза амлодипіну також була вищою у 2-й, 6-й та 5-й групах, ніж в інших, за виключенням 3-ї групи, де середня доза амлодипіну 11,1 мг, але амлодипін призначався в цій групі найменшій кількості пацієнтів.

Найчастіше побічні реакції траплялися в 6-й групі, що можна пояснити більш агресивним лікуванням у цій групі.

Таким чином, можна дійти висновку, що групи з кращим контролем АТ характеризувалися більш агресивним лікуванням АГ – більшими дозами препаратів та частим застосуванням фіксованої комбінації еналаприл+гідрохлортiazид.

У групі пацієнтів із найбільшою частотою досягнення цільового АТ достовірно частіше пацієнти отримували письмову «Пам'ятку пацієнта з АГ», що могло сприяти більшій прихильності хворих до лікування. Для виявлення можливого впливу прихильності хворих до лікування на контроль АТ нами порівняно групи за розподілом пацієнтів з високою, помірною та низькою прихильністю (табл. 5). Як видно з таблиці 5, на початку дослідження найбільша частка пацієнтів із високою прихильністю була у 5-й групі, тобто в групі з достатньо високою частотою досягнення цільового АТ (67,4 %). Інші групи (2-га та 6-та) з кращим контролем АТ значно не відрізнялися між собою та від інших груп, за винятком 4-ї та 7-ї груп, де частка пацієнтів із високою прихильністю була найменшою. Низька прихильність до лікування на початку дослідження частіше спостерігалася в пацієнтів 4-ї групи, що, можливо, й впливало на гірший контроль АТ у даній групі.

Під впливом лікування спостерігалася збільшення прихильності до лікування в усіх групах. Найбільший приріст частки пацієнтів із високою прихильністю та зниження частки пацієнтів з низькою був у 4-й групі. Проте порівняно з іншими групами частка пацієнтів із низькою прихильністю в цій групі залишалася високою наприкінці дослідження, що могло вплинути на результати лікування. У 7-й групі під впливом лікування майже не змінилася частка пацієнтів із високою прихильністю і наприкінці дослідження вона була найменшою серед інших груп. В інших групах спостерігалися майже однаковий ступінь і спрямування змін частки пацієнтів із низькою та високою прихильністю.

Таким чином, можна сказати, що прихильність хворих до лікування могла вплинути на результати АГТ лише в окремих групах (4-й, 7-й, 5-й). Інші групи суттєво не відрізнялися між собою за початковою прихильністю та її динамікою на фоні лікування.

Відомо, що на ефективність АГТ лікування впливає не лише правильне призначення ліків та прихильність хворого до терапії, але і модифікація способу життя. У таблиці 4 представлено основні показники, що характеризують спосіб життя пацієнтів, включених у дослідження, за якими



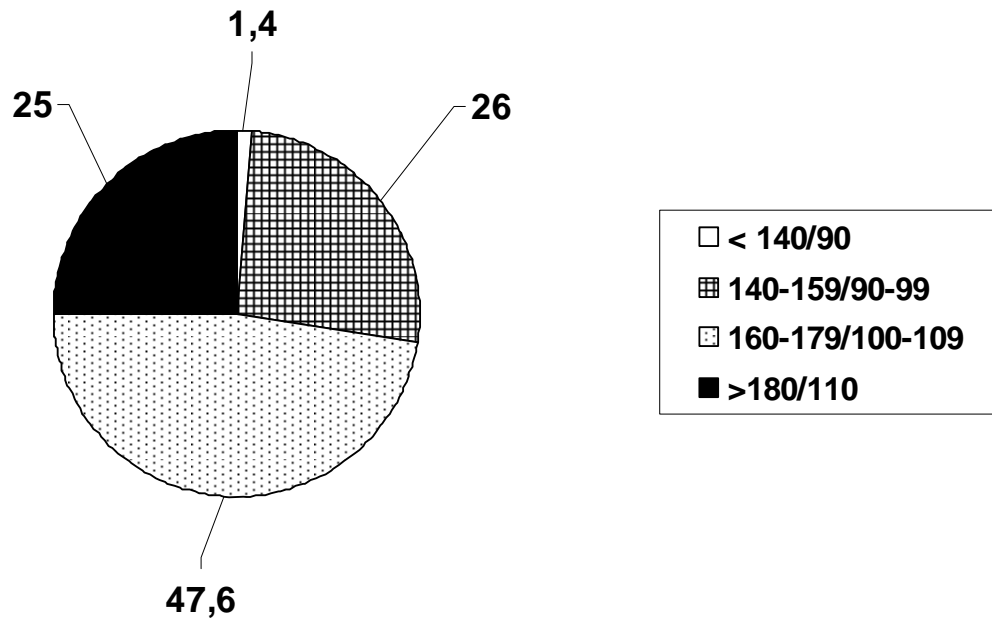


Рис. Розподіл пацієнтів залежно від рівнів підвищення артеріального тиску на початку дослідження

сування дигідропіридинових антагоністів кальцію (амлодипіну). У Чернігівській області пацієнти характеризувалися низькою прихильністю до лікування та більшою часткою пацієнтів, що палили. Проте в цій групі спостерігалось чи не найбільше збільшення прихильності до лікування на фоні терапії, що, можливо, при більших строках спостереження сприяло б покращенню контролю АТ. У Полтавській/Вінницькій областях переважали хворі молодшого віку, з високою прихильністю до лікування, лікування було достатньо агресивним (частіше призначали амлодипін та більші дози компонентів фіксованої комбінації еналаприл+гідрохлортiazид). Проте в цій групі спостерігалася найнижча кількість пацієнтів, що регулярно займалися фізичною активністю  $\geq 5$ -6 разів на тиждень. Пацієнти Запорізької/Дніпропетровської областей характеризувалися високою початковою прихильністю до лікування (можливо, це пов'язано з тим, що в цій групі переважали пенсіонери), яка на фоні лікування значно збільшувалася, що, можливо, пов'язано з тим, що в цій групі частіше пацієнти отримували «Пам'ятку пацієнта з АГ». Окрім того, АГТ у цій групі була достатньо агресивною – частіше та в більших дозах призначали бисопролол, комбінація еналаприл+гідрохлортiazид. У цій групі спостерігалася достатньо висока частка пацієнтів, котрі вживали овочі більше, ніж один раз на добу. Група хворих, які проживали в південних регіонах України, характеризувалася дуже низькою початковою прихильністю до лікування, яка не дуже змінилася на фоні лікування, незважаючи на те, що достатньо високий відсоток пацієнтів отримав «Пам'ятку хворого з АГ». Тобто, видача «Пам'ятки» – це не єдиний захід щодо підвищення ефективності лікування. Пацієнти цієї групи потребували більш значних заходів щодо модифікації способу життя (висока кількість пацієнтів, що вживали надмірно солону їжу, палили).

### Висновки

1. Цільовий артеріальний тиск можна досягнути в більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у тому числі за допомогою відносно недорогих препаратів вітчизняного виробництва, за певної наполегливості лікарів.

2. У різних регіонах України частота досягнення цільового офісного артеріального тиску була різною – найбільшою в таких регіонах, як м. Київ (67,2 %), Полтавська/Вінницька області (67,4 %), Запорізька/Дніпропетровська області (70 %); найменшою – у Донецькій/Луганській областях (55,3 %) та південних областях (52,5 %).

**Перспективи подальших досліджень.** Подальших досліджень потребують причини недостатнього контролю АТ та шляхи його стабілізації за покращення АГТ для різних регіонів України.

### Література

1. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 2. – С. 21-26.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Є.П.Свищенко [та ін.]. – К.: Віпол, 2004. – 84 с.
3. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – К.: Либідь, 2003. – 504 с.
4. Сіренко Ю.М. Програма «МЕКАТ – можливості ефективного контролю артеріального тиску за допомогою комбінованого лікування препаратами українського виробника» / Ю.М. Сіренко, Г.Д.Радченко. – Донецьк: Заславський, 2010. – 82 с.
5. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 11. – P. 905-916.
6. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
7. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un

- service specialize / X. Girerd, O. Hanon, K. Anagnostopoulos [et al.] // Presse Med. – 2001. – Vol. 30. – P. 1044-1048.
8. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. Basic science? Population science and clinical management. Fourth edition. From the council on high blood pressure research American Heart Association. – Lippincott Williams & Wilkins: Dallas, 2008. – 610 p.
  9. Maresca G. Longitudinal study on hypertension control in primary care: the Insubria study / G. Maresca, A. Sessa // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19. – P. 140-145.
  10. Mensah G. Controlling high blood pressure: the art of the soluble and the hope of progress / G. Mensah // J. Clinical Hypertens. – 2007. – Vol. 9. – P. 827-830.
  11. Patterns of management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy: Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy / E. Ambrosioni, G. Leonetti, A. Pessine [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1691-1699.
  12. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients / X. Girerd, J. Fourcade, G. Brillet [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 74.

## ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗНЫХ РЕГИОНАХ УКРАИНЫ

*Т.Г. Слащева, И.М. Марцovenko, Ю.Н. Сиренко, Г.Д. Радченко*

**Резюме.** Целью исследования было оценить в зависимости от региона Украины результаты 3-месячного лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) практикующими врачами (n=531).

Исследование базируется на результатах обследования 7935 пациентов, которые в зависимости от места проживания были разделены на семь групп. Всем пациентам проводилось офисное измерение артериального давления (АД), электрокардиограмма (ЭКГ) исследование, оценка приверженности к лечению до и через три месяца лечения препаратами преимущественно отечественного производства.

Установлено, что с помощью отечественных препаратов можно достигнуть целевой уровень АД у большинства пациентов с АГ. Но, в различных регионах Украины частота достижения целевого офисного АД была различной (от 52,5 до 70 %) – наибольшей в таких регионах, как г. Киев, Полтавская/Винницкая, Запорожская/Днепропетровская областях, наименьшей – в Донецкой/Луганской и южных областях. Причины недостаточного контроля АД были разными для разных регионов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, контроль артериального давления, регионы Украины, многоцентровое исследование.

## FEATURES OF BLOOD PRESSURE CONTROL IN DIFFERENT REGIONS OF UKRAINE

*T.G. Slashcheva, I.M. Martsovenko, Y.M. Sirenko, G.D. Radchenko*

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the results of 3 month treatment of patients with arterial hypertension by primary care physicians (n=531) depending on the region of Ukraine.

The study is based on the results of examinations of 7935 patients with arterial hypertension, who had been divided into 7 groups depending on the place of their living. All the patients were measured their office blood pressure (BP), ECG, evaluation of the compliance by X. Girerd questioner tests baseline 3 months before and after the treatment using mostly the drugs made in Ukraine.

It has been established that using domestic drugs you can achieve the target blood pressure in most patients. But in different regions of Ukraine the percentage of patients with controlled blood pressure was different – from 52,5 to 70 %. The causes of poor blood pressure control were different for different regions.

**Key words:** Hypertension, blood pressure control, regions of Ukraine, multicenter study.

SI «National research center «M.D. Strazhesko Institute of cardiology» NAMS of Ukraine»

Рецензент – проф. В.К. Тащук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 76-84

Надійшла до редакції 01.02.2017 року

УДК 616.12-009.72-039.37-055.2:613.84-08  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.18

*Т.М. Соломенчук, А.О. Бедзай, В.В. Процько*

## МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЗВИЧКИ КУРІННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** Куріння – один з основних факторів ризику розвитку гострих форм ішемічної хвороби серця. Обстежено 65 хворих на нестабільну стенокардію жінок-курців і некурців. Встановлено, що в жінок-курців спостерігається достовірно гірший метаболічний статус, а саме: підвищення загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини, холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини, тригліцеридів, активності перекисного окиснення ліпідів, зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої густини. Се-

ред жінок-курців більша частка хворих на цукровий діабет. Водночас виявлено пошкоджувальний вплив куріння на мікроциркуляторне русло у вигляді зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Спостерігалась тенденція до підвищення рівня сечової кислоти і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, жінки-курці, жінки-некурці, ліпідний, вуглеводний, пуриновий обмін.

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – найбільш часта причина смерті серед жінок у світі, яка складає третину всіх смертельних випадків [9]. За даними одного з останніх оглядів National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), за останні два десятиліття розповсюдженість ССЗ у жінок віком 35-54 роки збільшилась, у той час як у чоловіків того ж віку вона знизилась [13]. Аналізуючи показники смертності в Україні, автори відзначають її ріст у 2013р. від гострих і підгострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС) [2].

Виявлено більше 100 факторів ризику розвитку ІХС. До найбільш агресивних факторів, які прискорюють розвиток ІХС, належать артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та тютюнопаління. При їх комбінації ризик коронарної смерті зростає у 8 разів. Куріння – один із провідних стимулів структурних і функціональних змін серця і судин. У світі нараховується 1,5 млрд курців, причому біля 5,5 млн вмирають від захворювань, пов'язаних із тютюнопалінням [3].

Особливо небезпечним щодо кардіоваскулярного здоров'я є куріння у жінок [5, 6]. Дослідження, проведене в Японії, під час якого протягом десяти років проводилося спостереження за станом здоров'я 88613 жінок, які не хворіли на цукровий діабет (ЦД), показало, що на тлі куріння серцево-судинний ризик зростав у середньому на 39 %, при цьому додатковий ризик внаслідок куріння в середньому віці був навіть вищим, ніж у літньому [8].

Негативний вплив куріння саме на жіночий організм є серйознішим завдяки здатності сигаретного диму зменшувати продукування та порушувати метаболізм екстрагенів, що мають кардіопротективну дію [5]. Поширеність куріння серед жінок за останні 30 років потроїлась, наслідком чого є зростання метаболічних порушень, частоти розвитку гострих форм ІХС, зокрема нестабільної стенокардії (НС) [1, 13]. Незважаючи на чисельні наукові роботи, які присвячені вивченню процесів ліпідного, вуглеводного і пуриново-

го обміну при ССЗ, залишаються невирішеними питання безпосередньої ролі куріння в цих метаболічних розладах у жінок, хворих на НС.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив тютюнопаління на особливості ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну і стану системи ПОЛ у жінок з нестабільною стенокардією.

**Матеріал і методи.** Обстежено 65 жінок, госпіталізованих з приводу НС. Залежно від звички куріння, всі пацієнтки були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 37 жінок-курців (середній вік  $43,56 \pm 0,27$  року), до II групи – 28 жінок, які не курили і не зазнавали пасивного впливу куріння вдома та на роботі (середній вік –  $51,91 \pm 0,32$  року). Наявність куріння в анамнезі життя пацієнтів уточнювали за допомогою стандартного уніфікованого опитувальника, запропонованого експертами ВООЗ [7]. Жінки-курці мали середній стаж куріння  $16,54 \pm 0,48$  року та в переважній більшості ( $85,7 \% \pm 0,52$ ) викурювали понад 10 сигарет на добу (табл. 1).

Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнток 35-70 років, наявність ІХС (нестабільної стенокардії), бажання пацієнток взяти участь у клінічних дослідженнях та виконувати вимоги протоколу. Критеріями виключення були: вік більше 70 років, тяжка серцева недостатність, супутні форми порушення ритму та провідності серця, гостра запальна патологія, порушення рівня свідомості, вагітність, онкопатологія, психічні розлади.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні основних показників ліпідного обміну: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) і тригліцеридів (ТГ). Концентрації ЗХС і ТГ у сироватці крові визначали ферментативним методом за Rifai N. et al. (1999). Вміст ХС ЛПНГ розраховували за формулою Фрідвальда (ХС ЛПНГ =  $3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВГ} + \text{ТГ}/2,2)$ ) (ммоль/л). Стан перекисного окиснення ліпідів

(ПОЛ) оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) (методом В.Б. Гаврилова в модифікації Е.Н. Коробейнікової (1989)) та активністю церулоплазміну (ЦП) (методом Н. Ревіна в модифікації С.В. Бестужева і В.Г. Колб (1982)). Оцінку вуглеводного обміну проводили шляхом визначення вмісту глюкози в сировотці крові і рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c (у %) за методом Cromy et al. (1986). Стан пуринового обміну оцінювали шляхом визначення вмісту в крові сечової кислоти за Magimont (1965) у модифікації А.М. Горячківського. Для встановлення порушення функції печінки у хворих на НС визначали активність  $\gamma$ -глутамілтранспептидази ( $\gamma$ -ГТП) (В.Г. Колб, Камишніков, 1982). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), як основний показник функціонального стану нирок, визначали за формулою Кокрофта-Голта.

Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблено на персональному комп'ютері за допомогою прикладних програм «Microsoft Office Excel 2013» з використанням коефіцієнта Стьюдента. Значення  $p < 0,05$  вважали достовірним.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Куріння – один з основних факторів ризику розвитку гострих форм ІХС у більш молодому віці. Згідно з деякими дослідженнями у курців визначаються підвищені рівні ХС ЛПНГ, низький рівень ХС ЛПВГ, а також збільшення значень співвідношення ХС ЛПНГ / ХС ЛПВГ [11].

Результати наших досліджень свідчать, що в жінок-курців достовірно підвищується сироватковий вміст ЗХС ( $p < 0,05$ ) переважно за рахунок ХС ЛПНГ ( $p < 0,05$ ), знижується рівень ХС ЛПВГ ( $p < 0,01$ ) порівняно з хворими на НС жінками, які ніколи не курили (табл. 2).

Таким чином, у жінок-курців (І група), порівняно з жінками, які не курили (ІІ група), реєструються достовірно вищі проатерогенні фракції ліпідів: підвищення рівня ЗХС – на 20,9 %, ХС ЛПНГ – на 31,6 %, ХС ЛПДНГ – на 29,8 % і ТГ – на 25,6 %. Водночас вміст у крові ХС ЛПВГ у І групі був на 15,5 % нижчим. Коефіцієнт атерогенності (КА) був на 49,5 % вищим у І групі, ніж у ІІ групі.

Отримані дані узгоджуються з даними інших авторів про те, що активне і пасивне куріння сприяє підвищенню вмісту ЗХС у крові та зниженню співвідношення ХС ЛПВГ/ХС ЛПНГ, яке вважається більшим прогностичним предиктором розвитку гострих форм ІХС. У тих, хто відмовився від куріння, вже протягом найближчих тижнів концентрація в крові ХС ЛПВГ істотно підвищується [12]. Зміни в ліпідному спектрі крові в пацієнтів-курців відбуваються переважно в напрямку надходження ЗХС до судин, порівняно з його виведенням з артеріального русла, про що свідчило суттєве зростання величини співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ (на 30,4 %,  $p < 0,001$  у жінок-курців). Автори констатують, що показник внеску ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ЛПДНГ в

утворення ЛПВГ (співвідношення ТГ/ХС ЛПВГ) у жінок-курців був знижений на 8 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок зміни вмісту ЛПВГ у складі ЗХС [10].

У нашому дослідженні рівень активності ПОЛ визначався за вмістом у крові малонового альдегіду. У жінок-курців цей показник був 29-29,5 % вищим, ніж у жінок-некурців. Щодо вмісту церулоплазміну, то в пацієнтів І та ІІ груп він був практично однаковий (відповідно,  $384 \pm 2,28$  мг/л (І) і  $381 \pm 3,33$  мг/л (ІІ) ( $p < 0,01$ )). Високий рівень МА – маркера поглиблення прооксидантної ланки в жінок-курців із НС, свідчить про надлишкове утворення ліпідних пероксидів та вільних радикалів, що призводять до поглиблення ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичних змін у стінці артерії та подальшим розвитком гострих форм ІХС.

Для оцінки стану вуглеводного обміну проводився тест на глікозильований гемоглобін (HbA1c), що вважається маркером середньої глікемії за останні 100-120 днів, а також визначення рівня глікемії натще. Середні значення показників вуглеводного обміну виявились достовірно вищими в жінок-курців порівняно з жінками-некурцями. Зокрема, середня глікемія в І групі була на 25,7 % вищою, а рівень HbA1c на 16,2 % вищим, ніж у ІІ групі. У нашому дослідженні серед жінок-курців ЦД реєструвався вдвічі частіше, ніж у жінок, які не курили (38,3 % (І) проти 19,5 % (ІІ),  $p < 0,05$ ). Згідно з даними деяких дослідників куріння збільшує ризик розвитку ЦД [4].

Нами проведено оцінку пуринового обміну за рівнем середньої урикемії в жінок двох груп. Спостерігалася тенденція до підвищення рівня сечової кислоти на 15,9 % у І групі порівняно з ІІ групою.

Куріння (сигаретний дим) справляє пряму ендотеліотоксичну дію його компонентів за рахунок прямого впливу на артеріальні судини, що призводить до порушення структури та функції дрібних артерій та розладів мікроциркуляції. Порушення метаболічного статусу, а саме гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіперурикемія, також виявляють несприятливу дію на мікроциркуляцію. Маркером її стану є функція нирок, визначена за рівнем протеїнурії або ШКФ. Значення останньої залежить як від метаболічних порушень, так і від статусу куріння. У І групі, тобто серед жінок-курців, середні значення ШКФ виявились на 22 % нижчим і становило  $73,0 \pm 2,41$  мл/хв, порівняно з пацієнтами ІІ групи ( $89,0 \pm 3,11$  мл/хв,  $p < 0,05$ ).

Як свідчать дані літератури, з курінням пов'язаний підвищений ризик ушкодження нирок і протеїнурії у людей, які навіть не мають інших факторів ризику, зокрема, артеріальна гіпертензія (АГ) або порушення обміну глюкози. Проведене в Австралії дослідження, яке охоплювало 11247 дорослих, засвідчило прямий вплив куріння на підвищений ризик пошкодження нирок у 3,59 раза. Водночас зумовлений курінням додатковий ризик протеїнурії у курців був тим вищим, чим

Таблиця 1

## Клініко-демографічна характеристика жінок, хворих на нестабільну стенокардію

Параметри	I група (n=37)	II група (n=28)
Середній вік, п. роки	43,56±0,27 *	51,91±0,32
Частка хворих з ЦД, %	38,25	19,45
САТ, мм рт.ст.	148,57±0,32 *	158,35±0,37
ДАТ, мм рт.ст.	92,78±0,28 *	92,75±0,26
ПАТ, мм рт.ст.	55,43±0,24 *	65,57±0,27
Мікроальбумінурія, %	37,3	28,4
Маса тіла, кг	65,83±0,34*	66,51±0,32
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,5±0,24*	29,4±0,25
Окружність талії, см	102,52±0,41*	109,39±0,39

Примітка. Достовірність різниці: між I та II групами – \*p<0,05; p\*\*<0,01

Таблиця 2

## Показники метаболічного статусу у жінок, хворих на нестабільну стенокардію, залежно від звички куріння

Показники	I група (n=37)	II група (n=28)	Δ(%)
ЗХС, ммоль/л	6,97±0,36*	5,52±0,27	20,9
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,68±0,27*	3,25±0,36	31,6
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,31±0,23*	0,92±0,18	29,8
ТГ, ммоль/л	2,93±0,38*	2,18±0,19	25,6
ХС ЛПВГ, ммоль/л	0,98±0,21**	1,16±0,23	15,5
$\frac{ЗХС - ХС ЛПВГ}{ХС ЛПВГ}$ , ммоль/л	6,11±0,29*	3,76±0,32	49,5
МДА, нмоль/мг	0,78±0,18*	0,55±0,15	29,5
ЦП, мг/л	384±2,28*	381±3,33	0,8
Глюкоза крові, ммоль/л	6,88±0,47*	5,11±0,26	25,7
НbA1c, ммоль/л	6,93±0,38*	5,81±0,27	16,2
Сечова кислота, ммоль/л	0,294±0,08*	0,247±0,04	15,9
Креатинін, мкмоль/л	78,9±3,75*	61,6±2,51	28,1
ШКФ, мл/хв	73,0±2,41*	89,0±3,11	18,0
γ – ГТП, Од.	49,34±3,23*	38,84±3,21	21,3

Примітка. Достовірність різниці: між I та II групами – \*p<0,05; p\*\*<0,01

більшими були також і значення артеріального тиску та концентрації глюкози в крові, навіть якщо ці показники знаходилися в межах норми. Порушення фільтраційної здатності нирок залежало від інтенсивності куріння на даний момент та сукупної дози вичурених сигарет протягом життя [12].

Нами проаналізовано рівень γ – ГТП – маркера токсичного впливу на організм (професійного, екологічного, естрогенного), у тому числі внаслідок куріння. Він виявився вищим на 21,3 % у жінок-курців порівняно з жінками-некурцями.

Таким чином, у жінок-курців спостерігався тяжчий метаболічний статус: достовірно вищий рівень проатерогенних фракцій ліпідів, збільшення глікемії натще, НbA1c та поширеності ЦД,

вищий рівень МА, сечової кислоти та γ – ГТП. Натомість ШКФ у цій групі хворих виявилася достовірно нижчою, ніж у жінок, які не курять.

## Висновки

1. У жінок-курців, хворих на нестабільну стенокардію, спостерігаються істотні розлади ліпідного обміну атерогенного характеру, зокрема, підвищення рівня загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької густини, гіпертригліцеридемія та зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини, а також вища активність перекисного окиснення ліпідів. Куріння спричиняє подвійний патологічний вплив на судини: прямий ендотеліотоксичний та опосередкований проатерогенними метаболічними розладами, що суттєво пришвидшує розвиток атероскле-

розу, дестабілізацію атеросклеротичних бляшок та виникнення гострих форм ішемічної хвороби в більш молодому віці.

2. Серед жінок-курців реєструється вдвічі більша частка хворих на цукровий діабет і, відповідно, вищі середні рівні глікемії натще та HbA1c.

3. Рівень швидкості клубочкової фільтрації, як опосередкованого маркера стану мікроциркуляторного русла, у жінок-курців достовірно нижчий, ніж у осіб, які не курили.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у детальному вивченні стану коронарних судин у жінок - курців та некурців, хворих на НС, шляхом проведення коронарографій, а також можливостей медикаментозного впливу на ліпідний обмін, систему пероксидації крові, вуглеводний і пуриновий обмін, зокрема, препаратом Корвітин.

### Література

1. Волков В.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин / В.И. Волков // Мистецтво лікування. – 2014. – № 2 (108). – С. 24-27.
2. Коваленко В.М. У книзі: Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко, В.М. Карнацький. – К., 2014. – 279 с.
3. Сидоренко Г.И. Современные аспекты борьбы с табакокурением: исчерпаны ли все возможности? / Г.И. Сидоренко, А.В. Фролов // Кардиология. – 2010. – № 11. – С. 91-94.
4. Скибчик В.А. Прогностична цінність серцево-судинних захворювань для визначення тривалості життя 50-річних жінок / В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк, Ю.О. Матвієнко // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1 (87)-I/II. – С. 130-132.
5. Тютюнопаління: у пошуках виходу // Укр.мед.часопис. – 2015. – № 3 (107). – V (VI). – С. 63-64.
6. Acute effect of passive smoking on left ventricular systolic and diastolic function in healthy volunteers /A. Dogan, M. Yarlioglu, I.Gul [et al.] // J. of the Am. Society of Echocardiography. – 2011. – Vol. 24 (2). – P. 185-191.
7. A strategy to prevent chronic disease in Europe. A focus on public health action. The CINDI vision – WHO. – 2004. – 41 p.
8. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes mellitus among middle, aged and elderly Japanese women / T. Sairenchi, H. Iso, A. Nishimura [et al.] // Am J. Epidemiol. – 2004 Jul 15. – Vol. 160 (2). – P. 158-162.
9. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P/e29-e322.
10. Influence of smoking on serum lipid and lipoproteins levels among family medicine patients / O.Batic-Mujanovic, A.Beganlic, N.Salihencic [et al.] // Med. Arch. – 2008. – Vol. 62. – № 5-6. – P. 264-267.
11. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking / D. Grassi, G. Desideri, L. Ferri [et al.] // Department of internal Medicine and Public Health, Italy. – 2010. – Vol. 16 (2). – P. 2539-50.
12. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the Aus Diab kidney study. Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study / E. Briganti, P. Branley, S. Chadban [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2002 Oct. – Vol. 40 (4). – P. 70412.
13. Towfighi A. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence / A. Towfighi, L. Zheng, B. Ovbiagele // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169 (19). – P. 1726-1762.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИВЫЧКИ КУРЕНИЯ

*Т.Н. Соломенчук, А.А. Бедзай, В.В. Процько*

**Резюме.** Курение – один из основных факторов риска развития острых форм ишемической болезни сердца. Обследовано 65 больных нестабильной стенокардией курящих и некурящих женщин. Установлено, что у курящих женщин наблюдается достоверно худший метаболический статус, а именно: повышение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов, активности перекисного окисления липидов, снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности. Среди курящих женщин была большая часть больных сахарным диабетом. Вместе с тем выявлены повреждающее влияние курения на микроциркуляторное русло в виде уменьшения скорости клубочковой фильтрации. Наблюдалась тенденция к повышению уровня мочевой кислоты и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, женщины курящие и некурящие, липидный, углеводный, пуриновый обмен.

## METABOLIC DISORDERS IN WOMEN SUFFERING FROM UNSTABLE ANGINA, DEPENDING ON THEIR SMOKING HABIT

*T.M. Solomenchuk, A.O. Bedzai, V.V. Protsko*

**Abstract.** Smoking is one of the main risk factors for acute forms of coronary heart disease. The study involved 65 women with unstable angina including smoking and non-smoking ones. It was found that female smokers had a reliably worse metabolic status, namely: increased total cholesterol, low density lipoprotein, cholesterol with very low density lipoproteins, triglycerides, activity of lipid peroxidation, cholesterol reduction in high density lipoprotein. Among female smokers there was a large proportion of patients with diabetes mellitus. At the same time we revealed the damaging effects of smoking on the microcirculatory bed in the form of reduced glomerular filtration rate. There was a trend to higher levels of uric acid and gamma-glutamyl.

**Key words:** unstable angina, smoking and non-smoking women, lipid, carbohydrate and purine metabolism.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 85-88



УДК 617.528:616.216.1]-007.258-089.844-089.168.1  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.19

*І.С. Сороківський, І.М. Готь*

## ПЕРЕБІГ РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЛАСТИКИ ГОСТРИХ ПІСЛЯЕКСТРАКЦІЙНИХ ОРОАНТРАЛЬНИХ СПОЛУЧЕНЬ ТРАПЕЦІПОДІБНИМ КЛАПТЕМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** У статті описані результати дослідження змін якості життя пацієнтів після операції пластики гострих ороантральних сполучень. Отримані результати свідчать про статистично значуще погіршення як загального показника якості життя, так і окремих його складових на першу добу після хірургічного втручання із поступовим його відновленням у подальшому післяопераційному періоді. Повернення показників якості

життя до рівня доопераційних відбувалось на 5-7-му добу після втручання. Проведене дослідження засвідчує, що операційна травма порівняно невеликого об'єму в щелепно-лицевій ділянці супроводжується вираженим впливом на суб'єктивне сприйняття свого стану пацієнтами.

**Ключові слова:** ороантральне сполучення, пластика трапецієподібним клаптом, якість життя.

**Вступ.** Видалення жувальної групи зубів верхньої щелепи, що є щоденною практикою в клініці хірургічної стоматології, нерідко супроводжується утворенням ороантрального сполучення [11]. У разі виникнення такого ускладнення верхньощелепний синус має бути ізольованим від просвіту ротової порожнини впродовж 24 годин з метою профілактики розвитку перфоративного верхньощелепного синуситу. Найчастіше вживані хірургічні методи усунення таких сполучень передбачають пластику місцевими тканинами, що невід'ємно пов'язане зі створенням додаткової хірургічної травми [27]. У свою чергу, такі дії, разом із самою процедурою видалення багатокореневого зуба, викликають розвиток низки фізіологічних реакцій з боку місцевих тканин, які проявляються болем, набряком, обмеженням функцій, що мають незаперечний вплив на щоденне життя пацієнтів [6].

Сьогодні оцінка пов'язаної із здоров'ям якості життя пацієнтів є невід'ємною складовою встановлення ефективності надання медичної допомоги, а також самостійним показником стану пацієнтів при проведенні медико-соціальної експертизи, визначення прогнозу, тактики лікування, розробці реабілітаційних програм [24].

Визначення якості життя, пов'язаної із стоматологічним здоров'ям, активно впроваджується в наукову та клінічну практику із 90-х років ХХ ст. [17, 18, 22, 24]. Сьогодні існує більше десятка основних індексів, що використовуються для оцінки впливу стоматологічного здоров'я на якість життя людини [2].

Серед відомих методів оцінки якості життя, що пов'язана із стоматологічним здоров'ям, найбільшу увагу заслуговує опитник ОНІР-14. Oral Health Impact Profile (ОНІР) вимірює ставлення людей до соціального впливу стоматологічних порушень на їхній добробут [23]. Повна версія опитника – ОНІР-49 містить 49 запитань, які охоплюють сім концептуально сформульованих напрямків, що ґрунтуються на теоретичній моделі стоматологічного здоров'я за Locker [16] та адаптовані до базової класифікації порушень, обме-

жених можливостей та вад за ВООЗ [28]. ОНІР-14 розроблено як скорочену версію для випадків, де використання повного набору із 49 запитань було б недоречним [22].

Цей інструмент широко застосовується в стоматології з метою оцінки ефективності ортопедичної реабілітації стоматологічних хворих [5, 8], після ортогнатичних та реконструктивних операцій обличчя [7, 20, 21], для вивчення нових методик лікування пародонтиту [3] та ін. Проте особливу цікавість становить чутливість цього методу для оцінки якості життя в ранньому післяопераційному періоді після хірургічних втручань у ділянці альвеолярних відростків щелеп [6, 13, 14, 19, 25].

**Мета дослідження.** Встановити вплив пластики гострих післяекстракційних ороантральних сполучень трапецієподібним клаптом на якість життя пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді.

**Матеріал і методи.** До проведеного дослідження залучено 15 пацієнтів віком від 18 до 55 років, які перебували на амбулаторному лікуванні в стоматологічному медичному центрі ЛНМУ ім. Д. Галицького з приводу перфорації верхньощелепного синуса, що виникли внаслідок операції видалення зуба.

Для закриття ороантрального сполучення використано метод Рехмана, який полягав у формуванні трапецієподібного слизовоокісного клаптя із вестибулярної частини слизової оболонки альвеолярного відростка. Після відшарування клаптя його мобілізували шляхом перетину окістя паралельно до більшої основи трапеції та зміщували коронально до контакту зі слизовою оболонкою піднебінного краю перфоративного отвору. У такому положенні клапоть фіксували вузловими швами та перевіряли герметичність ізоляції верхньощелепного синуса.

У післяопераційному періоді призначали профілактичну антибактеріальну, знеболювальну, протинабрякову та місцеву антисептичну терапію.

Хворим забороняли видувати носа, чхати із зімкнутими губами чи закритим ротом. Рекомен-

дували рідку або м'яку їжу. Шви знімали через 10-12 днів.

Оцінювання впливу стоматологічного статусу пацієнтів на якість життя проводилась за допомогою стандартизованого опитувальника ОНІР-14, що був перекладений та адаптований українською мовою згідно із загальноприйнятими принципами та відповідно до існуючих методичних рекомендацій [1, 4, 9, 10, 12, 26].

Відповіді фіксувались у вигляді балів із такою інтерпретацією: 0 (ніколи), 1 (майже ніколи), 2 (іноді), 3 (дуже часто) до 4 (досить часто). Результати занотовували в таблицю та статистично обробляли.

Відштовхуючись від можливостей вибраного методу, отриману інформацію інтерпретували як кількісний вираз пов'язаної із стоматологічним здоров'ям якості життя пацієнтів шляхом сумування балів – відповідей на всі запитання кожного конкретного дня – від 0 до 56. Тобто, чим більшою була сума балів, тим більш вираженим був негативний вплив стоматологічного стану на якість життя пацієнта. Таким чином, встановлювали наскільки вираженим був вплив хірургічного втручання та його динаміку в післяопераційному періоді. Особливу увагу сфокусовано на встановлення терміну, коли показники якості життя повертались на доопераційний рівень. Цим терміном вважали добу, на яку показники статистично значуще не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) від їх доопераційних значень.

Розробники та низка іноземних авторів [22, 15] використовують ОНІР-14 не лише як загальний показник якості життя (ЗПЯЖ) – суми балів відповідей на всі запитання опитувальника, а також розділяють його на 7 параметрів (суб'єктивних показників), зокрема: порушення функції (сума балів у відповідях на питання №1 та питання №2 – від 0 до 8), фізичний біль (питання №3 і №4), психологічний дискомфорт (питання №5 і №6), фізична обмеженість (питання №7 і №8), психологічна обмеженість (питання №9 і №10), соціальна обмеженість (питання №11 і №12), інвалідність (питання №13 і №14). Це дозволяє детальніше зрозуміти вплив хірургічного втручання на кожну із граней якості життя.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica 8.0. Обчислювали середні арифметичні показників (M) та їх похибки (m). Значущість різниці між показниками до та на відповідний день після операції обчислювалась за допомогою критерію Вілкоксона для спарених вибірок.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Визначення показників якості життя пацієнтів після пластики ороантральних сполучень у післяопераційному періоді наведені в таблиці.

Після хірургічного втручання загальний показник якості життя (ЗПЯЖ) зазнав різкого підвищення, зокрема в 1-шу добу значення сягали  $36,67 \pm 1,27$  бала проти  $3,93 \pm 0,50$  бала до опе-

ративного втручання. Статистично значуще погіршення ( $p < 0,001$  та  $p < 0,01$ ) зберігалось до 6-ї доби включно. На 7-му добу показник становив  $4,07 \pm 0,62$  бала та суттєво не відрізнявся від передопераційного рівня ( $p > 0,05$ ).

Також спостерігали значне підвищення суб'єктивного показника порушення функції (СППФ) до  $4,33 \pm 0,19$  бала проти  $0,20 \pm 0,11$  бала доопераційно ( $p < 0,001$ ) та поступове зменшення до 6-ї доби, коли його значення ( $0,53 \pm 0,13$  бала) статистично не відрізнялось від вихідного ( $p > 0,05$ ).

Суб'єктивний показник фізичного болю (СПФБ) у передопераційному періоді становив  $1,00 \pm 0,17$  бала. На першу добу після операції цей показник виразно підвищився та становив  $6,27 \pm 0,18$  бала ( $p < 0,001$ ). На 6-ту добу – повернувся до доопераційного рівня ( $1,07 \pm 0,12$  бала,  $p > 0,05$ ).

Суб'єктивний показник психологічного дискомфорту (СППД) на першу добу після операції статистично значуще ( $p < 0,001$ ) відрізнявся від доопераційного рівня і становив  $5,93 \pm 0,28$  бала проти  $0,93 \pm 0,23$  бала відповідно. У наступні дні спостерігали поступове зменшення СППД і на 6-ту добу після операції відзначили його повернення до значень ( $1,27 \pm 0,21$  бала), що значуще не відрізнялися від вихідних ( $p > 0,05$ ).

До хірургічного втручання суб'єктивний показник фізичної обмеженості (СПФО) становив  $0,67 \pm 0,21$  бала. У післяопераційному періоді відзначали підвищення показника на першу добу до  $4,53 \pm 0,24$  бала та поступове його зниження до 7-ї доби, коли він становив  $1,20 \pm 0,26$  бала та значуще не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від доопераційного ( $0,67 \pm 0,21$  бала).

Суб'єктивний показник психологічної обмеженості (СППО) у передопераційному періоді становив  $0,60 \pm 0,16$  бала. На першу добу після операції цей показник виразно підвищився –  $5,53 \pm 0,38$  бала,  $p < 0,001$  порівнюючи із доопераційним рівнем – та поступово зменшувався до шостої доби включно, коли він становив  $0,93 \pm 0,21$  бала ( $p < 0,05$ ). На 7-му добу після операції СППО повернувся до доопераційного рівня ( $0,60 \pm 0,21$  бала,  $p > 0,05$ ).

Після хірургічного втручання спостерігали значне підвищення суб'єктивного показника соціальної обмеженості (СПСО) до  $4,47 \pm 0,35$  бала проти  $0,13 \pm 0,09$  бала доопераційно ( $p < 0,001$ ) та поступове його зменшення до 7-ї доби, коли значення ( $0,40 \pm 0,13$  бала) статистично не відрізнялось від вихідного ( $p > 0,05$ ).

Суб'єктивний показник інвалідності (СПІ) на першу добу після операції статистично значуще ( $p < 0,001$ ) відрізнявся від доопераційного рівня і становив  $5,40 \pm 0,27$  бала проти  $0,40 \pm 0,13$  бала відповідно. У наступні дні спостерігали поступове зменшення цього показника і на 6-ту добу після операції відзначили його повернення до значень ( $0,67 \pm 0,13$  бала), що значуще не відрізнялися від вихідних ( $p > 0,05$ ).

Таблиця

## Зміна показників якості життя пацієнтів у післяопераційному періоді після пластики ороантральних сполучень

Доба	СППФ	СПФБ	СППД	СПФО	СППО	СПСО	СПІ	ЗПЯЖ
До оп.	0,20±0,11	1,00±0,17	0,93±0,23	0,67±0,21	0,60±0,16	0,13±0,09	0,40±0,13	3,93±0,50
1-ша	4,33±0,19***	6,27±0,18***	5,93±0,28***	4,53±0,24***	5,53±0,38***	4,47±0,35***	5,40±0,27***	36,67±1,27***
2-га	3,73±0,23***	4,53±0,27***	4,93±0,23***	3,87±0,27***	4,67±0,33***	4,00±0,37***	3,80±0,34***	29,73±1,38***
3-тя	2,73±0,18***	3,67±0,27***	4,40±0,25***	2,87±0,22***	3,60±0,32***	2,80±0,26***	2,87±0,24***	23,13±1,08***
4-та	1,67±0,21**	2,53±0,24**	2,87±0,22***	1,93±0,27**	2,40±0,25***	1,67±0,32**	1,67±0,23**	14,87±1,16***
5-та	0,93±0,15**	1,67±0,23*	2,00±0,22**	1,20±0,26	1,47±0,24**	1,00±0,22**	1,00±0,17*	9,40±0,67***
6-та	0,53±0,13	1,07±0,12	1,27±0,21	0,80±0,17	0,93±0,21*	0,80±0,22*	0,67±0,13	6,13±0,66**
7-ма	0,27±0,12	0,93±0,07	0,73±0,21	0,73±0,18	0,60±0,21	0,40±0,13	0,40±0,13	4,07±0,62
8-ма	0,13±0,09	0,87±0,09	0,60±0,21	0,47±0,19	0,40±0,16	0,33±0,13	0,33±0,13	3,13±0,57*
9-та	0,13±0,09	0,87±0,09	0,60±0,21	0,47±0,19	0,27±0,12	0,20±0,11	0,20±0,11	2,73±0,49**
10-та	0,13±0,09	0,87±0,09	0,60±0,21	0,40±0,16	0,27±0,12	0,20±0,11	0,20±0,11	2,67±0,49**

Примітка. Значущість різниці між показниками перед операцією та 6-го місяця після операції: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\*-  $p<0,001$

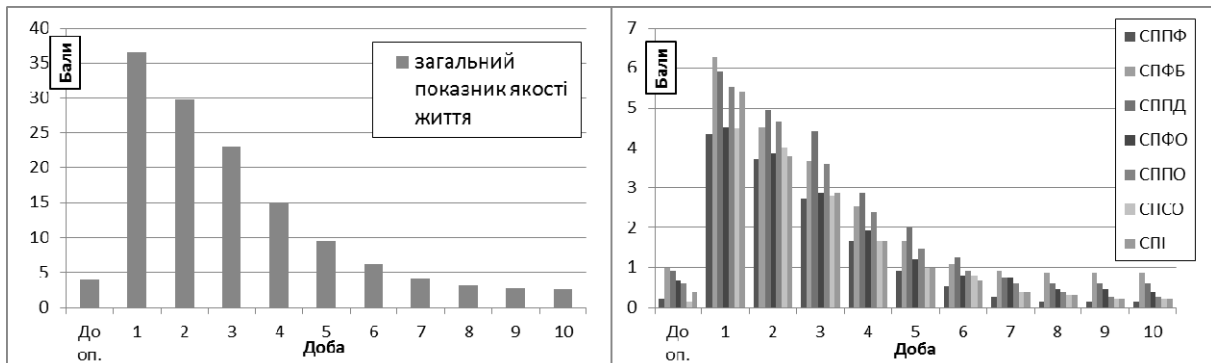


Рис. Динаміка показників якості життя у післяопераційному періоді

Результати оцінки зміни показників якості життя пацієнтів після пластики гострих післяекстракційних ороантральних сполучень засвідчують статистично значуще ( $p<0,01$ ) погіршення як загального показника якості життя, так і окремих його складових у ранньому післяопераційному періоді. Характерна тенденція до погіршення загального показника якості життя в першу добу після операції ( $36,67\pm 1,27$  бала у порівнянні  $3,93\pm 0,50$  бала перед операцією,  $p<0,001$ ) пов'язана із вивільненням таких медіаторів запалення, як гістамін, серотонін, брадикінін та простагландини. Така реакція є фізіологічною відповіддю тканин на хірургічну травму, проте, водночас і становить пряму причину появи таких клінічних

симптомів, як біль, набряк та порушення функцій харчування чи мовлення. Це, у свою чергу, є одними з основних факторів погіршення якості життя пацієнтів [6].

У пацієнтів, яким проводили пластику гострих післяекстракційних ороантральних сполучень, повернення рівня якості життя до значень, які спостерігались у передопераційному періоді, відбулося лише на 5-7-му добу після хірургічного втручання залежно від показника (табл.). Загальний показник якості життя досягнув доопераційного рівня на 7-му добу ( $4,07\pm 0,62$  бала проти  $3,93\pm 0,50$  бала перед операцією,  $p>0,05$ ).

Результати проведеного дослідження порівнюються з іншими працями, що присвячені хірур-

гічним втручанням у ділянці альвеолярних відростків щелеп [13, 19]. Це свідчить про те, що операційна травма порівняно невеликого об'єму в щелепно-лицевій ділянці супроводжується вираженим впливом на суб'єктивне сприйняття свого стану пацієнтами (рис.).

### Висновки

1. Пластичне закриття ороантрального сполучення трапецієподібним клаптом спричинює операційну травму, яка має значущий вплив на пов'язану із стоматологічним здоров'ям якість життя пацієнтів.

2. Погіршення суб'єктивного сприйняття пацієнтами свого стану триває загалом до семи днів після хірургічного втручання, що необхідно враховувати при обговоренні із пацієнтами плану лікування перед усуненням ороантральних сполучень чи, навіть, перед видаленням молярів та премолярів на верхній щелепі.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного дослідження засвідчують необхідність пошуку нових способів пластики гострих післяекстракційних ороантральних сполучень, які мали б менший вплив на пов'язану із стоматологічним здоров'ям якість життя пацієнтів. Розпрацювання та впровадження в клінічну практику малоінвазивних хірургічних методик дозволило б зменшити операційну травму та деформацію м'яких тканин альвеолярного відростка в ділянці втручання, що є основними причинами погіршення якості життя пацієнтів.

### Література

1. Валидация русскоязычной версии опросника ОНІР у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести / Г.М. Барер, К.Г. Гуревич, В.В. Смирнягина [и др.] // *Стоматология*. – 2007. – № 86. – С. 27-30.
2. Гахва С.И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы) / С.И. Гахва, Р.С. Гулуев, Ю.В. Гахва // *Соврем. пробл. науки и образования*. – 2012. – № 4. – С. 2.
3. Дмитрієва Е.О. Експериментальне обґрунтування застосування матеріалу Easy-graft та динаміка якості життя після його використання у хворих на генералізований пародонтит II ступеня / Е.О. Дмитрієва // *Morphologia*. – 2014. – № 1. – С. 40-45.
4. Новик А.А. Руководство по использованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский дом Нева, 2002. – 320 с.
5. Alzarea B. K. Assessment and Evaluation of Quality of Life (OHRQoL) of Patients with Dental Implants Using the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) – A Clinical Study / Alzarea // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – № 10. – P. 57-60.
6. Deepti C. Changes in quality of life after surgical removal of impacted mandibular third molar teeth / C. Deepti, H. S. Rehan, P. Mehra // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2009. – № 8. – P. 257-60.
7. Dholam K.P. Impact of oral rehabilitation on patients with head and neck cancer: A study using the Liverpool Oral Rehabilitation Questionnaire and the Oral Health Impact Profile-14 / K.P. Dholam, J.A. Dugad, K.M. Sadashiva // *J. Prosthet. Dent.* – 2016.
8. Functional and Esthetic Comparison of Metal-Ceramic and All-Ceramic Posterior Three-Unit Fixed Dental Prostheses / M. H.Nicolaisen, G. Bahrami, L. Schropp [et al.] // *Int. J. Prosthodont.* – 2016. – № 29. – P. 473-81.
9. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures / D.Beaton, C. Bombardier, F. Guillemin [et al.] // *Spine*. – 2000. – № 25. – P. 3186-3191.
10. Guillemin F. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines / F. Guillemin, C. Bombardier, D. Beaton // *J. Clin. Epidemiol.* – 1993. – № 46. – С. 1417-1432.
11. Hemant B. Evaluation of different treatment modalities for closure of oro-antral communications and formulation of a rational approach / B. Hemant, J. Govind, K. Supreet // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2010. – № 9. – С. 13-18.
12. Herdman M. 'Equivalence' and the translation and adaptation of health-related quality of life questionnaires / M. Herdman, J. Fox-Rushby, X. Badia // *Qual. Life Res.* – 1997. – № 6. – P. 237-247.
13. Ibikunle A. A. Oral health-related quality of life following third molar surgery with either oral administration or submucosal injection of prednisolone / A.A. Ibikunle, W.L. Adeyemo, A.L. Ladeinde // *Oral. Maxillofac. Surg.* – 2016. – № 20. – P. 343-352.
14. Lindeboom J.A. A comparison of two implant techniques on patient-based outcome measures: a report of flapless vs. conventional flapped implant placement / J.A. Lindeboom, A.J. van Wijk // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2010. – № 21. – P. 366-370.
15. Locker D. Assessing the responsiveness of measures of oral health-related quality of life / D. Locker, A. Jokovic, M. Clarke // *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. – 2004. – № 32. – P. 10.
16. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework / Locker // *Community Dent. Health.* – 1988. – № 5. – P. 3-18.
17. McGrath C. A review of the influences of oral health on the quality of life / C. McGrath, R. Bedi // *Int. J. of Health.* – 1999. – № 37. – P. 116-119.
18. McGrath C. An evaluation of a new measure of oral health related quality of life – OHQoLUK© / C. McGrath, R. Bedi // *Community Dent. Health.* – 2001. – № 18. – P. 138-143.
19. Oral health-related quality of life following non-surgical (routine) tooth extraction: A pilot study / W.L. Adeyemo, O.A. Taiwo, O.H. Oderinu [et al.] // *Contemp. Clin. Dent.* – 2012. – № 3. – P. 427-32.
20. Quality of life in patients undergoing orthognathic surgery – A two-centered Swedish study / I. Silva, C. Cardemil, H. Kashani [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2016. – № 44. – P. 973-978.
21. Radial free forearm flap versus pectoralis major pedicled flap for reconstruction in patients with tongue cancer: Assessment of quality of life / W. Li, P. Zhang, R. Li [et al.] // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2016. – № 21. – P. 737-742.
22. Slade G.D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile / G.D. Slade // *Community Dent. Oral. Epidemiol.* – 1997. – № 25. – P. 284-290.
23. Slade G.D. Development and evaluation of the oralhealth impact profile / G.D. Slade, A.J. Spencer // *Community Dent. Health.* – 1994. – № 11. – P. 3-11.
24. Slade G.D. Measuring Oral Health and Quality of Life / G.D. Slade. – Chapel Hill: University of North Carolina, Dental Ecology, 1997. – 172 p.
25. Thermographic monitoring of wound healing and oral health-related quality of life in patients treated with laser (aPDT) after impacted mandibular third molar removal / G. Batinjan, Z. Zore, A. Čelebić [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2014. – № 43. – P. 1503-1508.

26. Validation of a Greek version of the oral health impact profile (OHIP-14) for use among adults / V. Papagiannopoulos, C.J. Oulis, W. Papaioannou [et al.] // Health Qual Life Outcomes. – 2012. – № 10. – P. 7.
27. Visscher S.H. Closure of oroantral communications: a review of the literature/S.H.Visscher, B.vanMinnen, R.R.Bos // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2010. – Vol. 68, № 6. – P. 1384-1391.
28. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities, and handicaps: a manual of classification relating to the consequences of disease, published in accordance with resolution WHA29.35 of the Twenty-ninth World Health Assembly, May 1976 / Geneva: World Health Organization, 1980. – 205 p.

### ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ОСТРЫХ ПОСЛЕЭКСТРАКЦИОННЫХ ОРОАНТРАЛЬНЫХ СООБЩЕНИЙ ТРАПЕЦИЕВИДНЫМ ЛОСКУТОМ

*И.С. Сорокивский, И.М. Готь*

**Резюме.** В статье описаны результаты исследования изменений качества жизни пациентов после операции пластики острых ороантральных сообщений. Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом ухудшении как общего показателя качества жизни, так и отдельных его составляющих в первые сутки после хирургического вмешательства с постепенным его восстановлением в дальнейшем послеоперационном периоде. Возвращение показателей качества жизни до уровня дооперационных происходило на 5 - 7-е сутки после вмешательства. Проведенное исследование показывает, что операционная травма сравнительно небольшого объема в челюстно-лицевой области сопровождается выраженным влиянием на субъективное восприятие своего состояния пациентами.

**Ключевые слова:** ороантральное сообщение, пластика трапециевидным лоскутом, качество жизни.

### EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS AFTER PLASTIC SURGERY OF ACUTE POSTEXTRACTION OROANTRAL COMMUNICATIONS USING A TRAPEZOIDAL FLAP

*I.S. Sorokivskyi, I.M. Got'*

**Abstract.** This article describes the results of the study of changes in quality of life of patients following surgical plastic of acute oroantral communications. The results testify a statistically significant deterioration of both general index of quality of life, and its individual components on the first day after the surgery with its gradual recovery in subsequent postoperative period. Returning to the level of indicators of quality of life observed in preoperative period took place on the 5 - 7th day after the surgery. The study shows that surgical trauma of a relatively small volume in the maxillofacial area is accompanied by a pronounced influence on subjective self-perception of patients.

**Key words:** oroantral communication, trapezoidal plastic surgery, quality of life.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 89-93

Надійшла до редакції 27.02.2017 року

УДК 616.127-005.8-008.3-073.96-08-039.71  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.20

*В.К. Ташук\**, *П.Р. Іванчук\**, *М.В. Ташук\**, *О.С. Полянська\**, *Т.М. Амеліна\**,  
*І.О. Маковійчук<sup>#</sup>*, *Д.І. Онофрейчук<sup>#</sup>*, *В.А. Шевчук<sup>#</sup>*

## КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ В ПОРІВНЯННІ ЕФЕКТИВНОСТІ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»\*, м. Чернівці,  
Обласний клінічний кардіологічний диспансер<sup>#</sup>, м. Чернівці

**Резюме.** З метою оцінки ефективності кількісної оцінки електрокардіограми (ЕКГ) за власне створеної програми проведено дослідження стану гемодинаміки і дихання з контролем температури тіла в зонах Захар'їна-Геда при гострому інфаркті міокарда, з визначенням значення сатурації кисню і індексу перфузії з оцінкою вегетативного статусу (індекси Кердо і Хільдебранта) та подальший кількісний аналіз ЕКГ у 12 відведеннях (вихідна ЕКГ у спокої, після проведення проби із затримкою дихання на видиху (Штанге) і з затримкою дихання на видиху (Генчі)), в умовах кардіопротекції (Корвітин і Тівортін) за дослідженням варіабельності серцевого ритму і дисперсії інтервалів QT, оцінкою фази реполяризації ЕКГ згідно з нахилом сегмента ST і кута  $\beta^\circ$  його спрямування та диференційованого зубця Т при побудові першої похідної ЕКГ. Кардіопротекція за внутрішньовенного введення Корвітину і Тівортину на тлі стандартної терапії гострого інфаркту міокарда

свідчить про збільшення хронотропізму за Корвітину при позитивному збільшенні функції дихання в тестах Штанге і Генчі з оптимізацією терапії в умовах однакового розподілу сатурації кисню з перевагою Тівортину для індексу перфузії, однак за переважання симпатичної активації за Тівортину для індексу Кердо і аналізу варіабельності серцевого ритму проти розбалансування систем для індексу Хільдебранта за Корвітину, в той же час Тівортін більш зменшував показники тривалості і дисперсії інтервалу QT. Зменшення кута  $\beta^\circ$  спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST достовірне для обох препаратів і більше для Корвітину. Зміни диференційованого зубця Т на фоні обох препаратів є позитивними, що більш виражено у випадку Тівортину.

**Ключові слова:** кількісна оцінка електрокардіограми, кардіопротекція.

**Вступ.** Визнаними ключовими компонентами ефективною оцінки болю в грудній клітці є анамнез, огляд, електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях і оцінка серцевих біомаркерів [11]. Кількісний ЕКГ аналіз форм хвиль комплексів PQRST забезпечує неінвазивне відображення стану метаболічного середовища міокарда і є потенційно корисним інструментом для оптимізації стратегії ургентного лікування [13]. Прогрес у галузі біомедичних обчислень і обробки сигналів, а також доступні обчислювальні потужності повсякденної практики пропонують нові можливості для аналізу ЕКГ [10]. Найбільшого поширення в кількісній оцінці ЕКГ набуває аналіз вейвлет-перетворення, як функції у термінах коливань, локалізованих за часом/простором і частотою, особливо за дослідження змін зубця Т в умовах виникнення ішемії. Реконструкція фазового сигналу почала поширюватися на аналіз ЕКГ для кількісного визначення і розрізнення біомедичних та інших нелінійних сигналів [14]. Нелінійні дослідження ЕКГ сигналу дозволяють об'єктивізувати приховану інформацію в сигналі ЕКГ за використання лінійних і нелінійних функцій, аналізувати основні коефіцієнти дискретного вейвлет-перетворення для поліпшення діагностики, з використанням опорних векторів, радіальної базисної функції і різних класифікаторів [12].

Пригнічення (SDNN <70 мс або <50 мс) варіабельності серцевого ритму (BCP), як правило, вважається негативним довгостроковим прогностичним фактором після гострого інфаркту міокарда

(ГІМ), хоча і більш залежне від зниження фракції викиду [12]. Відомо, що параметри механічної дисперсії незалежно пов'язані з ішемічною хворобою серця (ІХС), середня тривалість скорочення є більшою у пацієнтів із вираженою коронарною хворобою серця (КХС), що корелює з тривалістю інтервалу QTc [19]. Морфологія сегмента ST і інтервалу QT/QTc досліджується в сучасній кількісній оцінці ЕКГ у розподілі синдрому ранньої реполяризації і елевації сегмента ST за ГІМ, оскільки доведено, що при багатовимірній логістичній регресії, більш високе відношення величини J-точки підйому сегмента ST з оцінкою J/R співвідношення і горизонтального/косонизхідного сегмента ST, є незалежно пов'язаними з підвищеним ризиком зупинки серця у пацієнтів із синдромом ранньої реполяризації [22]. Мінливість скорочень за оцінки Т-хвиль може мати деякі діагностичні ознаки, які сприяють ідентифікації ІМ [18]. Кількісна оцінка ЕКГ по чотирьох параметрах (ST елевація, ST депресія, Q зубець, QT подовження) перевершує шкалу ГІМІ за виявлення 30-денної імовірності серйозних несприятливих кардіальних подій (MACE) з чутливістю 0,709 і специфічністю 0,674 [9].

У неодноразових виступах на вітчизняних конгресах [2] з невідкладної кардіології та Європейських конгресах кардіології та у доповідях професора О.М.Пархоменка відзначалася ефективність вітчизняного кардіопротектора Корвітину - водорозчинного інгібітора катаболічних ферментів і ліпоксигенази на основі біофлавоноїду

кверцетину для внутрішньовенного введення, клінічні дослідження якого у хворих на ГІМ проводяться з 1993 року у відділі реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска» НАМН України з доведеною антиоксидантною дією, гальмуванням активності ряду мембранозв'язаних ферментів (особливо ліпоксигеназ), зниженням рівня лейкотриєну С<sub>4</sub>, стабілізацією мембран кардіоміоцитів внаслідок інгібування процесів перекисного окиснення ліпідів, модуляцією рівня оксиду азоту в пошкоджених тканинах і крові, зниженням активності поліморфноядерних нейтрофілів і макрофагів крові, зменшенням часу формування зони некрозу і запобігання подальшому пошкодженню життєздатних кардіоміоцитів, поліпшенням скорочувальних властивостей міокарда за рахунок збереження його функціональної активності в умовах ішемії та реперфузії; запобігання розвитку ранньої дилатації порожнини лівого шлуночка, що сприяє поліпшенню насосної функції серця, зменшенню кількості випадків рецидивів ангінозного болю, а в комбінації із сучасними стандартами реперфузійної терапії поліпшує перебіг реперфузійного синдрому з відновленням не тільки епікардіального кровотоку, але і мікроциркуляції на тканинному рівні. У свою чергу аргінін, що є субстратом для утворення ферменту NO-синтази, каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, сприяє поліпшенню функції ендотелію, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів, пригнічує синтез молекул адгезії VCAV-1 і MCP-1, синтез ендотеліну-1 – потужного вазоконстриктора і стимулятора проліферації і міграції гладеньких міоцитів судинної стінки, а отже, застосування вітчизняного кардіопротектора Тівортину [1] пов'язується з порушеннями синтезу або функціонування NO в судинній системі – важливого патогенетичного фактору таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, атеросклероз, атеротромбоз, нестабільна стенокардія, ГІМ, останньому присвячене нещодавнє дослідження на III Міжнародному конгресі з інфузійної терапії (2016) [4].

**Мета дослідження.** Визначити можливості застосування методів кількісної оцінки електрокардіограми в дослідженні ефективності кардіопротекції в лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда.

**Матеріал і методи.** Всім 33 обстеженим пацієнтам, що надійшли в обласний кардіологічний диспансер м. Чернівці з діагнозом гострого Q-ІМ, проведено обстеження, яке включало оцінку гемодинаміки з контролем показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ); вимірювання частоти дихання (ЧД); контролем температури тіла безконтактним методом у зонах Захар'їна-Геда (зони проекції серця, з реєстрацією температури в трьох відображеннях серця – проекції на грудну клітку (зона вимірювання 1), у кубітальному сегменті лівої руки (2) і променево-зап'ястковому сегменті лівої руки (3) безконтакт-

ним інфрачервоним цифровим термометром GM-GM320 (Benetech) із роздільною здатністю 0,1<sup>0</sup>С і лазерним прицілом точної орієнтації; проведення тесту пульсоксиметрії SH-K3 (ELERA, Promise Technology Co, LND) із дослідженням значення сатурації кисню (SpO<sub>2</sub>) і ЧСС та індексу перфузії (П), який є співвідношенням змінної і постійної складових світлової адсорбції, виражене у відсотках [6]; дослідження вегетативного статусу з оцінкою індексу Кердо за формулою  $BI = (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) * 100$  зі спрямуванням позитивного зсуву вегетативного тону у бік симпатичного переважання, негативного – парасимпатичного та з дослідженням кардіореспіраторного індексу Хільдебранта за формулою  $IX = \text{ЧСС} / \text{ЧД}$  зі свідченням про переважання розбалансування міжсистемних відносин понад 4,9 та менше 2,8 [3] із реалізацією напрямків більше 4,9 за переважання симпатичного тону, нижче 2,8 – парасимпатичного та подальший кількісний аналіз ЕКГ у 12 відведеннях при 30-секундній її реєстрації в II відведенні (вихідна ЕКГ у спокої, після проведення проби із затримкою дихання на вдиху (Штанге) і з затримкою дихання на видиху (проба Генчі)), а також в умовах планової кардіопротекції (Корвітин і Тівортін – обом препаратами) до і після «гострої» кардіопротекції за внутрішньовенного (в/в) введення кожного із засобів (у 23 пацієнтів Корвітин і ще у 10 – Тівортін) на тлі їх призначення і в умовах стандартної терапії ГІМ.

Кількісний аналіз ЕКГ включав дослідження ВСП за аналізу інтервалів RR [5] і QT [7], фази реполяризації ЕКГ згідно з кількісною оцінкою нахилу ST (ST slope) із визначенням змін сегмента ST через 0,08 с після точки J, кута β<sup>0</sup> спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (H, висота нахилу ST, mV) через 1 секунду реєстрації [8] та диференційованого зубця Т при комп'ютерному аналізі ЕКГ та побудови її першої похідної з розрахунком показника ВМШ (співвідношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ) та відношення сусідніх екстремальних значень (ВСЕЗ) на диференційованій ділянці зубця Т за абсолютними значеннями за формулою  $ВСЕЗ = (V1 - V3) / V1$  згідно із власно розробленим медичним програмним забезпеченням для кількісної оцінки ЕКГ [7].

Статистична обробка отриманих результатів ґрунтується на обрахуванні вибіркового середнього значення, стандартної похибки середнього, визначенні достовірності розбіжностей кількісних параметрів за перевірки «нульової» гіпотези зі застосуванням t-критерію Student та оцінкою розбіжності за рівнем значущості p для t-критерію <0,05. При використанні двох залежних вибірок та нормального розподілу масивів застосовували парний t-критерій Student, при ненормальному розподілі хоча б одного з масивів - t-критерій Wilcoxon; для двох незалежних вибірок та нормального розподілу масивів - 2-вибірковий

t-критерій Student, ненормального розподілу – U-критерій Wilcoxon. У розрахунках використовували пакети прикладних програм “Microsoft Excel 97” (Microsoft).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У процесі проведення дослідження визначено більший приріст ЧСС ( $\Delta\%$ ) за Корвітину при затримці дихання на вдиху (Штанге,  $p < 0,001$ ) і на видиху (Генчі,  $p < 0,05$ ) з недостовірним ефектом ( $p > 0,05$ ) для збільшення ЧСС після в/в введення обох препаратів (Корвітин або Тівортін) з перевагою для Корвітину (приріст ЧСС ( $\Delta\%$ ) за затримки дихання на вдиху (Штанге) 42,23 % ( $p < 0,001$ ) і на видиху (Генчі) – 41,51 % ( $p < 0,001$ ), після препарату зареєстроване збільшення ЧСС 35,85 % ( $p < 0,001$ ) на відміну від Тівортину (приріст ЧСС ( $\Delta\%$ ) за проби Штанге становив 5,15 % ( $p < 0,02$ ) без змін на видиху (Генчі) – 2,06 % ( $p > 0,2$ ), після препарату збільшення ЧСС 12,37% ( $p < 0,001$ )) - а отже, реєструється збільшення хронотропізму за Корвітину.

Показано позитивне збільшення функції дихання в обох тестах ( $\Delta\%$  для проби Штанге 8,46 ( $p < 0,01$ ) проти 11,76 ( $p < 0,001$ ) у зіставленні обох препаратів ( $p < 0,001$ ) і для проби Генчі 17,69 ( $p < 0,001$ ) проти 33,33 ( $p < 0,001$ ) у зіставленні Корвітину і Тівортину ( $p < 0,001$ ), а отже, кардіопротекція обома препаратами є доцільною. При цьому об'єктивізовано перевагу впливу на функцію дихання Тівортину ( $\Delta\%$  13,73,  $p < 0,001$  проти  $\Delta\%$  –7,69,  $p < 0,002$  ( $p < 0,01$ )).

Об'єктивізовано деякі розбіжності між в/в ефектами Корвітину і Тівортину на тлі введення обох препаратів у зіставленні приросту температурного показника лише в зоні грудної ділянки (зона 1) достовірне для одного з препаратів для проби Штанге ( $\Delta\%$  0,95 і  $\Delta\%$  -0,60,  $p < 0,01$ ), Генчі ( $\Delta\%$  0,63 і  $\Delta\%$  3,32,  $p < 0,05$ ), після в/в введення Тівортину ( $\Delta\%$  1,69 і  $\Delta\%$  2,72,  $p < 0,001$ ), що потребує подальшого вивчення.

При однаковому розподілі сатурації кисню ( $SpO_2$ ) визначені певні розбіжності індексу пер-

фузії ( $\Delta\%$  -71,1 ( $p < 0,001$ ) проти недостовірного приросту  $\Delta\%$  32,11 ( $p > 0,1$ ) з достовірною розбіжністю між групами ( $p < 0,05$ ) Корвітину і Тівортину за в/в введення препаратів з переважанням ефекту для Тівортину.

Визначене певне переважання в бік симпатичної активації в групі Тівортину за змін індексу Кердо проти розбалансування систем при оцінці індексу Хільдебранта за Корвітину.

Наступний етап дослідження пов'язаний з кількісним аналізом ЕКГ, включав дослідження ВСР згідно з оцінкою інтервалів RR із дослідженням статистичних характеристик динамічного ряду кардіоінтервалів (SDNN, RMSSD, pNN50, CV), геометричних методів дослідження ВСР (Mo, AMo, MxDMn), автокореляційного аналізу (CC1, CC0), індексів Р.М. Баєвського (IBP, ВІР, ПАІР, ІН) при використанні власне створеної програми кількісної оцінки ЕКГ [5]. У зіставленні ( $\Delta\%$ ) приросту показників ВСР стосовно аналізу інтервалів RR, як наведено в таблиці, реєструється переважне спрямування в умовах терапії Тівортином до більш вираженої активації симпатичного відділу нервової системи, що було достовірним для змін  $\Delta\%$ RR-SDNN (-38,89,  $p < 0,02$ ),  $\Delta\%$ RR-CV (-62,66,  $p < 0,001$ ),  $\Delta\%$ RR-RMSSD (-42,67,  $p < 0,02$ ),  $\Delta\%$ RR-MxDMn (-40,54,  $p < 0,02$ ),  $\Delta\%$ RR-SI (152,95,  $p < 0,002$ ), а також відповідно індексів Р.М. Баєвського – IBP (130,79,  $p < 0,002$ ), ПАІР (54,17,  $p < 0,005$ ), ІН (152,95,  $p < 0,001$ ).

Варто зазначити, що ВСР є незалежним предиктором смертності [16]. Підтвердженням цього є визначення, що ВСР незалежно пов'язана з 8,4-кратним ( $p < 0,001$ ) збільшенням імовірності виявлення ішемії [17].

Наступному аналізу піддано варіабельність інтервалів QT, QT-корегованого, дисперсії інтервалу QT з визначенням показників QTmax, QTмін, QTсер, QTс, DQT, DQTс, QTSD, QTсSD у спокої та після медикаментозної кардіопротекції (Корвітин і Тівортін) за стандартної терапії ГІМ при використанні власного програмного забезпе-

Таблиця

#### Зміни ( $\Delta\%$ ) варіабельності серцевого ритму (RR) (у зіставленні вихідних параметрів і після кардіопротекції (в/в Корвітин або Тівортін))

	$\Delta\%$ RRSDNN	$\Delta\%$ RRCV	$\Delta\%$ RRRMSSD	$\Delta\%$ RRPNN50	$\Delta\%$ RRMxDMn	$\Delta\%$ RRMo
Корвітин	-2,22	-2,20	-1,35	-14,00	4,62	-6,94
t вих-лік	0,136433	0,115464	0,073924	0,599845	-0,335895	2,971283
	$\Delta\%$ RRAMo	$\Delta\%$ RRSI	$\Delta\%$ RR IVR	$\Delta\%$ RR VPR	$\Delta\%$ RR PAPR	$\Delta\%$ RR IN
Корвітин	19,04	76,82	63,60	-1,59	28,69	76,82
t вих-лік	-1,80654	-3,43191	-3,08892	0,106881	-2,11079	-3,431911
	$\Delta\%$ RRSDNN	$\Delta\%$ RRCV	$\Delta\%$ RRRMSSD	$\Delta\%$ RRPNN50	$\Delta\%$ RRMxDMn	$\Delta\%$ RRMo
Тівортін	-38,89	-62,66	-42,67	10,01	-40,54	-28,89
t вих-лік	2,514925	3,628835	2,608433	-0,239088	2,681389	3,707615
	$\Delta\%$ RRAMo	$\Delta\%$ RRSI	$\Delta\%$ RR IVR	$\Delta\%$ RR VPR	$\Delta\%$ RR PAPR	$\Delta\%$ RR IN
Тівортін	20,78	152,95	130,79	-65,31	54,17	152,95
t вих-лік	-1,83969	-3,56106	-3,40262	3,737794	-3,219683	-3,561057



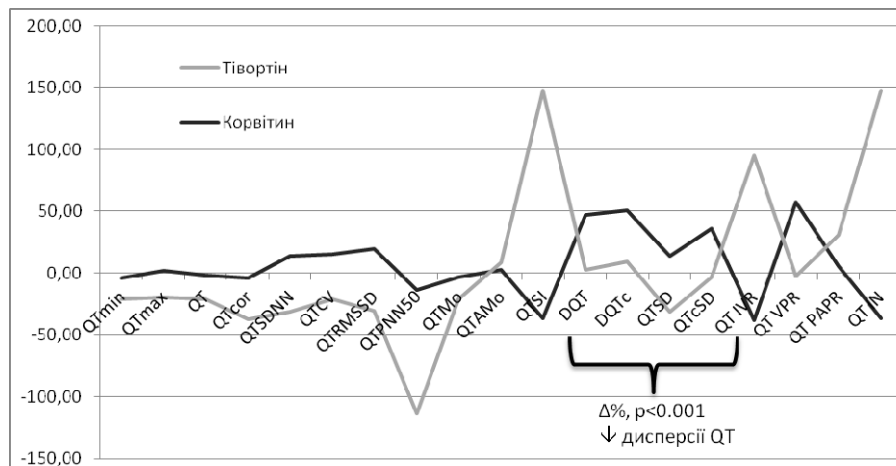


Рис. 1. Зміни ( $\Delta\%$ ) варіабельності серцевого ритму (дисперсія інтервалу QT) (у зіставленні вихідних параметрів і після кардіопротекції (Корвітин або Тівортін)

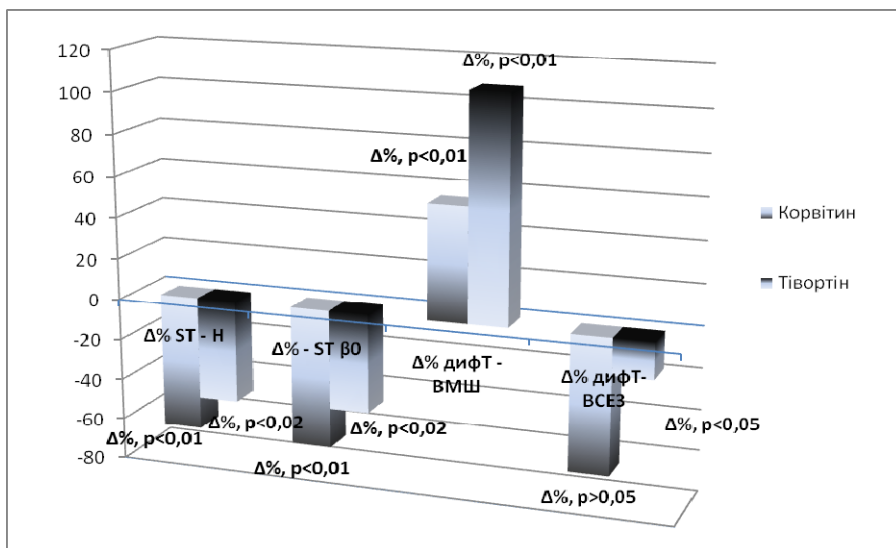


Рис. 2. Зміни ( $\Delta\%$ ) варіабельності серцевого ритму (дисперсія інтервалу QT) (у зіставленні вихідних параметрів і після кардіопротекції (Корвітин або Тівортін)

чення показників [7]. У зіставленні оцінки фази реполяризації ЕКГ стосовно варіабельності інтервалу QT у спокої та після медикаментозної кардіопротекції (Корвітин і Тівортін) з'ясувалось (рис. 1), що показники тривалості і дисперсії інтервалу QT достовірно ( $\Delta\%$ ,  $p < 0,001$ ) зменшуються. Відомо, що показники дисперсії інтервалу QT є незалежним предиктором розвитку фатальних подій у хворих на ГІМ [20].

Наступний етап дослідження аналізує прискорену/сповільнену косовисхідну/косонизхідну депресію/елевацію сегмента ST з аналізом двох показників: кута  $\beta^\circ$  спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1с реєстрації згідно зі створеною програмою математичного аналізу фази реполяризації [8], що свідчить про зменшення кута  $\beta^\circ$  спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (H), достовірно для обох препаратів, що однак було більш вираженим для Корвітину (рис. 2). Постає питання переважання трансформації в «сповільнену» систему відповіді змін сегмента ST. Відомо, що в пацієнтів зі сповільненою косовисхідною депресією сегмента

ST не виявлено тяжчої ішемії, більшого ураження коронарних артерій або тяжчої стрес-індукованої серцевої недостатності, а отже, у цьому вони є схожі з пацієнтами з швидкою формою депресії ST [21]. Відповідно пацієнти з косонизхідною депресією сегмента ST мають підвищений показник відношення шансів розвитку аритмічної смерті до 3,14 (95% ДІ 1,56 - 6,30) [15].

Останнім фрагментом дослідження є аналіз показника відношення змін різниці потенціалів на другому коліні диференційованого зубця T до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ (ВМШ) та відношення сусідніх екстремальних значень (ВСЕЗ) залежно від кардіопротекції в умовах використання Корвітину і Тівортину згідно з відображенням першої похідної ЕКГ за власне створеної програми [7].

Як наведено на рисунку 2, вивчення змін показника ВМШ на першій похідній ЕКГ слід розглядати як достовірно позитивні. Більш виражені позитивні зміни цього показника зареєстровані для використання Тівортину.

Розподіл показника ВМШ, згідно з власними дослідженнями [7], дозволяє в розподілі середніх

величин для кожної групи визначити розбіжності з переважанням цього параметра в зіставленні хворих із гіпертрофією лівого шлуночка (максимальне ВМШ дорівнювало 2,31 Од) та гострим Q-ІМ (мінімальне ВМШ склало 0,66 Од) при достовірних розбіжностях ( $p < 0,05$ ). У той же час, аналіз показника ВСЕЗ диференційованої ЕКГ потребує подальших досліджень із визначенням його нормативних спрямувань.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні кількісної оцінки ефективності антиішемічної терапії із застосуванням власного програмного забезпечення.

### Висновки

1. Впровадження кількісної оцінки електрокардіограми при використанні власне створеної програми дозволяє оцінити ефективність терапевтичних втручань.

2. Кардіопротекція за внутрішньовенного введення Корвітину і Тівортину на тлі стандартної терапії гострого інфаркту міокарда, свідчить про збільшення хронотропізму за Корвітину при позитивному збільшенні функції дихання в тестах Штанге і Генчі, з оптимізацією терапії в умовах однакового розподілу сатурації кисню з перевагою Тівортину для індексу перфузії, однак за переважання симпатичної активації за Тівортину для індексу Кердо і аналізу варіабельності серцевого ритму проти розбалансування систем для індекс Хільдебранта для Корвітину, у той же час Тівортин більш зменшував показники тривалості і дисперсії інтервалу QT. Зменшення кута  $\beta^0$  спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST достовірне для обох препаратів і більше для Корвітину. Зміни диференційованого зубця T на фоні обох препаратів є позитивними, що більш виражено у випадку Тівортину.

### Література

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 1-6.
2. Бабушкина А.В. Неотложная кардиология: реальность и перспективы (по материалам научно-практической конференции) / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 3. – С. 8-10.
3. Вейн А.М. (Ред.). Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / А.М. Вейн. – М.: МИА, 2000. – 752 с.
4. Вплив L-аргініну на перебіг гострого інфаркту міокарда / О.А. Шапошник, Т.І.Шевченко, І.П.Кудря [та ін.]: матеріали III Міжнародного конгресу з інфузійної терапії. – Київ 06.10.-07.10.2016. – С. 84.
5. Дослідження варіабельності серцевого ритму за власного математичного забезпечення-можливості і перспективи / В.К. Ташук, П.Р. Іванчук, О.С. Полянська [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 182-185.
6. Курсов С.В. Перфузионный индекс в практике анестезиологии и интенсивной терапии / С.В. Курсов // Мед. невідклад. станів. – 2015. – № 7. – С. 20-25.
7. Побудова програмного забезпечення для кількісної оцінки електрокардіограми: можливості і дослідження зубця T / В.К. Ташук, П.Р. Іванчук, О.С. Полянська [та

ін.] // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 10-16. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2015\\_14\\_4\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2015_14_4_4)

8. Створення програмного забезпечення для кількісної оцінки змін сегмента ST при електрокардіографії / В.К. Ташук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук [та ін.] // Клін. та експерим. патол. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 155-159. – Режим доступу: <http://cep.bsmu.edu.ua/article/view/48121/44375>
9. A novel cardiovascular risk stratification model incorporating ECG and heart rate variability for patients presenting to the emergency department with chest pain / M.L. Heldeweg, N. Liu, Z.X. Koh [et al.] // Crit. Care. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P.179.
10. Advanced ECG in 2016: is there more than just a tracing? / T.Reichlin, R.Abächerli, R.Twerenbold [et al.] // Swiss. Med. Wkly. – 2016. – № 146. – P. 14303.
11. Approach to chest pain and acute myocardial infarction / S.Pandie, D.Hellenberg, F.Hellig [et al.] // S. Afr. Med. J. – 2016. – Vol. 106, № 3. – P. 239-245.
12. Arrhythmia recognition and classification using combined linear and nonlinear features of ECG signals / L. Compostella, N. Lakusic, N. Russo [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2016. – № 224. – P. 473-481.
13. Combining multiple ECG features does not improve prediction of defibrillation outcome compared to single features in a large population of out-of-hospital cardiac arrests / M. He, Y.Gong, Y. Li [et al.] // Crit. Care. – 2015. – № 19. – P.425.
14. Complexity in congestive heart failure: A time-frequency approach / J.Szewieczek, Z. Gąsior, J.Duława [et al.] // Chaos. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 033105.
15. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome / J.T. Tikkanen, M.J. Junttila [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 23. – P. 2666-2673.
16. Heart Rate Variability Density Analysis (Dyx) and Prediction of Long-Term Mortality after Acute Myocardial Infarction / R.M. Jørgensen, S.Z. Abildstrom, J. Levitan [et al.] // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2015 Aug 11. doi: 10.1111/anec.12297
17. How do you measure it? Comparison of the usefulness of heart rate variability versus exercise stress testing for the detection of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease / R.Goldkorn, A. Naimushin, N. Shlomo [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115, № 11. – P. 1518-1522.
18. Increased beat-to-beat T-wave variability in myocardial infarction patients / I. Stankovic, B. Putnikovic, A.Janicijevic [et al.] // Biomed. Tech. (Berl). – 2016. – Dec 21. pii: /j/bmte.ahead-of-print/bmt-2015-0186/bmt-2015-0186.xml. doi: 10.1515/bmt-2015-0186. [Epub ahead of print].
19. Myocardial mechanical and QTc dispersion for the detection of significant coronary artery disease / I. Stankovic, B.Putnikovic, A. Janicijevic [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 1015-1022.
20. Prognostic value of QT dispersion change following primary percutaneous coronary intervention in acute ST elevation myocardial infarction / Kuo-Li Pan, Jen-Te Hsu, Shih-Tai Chang [ et al.] // Int. Heart. J. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 207-211.
21. Slow upsloping ST-segment depression during exercise: does it really signify a positive stress test? / M.Y. Desai, S. Crugnale, J. Mondeau [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143, № 3. – P. 482-487.
22. The Role of the Ratio of J-Point Elevation Magnitude and R-Wave Amplitude on the Same ECG Lead in the Risk Stratification of Subjects With Early Repolarization Pattern / X.M. Chen, C.C. Ji, Y.J. Cheng [et al.] // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 39, № 11. – P. 678-683.

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В СРАВНЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

*В.К. Ташук, П.Р. Иванчук, М.В. Ташук, О.С. Полянская, Т.М. Амелина,  
И.Е. Маковийчук, Д.И. Онофрейчук, В.А. Шевчук*

**Резюме.** С целью исследования эффективности количественной оценки электрокардиограммы (ЭКГ) собственной созданной программой было проведено исследование состояния гемодинамики и дыхания с контролем температуры тела в зонах Захарьина-Геда при остром инфаркте миокарда, сатурации кислорода и индекса перфузии с оценкой вегетативного статуса (индексы Кердо и Хильдебранта) и дальнейшего количественного анализа ЭКГ в 12 отведениях (исходная ЭКГ в покое, после проведения пробы с задержкой дыхания на вдохе (Штанге) и с задержкой дыхания на выдохе (Генчи)), в условиях кардиопротекции (Корвитин и Тивортин) с исследованием variability сердечного ритма и дисперсии интервала QT, оценкой фазы реполяризации ЭКГ относительно наклона сегмента ST и угла  $\beta^\circ$  его направления, дифференцированного зубца T при построении первой производной ЭКГ. Кардиопротекция при введении Корвитина и Тивортина на фоне стандартной терапии острого инфаркта миокарда свидетельствует об увеличении хронотропизма при Корвитине и положительном увеличении функции дыхания в тестах Штанге и Генчи с оптимизацией терапии в условиях одинакового распределения сатурации кислорода с преобладанием для Тивортина по индексу перфузии, однако с преобладанием симпатической активации при Тивортине для индекса Кердо и анализа variability сердечного ритма против разбалансировки систем для индекса Хильдебранта при Корвитине, в то же время Тивортин более влиял на уменьшение показателей продолжительности и дисперсии интервала QT. Уменьшение угла  $\beta^\circ$  направления сегмента ST и высоты направления наклона сегмента ST достоверно для обоих препаратов и более выражено для Корвитина. Изменения дифференцированного зубца T на фоне этих препаратов являются положительными, что более выражено в случае Тивортина.

**Ключевые слова:** количественная оценка электрокардиограммы, кардиопротекция.

**QUANTITATIVE EVALUATION OF ELECTROCARDIOGRAM IN COMPARISON OF CARDIOPROTECTION EFFICIENCY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

*V.K. Tashchuk\*, P.R. Ivanchuk\*, M.V. Tashchuk\*, O.S. Polyanska\*, T.M. Amelina\*,  
I.O. Makoviychuk#, D.I. Onofreychuk#, V.A. Shevchuk#*

**Abstract.** In order to study the effectiveness of quantitative assessment of electrocardiogram (ECG) by means of our own created program we conducted a research in acute myocardial infarction and hemodynamic status and breathing with the body temperature control in Zakharyin-Gad areas, in the study mentioned oxygen saturation and perfusion index of vegetative status assessment (indices Kerdo and Hildebrandt) and further quantitative analysis of ECG in 12 leads (output ECG at rest, after samples from breath to breath (Stange) and breath exhale (Ghencea)), in terms of cardioprotection (Corvutin and Tivortin) to study variability heart rate and dispersion interval QT, ECG repolarization phase of assessment by ST segment slope and angle  $\beta^\circ$  its direction and differentiation of the T wave in the construction of the first derivative of the ECG. Cardioprotection by intravenous Corvutin and Tivortin on a background of standard therapy of acute myocardial infarction indicates an increase chronotropism for Corvutin a positive increase in respiratory function in tests Stange and Ghencea optimization therapy in uniform distribution of oxygen saturation with advantage Tivortin for the index of perfusion, but the prevalence of the sympathetic activation Tivortin ашк Kerdo index and analyze heart rate variability to unbalance index Hildebrandt for Corvutin, while Tivortin a reduced performance duration and dispersion interval QT. Reducing the angle  $\beta^\circ$  of ST segment direction and height extension direction of slope of the ST segment significant for both drugs and more for Corvutin. Changes differentiated T wave in the background of both drugs are positive, which is more pronounced in the case Tivortin.

**Key words:** quantitative assessment of electrocardiogram, cardioprotection.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University»<sup>#</sup> (Chernivtsi),  
Regional clinical cardiology center<sup>\*</sup> (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 94-99

Надійшла до редакції 28.02.2017 року

УДК 616.12-005.4-052-054

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.21

*В.К. Ташук, О.С. Полянська, Т.М. Амеліна***РЕЗУЛЬТАТИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КАФЕДРИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ, ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА СПОРТИВНОЇ МЕДИЦИНИ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті наводяться дані про результати наукових досліджень, які проводились у рамках виконання науково-дослідної роботи «Нейрогуморальні порушення при гострому інфаркті міокарда на тлі гіпертонічної хвороби і ниркової дисфункції, оптимізація лікування та профілактика ускладнень», на кафедрі внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини впродовж трьох років. Розроблено новий, комплексний, патогенетично обґрунтований підхід до оптимізації медикаментозного лікування хворих на

гострий інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії та різними стадіями хронічної хвороби нирок і профілактики ремоделювання серця в умовах застосування антагоністів альдостерону – еплеренону та спіронолактону.

**Ключові слова:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, наукові дослідження, інфаркт міокарда, гіпертонічна хвороба, ниркова дисфункція.

Починаючи з 1995 року на кафедрі внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини виконуються планові наукові дослідження (два з них за бюджетні кошти) і серед завершених такі науково-дослідні роботи (НДР): «Статеві та вікові детермінанти ішемічної хвороби серця: реєстр Північної Буковини, клініко-функціональні аспекти» (2006 р.), «Клініко-патогенетичні та нейрогуморальні механізми розвитку та реалізації серцевої недостатності в умовах гострого коронарного синдрому та стабільної стенокардії з оптимізацією лікувальної тактики та визначенням прогностичних предикторів» (2011 р.), «Патогенетичне лікування ішемічної хвороби серця, запобігання серцевій недостатності за впливу депресивних розладів та хроноциркадності – реєстр малих міст України» (2013 р.), «Патогенетичне обґрунтування медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням нейрогуморальних чинників факторів ризику та супутніх захворювань на стаціонарному та амбулаторному етапі реабілітації» (2012-2016 рр.).

У 2016 р. завершена НДР за бюджетні кошти «Нейрогуморальні порушення при гострому інфаркті міокарда на тлі гіпертонічної хвороби і ниркової дисфункції, оптимізація лікування та профілактика ускладнень» (2014-2016). Виконавцями цієї НДР є проф. Ташук В.К., проф. Полянська О.С., доц. Іванчук П.Р., доц. Поліщук О.Ю.

Предметом та об'єктом дослідження цієї теми є виявлення нейрогуморальних порушень, процесів ліпопероксидації, протеолітичної активності крові, функціонального стану міокарда, за даними інструментальних обстежень у хворих на різні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) серця з нирковою дисфункцією (НД). Мета роботи полягає в оптимізації лікування хворих на ІХС на тлі АГ та НД із визначенням якості життя пацієнтів, показників інструментальних обстежень, нейрогуморальних порушень, динаміки процесів ліпопероксидації, протеолітичної активності плазми крові з ви-

користанням антагоністів альдостерону в пацієнтів з різними стадіями НД, що дасть можливість зменшити тривалість перебування хворого у стаціонарі, зменшити витрати на лікування пацієнта. Основними завданнями роботи було вивчення особливостей перебігу ІХС на фоні ГХ та хронічної хвороби нирок (ХХН) з виділенням маркерів перебігу та вплив факторів ризику на розвиток інфаркту міокарда (ІМ), об'єктивізація формування ускладнень у хворих на ІХС на фоні ГХ при поєднанні з ХХН при різних стадіях НД, оцінка впливу гіпертрофії міокарда на нейрогуморальні, ліпідні та гормональні зв'язки в трансформації ішемічної хвороби серця в її гострі форми, дослідження ролі та можливостей впливу фармакологічної терапії хворих на ІХС на фоні ГХ при поєднанні з ХХН на розвиток серцевої недостатності (СН), оптимізація лікування пацієнтів з ІХС на фоні ГХ при поєднанні з ХХН з використанням антагоністів альдостерону. У роботі використані такі методи дослідження: загальноклінічні (детальний збір скарг та анамнезу, об'єктивний огляд та фізикальне обстеження, антропометрія), клініко-лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, ехокардіографія (ЕхоКГ), тредміл-тест, велоергометрія (ВЕМ), добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску), визначення рівнів альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту, тропоніну I, фактору Віллебранда, натрійуретичного передсердного пептиду в плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), статистичні (описова статистика, оцінка достовірності між вибірками, кореляційний аналіз, одно- та багатофакторний регресійний аналіз).

На основі проведених досліджень створено реєстр інфаркту міокарда на Буковині з розробкою сучасної комп'ютерної програми реєстрового дослідження. Проведений підбір оптимізованого лікування та економічне обґрунтування сучасної адекватної терапії зі зменшенням тривалості лікування, покращенням якості життя хворих

та збільшення тривалості життя пацієнтів. Визначені маркери дестабілізації стенокардії, формування і перебігу ІМ. Виконавцями використана комплексна комп'ютерна програма для обробки інструментальних обстежень хворого: ЕКГ, холтерівського моніторингу ЕКГ, ЕхоКГ та показників ЕКГ: кута В1, В2, С та коронарного індексу, які запропоновані авторами й описані в заявлених патентах на корисну модель [4, 5, 6, 8]. У роботі вперше використано можливості комп'ютерної обробки ЕКГ, холтерівського моніторингу ЕКГ, ЕхоКГ на базі власного програмного забезпечення з використанням першої похідної при електрокардіографії та методу диференціювання зубця Т. Проведено дослідження пацієнтів з вивченням варіабельності серцевого ритму, дисперсії інтервалу QT, змін сегмента ST та зубця Т із виділенням маркерів перебігу захворювання у хворих на ІХС на фоні ГХ при поєднанні з ХХН при різних стадіях НД [2, 3, 7].

Розроблено новий, комплексний, патогенетично обґрунтований підхід до оптимізації медикаментозного лікування хворих на гострий ІМ на тлі АГ та різними стадіями ХХН і профілактики ремоделювання серця в умовах застосування антагоністів альдостерону – еплеренону. Розкрито нові механізми дії антагоніста альдостерону на процеси ремоделювання серця, його функціональну активність на тлі порушеної функції нирок. Виявлено, що застосування в комплексному лікуванні хворих на гострий ІМ із ХХН селективного антагоніста альдостерону еплеренону сприяє зростанню фракції викиду, хвилинного об'єму крові на 18 %, ударного об'єму на 28 %, вірогідно рідше прогресування хронічної СН та збереженню нормальної геометрії лівого шлуночка, ніж за використанням спіронолактону. Проведена оцінка оптимізованого лікування пацієнтів з ІХС на фоні ГХ при поєднанні з ХХН за показниками протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові [5, 6, 9].

Медичний ефект: дослідження пацієнтів дає можливість побудувати програмне забезпечення з вивченням варіабельності серцевого ритму, дисперсії інтервалу QT, змін сегмента ST та зубця Т з виділенням маркерів перебігу захворювань із прогнозуванням ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні артеріальної гіпертензії при поєднанні з хронічною хворобою нирок при різних стадіях ниркової дисфункції.

Соціальний ефект: на основі проведеного дослідження оптимізовано лікування з покращенням якості життя хворих на ішемічну хворобу серця на тлі артеріальної гіпертензії та ниркової дисфункції, та збільшення тривалості життя пацієнтів.

Економічний ефект: впровадження запропонованих методів діагностики та лікування хворих

на ІХС на фоні гіпертонічної хвороби та хронічної хвороби нирок дає можливість зменшити терміни лікування та економії коштів на медикаментозне забезпечення таких осіб.

На основі результатів НДР оновлено лекційні курси для студентів 4-6-х курсів зі спеціальності «Лікувальна справа», «Педіатрія». Основні здобутки НДР щодо оптимізації лікування хворих на ІХС на тлі ГХ із НД широко впроваджені в практичні заняття, семінари та лекції передатестаційного циклу «Гострий коронарний синдром. Сучасні аспекти діагностики та лікування», «Гіпертонічна хвороба, ускладнена інсультом. Реабілітація та експертна працездатність», «Екстрагенітальна патологія у вагітних у загальнотерапевтичній практиці», «Некоронарні ураження міокарда», «Медична реабілітація хворих на ішемічну хворобу серця», «Медико-соціальна експертиза і реабілітація хворих і інвалідів».

За результатами НДР опубліковано чотири монографії, два нововведення, 46 статей, з них – 20 у фахових виданнях, дві статті опубліковано в закордонних виданнях, 120 тез, з них п'ять тез опубліковано в збірниках тез закордонних конференцій.

**Перспективи подальших досліджень.** Науковий напрямок досліджень продовжений у НДР кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини коштом державного бюджету на тему «Розробка комплексного підходу до ранньої діагностики ураження коронарних судин з використанням цифрового комп'ютерного аналізу електрокардіограми та регіонарної скоротливості міокарда» на наступні три роки.

### Література

1. Аритмогенність міокарда: хронобіологічні особливості / О.С. Полянська, В.К. Ташук, Т.М. Амеліна [та ін.] // Аритмологія. – 2014. – № 3 (11). – С. 14-16.
2. Гулага О.І. Основні механізми дестабілізації ішемічної хвороби серця / О.І. Гулага, В.К. Ташук, О.С. Полянська // Гал. лікар. вісник. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 26-29.
3. Дослідження варіабельності серцевого ритму за власного математичного забезпечення / В.К. Ташук, П.Р. Іванчук, О.С. Полянська [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2015. – Т. 19, № 3 (75). – С. 182-186.
4. Пат. 95827 Україна, МПК А61В 5/00 G01N 33/00. Спосіб прогнозування перебігу стабільної стенокардії / В.К. Ташук, О.С. Полянська, Т.М. Амеліна, заявл. і патентовласн. БДМУ. - № 201407606; заявл. 07.07.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.
5. Пат. 95826 Україна, МПК А61В 5/00. Спосіб ранньої діагностики порушень функціонального стану міокарда / В.К. Ташук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, [та ін.] заявл. і патентовласн. БДМУ. – № 201407604; заявл. 07.07.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1.

**РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАФЕДРЫ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ,  
ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ***V.K. Tashchuk, O.S. Polianska, T.N. Amelina*

**Резюме.** В статье представлены данные о результатах научных исследований, которые проводились в рамках выполнения научно-исследовательской работы «Нейрогуморальные нарушения при остром инфаркте миокарда на фоне гипертонической болезни и почечной дисфункции, оптимизация лечения и профилактика осложнений» на кафедре внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины на протяжении трех лет. Разработан новый, комплексный, патогенетически обоснованный подход к оптимизации медикаментозного лечения больных острым инфарктом миокарда на фоне артериальной гипертензии и различными стадиями хронической болезни почек и профилактики ремоделирования сердца в условиях использования антагонистов альдостерона – эплеренона и спиронолактона.

**Ключевые слова:** кафедра внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, научные исследования.

**SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE,  
PHYSICAL REHABILITATION AND SPORTS MEDICINE***V.K. Tashchuk, O.S. Polianska, T.N. Amelina*

**Abstract.** The article shows the results of a study conducted within the framework of the scientific research "Neurohormonal disorders in acute myocardial infarction against the background of hypertension and renal dysfunction, optimizing treatment and prevention of complications" at the department of internal medicine, physical rehabilitation and sports medicine for 3 years. A new multipurpose and pathogenetic method was developed for optimization of medical treatment in patients with acute myocardial infarction combined with hypertension and different stages of chronic kidney disease, and prevention of cardiac remodeling under conditions of using aldosterone antagonists – eplerenone and spironolactone.

**Key words:** department of internal medicine, physical rehabilitation and sports medicine, research.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 100-102

Надійшла до редакції 09.02.2017 року

УДК 616.1-009.86:577.1

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.22

Фаді Хаза Файяз Шадід, І.І. Кричун

**ВМІСТ У ПЛАЗМІ КРОВІ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ПОШКОДЖЕННЯ  
ЕНДОТЕЛІЮ ТА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ  
У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОЇ ДИСКОГЕННОЇ ЛЮМБАЛГІЇ**

Вищий державний медичний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 45 хворих віком до 35 років із загостренням хронічної дискогенної люмбалгії. Показано зниження потікзалежної вазодилаторної відповіді плечової артерії на тлі підвищення концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції в обстеженій групі хворих.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, фібрoneктин, sVCAM – 1, люмбалгія.

**Вступ.** Біль у нижній частині спини є значимою медико-соціальною проблемою. Упродовж усього життя вірогідність відчувати біль у нижній частині спини мають 80 % людей, а 18 % – відчують цей тип болю практично постійно. Приблизно в 15-20 % пацієнтів біль носить затяжний характер, а у 2-8 % – формується хронічний біль у нижній частині спини [4, 5, 7]. За даними зарубіжних досліджень, до 14 % нових пацієнтів, які звертаються за медичною допомогою, – пацієнти з болем у нижній частині спини. У США витрати на цю групу пацієнтів досягають 100 млн доларів щорічно [7]. Серед різноманітних причин болю в нижній частині спини – м'язових, психогенних тощо, основне значення належить остеохондрозу хребта з його різноманітними неврологічними проявами. При цьому у всьому світі відзначається тенденція до зростання кількості хворих молодого віку, які страждають на вертебрoneврологічні больові синдроми [7, 8].

Сьогодні продовжує активно вивчатися патогенетична роль системної ендотеліальної дисфункції (ЕД) при серцево-судинних захворюваннях. Так, чітко встановлена ключова роль дисфункції ендотелію при хронічній серцевій недостатності (ХСН), у формуванні атеросклеротичних судинних уражень, у механізмах розвитку тромботичних ускладнень [1, 2].

Зокрема, при ХСН спостерігається виражене пригнічення експресії ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), яка відповідає за продукцію ендотеліоцитами оксиду азоту, зниження концентрації якого в судинній стінці тісно пов'язане з ЕД [6]. До факторів, які безпосередньо пригнічують експресію eNOS при ХСН, відносять зниження «напруги зсуву» внаслідок зменшення швидкості системного кровотоку, високий рівень циркулюючих прозапальних цитокінів, зниження концентрації брадикініну, гіперальдостеронізм [2].

Таким чином, в останні 20 років показано, що порушення функції ендотелію судин є обов'язковим компонентом практично всіх серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз і артеріальну гіпертензію [1, 2, 3].

Разом з тим, на сьогодні практично не досліджена функція ендотелію при неврологічних проявах остеохондрозу хребта, які внаслідок наявності трива-

лого больового синдрому, розвитку на цьому тлі депресивних та тривожних порушень призводять до вираженого вегетативного дисбалансу з розвитком вегетативної дистонії, яка зараз розглядається як предиктор артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця в молодому віці.

Як «золотий стандарт» оцінки стану ендотеліальної функції (ЕФ) розглядають вираженість вазодилаторної відповіді якоїсь великої магістральної судини (за звичай – a.brachialis) на введення ацетилхоліну [6]. Як достатньо надійний та більш доступний для практики сурогатний метод оцінки ЕД уже близько 30 років використовується манжетовий тест із реактивною гіперемією (РГ) або проба з потікзалежною вазодилатацією [6].

**Мета дослідження.** Дослідити вміст у плазмі крові деяких маркерів пошкодження ендотелію, таких, як фібрoneктин, sVCAM-1 і sE-селектин та показники ендотеліязалежної вазодилатації у хворих молодого віку до 35 років чоловічої статі при неврологічних проявах остеохондрозу поперекового відділу хребта .

**Матеріал і методи.** Обстежено 45 хворих на хронічну люмбалгію в результаті верифікованої з допомогою МРТ грижі диска LIV – LV та LV – S1 у фазі загострення у віці від 28 до 35 років (середній вік становив 32,8±0,5).

Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження з детальним вивченням вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності в поєднанні з дуплексним скануванням плечової артерії при тесті реактивної гіперемії.

Зміни діаметра плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові при проведенні проби з реактивною гіперемією оцінювали за допомогою лінійного датчика 7 МГц ультразвукової системи Sonoline Omnia (Siemens) за методикою D. Celermajer et al. (1994). Потікзалежну вазодилатацію розраховували як відношення зміни діаметра a. brachialis, отриманого внаслідок механічного впливу (шляхом накачування до 200 мм рт. ст. пневматичної манжети, накладеної навколо плеча) до діаметра артерії у вихідному стані, виміряного у відсотках (показник %Δ D) [6].

Групу контролю склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Кров із ліктьової вени

Таблиця

**Концентрація в плазмі крові фібрoneктину, sVCAM - 1 і sE - селектину у хворих молодого віку із загостренням дискогенної люмбалгії**

Групи обстежених	Фібрoneктин, мкг/мл	sVCAM-1, нг/мл	sE-селектин, пг/мл
Контроль (практично здорові волонтери), n=15	418,50±30,98	6,03±0,63	2,98±0,39
Хворі молодого віку з загостренням дискогенної люмбалгії, n=45	597,40±29,96 p<0,001	11,06±0,80 p<0,001	3,62±0,57 p>0,3

Примітка. p — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; n — число спостережень

збирали вранці, натщесерце. Вміст у крові фібрoneктину, розчинних форм sVCAM-1 і sE-селектину досліджували імуноферментним аналізом із використанням реактивів фірми “Beckman Coulter” (США). Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою “BioStat” з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Характерною рисою клінічного перебігу виявлених корінцевих синдромів в обстеженій групі хворих були виражені рефлекторно-тонічні прояви разом з ознаками порушення функції корінця. Так, за даними мануального тестування, у 100 % обстежених пацієнтів виявлено порушення в м'язовій системі. Серед них пальпаторна болючість м'язів, підвищення м'язового тону, гіпотонічні і гіпотрофічні зміни в м'язах, наявність зон специфічного м'язового ущільнення, наявність активних тригерних точок. У 85 % випадків уражувалися паравертебральна мускулатура, м'яз, який піднімає лопатку, грушовидний м'яз, сідничні м'язи і м'язи передньої черевної стінки.

Подібні м'язові порушення свідчать про те, що в осіб молодого віку на тлі рефлекторних м'язово-тонічних синдромів, ускладнюючи їх перебіг, розвиваються міофасціальні больові синдроми. Основну роль в їх розвитку відіграє перенапруження м'язів в антифізіологічних положеннях і неправильний руховий стереотип, властиві сучасним молодим людям, які довгий час проводять за комп'ютером як сидячи за столом, так і лежачи на дивані з ноутбуком або планшетом.

У всіх обстежених хворих були виявлені ознаки вегетативної дистонії. Пацієнти пред'являли скарги на помірний головний біль стискаючого або пульсуючого характеру, який виникав після фізичного або психоемоційного навантаження, і який зникав після відпочинку або прийому анальгетиків (аналгін, ефералган), спазмолітиків (но-шпа) та седативних засобів (настоєнка валеріани), що може бути пов'язано із посиленням больового синдрому за будь-яких навантажень.

Привертало увагу те, що у всіх обстежених пацієнтів виявлявся "синдром загальної дезадаптації" у вигляді підвищеної стомлюваності, зниження фізичної активності, підвищеної чутливості до змін метеоумов, млявості, пониженої працездатності, зниження пам'яті.

Концентрація в плазмі крові деяких показників ендотеліальної дисфункції в обстежених осіб представлено в таблиці, з якої видно статистично значиме підвищення концентрації в плазмі крові фібрoneктину і розчинних молекул судинної адгезії sVCAM - 1.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що показники ендотеліальної вазодилатації плечової артерії в контрольній групі хворих становили 18,95±0,25 %, що відповідає умовній нормі, описаній в літературі [6]. У групі досліджених хворих із корінцевими синдромами аналогічні показники становили 11,72±0,3 % (порівняно з контролем, p<0,01).

Виявлені в результаті доплерографічного дослідження основні зміни гемодинамічних показників мали місце у внутрішніх сонних і хребетних артеріях. Так, зафіксовано збільшення показників середньої лінійної швидкості кровотоку в обох внутрішніх сонних артеріях порівняно з особами контрольної групи (до 76,5±8,6 см/с) у 86 % усіх досліджень. Це могло свідчити про підвищену реактивність судин до вазоконстрикторних впливів і відображало, таким чином, початкову стадію порушення центральної регуляції судинного тону, оскільки великі артерії першими реагують на зрив регуляторних механізмів, тоді як церебральні судини середнього і дрібного калібру більше автономні і включаються в патологічний процес набагато пізніше. Також потрібно відзначити наявність значної нестійкості судинного тону, виявлену у всіх обстежених пацієнтів, який буквально змінювався на очах у процесі дослідження.

**Висновки**

1. У пацієнтів із загостренням хронічної дискогенної люмбалгії спостерігається зниження потікзалежної вазодилаторної відповіді плечової артерії на фоні підвищення концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції.

2. Виступаючи судинне русло зсередини, ендотеліальні клітини становлять первинну мішень для впливу гемодинамічних, біохімічних і імунних чинників циркулюючої крові.

3. Результати нашого дослідження свідчать, що в обстежених пацієнтів із загостренням хронічної дискогенної люмбалгії молодого віку на тлі тривалого больового синдрому і вираженої три-



можності спостерігається підвищення рівня в крові фібронектину і розчинних молекул судинної адгезії (sVCAM), які є маркерами ушкодження ендотелію. А отже, у даному випадку судини відчувають потужний вазоконстрикторний вплив, який призводить до часткової денудації судинної стінки в результаті злушчування ендотелію під дією високої напруги зрушення [3]. Можна допустити, що в цієї категорії хворих ендотеліальні клітини вже не можуть забезпечувати адаптацію судин до гемодинамічних перевантажень, що надалі призводитиме до виникнення судинної патології.

**Перспективи подальших досліджень.** З урахуванням виявлених змін ендотеліальної функції перспективним є подальше дослідження функції ендотелію з метою уточнення механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при неврологічних проявах остеохондрозу хребта та пошуки шляхів їх оптимальної корекції. Однак уже на цьому етапі досліджень отримані дані свідчать про необхідність проведення у хворих на неврологічні прояви остеохондрозу активної профілактики серцево-судинних захворювань з обов'язковим включенням ендотеліотропних засобів.

#### Література

1. Бова А.А. Роль вазоактивних ендотеліальних факторів в розвитку артеріальної гіпертензії / А.А. Бова, Е.Л. Тришветова // Кардиология. – 2001. – № 7. – С. 57-58.

2. Домбровська Ю.В. Дисфункція ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу, ускладнених хронічною серцевою недостатністю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 «Внутрішні хвороби» / Домбровська Ю.В. – Вінниця, 2007. – 20 с.
3. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.05 «Нормальная физиология» / О.Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.
4. Подчуфарова Е.В. Боль в спине / Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 356 с.
5. Bao-Gan Peng Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain // World J. Orthop. Apr. – 18. – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 42-52.
6. Celemajer D.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.M. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // Lancet. – 1992. – № 340. – P. 1111-1115.
7. Dagenais S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally / S. Dagenais, J. Caro, S. Haldeman // Spine J. – 2008. – Vol. 8. – P. 8-20.
8. Makarand V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content / V. Makarand // Nature Reviews Rheumatology. – 2014. – Vol. 10. – P. 44-56.
9. Toru Takada. Intervertebral Disc and Macrophage Interaction Induces Mechanical Hyperalgesia and Cytokine Production in a Herniated Disc Model in Rats / Takada Toru, Nishida Kotaro, Maeno Koichiro // Arthritis & Rheumatism. – Aug 2012. – Vol. 64, № 8. – P. 2601-2610.

### СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСКОГЕННОЙ ЛЮМБАЛГИИ

*Фади Хаза Файяз Шадид, И.И. Кричун*

**Резюме.** Обследовано 45 больных молодого возраста в возрасте до 35 лет с обострением хронической дискогенной люмбалгии. Показано снижение потокзависимого вазодилаторного ответа плечевой артерии на фоне повышения концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции у обследованной группы больных.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, фибронектин, sVCAM - 1, люмбалгия.

### CONTENT OF SOME MARKERS OF ENDOTHELIUM LEASION IN THE BLOOD PLASMA AND INDEXES OF ENDOTHELIUM DEPENDENT VASODILATATION IN PATIENTS WITH EXACERBATED CHRONIC DISCOGENIC LUMBODYNIA

*Fadi Xaza Fajaz Chadid, I.I. Krychun*

**Abstract.** The study involved 45 patients of young age under 35 years with exacerbation of chronic discogenic lumbodynia. There was a decrease in the flow-dependent vasodilator response of the brachial artery against the background of an increase in the concentration of markers of endothelial dysfunction in the examined group of patients.

**Key words:** endothelial dysfunction, fibronectin, sVCAM - 1, lumbodynia.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.Я. Шутка

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 103-105

Надійшла до редакції 09.03.2017 року

УДК 617-001.3-031.14-056.52-083.98-035.7  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.23

С.Д. Хіміч<sup>1</sup>, О.М. Чемерис<sup>2</sup>

## ТИПОВІ ПОМИЛКИ НЕВІДКЛАДНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ПОТЕРПІЛИМ ІЗ ПОЛІТРАВМОЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова<sup>1</sup>  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>2</sup>

**Резюме.** Робота базується на результатах опрацювання супровідних листків бригад екстреної медичної допомоги 42 пацієнтів із політравмою протягом 2013-2016 років. Обсяг медичної допомоги травмованим на догоспітальному етапі залежав від суб'єктивної оцінки загального стану пацієнта працівниками бригад екстреної медичної допомоги. Відповідно стан 19 (45,2 %) хворих трактовано як середньої тяжкості, 15 (35,7 %) – тяжкий, 8 (19,1 %) – вкрай тяжкий. Із 19 потерпілих 9 (47,4 %) пацієнтів належали до I клінічної групи, 10 (52,6 %) – до II клінічної групи. Проблемними із цієї підгрупи потерпілих були пацієнти із надмірною масою тіла і ожирінням, оскільки практично в кожного другого хворого (4; 40,0 %) були допущені діагностичні помилки.

3-поміж потерпілих у тяжкому стані 7 (46,7 %) осіб відносилися до II клінічної групи, 8 (53,3 %) – до III клінічної групи. Типовими помилками для даної

групи потерпілих були неверифіковані ускладнені гемопневмотораксом переломи реберного каркасу в усіх травмованих із ожирінням II-III ступеня, внутрішньочеревна кровотеча у 6 (40,0 %), а також переломи кісток таза і кінцівок у 4 осіб II клінічної групи. Серед потерпілих у вкрай тяжкому стані 5 (62,5 %) пацієнтів були з нормальною масою тіла, 3 (37,5 %) – з ожирінням II ступеня.

Ризики діагностичних помилок на догоспітальному етапі в потерпілих із політравмою на тлі ожиріння значно вищий, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла, тому діагностичні та лікувальні заходи таким потерпілим варто проводити з чітким дотриманням усіх вимог відповідно до протоколів екстреної медичної допомоги.

**Ключові слова:** політравма, ожиріння, догоспітальний етап.

**Вступ.** Політравма – одна з основних причин інвалідності та смертності серед осіб молодого віку. Найбільш поширеними причинами пошкоджень є дорожньо-транспортні пригоди, падіння з висоти, значно рідше трапляються у цивільному житті вогнепальні поранення [1]. Згідно з даними літератури, близько 20 % летальним випадкам можна запобігти за умови підвищення якості невідкладної медичної допомоги [2, 3, 5]. Основним принципом лікування таких потерпілих є максимально швидка діагностика і усунення факторів, які загрожують життю пацієнта чи можуть спричинити тяжкі наслідки у віддаленому періоді. Особливе місце серед травмованих посідають хворі, які страждають ожирінням, що обтяжує перебіг травматичної хвороби на різних її стадіях [4, 6].

Адекватне надання медичної допомоги на догоспітальному етапі є надзвичайно важливим, адже, за даними світової статистики, найбільше смертей реєструється протягом першої години з моменту травми, що спонукало увести в клінічну практику так званий принцип “золотої години” [4, 7]. Його суть полягає у відновленні усіх життєвих функцій організму в максимально короткі терміни з метою запобігання виникненню незворотним патологічним змінам, стабілізації стану і транспортування хворого до найближчого чи спеціалізованого стаціонару [8, 9, 10]. Найважчими у плані діагностики і надання медичної допомоги на цьому етапі є пацієнти з ожирінням. У даної групи потерпілих найчастіше виникають явища тканинної гіпоксії та ішемії, зумовлені невідповідністю подачі кисню і його споживанням, що викликає необхідність респіраторної підтрим-

ки. Надходження кисню знижується за рахунок супутніх патологій, які верифікуються практично у всіх людей на тлі ожиріння, а саме – зниження серцевого викиду на тлі хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу і хронічних обструктивних легеневих захворювань. Враховуючи вище наведене, треба вважати, що такі пацієнти є значно важчими для діагностики гострої торакальної та абдомінальної травми, що, у свою чергу, може зумовити недооцінку тяжкості стану потерпілого і, відповідно, призвести до неефективних протишочкових заходів. Тому вивчення рівня якості надання невідкладної допомоги потерпілим з ожирінням на догоспітальному етапі із зазначенням шляхів оптимізації процесу залишається важливим завданням.

**Мета роботи.** Визначити типові помилки діагностики та надання невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі потерпілим із політравмою на тлі ожиріння.

**Матеріал і методи.** Робота базується на результатах опрацювання супровідних листків бригад екстреної медичної допомоги 42 пацієнтів із політравмою, які були доставлені до Комунальної 8-ї міської клінічної лікарні м. Львова протягом 2013-2016 рр. З них 23 (54,8 %) потерпілі були із поєднаною тупою травмою грудної клітки, тупою травмою живота та закритою черепно-мозковою травмою. Переломи кісток таза чи кінцівок були в 19 (45,2 %) пацієнтів. Вік хворих коливався в межах від 18 до 87 років (середній вік – 43,6±1,3 р.), чоловіків було – 28 (66,7 %), жінок 14 (33,3 %), осіб працездатного віку – 34 (80,9 %).

Залежно від значення індексу маси тіла (ІМТ) усіх потерпілих розподілили на три клінічні групи. До першої групи увійшли 14 осіб із нормальною масою тіла ( $ІМТ \geq 24,9 \text{ кг/м}^2$ ), до другої – 17 потерпілих із зайвою масою тіла та ожирінням I ст. ( $ІМТ = 26,2-34,2 \text{ кг/м}^2$ ) та до третьої – 11 травмованих із ожирінням II-III ст. ( $ІМТ = 35,3-41,9 \text{ кг/м}^2$ ).

Усі пацієнти госпіталізовані у проміжку від 25 хвилин до 1,5 год від моменту отримання травми, що становило, у середньому,  $41,7 \pm 1,3$  хв. За обставинами отримання травми переважали дорожньо-транспортні пригоди (водій, пасажир або пішоход) – 23 особи (54,8 %), у 12 (28,6 %) випадків – падіння з висоти 3-6 метрів, у 7 (16,7 %) – побиття іншими особами.

Обстеження проводили згідно із загальноприйнятими і локальними протоколами, які включали аналіз скарг, анамнезу захворювання та життя, клінічної картини на різних етапах перебування пацієнта – догоспітальному етапі та стаціонарі, особливостей травмуючого чинника.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З моменту надходження до стаціонару усі потерпілі відразу клінічно оглядалися черговим хірургом, реаніматологом, нейрохірургом і травматологом. Первинно оцінювали тяжкість стану, наявність налагодженої системи для внутрішньовенних інфузій, якість іммобілізації пошкоджених сегментів, а також з'ясовували обставини і час отримання травми.

Обсяг медичної допомоги травмованим на догоспітальному етапі залежав від суб'єктивної оцінки загального стану пацієнта працівниками бригад екстреної медичної допомоги. Відповідно у 19 (45,2 %) осіб загальний стан був трактований як середньої тяжкості, у 15 (35,7 %) – тяжкий, а у 8 (19,1 %) – вкрай тяжкий. Причому з них 34 (80,9 %) особи були доступні вербальному контакту, що дало можливість зібрати анамнез, а 8 (19,1 %) – із порушеною свідомістю. Із 19 потерпілих 9 (47,4 %) пацієнтів належали до I клінічної групи, 10 (52,6 %) – до II клінічної групи. Проблемними із цієї підгрупи потерпілих були пацієнти із надлишковою масою тіла і ожирінням, оскільки практично в кожного другого хворого (у чотирьох осіб) були допущені діагностичні помилки, а саме – переломи одного і більше ребер (у двох), які були ускладнені гемопневмотораксом, не діагностовано внутрішньочеревну кровотечу (у трьох осіб), ще у двох постраждалих не були вчасно верифіковані множинні переломи кісток таза і стегнової кістки.

З-поміж потерпілих у тяжкому стані сім постраждалих (46,7 %) відносилися до II клінічної групи, а ще вісім осіб (53,3 %) – до III клінічної групи. Типовими помилками для даної групи потерпілих були неверифіковані ускладнені гемопневмотораксом переломи реберного каркаса в усіх травмованих із ожирінням II-III ступеня, внутрішньочеревна кровотеча у шести осіб (40,0 %), а також переломи кісток таза і кінцівок у чотирьох

осіб II клінічної групи. Враховуючи наведене, допущені діагностичні помилки не дали можливості адекватно оцінити тяжкість пошкоджень, які навіть при відносно стабільних вітальних параметрах мали безпосередній шокогенний чинник, що, у свою чергу, відобразилося на якості проведеної інтенсивної терапії працівниками швидкої медичної допомоги, а згодом і на загальному стані хворого. Відсутня респіраторна підтримка при закритій травмі грудної клітки у 10 (23,8 %) пацієнтів на момент надходження до стаціонару спричинила розвиток тривалої гіпоксії, яка тяжко корегувалася на госпітальному етапі, що зумовило тривале застосування апаратів штучної вентиляції та подовжило терміни лікування в реанімаційному відділенні в середньому на  $4,7 \pm 1,3$  доби ( $p > 0,03$ ).

З іншого боку, варто зазначити, що за умови недооцінки тяжкості стану потерпілих застосовувалася неадекватна протишокова терапія. Як відомо, перелом стегнової кістки спричиняє більше 500 мл крововтрати, кісток таза – до 2000 мл, а їх поєднані пошкодження – до 3000 мл, що становить близько 90 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК) [3,6]. При тупій травмі живота з пошкодженням паренхіматозних органів черевної порожнини (печінка, селезінка) втрата крові може коливатися від 500 до 3000 мл [6, 7, 9]. Так, у 6 (14,3 %) потерпілих із недіагностованими скелетними переломами не проводили жодної транспортної іммобілізації, що могло спричинити додаткові пошкодження кістковими фрагментами. У 13 (31,0 %) пацієнтів із констатованими переломами кінцівок шинування здійснювали стандартними та підручними засобами, проте у п'яти із них не було забезпечено нерухомості як мінімум двох суміжних із місцем ушкодження суглобів, що призводило до нестабільної фіксації. Поповнення ОЦК здійснювали ізотонічними й гіпертонічними колоїдними та кристалічними розчинами з розрахунку не менше 20 мл інфузійного розчину на 1 кг маси постраждалого, залежно від характеру пошкоджень і тяжкості стану пацієнта. Відповідно, стабільні гемодинамічні показники на момент огляду пацієнта і неверифіковані ушкодження у 22 (52,4 %;  $p > 0,04$ ) були підставою для відмови від проведення адекватної протишокової терапії на догоспітальному етапі, а саме – не вводилися наркотичні знеболювальні препарати при скелетній травмі 15 (35,7 %;  $p > 0,05$ ) потерпілих, недостатньо поновлювалося ОЦК при переломах кісток таза, стегна і внутрішньочеревній кровотечі 12 (28,6 %;  $p > 0,05$ ) хворим, що, як наслідок, значно обтяжувало стан травмованих (враховуючи й наявність у всіх постраждалих ожиріння різного ступеня, до моменту їхнього надходження до стаціонару).

Серед потерпілих у вкрай тяжкому стані 5 (62,5 %) хворих були з нормальною масою тіла, 3 (37,5 %) – з ожирінням II ступеня. В останній підгрупі хворих працівниками екстреної медичної допомоги застосовані усі наявні можливі за-

соби невідкладної допомоги при політравмі згідно із загальноприйнятими стандартами.

Таким чином, варто зазначити, що потерпілим із ожирінням потрібно приділяти надзвичайно великої уваги під час первинного огляду і клінічного обстеження на догоспітальному етапі. Важливими залишається кожна деталь у механізмі та характері травми, яка дозволить запідозрити будь-яке пошкодження. Треба пам'ятати, що в пацієнтів на тлі ожиріння значно більші ризики тупої травми грудної клітки з переломами реберного каркаса, як правило, ускладнені гемопневмотораксом [7, 8, 10], про що свідчать і результати нашого дослідження. Відповідно, беззаперечним і обов'язковим первинним принципом на догоспітальному етапі має бути здійснений моніторинг за тріадою Сафара, – прохідності верхніх дихальних шляхів, оцінка дихальної функції та показників гемодинаміки.

Як показав наш досвід, стабільні параметри зовнішнього дихання і системи кровообігу не мають бути причиною відмови від повноцінної протишокової терапії, тому завжди треба застосовувати адекватне знеболення, за необхідності й наркотичними препаратами. Потерпілі з ожирінням також потребують особливого підходу в налагодженні системи для внутрішньовенного введення препаратів із метою корекції ОЦК на догоспітальному етапі, адже в них важче діагностувати внутрішньочервні кровотечі і переломи кісток таза, які спричиняють масивну крововтрату. Визначення локалізації пошкоджень на цьому етапі часто є життєво необхідним для своєчасного виявлення й запобігання прогностично серйозним ускладненням, що можуть виникнути як у фокусі травми, так і при транспортуванні потерпілого. Відповідно, первинний огляд пацієнтів із ожирінням на догоспітальному етапі має проводитися із чітким дотриманням алгоритму надання екстреної медичної допомоги при політравмі, що покращить її якість, а також значно покращить лікування потерпілих на госпітальному етапі і дозволить запобігти розвитку можливим ускладненням.

### Висновки

1. Ризики діагностичних помилок на догоспітальному етапі у потерпілих із політравмою на тлі ожиріння значно вищий, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла.
2. Повноцінну протишовкову терапію треба застосовувати у всіх випадках, особливо хворим

із різним ступенем ожиріння, оскільки недооцінка тяжкості стану може призвести до розвитку ускладнень, інвалідизації чи летальності.

3. Діагностичні та лікувальні заходи потерпілим з ожирінням треба проводити з чітким дотриманням усіх вимог відповідних протоколів екстреної медичної допомоги.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення типових діагностичних помилок у наданні невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі потерпілим з політравмою на тлі ожиріння формує підґрунтя для розпрацювання програми їхнього диференційованого комплексного лікування з урахуванням особливостей перебігу травматичної хвороби.

### Література

1. Гайко Г.В. Аналіз причин і факторів, що зумовлюють смертність постраждалих із травмами опорно-рухового апарату, отриманими під час ДТП / Г.В. Гайко, Р.В. Деркач // Наука і практика: міжвідомч. мед. ж. – 2014. – № 1. – С. 82-86.
2. Давлетшин А.Х. Забрюшинные гематомы при закрытой травме живота / А.Х. Давлетшин // Казан. мед. ж. – 1994. – № 3. – С. 211-213.
3. Закрита травма живота з пошкодженням брижі кишечника у поєднанні з переломами кісток таза / С.О. Гур'єв, І.О. Воробей, Ф.М. Новіков [та ін.] // Пробл. військ. охорони здоров'я: зб. наук. пр. Укр. військ.-мед. академії. – К., 2010. – Вип. 28. – С. 70-78.
4. Політравма як медико-соціальна проблема (ризик-орієнтований підхід) / С.О. Гур'єв, М.І. Березка, О.С. Соловйов [та ін.] // Мед. сьогодні і завтра. – 2012. – № 1 (54). – С. 28-31.
5. Хірургія політравми: шляхи вдосконалення / В.Г. Гетьман, А.В. Макаров, О.В. Лінчевський [та ін.] // Торакальна хірургія: зб. наук. праць. Вип. 1, Ч. 1. – Кіровоград, 2010. – С. 27-28.
6. Grant P. Emergency management of the morbidly obese / P. Grant, M. Newcombe // Emerg. Med. – 2004. – Vol. 16 (4). – P. 309-317.
7. Modica M.J. The obese emergency patient: imaging challenges and solutions / M.J. Modica, K.M. Kanal, M.L. Gunn // Radiographics. – 2011. – Vol. 31 (3). – P. 811-823.
8. Oberg B. Obesity: an anaesthetic challenge / B. Oberg, T. Poulsen // Acta Anaesthesiol Scand. – 1996. – Vol. 40 (2). – P. 191-200.
9. Opinions of trauma practitioners regarding prehospital interventions for critically injured patients / J.P. Salomone, J.S. Ustin, Jr. NE McSwain [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. – 2005. – Vol. 58 (3). – P. 509-515.
10. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000 / R. Sturm // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163 (18). – P. 2146-2148.

## ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ПОСТРАДАВШИМ С ПОЛИТРАВМОЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

С.Д. Химич<sup>1</sup>, О.М. Чемерис<sup>2</sup>

**Резюме.** Работа базируется на результатах обработки сопроводительных листов бригад экстренной медицинской помощи 42 пациентов с политравмой в течение 2013-2016 годов.

Объем медицинской помощи травмированным на догоспитальном этапе зависел от субъективной оценки общего состояния пациента работниками бригад экстренной медицинской помощи. Соответственно 19 (45,2 %) боль-

ных были трактованы как средней тяжести, 15 (35,7 %) – тяжелые, 8 (19,1 %) – крайне тяжелые. С 19 пострадавших 9 (47,4%) больных принадлежали к I клинической группе, 10 (52,6 %) – ко II клинической группе. Проблемными в этой подгруппе пострадавших были пациенты с избыточной массой тела и ожирением, поскольку практически у каждого второго больного (4; 40,0 %) были допущены диагностические ошибки.

Среди пострадавших в тяжелом состоянии 7 (46,7 %) относились ко II клинической группе, 8 (53,3 %) к III клинической группе. Типичными ошибками для данной группы пострадавших были неverified осложнения с гемопневмотораксом переломы реберного каркаса во всех травмированных с ожирением II-III степени, внутрибрюшное кровотечение у 6 (40,0 %), а также переломы костей таза и конечностей в 4 больных II клинической группы. Среди пострадавших в крайне тяжелом состоянии 5 (62,5 %) больных были с нормальной массой тела, 3 (37,5 %) с ожирением II степени.

Риски диагностических ошибок на догоспитальном этапе в потерпевших с политравмой на фоне ожирения значительно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела, потому диагностические и лечебные мероприятия таким пострадавшим следует проводить с четким соблюдением всех требований в соответствии с протоколами экстренной медицинской помощи.

**Ключевые слова:** политравма, ожирение, догоспитальный этап.

## TYPICAL MISTAKES OF EMERGENCY CARE AT THE PREHOSPITAL STAGE IN OBESE PATIENTS WITH POLYTRAUMA

*S.D. Khimich<sup>1</sup>, O.M. Chemerys<sup>2</sup>*

**Abstract.** The work is based on a study of accompanying notes of teams of emergency medical care of 42 patients with polytrauma during 2013-2016 years.

Emergency care at the prehospital stage in trauma patients depended on subjective assessment of the general state of the patient by the staff teams of emergency medical care. 19 (45,2 %) patients were treated as moderate, 15 (35,7 %) – severe, 8 (19,1 %) – extremely severe. 9 (47,4 %) patients belonged to the clinical group and 10 (52,6 %) to the 2<sup>nd</sup> clinical group. The obese patients in this group were a problem because there were diagnostic errors in almost every other patient (4; 40,0%).

Among the injured in serious condition 7 (46,7 %) belonged to the second clinical group, 8 (53,3 %) to the 3<sup>rd</sup> clinical group. Typical errors in this group of patients were not verified complication of hemo-pneumothorax rib fractures frame all injured of II-III degree of obesity, intraperitoneal bleeding in 6 (40,0 %) and fractures of the pelvis and extremities in 4 patients of the second clinical group. Among the victims in extremely serious condition (62,5 %) patients had normal weight, 3 (37,5 %) had the second degree obesity.

The risks of diagnostic errors in obesity patients with polytrauma at the prehospital stage is higher than in patients with normal weight, that is why the diagnostic and therapeutic measures should be taken in strict compliance with all requirements of emergency care protocols.

**Key words:** polytrauma, obesity, pre-hospital stage.

National Medical University (Vinnytsia)<sup>1</sup>,  
Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)<sup>2</sup>

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 106-109

Надійшла до редакції 27.02.2017 року

УДК 616.12-008.331.1-06:616.127-08  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.24

G.I. Khrebtii<sup>1</sup>, K.M. Zlonikova<sup>2</sup>, O.I. Kovalyshena<sup>2</sup>

## EFFICACY OF COMBINED HYPOLIPIDEMIC AND ANTIHYPERTENSIVE THERAPY, PROGNOSTIC EFFECTS AND CLINICAL INSTRUMENTAL SELECTION CRITERIA FROM THIS THERAPY

<sup>1</sup> Higher educational institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

<sup>2</sup> Chernivtsi regional clinical cardiology center

**Abstract.** The results of multifactor analysis showed that the prognostic effectiveness of combination antihypertensive therapy lisinopryl and amlodipine and hypolipidemic therapy with atorvastatin in men, patients with arterial hypertension stage II depends on a number of pathological factors that are determined during the original clinical

and instrumental examination - weight of the patient, nature of lipid spectrum blood, severity of structural lesions of the left ventricular myocardium mass and vascular endothelial function vasodilatation.

**Key words:** hypertension, combined antihypertensive and hypolipidemic therapy, performance criteria.

**Introduction.** Combined antihypertensive therapy is the main treatment strategy for hypertension (HP) [2, 5]. Since 2003, according to American and European guidelines, combined therapy has been indicated for all patients, starting with the 2<sup>nd</sup> degree hypertension, with a blood pressure of (BP)  $\geq 160/100$  mmHg. The European recommendation of 2007, indicates the administration of combined therapy has been expanded, to include high and very high risk of cardiovascular complications [1, 3, 4]. Recently, the problem of determining the clinical and instrumental informative markers that would allow the allocation of groups of patients with prognostic high efficiency to a particular variant of combination antihypertensive therapy is becoming more important. Such an approach potentially provides an opportunity to conduct a thorough prevention of target organs damage and development of various cardiovascular complications in various categories of patients with HP.

**Materials and Methods.** The study included 97 male patients with essential hypertension stage II, chronic heart failure (CHF) and 0-stage I-II functional class (FC) aged 60 to 88 years (average age was  $77.3 \pm 0.8$ ) years). Diagnosis of HP was made using the methodological recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology in prevention and treatment of hypertension [2008]. 33 patients with HP had concomitant I degree abdominal obesity (AO), 20 were overweight, 21 with lack of body weight, 23 patients with normal weight. The disease lasted for at least 10 years. Body mass was assessed by body mass index (BMI) recommended by WHO. The optimal BMI is considered within the 18,5-24,9 units, overweight is diagnosed when it reaches 25-29,9 units and the obesity from a value of 30,0-34,9. Persons with a BMI less than 18.5 were included in the group with low BMI. All patients received a combination of antihypertensive (ACE-inhibitor – lisinopril 10 mg 1 time / day, AK – amlodipine 5 mg 1 time / day) and hypolipidemic (atorvastatin 10 mg 1 time / day) therapy. A survey that we conducted included patients before the treatment and 6 months after the treatment.

The patients examination included echocardiography – model, two-dimensional mode, pulse mode

and continuous Doppler using the apparatus "LOGIQ 500" sensor 2.5 – 3.5 MHz phased lattice, brachial artery Doppler – through ultrasonic diagnostic scanner "LOGIQ 500". The study of endothelial function was conducted using samples with reactive hyperemia (endothelium vasodilatation, EZVD) and nitroglycerin (endothelium – dependent vasodilatation, UTII). Determination of triglycerides (TG), total cholesterol and HDL in blood was performed by enzyme method using sets from the "Olveks diagnosticum" (Russia) on the machine "Stat Fax 303+" (Germany). Determining the level of glucose in the blood was carried out on an empty stomach, by glucose oxidase method using analyzer "AHKM-01", firm "Kvertimed" using reagents "Kvertimed" (Kharkiv). Determination of serum insulin was performed on the analyzer, enzyme-linked immunosorbent OD "HUMAN Rader" sets using "HUMAN" (Germany) ELISA. For more thorough analysis of prognostic efficiency of applied combined therapy we performed multivariate analysis using stepwise multiple regression (module "Multiple Regression" package StatSoft "Statistica" v. 6.0).

**Results and discussion.** To conduct a multivariable analysis it was employed the use of a statistical matrix, which consisted of 84 different clinical and instrumental parameters obtained by examining 97 men with stage II HP with different weight. The initial parameter analysis was applied to the total index, which described the prognostic scores effectiveness of the combination therapy for 6 months of treatment. We have developed the method of calculating the actual index. Dimensions of dynamic criteria during 6 months of treatment that were taken to calculate the total assessment prognostic indicator of efficiency, calculated as the 25 percentile in case of negative dynamics and 75 percentile - in case of positive dynamic indicator. The value of the sum of predictive efficiency evaluation consisted of the amount of points that were determined during the second examination after 6 months of treatment. Thus, theoretical minimum score was 0 and the maximum one – 14 points, the average composite score predictive efficacy of the therapy for the cohort surveyed –  $6,77 \pm 0,23$  (minimum – 2, maximum –

11, median – 7 and interquartile and scope – 5 and 9).

As independent predictors we consider clinical and instrumental parameters, which were obtained at the initial examination and patients who showed a significant relationship with the source parameter analysis (total index) ( $p < 0,05$ ). The analysis was estimated by calculating the coefficient of multiple regression (coefficient of determination – RI), adequacy - by analyzing residues (Residual Analysis) calculation of the level of significance (p). For the statistical characteristics of individual independent predictors was used a beta coefficient ( $\beta$  coefficient) which showed the force of the impact factor on the output parameter and the nature of the impact (positive coefficient  $\beta$  testified on direct and negative – for feedback). Thus, the results of the analysis showed, as a good indicator of predictive efficacy using combination antihypertensive therapy in men on HP II stage should be considered: the level of HDL cholesterol and TG in plasma value, BMI value, index of left ventricular mass in the calculation the growth rate to 2,7 (IMMLSH 2,7) increased in the value of the diameter of the brachial artery in the sample with decompression, that is EZVD. Various indicators that characterize the severity of the structural remodeling of the left ventricle is the value of IMMLSH 2,7 acted as a predictor of treatment efficacy. Definition of IMMLSH 2,7 in many studies demonstrated the most informative in the diagnosis of left ventricular hypertrophy for persons with altered body weight, since its use is offset by the impact of body-surface area of patients. Further on using linear regression equations, we have calculated the critical value for each independent predictor. For this option for the output value was taken number 9, which amounted to 75 percentile of the sum of which reflects predictive efficacy of treatment. When making estimates it was determined that for HDL cholesterol critical value was  $\leq 1$  mg / l,  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, for  $TG \geq 3$  mmol/l IMMLSH<sub>2,7</sub>  $\geq 73$  g/m<sup>2,7</sup> and for  $EZVD \leq 8$  %.

Certainly a much bigger interest was presented from an analysis of informative forecasting combinations of different predictors that had allowed, primarily, to increase significantly a priori forecast efficiency of combination therapy in men with stage II GC. Maximum forecast informativeness was observed with a combination of four independent predictors –  $IMMLSH_{2,7} \geq 73 + 3 + TG \geq BMI \geq 30 + HDL\ cholesterol \leq 1$  (RI=0,71). Results of the analy-

sis showed that the addition of 5 predictors, does not increase the informativeness of the forecast. Thus, the results of the multivariate analysis showed that the predictive efficacy of the proposed combination of antihypertensive and lipid-lowering therapy (lizinopryl + amlodipine + atorvastatin) in men in the GC second stage depends on a number of pathological factors that is determined during the original clinical and instrumental examination – the weight of the patient, nature of defection of lipid spectrum in the blood (hypertriglyceridemia and reduced HDL cholesterol), a structural lesion severity of left ventricular (characterized IMMLSH with the expectation of a growth rate of 2,7) and violation of vascular endothelial function.

Thus, the combination of such factors as  $IMMLSH_{2,7} \geq 73 + 3 + TG \geq BMI \geq 30 + HDL\ cholesterol \leq 1$  with a high degree of probability (informative priori prediction is 71 %) may predict a high predictive efficiency of the proposed combination of antihypertensive therapy and provide high priori prognostic effect from treatment.

**Conclusions and recommendations for further development.** 1. When combined output parameters such as  $IMMLSH_{2,7} \geq 73$  g/m<sup>2,7</sup>  $TG \geq 3$  mmol/l,  $BMI \geq 30$  units.  $HDL \leq 1$  mg/l we can provide high prognostic effect of treatment (lisinopryl, amlodipine, atorvastatin) in men with stage II GC;

2. Promising is a research on predictive efficacy of combination therapy of various schemes and their implementation in clinical practice.

#### References

1. Ковалева О.Н. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением / О.Н. Ковалева, С.А. Шаповалова, И.В. Шоп // Артериал. гипертензия. – 2008. – № 1. – С. 63-70.
2. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оценка эффективности лечения и качества жизни / А.Н. Беловал, И.И. Князькова, А.Н. Цыганков [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 3 (71). – С. 35-41.
3. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: твердження Європейського товариства з артеріальної гіпертензії / J. Redan, R. Cifkova, S. Laurent [et al.] // Артериал. гипертензия. – 2009. – № 2 (4). – С. 58-79.
4. Опыт применения комбинированной антигипертензивной терапии у больных абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, О.О. Большанова [и др.] // Росс. кардиол. ж. – 2009. – № 4 (78). – С. 43-49.
5. Destro M. New Strategies and Drugs in the Treatment of Hypertension: Monotherapy or Combination? / M. Destro, F. Cagnoni, A. D'Ospina [et al.] // Recent Pat. Cardiovasc. Drug. Discov. – 2009. – № 24 (8). – P. 512-514.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ТЕРАПИИ

*Г.И. Хребтий<sup>1</sup>, К.М. Злоникова<sup>2</sup>, О.Я. Ковалишена<sup>2</sup>*

**Резюме.** Результаты многопрофильного анализа показали, что прогностическая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином и гиполипидемической терапии atorvastатином, у пациентов с артериальной гипертензией II стадии, зависит от целого ряда патологических факторов, кото-

рые определяются в ходе первичного клинического и инструментального анализа – веса пациента, липидного профиля крови, тяжести структурных поражений миокарда левого желудочка сердца и функции сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинация антигипертензивной и гиполипидемической терапии, критерии эффективности.

### **ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ, ПРОГНОСТИЧНІ ЕФЕКТИ ТА КЛІНІЧНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ КРИТЕРІЇ ТЕРАПІЇ**

*Г.І. Хребтій<sup>1</sup>, К.М. Злонікова<sup>2</sup>, О.Я. Ковалишена<sup>2</sup>*

**Резюме.** Результати багатопрофільного аналізу показали, що прогностична ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії лізиноприлом та амлодипіном і гіполіпідемічної терапії аторвастатином, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією II стадії, залежить від цілого ряду патологічних факторів, які визначаються в ході первинного клінічного та інструментального аналізу – маси тіла пацієнта, ліпідного спектра крові, тяжкості структурних уражень міокарда лівого шлуночка та функції судинного ендотелію.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, комбінація антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, критерії ефективності.

<sup>1</sup> Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці  
<sup>2</sup> Обласний клінічний кардіологічний диспансер, м. Чернівці

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 110-112

Надійшла до редакції 03.04.2017 року



УДК 616.1/4-053.2-071.1:612.0/4.4  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.25

*Г.С. Чайковська, Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Н.Р. Кеч*

## КЛІНІЧНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ШЛЯХАМИ ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ КСЕНОБІОТИКІВ НА ДИТЯЧИЙ ОРГАНІЗМ

Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

**Резюме.** Проведена оцінка клінічного стану здоров'я 145 дітей, із них 72 дитини, які проживають на екологічно забруднених територіях хімічними ксенобіотиками порівняно з 73 дітьми контрольної групи з умовно екологічно чистого району. Вивчено симптомокомплекс клінічної та доклінічної характеристики екопатологічних змін здоров'я залежно від впливу хімічних ксенобіотиків на організм дитини – інгаляційним та шлунково-кишковим шляхами. Виявлені зміни в стані здоров'я дітей із харчовим на-

вантаженням ксенобіотиків носять неспецифічний полісистемний характер у поєднанні з патологією шлунково-кишкового тракту, що проявляються синдромами екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації. У дітей із інгаляційним шляхом надходження ксенобіотиків більш повільні прояви синдрому дезадаптації та поява вторинної імунотрансдукційної недостатності патології дихальних шляхів.

**Ключові слова:** діти, екологія, здоров'я, ксенобіотики, шляхи надходження.

**Вступ.** Дитячий організм є надзвичайно чутливим до дії шкідливих чинників навколишнього середовища, які разом із генетичними факторами впливають на фізичний розвиток дитини. Відомо, що його резистентність відноситься до числа найважливіших інтегрально-функціональних показників і характеризує його стійкість до різних впливів довкілля [2, 4, 6, 8].

Системність ураження, що викликається екологічними факторами, зумовлює розвиток накопичення ендogenous токсинів організму людини, у першу чергу дітей, який найбільш чутливий до екопатогенетичних змін і стресових впливів, що веде до різних обмінних порушень [10, 11]. Рівень фізичного та нервово-психічного розвитку є об'єктивним показником стану здоров'я. Фізичний розвиток адекватно відображає анатомо-фізіологічні особливості організму та динамічний взаємозв'язок із довкіллям і залежить від багатьох чинників як до, так і після народження дитини [2, 9, 13].

У клінічній симптоматиці захворювання тяжкі метали – елементи з масою > 5г/см – кадмій, ртуть, свинець, арсен, хром та інші відносяться до генотоксичних чинників і є найбільш небезпечні для формування дитячого організму [1, 4]. Кожний із них несе своє навантаження при ураженні відповідних органів та систем. Одним із "органів – мішеней" є шлунково-кишковий тракт, гепатобіліарна система та нирки, основна екскретуюча система токсинів, які поглинув організм.

Забруднення довкілля надлишками мікроелементів призводить до формування імунотрансдукційної некомпетентності та до хронізації хвороб у дітей [1, 3].

Недостатньо вивченою залишається проблема накопичення ендogenous інтоксикації мікроелементами (нітратами), які в кінцевому результаті призводять до виникнення гастроентеро-, нефрон- і тиреопатій та різних порушень імунотрансдукційних можливостей дитячого організму [5, 7, 12].

**Мета дослідження.** Вивчити симптомокомплекс ранньої клінічної та доклінічної характерис-

тики стану здоров'я дітей, які проживають на території з хімічним характером забруднення порівняно з умовно чистим регіоном.

**Матеріал і методи.** Обстежено 145 дітей віком від 1 до 16 років, які з народження проживали в екологічно забруднених районах (ЕЗР): I група – 31 дитина з району, де розташований один із основних забруднювачів атмосферного повітря області – Рогатинська компресорна станція, яка забруднює повітря метаном, сполуками азоту, діоксидом азоту та оксидом вуглецю через дихальні шляхи (ЕЗР-ДШ); II група – 41 дитина з району, де ґрунт забруднений продуктами нафтопереробки, що зумовлює хімічне забруднення території з харчовим шляхом надходження ксенобіотиків в організм через шлунково-кишковий тракт (ЕЗР-ШКТ). Основними хімічними сполуками, що надходять у довкілля Богородчанського району є метан, оксид сірки, оксиди азоту, оксид вуглецю, завислі речовини (різного складу сажа, зола та ін.), легкі органічні сполуки, вуглеводні. III групу становили 73 дитини віком від 1 до 16 років, які з народження проживали в умовно екологічно чистому регіоні (ЕЧР) Івано-Франківської області. Згідно з вимогами з біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» від батьків кожної дитини отримана письмова згода на обстеження їх дітей. Обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою пакетів прикладних програм Statistika – 5.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведено детальне обстеження клінічного аналізу стану здоров'я дітей з екологічно забруднених районів з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм порівняно з даними дітей з умовно екологічно чистого району Івано-Франківської області із залученням ультразвукової та денситометричної діагностики.

Всі обстежені діти на час обстеження були у віковому інтервалі від 1 до 16 років, які за віком та статтю представлені у таблиці 1.

Всі три групи дітей не мали істотних відмінностей у розподілі за віком та статтю. Обстежено

Таблиця 1

## Розподіл обстежених дітей за віком і статтю

Групи дітей	Кількість, n	Вік						Стать			
		1-6 років		7-12 років		13-16 років		хлопчики		дівчата	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ЕЗР-ДШ	31	-	-	21	67,7	10	32,3	12	38,7 <sup>*,**</sup>	19	61,2 <sup>*,**</sup>
ЕЗР-ШКТ	41	5	12,2 <sup>*</sup>	26	63,4	10	24,4 <sup>*,**</sup>	22	53,7	19	46,3
ЕЧР	73	2	2,7	49	67,2	22	30,1	38	52,1	35	47,9

Примітка. \* – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з ЕЗР з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм;  $p < 0,001$ ; \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з забруднених районів та контрольної групи з ЕЧР;  $p_1 < 0,001$

Таблиця 2

## Частота скарг у дітей із районів з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм порівняно з даними дітей з умовно екологічно чистого району

Скарги	Частота скарг (q) у групах дітей					
	ЕЗР- ДШ		ЕЗР-ШКТ		ЕЧР-ЗПГК	
	n=31	q	n=41	q	n=73	q
Частий біль у животі	12	0,39 <sup>*,**</sup>	21	0,51 <sup>*,**</sup>	14	0,19
Частий біль голови	7	0,23 <sup>**</sup>	12	0,29 <sup>**</sup>	11	0,15
Втомлюваність	12	0,39 <sup>**</sup>	15	0,37 <sup>**</sup>	7	0,09
Зниження апетиту	6	0,19 <sup>*,**</sup>	21	0,51 <sup>*,**</sup>	20	0,27
Часта нудота	5	0,16 <sup>*,**</sup>	11	0,27 <sup>*,**</sup>	4	0,05
Носові кровотечі	2	0,06	2	0,05	2	0,03
Дизуричні розлади	2	0,06 <sup>*</sup>	9	0,22 <sup>*,**</sup>	6	0,08
Гіркий присмак у роті	1	0,03 <sup>*</sup>	5	0,12 <sup>*,**</sup>	3	0,04
Відрижка	2	0,06 <sup>*</sup>	8	0,21 <sup>*,**</sup>	3	0,04
Алергічні висипання на шкірі	6	0,19 <sup>*,**</sup>	1	0,02 <sup>*,**</sup>	9	0,12
Нічне нетримання сечі	4	0,13 <sup>*,**</sup>	6	0,09 <sup>*</sup>	7	0,09

Примітка. \* – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з ЕЗР з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм;  $p < 0,01$ ; \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з забруднених районів та контрольної групи з ЕЧР;  $p_1 < 0,01$

практично однакову кількість дітей в інтервалах 7-12 років (63,4-67,7 %) та 13-16 років (24,4-32,3 %). У групі ЕЗР-ДШ переважали дівчата (61,2 %), а в двох інших групах хлопців та дівчат було приблизно однаково (46,3-53,7 %). Отже, усі три групи були достатньо однорідними, що дало можливість порівнювати їх між собою.

Проаналізовано характер та частоту скарг у дітей із різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм порівняно з даними дітей із екологічно чистого району.

У дітей із забруднених районів частота практично всіх зареєстрованих скарг була істотно вищою  $p_1 < 0,01$ , ніж у дітей із екологічно чистого району (табл. 2). Значна частина скарг у дітей із ЕЗР, на нашу думку, пов'язана із синдромом загальної неспецифічної інтоксикації. Найчастіше дітей обох груп турбував частий біль у животі ( $q=0,39$  та  $0,51$ ), підвищена втомлюваність ( $q=0,39$  та  $0,27$ ), зниження апетиту ( $q=0,19$  та  $0,51$ ), головний біль ( $q=0,23$  та  $0,29$ ) і часта нудота ( $q=0,16$  та  $0,10$ ), тобто неспецифічні прояви загальної інтоксикації, що можна розцінити як наявність у обстежених дітей синдрому екологічної дезадаптації.

Частота всіх скарг була у 2-3 рази вищою у групах дітей, які проживали в забруднених районах порівняно з даними дітей групи контролю.

Відзначено достовірно ( $p_1 < 0,01$ ) вищу частоту скарг на частий біль у животі, зниження апетиту, часту нудоту, відрижку повітря і дизуричні розлади у дітей із Богородчанського району, які отримували істотне ксеногенне навантаження на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Аналіз стану обстежених дітей із забруднених районів та ЕЧР, за даними клінічного огляду та ехосонаграфічного обстеження, наведений у таблиці 3.

Клінічні прояви синдрому загальної неспецифічної інтоксикації реєстрували у дітей I та II груп з ЕЗР: блідість шкірних покривів ( $q=0,16$  та  $0,63$  проти  $q=0,16$  у контролі), гіпертрофія мигдаликів ( $q=0,29$  та  $0,22$  проти  $q=0,27$ ), мікрополіаденіт ( $q=0,23$  та  $0,29$  проти  $q=0,23$ ), приглушеність тонів серця ( $q=0,19$  та  $0,37$  проти  $q=0,01$ ), болючість живота при пальпації ( $q=0,39$  та  $0,63$  проти  $q=0,08$ ).

У дітей I групи, які мали інгаляційне навантаження хімічних ксенобіотиків, порівняно з даними дітей II групи, достовірно частіше спостерігали: гіпертрофію мигдаликів ( $q=0,29$  проти  $0,22$ ), гіоплазію емалі зубів високого ступеня ( $q=0,19$  проти  $0,07$ ) та карієс зубів ( $q=0,36$  проти  $0,27$ ), що може бути маркерною патологією зниженої імуні-адаптаційної резистентності організму.

Таблиця 3

**Стан здоров'я дітей з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм  
за даними клінічного та ультразвукового обстежень**

Клінічні прояви	Частота клінічних проявів у групах дітей						
	ЕЗР-ДІШ		ЕЗР-ШКТ		ЕЧР		
	n=31	q	n=41	q	n=73	q	
Блідість шкірних покривів	5	0,16*	26	0,63**	11	0,15	
Гіпертрофія мигдаликів	9	0,29*	9	0,22**	20	0,27	
Мікрополиаденопатія	7	0,23**	12	0,29**	17	0,23	
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	1	0,03*	15	0,37**	3	0,04	
Гіпоплазії емалі зубів II-III ступеня	6	0,19**	3	0,07**	–	–	
Наявність карієсу зубів	11	0,36**	11	0,27**	2	0,03	
Приглушеність тонів серця	6	0,19**	15	0,37**	1	0,01	
Нудота та біль при пальпації епігастрію	12	0,39**	28	0,68**	6	0,08	
Біль під час пальпації живота	12	0,39**	26	0,63**	6	0,08	
Симптом Пастернацького (++)	1	0,03**	22	0,33**	9	0,12	
УЗД внутрішніх органів та щитоподібної залози							
Ознаки дисметаболічної нефропатії	2	0,07**	13	0,32**	1	0,01	
Ознаки запального процесу нирок	6	0,19**	12	0,29**	2	0,03	
Зоб I ст.	16	0,52**	8	0,21**	14	0,19	
Зоб II ст.	3	0,10**	6	0,15**	5	0,07	
Зоб III ст.	4	0,13**	1	0,02**	3	0,04	
Всього зоб I-II-III ст	23	0,74**	15	0,37**	22	0,30	
Дискінезія жовчовивідних шляхів	6	0,19**	8	0,21**	2	0,03	
Збільшення розмірів печінки		0,28**	17	0,42**	2	0,03	
Дані денситометрії	остеопенія	6	0,19**	14	0,34**	11	0,17
	остеопороз	3	0,10**	6	0,15**	8	0,11
	остеосклероз	1	0,03**	20	0,49**	2	0,03

Примітка. \* – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з ЕЗР з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм;  $p < 0,01$ ; \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей із забруднених районів та контрольної групи з ЕЧР;  $p_1 < 0,01$

Отже, характерними особливостями до клінічної та клінічної картини дітей, які постійно проживали в умовах хімічного забруднення, крім проявів хронічної неспецифічної інтоксикації, які розцінено як синдром екологічної дезадаптації, були ознаки подразнення шлунково-кишкового тракту, ураження кісткової системи (у тому числі – зубів), нирок, в основному - за типом дисметаболічної нефропатії, збільшення щитоподібної залози (зоб I ступеня), що вкладається в синдром ксеногенної інтоксикації.

Порівняльний аналіз захворювань також проводився з даними дітей загальнопопуляційної групи контролю з екологічно чистого регіону Івано-Франківської області (табл. 4).

Наведені дані свідчать, що в більшості обстежених дітей на основі вивчення анамнестичних, клінічних, ультразвукових та лабораторних показників, встановлена наявність супутніх захворювань: хронічного тонзиліту ( $q=0,29$  та  $0,24$ ), значна кількість дітей була віднесена до контингенту часто хворюючих (більше п'яти гострих респіраторних захворювань протягом року) –

68,0 % обстежених дітей з I групи та 59,0 % дітей з II групи. Дисметаболічна нефропатія траплялась, в основному, у дітей із харчовим навантаженням ( $q=0,61$ ). У значній кількості дітей із забруднених районів траплявся хронічний піелонефрит ( $q=0,23$  та  $0,29$ ), що є проявом імунно-адаптаційної недостатності дитячого організму.

Відзначено достовірно вищу частоту захворювань у дітей II групи із ЕЗР з харчовим шляхом надходження хімічних ксенобіотиків: хронічний гастрит ( $q=0,42$ ), дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом ( $q=0,21$ ), хронічний гастродуоденіт ( $q=0,21$ ), вегето-судинна дисфункція ( $q=0,15$ ). Екопатологічний синдром проявлявся у дітей даної групи патологією шлунково-кишкового тракту в поєднанні з іншими системами організму: дисметаболічна нефропатія ( $q=0,61$ ), хронічний піелонефрит ( $q=0,29$ ), зоб I ст. ( $q=0,21$ ), часті простудні захворювання ( $q=0,59$ ) порівняно з групою дітей із ЕЧР, що вказує на полісистемний характер і відповідає синдрому ксеногенної інтоксикації.

Наведений аналіз результатів клінічного огляду, ультразвукового обстеження та виявленої

Таблиця 4

**Частота виявлених захворювань у дітей з районів із різними шляхами надходження хімічних ксенобіотиків в організм порівняно з даними дітей з умовно екологічно чистого району за даними клінічного, ультразвукового огляду**

Виявлені захворювання:	Частота патології (q) в групах дітей:					
	ЕЗР-ДШ		ЕЗР-ШКТ		ЕЧР	
	n=31	q	n=41	q	n=73	q
Дисметаболична нефропатія	2	0,07 <sup>*,**</sup>	25	0,61 <sup>*,**</sup>	1	0,01
Хронічний пієлонефрит	7	0,23 <sup>*,**</sup>	12	0,29 <sup>*,**</sup>	-	-
Зоб I ст.	16	0,52 <sup>*,**</sup>	8	0,21 <sup>*,**</sup>	14	0,19
Зоб II – III ст.	3	0,10 <sup>*,**</sup>	7	0,16 <sup>*,**</sup>	8	0,11
Гіпоплазія емалі зубів I ст.	1	0,03 <sup>**</sup>	15	0,37 <sup>*,**</sup>	3	0,04
Гіпоплазія емалі зубів II-III ст.	6	0,19 <sup>*,**</sup>	3	0,07 <sup>*,**</sup>	-	-
Дискінезія жовчовив. шляхів за гіпокіне- тичним типом	6	0,19 <sup>*</sup>	8	0,21 <sup>*</sup>	2	0,03
Хронічний гастродуоденіт	2	0,07 <sup>*,**</sup>	5	0,12 <sup>*,**</sup>	-	-
Хронічний гастрит	12	0,39 <sup>*,**</sup>	17	0,42 <sup>*,**</sup>	7	0,07
Нічний енурез	4	0,13 <sup>*,**</sup>	5	0,12 <sup>*,**</sup>	2	0,03
Хронічний тонзиліт	9	0,29	10	0,24	20	0,27
Часті простудні захворювання (у т. ч. бронхіти)	21	0,68 <sup>*,**</sup>	24	0,59 <sup>*,**</sup>	38	0,52
Шкірно-респіраторний алергоз	3	0,10 <sup>*,**</sup>	6	0,15 <sup>*,**</sup>	2	0,03
Патологія ЦНС: вегето-судинна дисфунк- ція за змішаним типом	2	0,07 <sup>*,**</sup>	6	0,15 <sup>*,**</sup>	1	0,01
Неврозоподібний стан	3	0,10	4	0,10	8	0,11

Примітка. \* – вірогідна різниця показника між двома групами дітей з ЕЗР з різними шляхами надходження ксенобіотиків в організм;  $p < 0,01$ ; \*\* – вірогідна різниця показника між даними дітей з забруднених районів та контрольної групи з ЕЧР;  $p_1 < 0,01$

частоти захворювань показує, що в дітей із харчовим навантаженням екопатологія носила неспецифічний полісистемний характер і в більш тяжкій формі проявлялася синдромами екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації. У дітей із інгаляційним шляхом надходження хімічних ксенобіотиків у організм екопатологічні зміни носили більш м'який характер синдрому екологічної дезадаптації з появою вторинної імунно-адаптаційної недостатності, маркерами якої часто є патологія верхніх дихальних шляхів.

### Висновки

1. Клінічний стан здоров'я дітей, які тривало проживають на територіях, забруднених хімічними ксенобіотиками, залежить з достовірною вірогідністю ( $p_1 < 0,001$ ) від шляху надходження забруднювачів у дитячий організм.

2. У дітей, які проживають на забруднених територіях із хімічним харчовим навантаженням стан здоров'я характеризується неспецифічним полісистемним ураженням організму та патологією травної системи з проявами синдромів екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації.

3. У дітей з інгаляційним шляхом надходження хімічних ксенобіотиків більш повільні прояви синдрому дезадаптації та вторинної імунно-адаптаційної недостатності.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується продовжити аналіз лабораторних досліджень для виявлення додаткових маркерів екопатологічних змін стану здоров'я дітей, які проживають у забруднених регіонах генотоксичними чинниками та створити алгоритм проведення ранньої діагностики відповідних захворювань.

### Література

1. Алгоритм діагностики та медико-генетичного консультування екологічно детермінованої патології у дітей, що постійно проживають в умовах підвищених концентрацій солей важких металів та фтору: метод. реком. МОЗ України, Нац. акад. мед. наук України / [Н.С. Лук'яненко, О.З. Гнатейко, Н.Р. Кеч та ін.]. – К.: Укр. центр наук. мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2012. – 33 с.
2. Аряев М.Л. Донозологічні порушення здоров'я дітей внаслідок забруднення довкілля пестицидами / М.Л. Аряев, І.П. Маломуж // Одес. мед. ж. – 2001. – № 6. – С. 103-106.
3. Булатова В.П. Влияние длительного употребления питьевой воды неблагоприятного минерального состава / В.П. Булатова, А.В. Леваков, Н.В. Рылова // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 71-74.
4. Василенко И.Я. Медицинские проблемы техногенного загрязнения окружающей среды / И.Я. Василенко, О.И. Василенко // Мед. труда и пром. экол. – 2006. – № 3. – С. 22-25.
5. Вплив екологічно несприятливого довкілля на формування тиреоїдної патології у дітей на фоні йодного дефіциту / Н.С. Косминіна, О.З. Гнатейко, С.О. Пече-

- ник [та ін.] // Здоровье ребёнка. – 2014. – № 1 (52). – С. 45-48.
6. Вплив мікросередовища на стан здоров'я дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, які проживають в екологічно несприятливих районах / Ю.Г. Антипкін, Л.П. Арабська, С.І. Толкач [та ін.] // Перинатол. и педиатрия. – 2005. – № 1/2 (23). – С. 92-95.
  7. Горішна О.В. Екологія довкілля і стан здоров'я дітей. Антропогенна дія нітратів / О.В. Горішна // Перинатол. та педиатрія. – 2001. – № 1. – С. 60-64.
  8. Лук'янова О.М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень / О.М. Лук'янова // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 6-15.
  9. Михайлова Е.В. Состояние здоровья детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха / Е.В. Михайлова // Гигиена и сан. – 2005. – № 2. – С. 49-51.
  10. Мудрий И.В. Тяжёлые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор литературы) / И.В. Мудрий, Т.К. Короленко // Педиатрия, акуш. та гинекол. – 2002. – № 1. – С. 9.
  11. Пересипкіна Т.В. Динаміка стану здоров'я підлітків України / Т.В. Пересипкіна // Здоровье ребёнка. – 2014. – № 1 (52). – С. 12-15.
  12. Пікуль К.В. Стан здоров'я школярів, які мешкають в умовах нітратного навантаження організму / К.В. Пікуль // Педиатрія, акуш. та гинекол. – 2004. – № 2. – С. 39-43.
  13. Environmental hazards: evidence for effects on child health / D.T. Wagle, T.E. Arbuckle, M. Walker [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. – 2007. – Vol. 10, № 1-2. – P. 3-39.

## КЛИНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ПУТЯМИ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ КСЕНОБИОТИКОВ НА ДЕТСКИЙ ОРГАНИЗМ

*Г.С. Чайковская, Н.С. Лукьяненко, О.З. Гнатейко, Н.Р. Кеч*

**Резюме.** Проведена оцінка клінічного стану здоров'я 145 дітей, з них 72 ребінок, які проживають на екологічно забруднених територіях хімічними ксенобіотиками в порівнянні з 73 дітьми контрольної групи з умовно екологічно чистим районом. Вивчено симптомокомплекс клінічної та доклінічної характеристики екологічних змін здоров'я в залежності від впливу хімічних ксенобіотиків на організм ребінок – інгаляційним та шлунково-кишковим шляхами. Виявлені зміни в стані здоров'я дітей харчовими навантаженнями ксенобіотиками несуть неспецифічний полісистемний характер в поєднанні з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що проявляються синдромами екологічної дезадаптації та ксеногенної інтоксикації. У дітей з інгаляційним шляхом надходження ксенобіотиків більш повільне проявлення синдрому дезадаптації та поява вторинної імунізадапційної недостаточності при патології дихальних шляхів.

**Ключевые слова:** діти, екологія, здоров'я, ксенобіотики, шляхи надходження.

## THE CLINICAL STATE OF CHILDREN'S HEALTH WITH DIFFERENT WAYS OF CHEMICAL XENOBIOTICS IMPACT ON CHILD'S ORGANISM

*H.S. Chaikovska, N.S. Lukianenko, O.Z. Hnateiko, N.R. Kech*

**Abstract.** The evaluation of clinical health status of 145 children including 72 children, living in areas polluted with chemical xenobiotics compared to 73 children of the control group from relatively clean area was carried out. Clinical and preclinical symptoms of ecopatological changes in child's organism depending on the inhalation and gastrointestinal ways of chemical xenobiotics impact was studied. It was found, that changes in the health status of children with xenobiotics food load have nonspecific multisystem disorders of the gastrointestinal character, appearing with syndromes of ecological disadaptation and xenogenic intoxication. Children with inhalation of xenobiotics have a slower development of disadaptation syndrome and secondary immune deficiency of respiratory tracts pathology.

**Key words:** children, ecology, health, xenobiotics, way of admission.

State Institution "Institute of Hereditary Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Lviv)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 113-117

Надійшла до редакції 02.03.2017 року

УДК 616.71-007.234-008.9-092.9

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.26

*В.Ф. Черемісіна***РОЛЬ АДИПОКІНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН ПАРОДОНТА**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Резюме.** Вивчено рівень адипонектину та вісфатину в шурів при захворюваннях м'яких тканин пародонта. Встановлено, що при порушенні кісткового метаболізму в шурів з альвеолітом знижується рівень адипонектину в сироватці, а рівень вісфатину залишається незмінним. При порушенні кісткового метаболізму в шу-

рів із пародонтитом підвищуються рівні обох адипокінів. Динаміка адипонектину та вісфатину при альвеоліті та пародонтиті свідчить про значну участь адипокінів у процесах ремоделювання кісткової тканини.

**Ключові слова:** кісткове ремоделювання, адипонектин, вісфатин, альвеоліт, пародонтит.

**Вступ.** Адипокіни – адипонектин та вісфатин, окрім своєї основної функції регуляції енергетичного, а саме вуглеводного та жирового обміну, беруть також участь у регуляції ремоделювання кісткової тканини.

Адипонектин і вісфатин синтезуються та секретуються переважно в жировій тканині. Адипонектин забезпечує чутливість до інсуліну, він знижений у осіб з ожирінням та хворих на діабет. Він є одним із ключових білків-регуляторів найважливіших метаболічних і катаболічних процесів, впливає на вуглеводний і ліпідний обмін, бере участь у регуляції кров'яного тиску, запобігає виникненню запальних процесів в ендотелії кровоносних судин [6]. Припускався негативний вплив адипонектину на кісткову масу та зв'язок його рівня з нижчою кістковою масою.

Вісфатин має властивості цитокину і ферменту, який бере участь у біосинтезі нікотинамідаденідинуклеотиду. Він має інсулінімітуючу дію, стимулюючи транспорт глюкози в периферичні тканини і гальмуючи продукцію глюкози гепатоцитами. Подібно до інсуліну, вісфатин зв'язує інсуліновий рецептор, стимулює автофосфорилування рецептора і фосфорилування тирозину інших білків, включаючи білки-субстрати рецептора інсуліну. Цей адипокін має інші місця зв'язування з рецепторами клітинної поверхні, ніж інсулін, і не конкурує з ним [13].

Вісфатин також має імуномодуляторні властивості. Значна кількість циркулюючого вісфатину синтезується також і макрофагами. Експресія вісфатину макрофагами в місці пошкодження значно підвищується в разі дії на судинну стінку прозапальних агентів (наприклад, ліпопротеїдів низької щільності) [8]. Рекombінантний вісфатин активізує лейкоцити і стимулює синтез цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) [12].

Істотну вагу мають дослідження характеру участі адипокінів – адипонектину та вісфатину в регуляції кісткового метаболізму в умовах його порушень.

**Мета роботи.** Дослідити рівні адипонектину та вісфатину при порушеннях метаболізму сполучної (кісткової) тканини при альвеоліті та пародонтиті.

**Матеріал і методи.** Експерименти проводили на трьох групах (по 20 тварин у кожній) білих

нелінійних шурах-самцях масою 240,0 – 260,0. ): 1-ша група – інтактний контроль; 2-га група – тварини з експериментальним альвеолітом; 3-тя група – шури з експериментальним пародонтитом.

Експериментальний альвеоліт викликали за методом Гаврилова В. А. [3] після попередньої мікробної сенсibiliзації бактеріями, які найчастіше виявляються в лунках видалених зубів.

Експериментальний пародонтит у шурів моделювали шляхом використання дієти легкої консистенції із високим вмістом вуглеводів за А. Євдокимовим у модифікації О.І. Сукманського та О.А. Макаренка [5].

Імуноферментні дослідження проводили в сироватці крові. Визначення рівня адипонектину вивчали за допомогою набору BioVendor (Чехія), вісфатину – набору RayBio (США). Кров для дослідження тварин брали із серця шурів. Порушення ремоделювання кісткової тканини верифікували вимірюванням щільності кістки [4].

При математичній обробці результатів використовували пакет статистичного аналізу Statistica 8.0. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95 % ( $p \leq 0,05$ ).

При роботі з тваринами дотримувалися «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються за експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2]. Усі больові маніпуляції були проведені під етамінальнатрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньоочеревинно) [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час дослідження рівня адипонектину в шурів із альвеолітом порушення ремоделювання кісткової тканини виявилось, що медіана вмісту адипонектину в сироватці склала 0,62 (0,58; 0,66) мкг/мл. Середній рівень адипонектину в шурів цієї групи був нижче, ніж у тварин контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

У шурів із моделлю порушень ремоделювання кісткової тканини з пародонтитом медіана вмісту адипонектину в сироватці склала 0,75

Таблиця

## Значення середніх рівнів адипонектину та вісфатину в щурів при захворюваннях м'яких тканин пародонта

Група тварин	Адипонектин, мкг/мл	Вісфатин, нг/мл
Інтактний контроль	0,66±0,04	141,60±8,70
Щури з альвеолітом	0,63±0,01	133,25±10,27
Щури з пародонтитом	0,75±0,01*	171,95±9,87*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  відносно показників інтактної групи

(0,71; 0,80) мкг/мл. Середній рівень адипонектину в щурів цієї групи був вищим за такий у тварин контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (табл.).

Під час дослідження рівня вісфатину медіана його вмісту в сироватці щурів із альвеолітом склала 141,31 (61,96; 186,97) нг/мл. Середній рівень вісфатину в щурів цієї групи не відрізнявся від рівня тварин контрольної групи. Медіана вмісту вісфатину в щурів із пародонтитом становила 148,39 (110,74; 232,74) нг/мл. Середній рівень вісфатину в щурів цієї групи порівняно з контрольною групою підвищився ( $p < 0,05$ ).

Виміряна щільність кістки в щурів із альвеолітом була зниженою порівняно з контрольною групою (1,41 та 1,62 г/см<sup>3</sup>, відповідно) ( $p < 0,05$ ). Щільність кістки у тварин із пародонтитом мала тенденцію до зниження порівняно з рівнем контрольної групи щурів (1,53 та 1,62 г/см<sup>3</sup> відповідно).

Характер ролі адипонектину в кістковому метаболізмі є складним та неоднозначним. Кісткова резорбція підсилюється підвищенням рівня RANKL та інгібуванням продукції остеопротегерину, що відбувається в разі підвищення рівня адипонектину [7]. На остеобластах виявлено адипокінові рецептори, через які адипонектин посилює процеси проліферації, диференціації та мінералізації остеобластів [10]. Між рівнем адипонектину та мінеральною кістковою щільністю існує зворотне відношення [11].

Знижений рівень адипонектину в щурів із пародонтитом можна пояснити прямим впливом дисбактеріозу на загальний енергетичний метаболізм, який складними взаємозв'язками комплексно регулює процеси ремоделювання кістки. На висоті клінічної картини захворювання регуляторні механізми вичерпують адаптаційні резерви, знижується рівень адипонектину і його активуючий вплив на остеобласти. Відбувається посилення процесів резорбції в балансі ремоделювання кісткової тканини. Незмінний рівень вісфатину у тварин цієї групи може свідчити про складність та неоднозначність його ролі в регуляції кісткового метаболізму в умовах пародонтиту.

Подальші дослідження мають визначити ступінь участі в регуляторних взаємодіях кісткового та енергетичного метаболізму як кожного окремого адипокіну, так і з урахуванням їх взаємозв'язків.

## Висновки

1. При порушенні кісткового метаболізму в щурів з альвеолітом знижується рівень адипонектину в сироватці, а рівень вісфатину залишається незмінним.

2. При порушенні кісткового метаболізму в щурів із пародонтитом підвищуються рівні обох адипокінів.

3. Динаміка адипонектину та вісфатину при альвеоліті та пародонтиті свідчить про значну участь адипокінів у процесах ремоделювання кісткової тканини.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідження між адипокінами та системою остеопротегерин-RANKL-RANK.

## Література

1. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловійов, Н.В. Добреля [та ін.] // Вісн. фармакол. та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47-61.
2. Общие этические принципы экспериментов на животных: материалы I Национального конгресса по биотике. – К.: НАНУ, 2001. – 16 с.
3. Пат. 614886 Україна, МПК (2011.11) А61К6/00. Спосіб моделювання альвеоліту нижньої щелепи у лабораторних тварин (щурів) / Гаврилов В.О., Лузін В.І., Гайдаш, Д.І., Копельян Є.В.; заявл. ЛДМУ. – № u201014275; заявл. 29.11.2010; опубл. 25.07.2011, бюл. № 14. – 10 с.
4. Подковкин В.Г. Влияние постоянного магнитного поля на состояние костной ткани крыс с повышенным уровнем резорбции / В.Г. Подковкин, Д.Г. Иванов, Г.А. Иванов // Успехи современ. естествознания. – 2008. – № 7. – С. 13-16.
5. Сукманский О.И. Экспериментальная модель генерализованного пародонтита / О.И. Сукманский, О.А. Макаренко // Вісн. стоматол. – 2006. – № 2. – С. 2-3.
6. Adiponectin, an Unlocking Adipocytokine / I.Y. Sun, K. Xun, C. Wang [et al.] // Cardiovascular Therapeutics. – 2009. – Vol. 27. – P. 59-75.
7. Barrett-Connor E. Adipose tissue produces and releases a variety of proinflammatory and anti-inflammatory factors including TNF- $\alpha$ , leptin, adiponectin, and resistin / E. Barrett-Connor, D. Kritiz-Silverstein // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19, № 12. – P. 1388-1392.
8. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization / T.B. Dahl, A. Yndestad, M. Skjelland [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 972-980.
9. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index / A. Coin, G. Sergi, S. Marin [et al.] // Aging Male. – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 142-147.
10. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways / Y. Shinoda,

- M. Yamaguchi, N. Ogata [et al.] // J. Cell Biochem. – 2006. – Vol. 1, № 99 (1). – P. 196-208.
11. Serum adiponectin, leptin and bone mineral density in postmenopausal women / X. Lei, X. Peng, N. Wu [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2009. – Vol. 34, № 6. – P. 559-562.
12. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 1748-1758.
13. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 426-430.

## РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

*В.Ф. Черемисина*

**Резюме.** Изучен уровень адипонектина и висфатина у крыс при заболеваниях мягких тканей пародонта. Установлено, что при нарушении костного метаболизма у крыс с альвеолитом снижается уровень адипонектина в сыворотке, а уровень висфатина не изменяется. При нарушении костного метаболизма у крыс с пародонтитом повышаются уровни обоих адипокинов. Динамика адипонектина и висфатина при альвеолите и пародонтите свидетельствует о значительном участии адипокинов в процессах ремоделирования костной ткани.

**Ключевые слова:** костное ремоделирование, адипонектин, висфатин, альвеолит, пародонтит.

## THE ROLE OF ADIPOKINES IN THE REGULATION OF BONE REMODELING IN DISEASES OF THE PARODONTAL SOFT TISSUES

*V.F. Cheremisina*

**Abstract.** We have studied the the levels of adiponectin and visfatin in rats in case of diseases of periodontal soft tissues. It was established that the disturbance of bone metabolism in rats with alveolitis the level of adiponectin in serum reduces and the level of visfatine remain unchanged. In disturbance of bone metabolism in rats with periodontitis there is an increase in the level of both adipokines. Dynamics of adiponectin and visfatin in rats with alveolitis and periodontitis indicates a significant part of adipokines in the process of remodeling bone tissue.

**Key words:** bone remodeling, adiponectin, visfatin, alveolitis, periodontitis.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 118-120

Надійшла до редакції 28.03.2017 року



УДК 616.233-002.2-071

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.27

Н.В. Черепій

## ВИЯВЛЕННЯ ТА ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВПЕРШЕ ВСТАНОВЛЕНИМ ДІАГНОЗОМ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Резюме.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогоднішній день у світі біля 210 млн осіб страждає на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Головний фактор ризику ХОЗЛ – паління, що діагностується у 80-90 % випадків. Показники смертності від ХОЗЛ серед осіб, що палять – максимальні, у них швидше розвивається обструкція дихальних шляхів і задишка.

Метою даної роботи було встановити поширеність паління, як основного фактору ризику серед робітників організованого колективу, провести аналіз статевікової структури. Дослідження проводили в декілька етапів. На першому етапі проведено опитування за допомогою оригінальної анкети, створеної на основі опитувальника GOLD (2012, 2015 рр.) та наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.

Проанкетовано 525 осіб, старше 35 років, що не мали в анамнезі будь-яких хронічних захворювань органів дихання. На наступному етапі в осіб, які набрали 18 та більше балів, проведено спірографію з бронходилататорним тестом із використанням 400 мкг салбутамолу та опитування за модифікованою анкетною оцінкою задишки медичної дослідницької ради (мМДР) і тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ). Ступінь нікотинної залежності

оцінювали за допомогою тесту Фагерстрема, зацікавленість кинути палити – за формою оцінки паління. Обстежено 136 пацієнтів віком від 38 до 77 років. У групі осіб, що регулярно проходять медичні огляди, недіагностоване ХОЗЛ становить 14,9 %.

Серед опитаних, у яких було вперше діагностовано ХОЗЛ, 53 (67,1 %) особи палили, у тому числі 7 (8,9 %) – це колишні курці. При порівнянні поширеності паління в осіб із виявленим ХОЗЛ та осіб без ХОЗЛ установлено, що в першому випадку курців було достовірно більше.

Пацієнти, що палять, із вперше виявленим ХОЗЛ мають високий ступінь нікотинної залежності (74 %). Серед курців із вперше діагностованим ХОЗЛ 58,7 % зацікавлені кинути палити в значній та деякій мірі. Світова практика показує, що лікування пацієнтів, що страждають на нікотинну залежність, у комплексі з іншими мірами може бути дуже ефективним у зниженні та поширеності тютюнопаління, що, у свою чергу, буде вести до зниження кількості хворих на хронічне захворювання легень.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, рання діагностика, фактори ризику ХОЗЛ, паління.

**Вступ.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогоднішній день у світі біля 210 млн осіб страждає на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [1].

Посідаючи на початок 21-го сторіччя 4-5-те місце, серед причин смертності хворих віком старше 45 років і забираючи життя біля 3 млн осіб на рік ХОЗЛ залишається єдиним найбільш поширеним захворюванням, смертність від якого не лише не знижується, але й продовжує зростати [7, 9]. За прогнозами ВООЗ, до 2020 року ця хвороба увійде у трійку захворювань, що є провідними за смертністю, зумовлюючи до 4,7 млн смертей на рік у загальній популяції [4].

До факторів ризику ХОЗЛ належать паління, несприятливі умови професійної діяльності та життя, інфекційні чинники, обтяжений сімейний та алергологічний анамнез, погодні умови і кліматичні чинники (туман та підвищена вологість)[5].

Головний фактор ризику ХОЗЛ – паління, що діагностується у 80-90 % випадків. Показники смертності від ХОЗЛ серед осіб, що палять, максимальні, у них швидше розвивається обструкція дихальних шляхів і задишка [8]. Поширеність ХОЗЛ у світі серед чоловіків та жінок, що палять, становить 26,2 та 23,7 % ( серед осіб, що не палять – 9,3 та 7,3 % відповідно) [1, 10].

Оцінити масштаби проблеми ХОЗЛ в Україні достатньо складно. У першу чергу, це виклика-

но гіподіагностикою захворювання, особливо на ранніх стадіях, низькою настороженістю у відношенні ХОЗЛ серед медичного персоналу та відсутністю коректних статистичних даних щодо цієї нозології. Тому, вивчення поширеності факторів ризику дозволить привернути увагу лікарів до проблеми ранньої діагностики ХОЗЛ.

**Мета дослідження.** Встановити поширеність паління, як основного фактору ризику серед робітників організованого колективу, провести аналіз статевікової структури.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили в декілька етапів. На першому етапі проведено опитування за допомогою оригінальної анкети, створеної на основі опитувальника GOLD (2012, 2015 рр.) та наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [2]. Питання анкети дозволяють у бальному еквіваленті розподілити пацієнтів залежно від вираженості клінічних проявів респіраторних симптомів та факторів ризику виникнення ХОЗЛ.

Проанкетовано 525 осіб, старше 35 років, що не мали в анамнезі будь-яких хронічних захворювань органів дихання, середній вік (46,7±6,3) років, серед них чоловіків було 291 (55,4 %), середній вік (46,7±6,3) років, жінок – 234 (44,6 %), середній вік – (56,7±4,7) років. Всі проанкетовані працювали в організованому колективі та регулярно, 2 рази на рік, проходили медичні огляди.

На наступному етапі в осіб, які набрали 18 та більше балів, проведено спірографію з бронходилататорним тестом із використанням 400 мкг салбутамолу та опитування за модифікованою анкетною оцінкою задишки медичної дослідницької ради (ММДР) і тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) для визначення клінічної групи ХОЗЛ, що регламентовано наказом МОЗ України №555 від 27.05.2013 р. [2,5]. Ступінь ніотинової залежності оцінювали за допомогою тесту Фагерстрема (табл. 1), зацікавленість кинути палити – за формою оцінки паління (табл. 2), що регламентовано наказом МОЗ України №601 від 3.08.2012 р. [3].

Обстежено 136 пацієнтів віком від 38 до 77 (середній вік – 51,5±0,8). Статеві-вікова характеристика обстежених представлена в таблиці 3.

Серед обстежених було 81 (59,6 %) чоловік та 55 (40,4 %) – жінок. Співвідношення чоловіків до жінок: 1,5 до 1,0 ( $p=0,006$ ). Віковий розподіл обстежених продемонстрував, що достовірно найбільша частка обстежених була віком до 50 років ( $p<0,0001$ ) і найменша частка – віком старше 70 років ( $p<0,006$ ).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Microsoft Excel 2003 і StatSoft „Statistica” v. 6.1, (Ліцензійна версія №BXXR901E246022FA належить медико-діагностичному центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова),

згідно з рекомендаціями [6]. Вірогідними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки  $p<0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед 525 проанкетованих у 216 (41,2 %) осіб виявлено симптоми хронічних неспецифічних захворювань легень. Жінок – 115 (53,2 %), чоловіків – 101 (46,8 %), і серед чоловіків і серед жінок переважали особи віком до 50 років.

При детальному обстеженні 136 пацієнтів із групи з високим ризиком розвитку ХОЗЛ за допомогою використання комп'ютерної спірографії встановлено, що серед обстежених у 79 (58,1 %) пацієнтів за результатами спірографії виявлено зниження індексу Тифно (ОФV<sub>1</sub>/ЖЕЛ) менше 70 % та розцінено як вперше встановлений діагноз ХОЗЛ. У 57 пацієнтів (41,9 %), що набрали 18 та більше балів за анкетною, діагноз ХОЗЛ не верифікований (рис. 1).

Серед опитаних, у яких вперше діагностовано ХОЗЛ, 53 (67,1 %) особи палили, у тому числі 7 (8,9 %) – це колишні курці. Отже, за нашими даними, у цих осіб є основний фактор розвитку ХОЗЛ – паління (рис. 2).

При порівнянні поширеності паління в осіб із виявленим ХОЗЛ та осіб без ХОЗЛ встановлено, що в першому випадку курців було достовірно більше – 46 (58,2 %) осіб та 23 (40,4 %) особи відповідно (табл. 4).

Стаж паління (у тому числі і серед колишніх курців) становив (15,07±0,95) років у пацієнтів із

Таблиця 1

## Тест на ніотинову залежність

	Бали			
	0	1	2	3
1. Як скоро після прокидання ви викурюєте першу сигарету?	Через 1 год	Від 1/2 до 1 години	Від 6 до 30 хв	5 хв або менше
2. Чи вам важко утриматися від паління у місцях, де це заборонено (напр., у церкві, бібліотеці, кінотеатрі)?		Ні	Так	
3. Від якої сигарети ви найбільше не хотіли б відмовитися?		Будь-якої іншої	Першої вранці	
4. Скільки сигарет ви викурюєте на день?	<10	11-20	21-30	>31
5. Чи курите ви частіше впродовж першої години після прокидання, ніж упродовж усього дня?		Ні	Так	
6. Чи ви курите, коли хворий і знаходитесь у ліжку?		Ні	Так	

Таблиця 2

## Форма оцінки паління

1. Чи ви палите сигарети?	так	ні			
2. Чи ваша найближча людина палить сигарети?	так	ні			
3. Скільки сигарет ви викурюєте за день?					
4. Як скоро після прокидання ви палите	<30 хв	>30 хв			
5. Наскільки ви зацікавлені в тому, щоб кинути палити?	Ніяк	Трохи	У деякій мірі	Значно	Дуже
6. Якщо ви вирішили повністю кинути палити за наступні два тижні, ви впевнені, що вам це вдасться?	Ні	Трохи	У деякій мірі	Досить впевнений	Дуже

Таблиця 3

## Характеристика обстежених осіб

Характеристика	Всього (n=136)	
	Абс.	%
Чоловіки	81	59,6
Жінки	55	40,4
Вік 35-50 років	80	58,8
Вік 50-59 років	36	26,5
Вік 60-69 років	16	11,8
Вік старше 70 років	4	2,9

Таблиця 4

## Поширеність паління серед обстежених осіб

	Особи з ХОЗЛ (n=79)	Без ХОЗЛ (n=57)	P
Не палять	26 (32,9 %)	29 (50,9 %)	0,03
Палять	46 (58,2 %)	23 (40,4 %)	0,03
Палили колись	7 (8,9 %)	5 (8,8 %)	0,98



Рис. 1. Частка осіб із вперше діагностованим хронічним обструктивним захворюванням легень

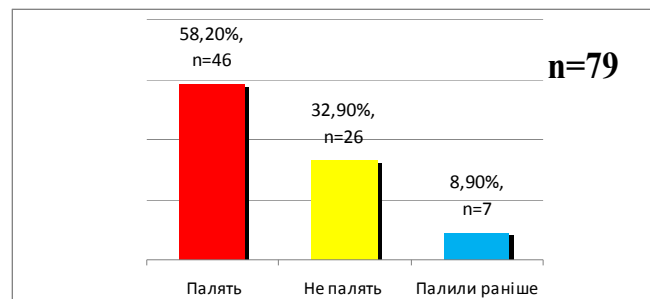


Рис. 2. Частота паління в осіб із вперше діагностованим хронічним обструктивним захворюванням легень

вперше виявленим ХОЗЛ та  $(18,1 \pm 1,97)$  – в осіб без встановленого діагнозу. Достовірної різниці між цими показниками в даних групах не виявлено ( $p=0,50$ ).

Середня кількість сигарет за добу становила 16 (13; 20) у групі пацієнтів із ХОЗЛ та 14 (10; 18) в осіб без ХОЗЛ. Індекс паління становив 13,5 та 11,2 пачко-років відповідно в осіб із ХОЗЛ та без ХОЗЛ (рис. 3).

Отже, кількість цигарок за день та індекс паління суттєво вищі у групі з вперше виставленим діагнозом, ніж у групі без ХОЗЛ ( $p=0,04$ ). Це збігається з даними літератури щодо важливості паління, як фактору формування ХОЗЛ.

За тестом Фагерстрема провели порівняльний аналіз між пацієнтами з ХОЗЛ та без ХОЗЛ і

виявили, що 0-3 бали, які оцінюються як низька нікотинова залежність, у групі осіб із ХОЗЛ не набрав ніхто, а в групі без ХОЗЛ таких осіб було 10 (43 %), середній ступінь нікотинової залежності виявлений у 12 осіб (26 %) із ХОЗЛ та в 7 осіб (30 %) без ХОЗЛ. Більшість пацієнтів (34 особи, 74 %) із вперше виявленим ХОЗЛ мали високий рівень нікотинової залежності, у той час як у групі без ХОЗЛ таких осіб було лише 26 % (6 осіб) (рис. 4).

Отже, пацієнти з виявленим ХОЗЛ мають достовірно вищі бали за тестом Фагерстрема, що свідчить про високий рівень нікотинової залежності.

За формою оцінки паління, оцінили зацікавленість кинути палити серед осіб із ХОЗЛ – у

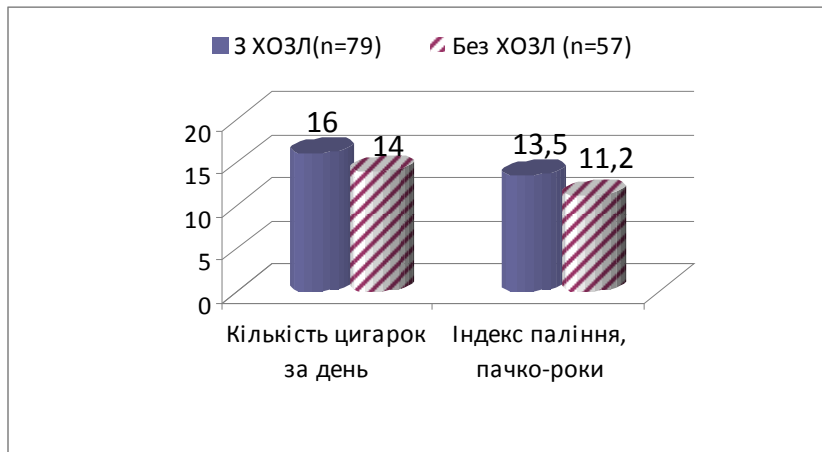


Рис. 3. Кількість цигарок за день та індекс паління в осіб із вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та без хронічного обструктивного захворювання легень

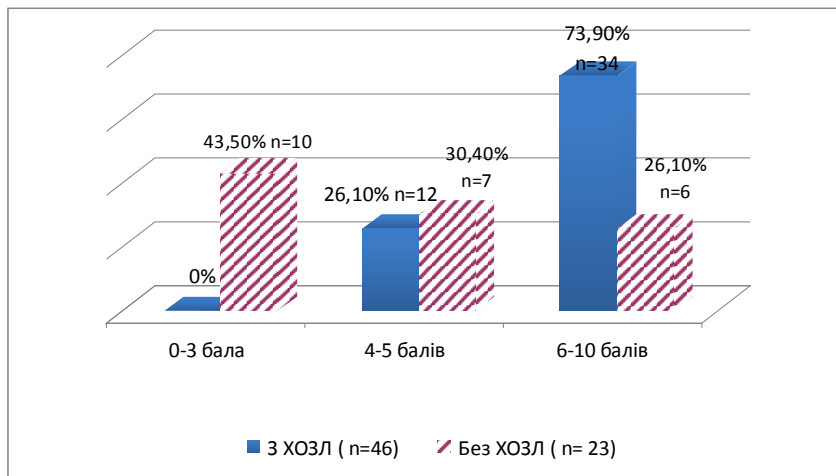


Рис. 4. Порівняльний аналіз результатів, отриманих за допомогою тесту Фагерстрема в осіб із вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та без хронічного обструктивного захворювання легень

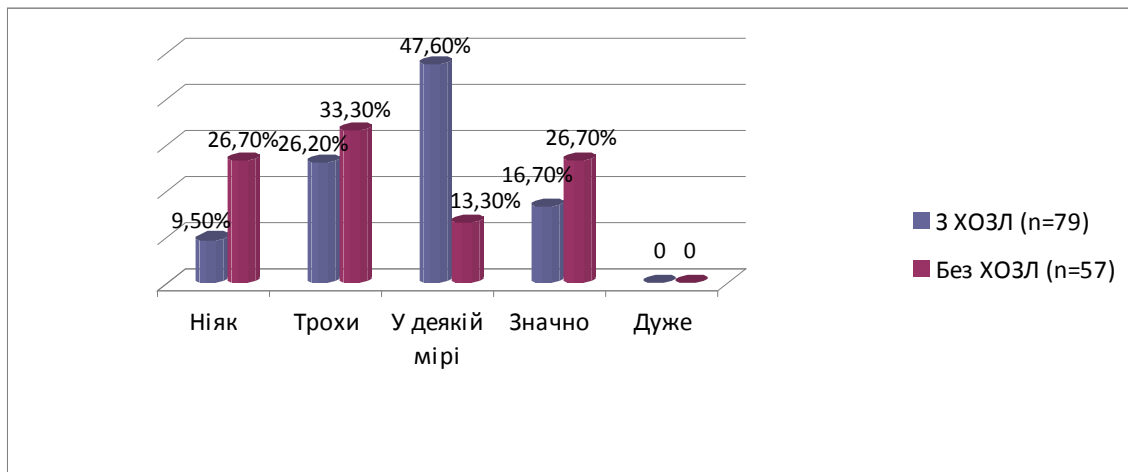


Рис. 5. Оцінка зацікавленості відмовитися від паління в осіб із вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та без хронічного обструктивного захворювання легень за формою оцінки паління

деякій мірі та значно хочуть кинути палити 27 осіб – (58 %), зовсім не хочуть – 4 особи (9 %), а в пацієнтів без ХОЗЛ – 21 особа (36,6 %) та 15 осіб (26,7 %) відповідно (рис. 5).

Попри високий рівень ніотинової залежності встановлено, що особи з вперше верифікованим діагнозом достовірно частіше виявляють бажання кинути палити ( $p=0,01$ ) (рис. 5), що по-

винно спонукати сімейних лікарів ширше впроваджувати у своїй практиці антисмокінгові програми.

**Висновки**

1. У групі осіб, що регулярно проходять медичні огляди, недиагностоване хронічне обструктивне захворювання легень становить 14,9 %.

2. Серед опитаних, у яких вперше діагностовано хронічне обструктивне захворювання легень, 53 (67,1 %) особи палили, у тому числі 7 (8,9 %) – це колишні курці. При порівнянні поширеності паління в осіб із виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень та осіб без хронічного обструктивного захворювання легень встановлено, що в першому випадку курців достовірно більше.

3. Пацієнти, що палять, із вперше виявленим хронічним обструктивним захворюванням легень мають високий ступінь нікотинової залежності (74 %). Серед курців із вперше діагностованим хронічним обструктивним захворюванням легень 58,7 % зацікавлені кинути палити в значній та деякій мірі.

**Перспективи подальших досліджень.** Світова практика показує, що лікування пацієнтів, які страждають на нікотинову залежність, у комплексі з іншими засобами – заборонаю на паління в громадських місцях, високою вартістю тютюнових виробів, високим оподаткуванням тютюнових компаній, заборонаю на рекламу тютюну, інформуванням населення про наслідки його вживання – може бути дуже ефективно в зниженні та поширеності тютюнопаління, що, у свою чергу, буде вести до зниження кількості хворих на хронічні захворювання легень.

#### Література

1. Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, А.Я. Дзюблик, В.Г. Гаврисюк // Здоров'я України. – 2015. – № 20 (369). – С. 10-11
2. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних доку-

ментів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень". – С. 6-54.

3. Наказ МОЗ України від 3.08.2012 р. №601 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів". – С. 9-44.
4. Линник М.І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного профілю в Україні за 2008-2010 рр. / М.І. Линник. – К., 2011. – 34 с.
5. Современные подходы к диагностике и лечению ХОЗЛ: украинские специалисты стараются идти в ногу со временем: материалы II Наук.-практ. конф. [«Актуальні проблеми лікування хворих на хронічні обструктивні захворювання легень»] (К., 12 квітня 2012 р.). Нац.ін-т фтиз. та пульм. ім. Ф. Г. Яновського НАМН України // Здоров'я України. – 2012. – № 10 (287). – С. 20-22.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О.Ю. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 269 с.
7. Bourbeau J. Preventing hospitalization for COPD exacerbations / J. Bourbe // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 313-320.
8. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C. P. Quesenberry [et al.] // Chest. Bourbeau J. – 2005. – Vol. 128. – P. 2068-2075.
9. Kim S.J. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with systemic inflammation [Elektronic resourse] / S.J. Kim // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Sep. – № 15 (9). – P. 1265-1270.
10. Rashton L. Occupational causes of obstructive pulmonary disease / L. Rashton // Rev Environ Health. Bourbeau J. – 2007. – № 11 – P. 195-212.

## ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ

*Н.В. Череный*

**Резюме.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на сегодняшний день в мире около 210 млн человек страдает хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Главный фактор риска ХОЗЛ – курение, что диагностируется в 80-90 % случаев. Показатели смертности от ХОЗЛ среди курящих максимальны, у них быстрее развивается обструкция дыхательных путей и одышка.

Целью данной работы было установить распространенность курения, как основного фактора риска среди рабочих организованного коллектива, провести анализ половозрастной структуры. Исследования проводили в несколько этапов. На первом этапе проведен опрос с помощью оригинальной анкеты, созданной на основе опросника GOLD(2012, 2015 гг) и приказа МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г.

Проанкетированы 525 человек, старше 35 лет, не имевших в анамнезе каких-либо хронических заболеваний органов дыхания. На следующем этапе у лиц, которые набрали 18 и более баллов, была проведена спирография с бронходилатационным тестом с использованием 400 мкг сальбутамола и проведен опрос по модифицированной анкете оценки одышки медицинского исследовательского совета и тестом по оценке ХОЗЛ (ТОХ). Степень никотиновой зависимости оценивали с помощью теста Фагерстрема, заинтересованность бросить курить – по форме оценки курения. Обследовано 136 пациентов в возрасте от 38 до 77 лет. В группе лиц, которые регулярно проходят медицинские осмотры, недиагностированное ХОЗЛ составляет 14,9 %.

Среди опрошенных, у которых впервые диагностировано ХОЗЛ 53 (67,1 %) человека курили, в том числе 7 (8,9 %) – это бывшие курильщики. При сравнении распространенности курения у лиц с выявленным ХОЗЛ и лиц без ХОЗЛ установлено, что в первом случае курящих было достоверно больше.

Пацієнти, які курять, вперше виявленним ХОЗЛ мають високу ступінь нікотинової залежності (74 %). Серед курців з вперше діагностованим ХОЗЛ 58,7 % зацікавлені бросити курити в значительной и некоторой степени. Мировая практика показывает, что лечение пациентов, страдающих никотиновой зависимостью, в комплексе с другими мерами может быть очень эффективным в снижении и распространенности табакокурения, что, в свою очередь, будет вести к снижению количества больных на хронические заболевания легких.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ранняя диагностика, факторы риска ХОЗЛ, курение.

**IDENTIFICATION AND ASSESSMENT OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE RISK FACTORS IN FIRST DIAGNOSED PATIENTS***N.V. Cherepii*

**Abstract.** According to the World Health Organization (WHO), today about 210 million people are suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) worldwide. The main risk factor of COPD is smoking, registered in 80-90 % of cases. Smokers have the highest mortality from COPD, they develop airway obstruction and dyspnea more quickly.

The objective of this study is to establish the prevalence of smoking as a major risk factor among employees of an organized group, and to assess gender and age structure. The study was conducted in several phases. In the first phase, we interviewed the population using the original questionnaire, created on the basis of GOLD questionnaire (2012, 2015) and Order of the MOH of Ukraine No. 555 of 27 June 2013.

We questioned 525 people over 35, who had not had the history of any chronic respiratory disease. In the next phase, individuals who scored 18 or more points, were subjected to a spirometry with bronchodilatation test using salbutamol 400 µg and a passed a survey using a modified medical research council dyspnea scale (mMRC) and COPD assessment test (CAT). A degree of nicotine dependence was assessed using a Fagerstrom test, and an interest to quit smoking – according to smoking evaluation form. The study involved 136 patients aged 38 to 77 years. In the group of individuals, who regularly passed medical examinations, undiagnosed COPD was detected in 14,9 % of subjects.

Among respondents who were first diagnosed COPD, 53 (67.1%) individuals were smokers, including 7 (8,9 %) former smokers. When compared the prevalence of smoking in individuals diagnosed COPD to those without COPD, we found significantly more smokers attributed to the first group.

Smoker patients with first diagnosed COPD had a high degree of nicotine dependence (74 %). Among smokers with newly diagnosed COPD, 58,7 % of patients presented significant and moderate desire to quit smoking. World practice shows that treatment of patients suffering from nicotine dependence in combination with other measures may be very effective in reducing the prevalence of smoking, which in turn will lead to reduction in the number of patients with chronic lung disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, early diagnostics, COPD risk factors, smoking.

Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 121-126

Надійшла до редакції 21.03.2017 року

УДК 616-056.52+616-008.9]-036-092-037  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.28

*Н.В. Чмир, Р.Я. Дутка*

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** Виявлено патогенетичний зв'язок та взаємозалежність порушень ліпідного, ендокринного та вуглеводного обміну, особливо, тригліцеридів, пролактину, тиреотропного гормону на фоні інсулінорезистентності та їх відображення в клініко-функціональних показниках при метаболічному синдромі з ожирінням.

**Вступ.** Проблема метаболічних порушень у клініці посідає одне з ведучих місць [1, 7, 10, 12]. Особливо привертає увагу розвиток метаболічного синдрому (МС) при ожирінні, оскільки, як фактор ризику, трапляється в першу чергу при ішемічній (вінцевій) хворобі серця, цукровому діабеті і низьці інших патологій [4, 5, 10]. На даний час вивченню патогенезу МС присвячена велика кількість досліджень як в експерименті, так і в клініці [2, 3, 11]. Не до кінця з'ясована взаємозалежність основних патогенетичних ланок із клінічними різновидностями даної патології, що, у свою чергу, не дає можливості визначити її перебіг та прогноз [1, 7, 11]. З іншого боку, на основі вивчення патогенезу і клініки МС недостатньо вироблені його різновидності в прив'язаності до конкретної патології, що відбивається на її клініці, лікуванні та профілактиці.

Щодо вказаної проблеми, на основі вивченого нами літературного матеріалу, а також одержаних результатів, слід провести, з одного боку, диференціацію МС як саногенетичного чи патогенетичного фактора, з другого боку - виявити чинники розвитку та прогресування патологічних процесів, пов'язаних з ним.

**Мета дослідження.** З'ясувати патогенетичні та диференціально-діагностичні особливості МС при ожирінні.

**Матеріал і методи.** Діагноз МС об'єктивізовано згідно з діагностичними критеріями IDF, 2005 [6], де обов'язковим компонентом МС є ожиріння. Критеріями виключення були: ішемічна хвороба серця, ендокринні порушення, пухлини, захворювання, які супроводжуються серцево-судинною недостатністю вище першого функціонального класу, вагітність, у цілому патологічні процеси в стадії суб- і декомпенсації.

Для дослідження нами обстежено 102 особи з МС з ожирінням, з них 29 чоловіків (28,43 %) та 73 жінки (71,57 %) віком  $35,15 \pm 0,95$  року, які лікувалися стаціонарно. Група контролю – 40 практично здорових осіб віком  $27,55 \pm 1,28$  року, з них чоловіків – 17 (42,5 %), жінок – 23 (57,5 %).

Проводилось антропометричне дослідження: визначали зріст хворого, масу тіла, окружність талії. Для встановлення наявності та ступеня ожиріння використано індекс маси тіла (ІМТ),

Одержані результати вказують на можливий преморбідний характер даної патології в розвитку ряду захворювань, що в першу чергу може характеризуватися як фактор ризику.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, ожиріння, інсулінорезистентність, пролактин.

відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997) за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)} .$$

У дослідження брали осіб з ожирінням, де ІМТ був більше  $30 \text{ кг/м}^2$ . Для встановлення абдомінального ожиріння визначалась окружність талії. Таким чином, у дослідження включали пацієнтів з ожирінням II ст.

Артеріальний тиск виміряно згідно з вимогами ВООЗ і Рекомендаціями Українського товариства кардіологів за допомогою сфігмоманометра (Microlife).

Рівень кортизолу визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) набором реактивів «ДС-ІФА-Стероїд-Кортизол» із застосуванням моноклональних антитіл. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4) та пролактину діагностували набором реактивів «ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ» методом твердофазного імуноферментного аналізу. Рівень глюкози крові натщесерце встановлювали за допомогою набору реагентів «Глюкоза «СпЛ» in vitro» колориметричним методом. Рівень інсуліну досліджували методом імуноферментного аналізу (набором реактивів DRG (USA)). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи компанії «BIO-RAD»(США). Визначення інсулінорезистентності (ІР) проводили за розрахунком індексу HOMA (Homeostasis Model Assessment) HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (Оцінка моделі гомеостазу для інсулінорезистентності) за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \text{інсулін сироватки натщесерце (МОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми натщесерце (ммоль/л)} / 22,5 \text{ (ум.од.)} .$$

Верхня межа норми цього показника становить  $2,77$  ум.од.

Показники ліпідного спектра, такі як загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) визначалися згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC) та Європей-

ського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society (EAS) за 2016 рік. Рівень ТГ визначали набором реагентів «Тригліцериди «СпЛ» in Vitro», ЗХС – «Холестерин «СпЛ» колориметричним методом, ЛПВЩ- набором «Cholesterol liquicolor».

ЛПНЩ розраховано за формулою W.T. Friedewald (1972):

$$\text{ЛПНЩ} = 3\text{ЗХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2);$$

КА розраховано за формулою А.Н. Клімова (1987):

$$\text{КА(ум.од.)} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Структурно-функціональний стан міокарда вивчали за допомогою ехокардіограми (ЕхоКГ), яку проводили у В- і М-режимі на ультразвуковому апараті «Acuson Surges» відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства. Визначено передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) у кінці діастолі, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), фракцію викиду (ФВ), передньо-задній розмір правого шлуночка (ПШ), розмір висхідної аорти на рівні її клапанів.

Пацієнти з МС характеризувалися такими антропометричними показниками, як маса тіла,

зріст, окружність талії, ІМТ, що показано в таблиці.

Статистичну обробку проведено після створення бази даних у Microsoft Excel (2003). Показники кожного параметра об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. Оскільки при порівнянні показників розподіл їх не відповідав закону нормальності, основні статистичні характеристики подано у вигляді медіани, нижнього та верхнього квартилів. При порівнянні параметрів у двох незалежних групах використано U-критерій Манн-Уїтні. Рівень значимості приймали  $p < 0,05$ . При нормальному розподілі варіантів окремі показники представлені середнім арифметичним та стандартною похибкою. При дослідженні відмінності між середніми значеннями використано T-критерій Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Досліджувані нами клініко-функціональні та лабораторні показники в пацієнтів із метаболічним синдромом при ожирінні, які склали групи наших досліджень, представлені в таблиці.

При аналізі ліпідного спектра в основній групі, як видно з таблиці, такі показники, як ЗХС, ЛПНЩ та ЛПВЩ не змінювались по відношенню до контрольних величин. При цьому спостерігалися

Таблиця

#### Порівняння величин визначених показників у пацієнтів з метаболічним синдромом, пов'язаним з ожирінням відносно контролю

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Вік, роки	27,55±1,28	35,15±0,95
Чоловіки	- 17	29
Чоловіки, відсоток	42,5	28,43
Жінки	23	73
Жінки, відсоток	57,5	71,57
Маса тіла, кг	62,58±1,32	97,8±1,57 $p < 0,05$
Зріст, см	165,4±1,36	164,3±1,21 $p > 0,05$
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	22,93±0,2	36,2±0,3 $p < 0,05$
Окружність талії, (ч), см	86,28±1,27	106,05±1,21 $p < 0,05$
Окружність талії, (ж), см	69,96±0,96	97,41±0,86 $p < 0,05$
Систолічний АТ, мм рт.ст.	109,25±2,21	148,7±2,17 $p < 0,05$
Діастолічний АТ, мм рт.ст.	68±1,43	93,9±1,49 $p < 0,05$
Глюкоза крові натщесерце, ммоль/л	4,68±0,11	5,67±0,16 $p < 0,05$
Індекс НОМА-IR, ум.од.	2,01±0,18	3,83±0,56 $p < 0,05$
Інсулін, МОд/мл	10,03[5,87; 12,91]	16,05[9,95; 19,68] $p < 0,05$
HbA1c, %	4,57[4,05; 5,21]	5,6 [5,41; 6,1] $p < 0,05$



## Продовження таблиці

ЗХС, ммоль/л	4,8[3,89; 5,19]	5,04 [4,43;5,5]; p>0,05
ТГ, ммоль/л	0,85[0,69; 0,94]	1,9 [1,73;2,21]; p<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39[0,31; 0,43]	0,86 [0,79;1,0]; p<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,24[1,87; 3,54]	3,0 [2,54;3,29]; p>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25[1,03; 1,54]	1,20 [0,98;1,39]; p<0,05
КА	2,3[1,41; 3,42]	3,3 [3,01;3,3]; p<0,05
Кортизол, нг/мл	159,68[115,32;188,51]	226,95 [154,98;292,56]; p<0,05
ТТГ, мкОд/дл	1,91[0,97; 2,94]	2,55[1,425;6,05]; p<0,05
fT4, нг/дг	1,398±0,049	1,403±0,114; p>0,05
Пролактин(ж),нг/мл	10,9[7,7; 15,4]	18,03 [12,26;30,7]; p<0,05
Пролактин(ч), нг/мл	7,15[6,7;9,55]	12,485[9,14;16,1]; p>0,05
Діаметр висхідної аорти, см	2,8[2,45; 3,15]	3,0 [2,6;3,25]; p>0,05
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	0,9[0,9 ;1,0]	1,1 [0,85;1,2]; p<0,05
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, см	0,9[0,9; 1,0]	1,0 [0,8;1,15]; p>0,05
Кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, см	4,7[4,35; 4,95]	4,4 [4,15;4,75]; p>0,05
Фракція викиду, у відсотках	62[60; 65]	64,5 [61,0;66,5]; p>0,05
Передньо-задній розмір лівого передсердя, см	3,1[2,9; 3,4]	3,75 [3,4;4,1]; p<0,05
Передньо-задній розмір правого шлуночка, см	2,0[1,8; 2,2]	2,2[1,8 ; 2,3]; p>0,05

лося зростання рівнів ЛПДНЩ – 0,86[0,79;1,1], підвищення ТГ – 1,9[1,73; 2,21] та підвищення КА – 3,3[3,01;3,3 ] у пацієнтів з МС .

Привертають увагу при цьому зміни вивченого нами гормонального статусу. У першу чергу, це гендерні особливості рівня пролактину. Вміст його у жінок достовірно збільшувався по відношенню до контролю і становив 18,03 [12,26;30,7]. Тоді як у чоловіків пролактин знаходився на рівні контрольних величин.

У дослідній групі також спостерігалось підвищення рівня ТТГ – 2,55[1,42;6,05] при незмінному значенні fT4 порівняно зі здоровими особами. У пацієнтів дані зрушення супроводжувалися ростом показника рівня кортизолу – 226,95 [154,98;292,56].

Щодо показників вуглеводного обміну, при МС з ожирінням, як видно з таблиці, спостерігався ріст рівня HbA1c - 5,6[5,41;6,1], а також вмісту глюкози крові натщесерце 5,67±0,16, разом зі збільшенням при цьому кількості інсуліну – 16,05[9,95;19,68], з одночасним підвищенням індексу НОМА-IR – 3,83±0,56.

При аналізі ехокардіографічних даних у досліджуваних пацієнтів статистично достовірно зростав передньо-задній розмір ЛП – 3,75 [3,4;4,1], а також збільшувалася товщина міжшлуночкової перегородки – 1,1[0,85;1,2] порівняно з контролем. Такі ультрасонографічні параметри, як ФВ, діаметр висхідної аорти, кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ТЗС ЛШ у кінці діасто-

ли, передньо-задній розмір ПШ не змінювались та відповідали контрольним величинам.

Слід звернути увагу, що нами не виявлено гендерних відмінностей у вивчених параметрах, за винятком кількості пролактину в жінок, що вказує на специфіку гормональних порушень при МС.

### Висновки

1. Виходячи з результатів наших досліджень, можна дійти висновку про взаємозалежність клініко-лабораторних параметрів з клініко-функціональними показниками, що характеризує метаболічний синдром як преморбідний стан, чим і пояснюється його субклінічний перебіг .

2. Таким чином, наші дослідження вказують на патогенетичний зв'язок ліпідного обміну та гормонального статусу як регулюючого чинника, у першу чергу, на рівні гіпоталамо-гіпофізарних структур з їх вторинним впливом на показники вуглеводного обміну у хворих на метаболічний синдром.

**Перспективи подальших досліджень.** Дискусійним, згідно з даними ряду авторів [8, 10, 12], залишається питання гендерних взаємовідносин між рівнем пролактину та показниками ліпідного спектра, про що говорить збільшений рівень цього гормону в жінок при МС. Це, на нашу думку, може бути однією з ведучих патогенетичних ланок розвитку ряду патологічних процесів, тобто ускладнень МС з ожирінням, таких, як ішемічна хворо-

ба серця та цукровий діабет 2-го типу, або їх запечення, що має прогностичне значення.

### Література

1. Абрамова Н.О. Особливості порушення обміну тиреоїдних гормонів у хворих на метаболічний синдром залежно від ступеня інсулінорезистентності та компенсації вуглеводного обміну / Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковська // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 4-7.
2. Коваленко В.М. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк // Укр. кардіол. ж. – 2013. – № 5. – С. 80-85.
3. Кіхтяк О.П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені / О.П. Кіхтяк // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 99-102.
4. Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischaemic heart disease and its risk factors in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study / R.M. Reynolds, J. Labad, M.W J Strachan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95 (4). – P. 1602-1608.
5. Associations of Salivary Cortisol Levels with Metabolic Syndrome and Its Components: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A.S. De Santis, A.V. Diez Roux, A. Hajat [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (11). – P. 3483-3492.
6. International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group. The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels: 2005. (Available at: [www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)).
7. Cortisol, obesity and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature / S.B. Abraham, D. Rubino, L.K. Nieman [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Jan, 21 (1). – P. 105-117.
8. The Association between Prolactin, High-Sensitivity C-Reactive Protein and Framingham Risk Score in Menopause / E.D. Ozdemir, G.S. Caglar, E. Akgul [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2014. – Vol. 78 (2). – P. 119-123.
9. Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome / N. Avalon, D.M. Gopal, D.M. Mooney [et al.] // Am. J. Of Cardiology. – 2014. – Vol. 114 (6). – P. 838-842.
10. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? [Електронний ресурс] / L. Balbach, A. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2013. – Vol. 13, Issue 12. – Режим доступу: <http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-13-12>
11. Cooper M.S. 11b-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Its Role in the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis, Metabolic Syndrome, and Inflammation / M.S. Cooper, P.M. Stewart // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 94 (12). – P. 4645-4654.
12. Adipose Tissue Macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? / T. Bouckennooghe, G. Sisino, S. Auriantis [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease. – 2014. – Vol. 1842, Issue 4. – P. 584-593.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, СВЯЗАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*Н.В. Чмир, Р.Я. Дутка*

**Резюме.** Обнаружено патогенетическую связь и взаимозависимость нарушений липидного, эндокринного и углеводного обмена, особенно триглицеридов, пролактина, тиреотропного гормона на фоне инсулинорезистентности, и их отображение в клинико-функциональных показателях при метаболіческом синдроме с ожирением. Полученные результаты указывают на возможный преморбидный характер данной патологии в развитии ряда заболеваний, что, в первую очередь, может характеризоваться как фактор риска.

**Ключевые слова:** метаболіческий синдром, ожирение, инсулинорезистентность, пролактин.

## PATHOGENETIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF METABOLIC SYNDROME, DUE TO OBESITY AND THEIR PROGNOSTIC VALUE

*N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka*

**Abstract.** We have discovered pathogenetic connection and correlation of disorders in lipid, endocrine and carbohydrate metabolism particularly in the metabolism of triglycerides, prolactin, thyroid-stimulating hormone against the background of insulin resistance and their manifestation in clinic-functional indices in case of metabolic syndrome with obesity. The results indicate the possibility of premorbid nature of this pathology in development of a number of diseases and may be a risk factor.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, prolactin.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензенти: проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 127-130

проф. В.К. Ташук

Надійшла до редакції 31.01.2017 року

УДК 616.36-002.2-02:613.81]-085:577.1:612.1  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.29

О.О. Шевченко<sup>1</sup>, П.С. Назар<sup>2</sup>, М.М. Левон<sup>1</sup>, Я.В. Зіневич<sup>3</sup>

## ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ КАРТИНИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ АЛКОГОЛЬНИЙ ГЕПАТИТ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», м. Київ

<sup>3</sup>Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ

**Резюме.** Досліджені зміни біохімічних показників та деяких показників загального аналізу крові у 58 хворих на хронічний алкогольний гепатит. Встановлено, що в даних пацієнтів спостерігається підвищення показників вмісту сечовини, залишкового азоту та підвищення вмісту моноцитів та лімфоцитів у периферичній

крові. У процесі лікування відзначено нормалізацію вищевказаних показників крові, що свідчить про значне зниження проявів запальних процесів у печінці.

**Ключові слова:** хронічний алкогольний гепатит, біохімічні показники, загальний аналіз крові.

**Вступ.** Сьогодні у світі в цілому на хронічний гепатит страждають близько 5% дорослого населення земної кулі, і не виявляється тенденції до його зменшення [7]. На фоні незадовільної екологічної ситуації, надмірного вживання алкоголю, прийому великої кількості лікарських засобів значно збільшилась частота виявлення хронічного токсичного гепатиту [3, 8].

У структурі хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) переважають вірусні – 47% та алкогольні – 52,4% ураження печінки [2, 10].

Захворюваність по Україні за останні 10 років зростає: на хронічний гепатит – на 76,6%, на цироз печінки – на 75,6% [3, 6]. Насторожує переважає хвороб печінки серед молоді [1].

Алкогольна хвороба печінки набуває в останні десятиліття все більшого поширення, у тому числі і в Україні [3]. Маніфестацією її є стеатоз, хронічний гепатит і цироз печінки, на тлі яких епізодично розвивається гострий алкогольний гепатит [1, 5, 9].

**Мета дослідження.** Вивчити основні зміни біохімічних показників та загального аналізу крові у хворих на хронічний алкогольний гепатит за наявності системної запальної відповіді та поліорганної недостатності в динаміці лікування.

**Матеріал і методи.** Обстежено 58 пацієнтів із хронічним алкогольним гепатитом, серед них – 40 чоловіків та 18 жінок. Вік хворих – від 22 до 49 років. Тривалість захворювання становила 3-11 років. Всі пацієнти надійшли на стаціонарне лікування в терапевтичне відділення Київської міської клінічної лікарні № 2 у стадії загострення захворювання. Діагноз хронічного алкогольного гепатиту встановлювали на підставі спеціального опитування про тривалість (не менше, ніж 2 роки), регулярність і кількість вживання алкоголю, даних об'єктивного дослідження, змін з боку біохімічних показників крові. Клінічна картина характеризувалася типовою симптоматикою: нездуванням, загальною слабкістю, гіркотою в роті, тяжкістю у правому підребер'ї, іноді – нудотою, блюванням, відсутністю апетиту. Клінічні прояви супроводжувалися чітко вираженим астено-невротичним синдромом. Дані об'єктивного об-

стеження виявляли іктеричність склер, жовтушність шкірних покривів, гепатомегалію. За даними УЗД органів черевної порожнини, у всіх пацієнтів відзначалось збільшення печінки, посилення або нерівномірності її щільності. Групу здорових осіб склали практично здорові донори, віком від 25 до 45 років, чоловіками та жінками.

Лікування проводилося згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06 листопада 2014 року, яке включало поєднання медикаментозних та немедикаментозних засобів. Хворим рекомендували повну відмову від вживання алкоголю, достатню калорійність їжі із підвищеним вмістом білків, вітамінів та мікроелементів, консультацію нарколога. Медикаментозна терапія включала в себе кортикостероїди, гепатопротектори, антицитокінінові засоби та була проведена адекватна дезінтоксикаційна терапія (у випадках загострення хронічного алкогольного гепатиту).

Для виконання поставлених в роботі завдань нами використано клінічні, біохімічні та гематологічні методи.

За допомогою клінічних методів нами оцінювався загальний стан хворих, наявність ускладнень з боку різних органів та систем.

Біохімічні дослідження включали визначення в крові вмісту загального білірубину та його фракцій, трансаміназ, креатиніну, сечовини, глюкози [4].

Гематологічні дослідження проводились на предмет оцінки токсигенної зернистості нейтрофільних гранулоцитів (ТЗН) [4] та лейкоцитарної формули крові [4]. Оцінка результатів проведених досліджень, їх достовірність вивчалися шляхом визначення середньої арифметичної зваженої та її похибки, достовірність розходжень результатів обґрунтована довірчим рівнем  $p=95\%$  з використанням критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У гострий період алкогольного ураження печінки протягом 2-3-ї доби з моменту надходження до стаціонару виявлено зниження вмісту гемоглобіну відносно показників здорових осіб в 1,65 рази ( $p<0,05$ ) (див. табл. № 1). Окрім того, встановле-

но зниження кількості еритроцитів відносно здорових осіб у 1,17 раза ( $p < 0,05$ ). Слід також відзначити зростання кількості лейкоцитів у периферичній крові в 1,24 раза ( $p < 0,05$ ).

У лейкоцитарній формулі виявили значне зростання кількості еозинофілів (у 2,33 раза), базофілів (у 2,00 раза), паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів (у 2,69 раза), моноцитів (в 1,81 раза), лімфоцитів (в 1,37 раза) порівняно з групою здорових осіб, та відносне зниження сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів – у 2,49 раза. Гострий період у хворих на алкогольне ураження печінки також характеризувався появою токсичної зернистості нейтрофілів (ТЗН) у значній кількості – 40,37 %.

Нами виявлена тенденція до покращення показників вже на 6-7-му добу від початку загострення процесу (за умови відмови від вживання алкоголю). Зокрема, відзначалося зниження гемоглобіну порівняно з показниками групи здорових осіб у 1,52 раза ( $p < 0,05$ ), еритроцитів – в 1,08. Кількість лейкоцитів при цьому залишалася сталою. Натомість порівняно із контрольною групою кількість лейкоцитів підвищена в 1,24 раза ( $p < 0,05$ ). Водночас простежувалися певні зміни в лейкоцитарній формулі, а саме – кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів залишається збільшеною у 2,15 раза, еозинофілів – у 2,42 раза, базофілів – у 1,59 раза. Кількість моноцитів та лімфоцитів у цей період змінювалося незначно – у 1,82 та 1,44 відповідно (збільшення кількості порівняно з групою здорових осіб) ( $p < 0,05$ ). Кількість сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів у цей період зростала в 1,39 раза порівняно з вихідними даними, але залишалася зниженою в 1,78 раза порівняно з показниками групи здорових осіб. Значення ТЗН залишаються значно підвищеними – 40,22 %. Таким чином, на 6-7-му добу від початку лікування з'являється деяка позитивна динаміка стосовно зменшення вираженості анемічного синдрому.

Динаміка змін деяких кількісних показників периферичної крові свідчить про зменшення проявів запальної реакції на тлі проведеного лікування. При цьому підвищення вмісту моноцитів та лімфоцитів може певною мірою свідчити про можливе посилення імунологічної реактивності в даній категорії осіб.

На 10-15-ту добу після початку лікування констатується зростання кількості гемоглобіну порівняно з вихідними даними [в 1,12 раза; ( $p < 0,05$ )] та еритроцитів (в 1,19 раза). Але, якщо порівняти з показниками гемоглобіну в здорових осіб, то його рівень залишається зниженим у 1,47 раза. Натомість, не простежується нормалізації кількості еритроцитів.

Відзначається тенденція до поступового зменшення кількості лейкоцитів: порівняно з вихідними показниками їх рівень знижується в 1,10 раза. Під час вивчення показників встановлено також поступову нормалізацію лейкоцитарної формули периферичної крові. Доведено, що кіль-

кість еозинофілів порівняно з гострим періодом зменшується в 1,11 раза, а порівняно з показниками групи здорових осіб їх кількість залишається збільшеною у 2,13 раза. Зберігається також і підвищений рівень базофілів порівняно з показниками здорових осіб (в 1,4 раза). Причому в динаміці порівняно з вихідними показниками даний показник знижувався в 1,42 раза. Виявлено також зниження рівня паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів у 1,33 раза порівняно з вихідними показниками, але порівняно з показниками здорових осіб зберігається їх підвищення у 2,02 раза ( $p < 0,05$ ). Відзначено підвищення вмісту сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів, їх кількість на 10-15-ту добу збільшується в 1,70 раза відносно вихідних показників, залишаючись в 1,17 раза зниженою відносно значень здорових осіб. Щодо лімфоцитів, то їх кількість у цілому зменшується в процесі лікування, але, тим не менше залишається більшою від аналогічного показника здорових осіб у 1,34 раза (порівняно із вихідними даними кількість лімфоцитів зменшується в 1,25 раза ( $p < 0,05$ )). Така ж тенденція спостерігається і з динамікою моноцитів: їх рівень порівняно з вихідними даними зменшується в 1,52 раза, залишаючись підвищеним порівняно з показниками здорових осіб у 1,19 раза ( $p < 0,05$ ). Встановлено поступове зниження показників ТЗН у 1,08 раза, але цей показник протягом всього періоду залишається досить високим, і перевищує показник здорових осіб у 37,32 раза ( $p < 0,05$ ).

У процесі вивчення змін біохімічних показників периферичної крові нами виявлено, що в пацієнтів у 1-шу добу мало місце підвищення вмісту загального білірубіну відносно показників здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. № 2), а також значне підвищення активності ферментів АЛТ та АСТ відносно показників здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Встановлено підвищення показників вмісту сечовини та залишкового азоту відносно показників здорових осіб в 1,77 та 1,78 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно, а також підвищення показників вмісту креатиніну відносно показників здорових осіб в 1,37 раза ( $p < 0,05$ ), що свідчить про порушення процесів метаболізму – обміну білків та амінокислот.

На основі визначення основних біохімічних показників на 10-15-ту добу нами виявлена тенденція до певного зниження вмісту загального білка відносно вихідних значень та показників здорових осіб, але ці відмінності не були достовірними.

У процесі лікування на 10-15-ту добу відзначено зниження вмісту загального білірубіну, активності АЛТ та АСТ відносно вихідних значень ( $p < 0,05$ ), що свідчить про значне зниження проявів запальних процесів у печінці. Констатовано зниження вмісту залишкового азоту відносно вихідних показників у 1,71 раза ( $p < 0,05$ ), але ці значення були вищими, ніж аналогічні показники здорових осіб у 1,04 раза. Дані тенденції

Таблиця 1

**Зміни деяких показників периферичної крові у хворих на хронічний алкогольний гепатит (M±m), (n=58)**

Досліджувані показники	Од. вимір.	Строки дослідження, доба			Показники здорових осіб (n=20)
		2-3-тя	6-7-ма	10-15-та	
Гемоглобін	г/л	74,30±1,22*	80,34±1,07*	83,22±1,05***	122,30±1,22
Еритроцити	10 <sup>12</sup> /л	3,01±0,37	3,25±0,47	3,57±0,23	4,51±0,37
Лейкоцити	10 <sup>9</sup> /л	8,34±0,22	8,30±0,52	7,55±0,47	6,74±0,29
Еозинофіли	%	5,22±0,22*	5,43±0,41*	4,77±0,37*	2,24±0,35
Базофіли	%	2,44±0,22*	1,94±0,17*	1,72±0,17*	1,22±0,44
Нейтрофільні гранулоцити:					
Паличкоядерні	%	9,34±0,31*	7,47±0,22*	7,00±0,57*	3,47±0,22
Сегментоядерні	%	23,92±0,47*	33,32±0,57***	40,82±1,29***	59,46±0,74
Лімфоцити	%	40,31±0,37	42,30±0,62*	40,82±1,29***	29,44±0,54
Моноцити	%	9,47±0,47*	9,54±0,54*	6,22±0,47***	4,47±0,34
ТЗН	%	40,37±0,22*	40,22±0,54***	37,32±0,57***	0

Примітка. \* – вірогідність відмінності по відношенню до показників здорових осіб (p<0,05); \*\* – вірогідність відмінності по відношенню до попередніх показників (p<0,05); n – кількість хворих

Таблиця 2

**Біохімічні показники периферичної крові у хворих на хронічний алкогольний гепатит (M±m), (n=58)**

Досліджувальні показники	Од. вимір.	Строки дослідження, доба		Показники здорових осіб (n=20)
		1-ша	10-15-та	
Загальний білок	г/л	70,03±1,97	68,22±2,07	70,22±2,45
Загальний білірубін	ммоль/л	80,22±2,67*	27,56±2,07*	15,63±0,89
Активність АЛТ	ммоль/л	1,45±0,22*	0,67±0,04*	0,25±0,03
Активність АСТ	ммоль/л	2,81±0,15*	0,93±0,05*	0,33±0,02
Сечовина	ммоль/л	9,78±0,12*	6,12±0,22	5,52±0,23
Креатинін	ммоль/л	89,67±34,67*	70,22±4,56*	65,34±1,04
Азот залишковий	ммоль/л	35,17±1,56*	20,56±0,78*	19,67±0,77
Глюкоза	ммоль/л	5,61±0,22	5,07±0,43	5,07±0,34

Примітка.\* – вірогідно порівняно з показниками контрольної групи (p<0,05)

корелювали зі зниженням вмісту сечовини, тому що сечовина є основною фракцією залишкового азоту. Зниження вмісту сечовини відносно вихідних значень становило 62,57 % (p<0,05), однак ці показники наближалися до значень здорових осіб.

#### Висновки

1. Динаміка змін деяких кількісних показників периферичної крові у хворих на хронічний алкогольний гепатит у процесі 10-15-денного лікування свідчить про зменшення проявів запальної реакції.

2. Встановлено підвищення показників вмісту сечовини та залишкового азоту у хворих на алкогольне ураження печінки, що свідчить про порушення процесів метаболізму – обміну білків та амінокислот, однак вирізнялися хорошою тенденцією до зворотності процесів лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним слід вивчити розвиток імунних дисфункцій, показники ендогенної інтоксикації за наявності хронічного алкогольного гепатиту.

#### Література

1. Анохіна Г.А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г.А. Анохіна, С. Бойко // Здоров'я України. – 2009. – № 6. – С. 55-56
2. Анохіна Г.А. Особливості перебігу та лікування хворих на гострий алкогольний гепатит / Г.А. Анохіна, І.Я. Лопух // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунології: зб. наук. праць. – Вип. 8. (95). – Київ-Луганськ, 2009. – С. 595-603.
3. Бабак О.Я. Алкогольна хвороба печінки: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Сучас. гастроентерол. – 2006. – № 6 (32). – С. 4-9.
4. Иммуные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени / И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, Л.М. Гогова [и др.] // Гепатол. форум. – 2005. – № 4. – С. 8-11.
5. Клиническая лабораторная диагностика. Справочник / Под ред. В.В. Медведова. – М.: Медицина, 2006. – 284 с.

6. Опанасюк Н.Д. Використання есенційних фосфоліпідів у лікуванні хронічних захворювань печінки / Н.Д. Опанасюк, В.В. Харченко, В.М. Стукало // Укр. мед. газета. – 2007. – № 5. – С. 44.
7. Торхова Т. Антраль – ефективний гепатопротекторний засіб для лікування хронічного гепатиту та цирозу печінки / Т. Торхова // Здоров'я України. – 2003. – № 5. – С. 25.
8. Харченко Н.В. Рациональный выбор гепатопротектора для лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Здоров'я України. – № 2 (24). – 2012. – С. 48-49.
9. McCallum S. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria / S. McCallum, G. Masterton // Alcohol. – 2006. – № 41 (4). – P. 358-363
10. Wakim J. Long term management of alcoholic liver disease / J. Wakim, J. Fleming, K.D. Mullen // Clin. Liver Dis. – 2005. – № 9 (1). – P. 135-149.

### ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

*Е.А. Шевченко, П.С. Назар, М.М. Левон, Я.В. Зіневич*

**Резюме.** Исследованы изменения биохимических показателей и некоторых показателей общего анализа крови у 58 больных с хроническим алкогольным гепатитом. Установлено, что у данных пациентов наблюдается повышение показателей содержания мочевины, остаточного азота и повышение содержания моноцитов и лимфоцитов в периферической крови. В процессе лечения отмечено нормализации вышеуказанных показателей крови, что свидетельствует о значительном снижении проявлений воспалительных процессов в печени.

**Ключевые слова:** хронический алкогольный гепатит, биохимические показатели, общий анализ крови.

### DYNAMICS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS, PERIPHERAL BLOOD PICTURE IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS IN THE TREATMENT PROCESS

*Е.А. Shevchenko<sup>1</sup>, P.S. Nazar<sup>2</sup>, M.M. Levon<sup>1</sup>, Y.V. Zinevych<sup>3</sup>*

**Abstract.** We have studied the changes of biochemical parameters and some parameters of a total blood test in 58 patients with chronic alcoholic hepatitis. It is established that these patients have an increase content of urea, residual nitrogen and a higher content of monocytes and lymphocytes in peripheral blood. In the process of treatment, there was normalization of the above blood parameters that showed a significant decrease in the manifestations of the inflammatory process in the liver.

**Key words:** chronic alcoholic hepatitis, biochemical parameters, total blood test.

<sup>1</sup>O.O. Bohomolets National Medical University (Kyiv)

<sup>2</sup>Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University" (Kyiv)

<sup>3</sup>National University of Physical Education and Sport of Ukraine (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 131-134

Надійшла до редакції 18.01.2017 року

УДК 616.24-002.5-085.015.8

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.30

*О.С. Шевченко, І.А. Овчаренко***МОНІТОРИНГ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА  
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ  
РІЗНИХ СТАНДАРТНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ**

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Удосконалення схем лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз в умовах складної епідемічної ситуації щодо цього захворювання у нашій державі, є актуальним питанням медичної галузі. Проведене дослідження, на підставі аналізу даних історій хвороби хворих на мультирезистентний туберкульоз легенів, що отримували лікування за останніми протоколами надання допомоги хворим на хіміорезистентний

туберкульоз, показало можливу доцільність використання скорочених схем лікування таких пацієнтів. Адаже отримані дані лікування таких хворих у різні терміни, передбачені протоколами, є такими, що мало відрізняються між собою.

**Ключові слова:** мультирезистентний туберкульоз, ефективність лікування.

**Вступ.** Проблема мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) в Україні досі лишається не вирішеною [2, 6]. Ефективність лікування таких хворих, що завершили основний курс лікування на момент дослідження у Харківській області не перевищує 44 %, а загалом по Україні цей показник дорівнює лише 34 % [4]. Лікування таких хворих у нашій країні відбувається головним чином, за рахунок коштів Глобального фонду. В останні роки впроваджено кілька різних схем лікування хворих на МРТБ, що відрізнялись як препаратами, що рекомендовані до застосування, так і термінами лікування осіб на МРТБ в інтенсивну фазу та у фазу подовження. В останніх протоколах надання медичної допомоги хворим на МРТБ, лікування хворих в інтенсивну фазу становить вісім місяців. Однак є дослідження про ефективне застосування в таких пацієнтів скорочених схем лікування, зокрема в інтенсивну фазу [1, 3, 5, 7]. Це пов'язано, перш за все, з необхідністю підвищення прихильності хворих до лікування, адже тривала терапія протитуберкульозними препаратами сприяє розвитку побічних ефектів у більшій кількості осіб, і як наслідок, перериванню хворими свого лікування.

**Мета дослідження.** Провести порівняльний аналіз ефективності різних стандартних схем хіміотерапії з різними термінами інтенсивної фази лікування у хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів.

**Матеріал і методи.** Проаналізовані 49 історій хвороби хворих на вперше діагностований МРТБ легенів, що перебували на лікуванні в Харківському протитуберкульозному диспансері № 1 у 2009-2014 роках та отримували лікування на підставі діючих на той час клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на туберкульоз. З них, 30 осіб, що отримували лікування стандартними схемами за наказом МОЗ України № 600 від 22. 10. 2008 р. «Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз», склали I групу дослідження. Пацієнти з цієї групи отримували наступну схему хіміотерапії: 6EZAm(Km)QEt(Pt)/12-18EZQEt(Pt); 6EZAm(Km)QPAS/12-

18EZQPAS (де E-етамбутол, Z-піразинамід, Am-амікацин, Km- канаміцин, Q- фторхінолон III-IV покоління, Et- етіонамід, Pt- протіонамід, PAS- парааміносаліцилова кислота). Критерієм виключення хворих із дослідження було використання ізоніазиду в інтенсивну фазу лікування. Середній вік пацієнтів у цій групі дорівнював 35,9 року, чоловіків було 24 (80 %), жінок – шість осіб (20 %). Середній термін реєстрації до 4-ї категорії становив 7,3 тижня від постановки діагнозу туберкульоз легенів. До другої групи (група II) увійшли пацієнти, що отримували лікування за наказом МОЗ України № 1091 від 21.12.2012р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Хворі в цій групі отримували лікування за стандартною схемою лікування: 8ZKm(Am) LfxPt(Et)Cs(Tz,PAS)/12ZLfxPt(Et)Cs(Tz,PAS) (де Lfx- левофлоксацин, Cs-циклосерин, Tz- теризидон). Середній вік пацієнтів у цій групі дорівнював 37,8 року, чоловіків було 16 осіб (84,2 %), жінок – три особи (15,8 %). Термін реєстрації до 4-ї категорії, у середньому, дорівнював 5 тижням. Дослідження хворих відбулось у строки моніторингу результатів лікування, згідно з діючими наказами (через два та шість місяців від початку терапії). Були вивчені клінічні (наявність лихоманки, кашлю та дефіциту маси тіла), рентгенологічні (наявність деструкції у легенях, рентгенологічна динаміка) критерії ефективності лікування та мікробіологічне дослідження мокротиння (мікроскопія мазка за Цілем-Нільсеном та культура, шляхом засіву на рідкі та щільні живильні середовища). Результати дослідження оброблені за допомогою програм Microsoft Office Excel 2007 та представлені в роботі з урахуванням похибки частки (%).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

На початку лікування пацієнти з групи I мали наступні клініко-рентгенологічні та бактеріологічні показники: лихоманку відзначено в 13 хворих (43,3 %), кашель – у 23 пацієнтів (76,7 %), дефіцит маси тіла (ДМТ) – у 7 осіб (23,3 %), деструкція легеневої тканини (ДЛТ) була у 25 хворих (83,3 %), мікобактерії туберкульозу (МБТ) мето-

Таблиця 1

## Клінічна характеристика хворих

Показник	група I		група II	
	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	24	80	16	84,2
Жінки	6	20	3	15,8
Середній вік	35,9		37,8	
Кашель	23	76,7	9	47,7
Лихоманка	13	43,3	13	68,4
ДМТ	7	23,3	5	26,3
Деструкція	25	83,3	15	78,9
Мікроскопічно МБТ+	23	76,7	11	57,9
Культурально МБТ+	28	93,3	18	94,4

Таблиця 2

## Критерії ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

Критерії ефективності лікування	Динаміка за 6 міс., %	Група	Строки моніторингу					
			початок		2 міс.		6 міс.	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лихоманка	↓36,6	I (n=30)	13	43,3 (±9)	6	20 (±7,7)	2	6,7 (±4,6)
	↓63,2	II (n=19)	13	68,4 (±10,7)	7	36,8 (±11,1)	1	5,2 (±5,1)
Кашель	↓33,4	I	23	76,7 (±7,7)	22	73,3 (±8)	13	43,3 (±9)
	↓31,6	II	9	47,7 (±11,5)	7	36,8 (±11)	3	15,8 (±8,4)
ДМТ	↓9,9	I	7	23,2 (±7,7)	5	16,6 (±6,8)	4	13,3 (±6,2)
	Без	II	5	26,3 (±10)	5	26,3 (±10)	5	26,3 (±10)
Рентгенодинаміка		I			22	73,3 (±8,1)	22	73,3 (±8,1)
		II			16	84,2 (±8,4)	11	57,9 (±11,3)
Деструкція	↓26,7	I	25	83,3 (±8,8)	22	73,3 (±8,1)	17	56,6 (±9)
	↓31,5	II	15	78,9 (±9,4)	14	73,7 (±10,1)	9	47,4 (±11,5)
M+	↓76,7	I	23	76,7 (±7,7)	9	30 (±8,4)	0	0
	↓47,4	II	11	57,9 (±11,5)	5	26,3 (±10,1)	2	10,5 (±7)
K+	↓83,3	I	28	93,3 (±4,6)	18	60 (±8,9)	3	10 (±5,5)
	↓78,7	II	18	94,4 (±5)	8	42,1 (±11,3)	3	15,7 (±8,4)

дом мікроскопії виявлялися у 23 (76,7 %), а культурально – у 28 пацієнтів (93,3 %). У групі II на початку лікування лихоманку відзначили в 13 хворих (68,4 %); кашель – у дев'яти пацієнтів (47,7 %); ДМТ – у п'яти осіб (26,3 %); ДЛТ – у 15 хворих (78,9 %); збудних виявлявся методом мікроскопії в 11 осіб (57,9 %), а культурально – у 18 хворих (94,4 %) (табл. 1).

Невелика різниця у характеристиці клінічних груп пов'язана з різними строками реєстрації до 4-ї категорії, а також із більш досконалими методами верифікації збудника (ВАСТЕС, GeneXpert), що застосовувались до пацієнтів з групи II.

Аналіз критеріїв ефективності лікування хворих на МРТБ у групі I виявив, що через два місяці лікування лихоманка спостерігалась у ше-



Таблиця 3

## Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

Результат лікування	Група I (n=30)		Група II (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
Залишкові зміни туберкульозу	21	70 (±8,4)	13	68,4 (±10,7)
Померли	7	23,3 (±7,7)	2	10,5 (±7)
Невдача лікування	0	0	2	10,5 (±7)
Перерване лікування	2	6,7 (±4,6)	2	10,5 (±7)

сти пацієнтів (20 %), а через шість місяців – у двох осіб (6,7 %). У ті ж терміни, відповідно, у групі II лихоманка спостерігалась у 7 (36,8 %) та 1 (5,2 %) особи. Кашель у групі I через два місяці хіміотерапії спостерігався у 22 осіб (73,3 %), а через шість місяців – у 13 пацієнтів (43,3 %). У групі II, кашель через два місяці лікування був у семи осіб (36,8 %), а через шість місяців лікування – у трьох пацієнтів (15,8 %). Дефіцит маси тіла у групі I на 2-му місяці лікування відзначався у п'яти пацієнтів (16,6 %), а через півроку лікування – у чотирьох хворих (13,3 %). У той же час, у осіб із групи II, ДМТ через два та шість місяців лікування спостерігався так само, як і на початку лікування у п'яти осіб (26,3 %). ДЛТ у пацієнтів з групи I через два місяці лікування відзначалась у 22 пацієнтів (73,3 %), а через шість місяців – у 17 осіб (56,6 %). У групі II, через два місяці ДЛТ спостерігалась у 14 осіб (73,7 %), а через шість місяців – у дев'яти пацієнтів (47,4 %). Позитивна рентгенологічна динаміка через два місяці лікування у хворих з групи I відзначалась у 22 осіб (73,3 %), а у групі II – у 16 пацієнтів (84,2 %). Через шість місяців – у 22 (73,3 %) та 11 (57,9 %) осіб з груп I та II відповідно. Мікроскопічно, у групі I збудника на 2-му місяці лікування було виявлено у дев'яти хворих, а через шість місяців – у жодного (0 %) пацієнта. У той же час, у групі II через два місяці лікування п'ять осіб (26,3 %) мали позитивні мазки мокротиння, та ще у двох пацієнтів (10,5 %) збудник мікроскопічно визначався через півроку лікування. Культурально, у групі I МБТ через два місяці лікування були виявлені у 18 хворих (60 %), та у трьох осіб (10 %) через шість місяців від початку лікування. У групі II методом культури, збудника на 2-му місяці лікування виявляли у восьми пацієнтів (42,1 %), а через шість місяців – у трьох осіб (15,7 %) (табл. 2).

Треба відзначити, що на 2-му місяці хіміотерапії, у групі II відзначалась позитивна динаміка в більшій кількості хворих, ніж у групі I, на 10,9 %. Також, на 2-му місяці лікування у групі II у меншій кількості пацієнтів збудник виявлявся як методом мікроскопії (на 3,7 %), так і культурально (на 17,9 %). Через півроку лікування, у групі II було на 27,5 % менше хворих, що пред'являли скарги на кашель, та тих, що мали деструкцію легеневої тканини (на 9,2%).

Ефективність лікування пацієнтів у групі I була наступною: хворих, що завершили лікування з діагнозом залишкові зміни туберкульозу,

тобто ефективно завершили основний курс хіміотерапії, було 21 особа (70 %); тих, що померли до закінчення основного курсу хіміотерапії було сім осіб (23,3 %); ще двоє хворих (6,7 %) перервали своє лікування. У групі II хворих, що ефективно завершили лікування, було 13 пацієнтів (68,4 %); померлих було дві особи (10,5 %); ще по двоє хворих (10,5 %) завершили лікування невдачею та перервали лікування (табл. 3).

Як бачимо, ефективність лікування хворих у групах I та II майже однакова, але у групі II значно менше (на 12,8 %) осіб, що померли, а тих, що перервали своє лікування, більше на 3,8 %.

Зважаючи на це, ми проаналізували можливі причини високої летальності у групі I. З'ясувалось, що у пацієнтів з групи I частіше траплялися ВІЛ-інфекція та ендокринні порушення. Так, загалом, супутня патологія спостерігалась у 17 осіб (56,7 %), з них у семи була ВІЛ-інфекція (23,3 %), та у двох (6,7 %) – цукровий діабет. Що стосується групи II, то загалом супутня патологія спостерігалась у п'яти осіб (26,3 %), серед них у трьох мала місце ВІЛ-інфекція (15,8 %). Тобто, летальні випадки були пов'язані із декомпенсацією супутньої патології або низькою ефективністю лікування ТБ на фоні супутньої патології та побічними ефектами протитуберкульозних препаратів.

## Висновок

Отже, після аналізу критеріїв ефективності лікування та ефективності лікування різними стандартними схемами можна дійти висновку про більш ефективне лікування хворих з групи II. Лікування пацієнтів із цієї групи в інтенсивну фазу становило вісім місяців, однак вже на 6-му місяці лікування хворі з цієї групи демонстрували більш виражену позитивну динаміку за такими критеріями, як наявність кашлю та деструкції в легеневій тканині. Крім того, на другому місяці лікування у більшій кількості хворих з групи II відзначалась позитивна рентгенологічна динаміка, тобто позитивні рентгенологічні зміни відбувалися швидше, а також у меншій кількості осіб із цієї групи виявлено збудника туберкульозу. Ці дані можуть свідчити про доцільність скорочення термінів лікування пацієнтів в інтенсивну фазу, та більш суворого дотримання стандартних уніфікованих схем лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легенів.

**Перспективи подальших досліджень.** Удосконалення медикаментозних схем та термінів лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз є актуальним завданням сучасної медицини та потребує подальшого вивчення і дослідження.

### Література

1. Гранкіна Н.В. 8-місячна інтенсивна фаза хіміотерапії при лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз: наскільки це необхідно? / Н.В. Гранкіна, Н.А. Литвиненко // Укр. пульмонол. ж. – 2016. – № 2. – С. 29-31.
2. Современные аспекты проблемы туберкулеза в отдельно взятых регионах Украины и Республики Беларусь / Л.Д. Тодорико, С.Б. Вольф, М.М. Кужко [и др.] // Ж. Гроднен. гос. ун-та. – 2016. – № 2. – С. 75-78.
3. Тодоріко Л.Д. Ефективність застосування ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу хіміотерапії при чутливому туберкульозі з супутньою патологією гепато-панкреато-біліарної системи / Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів // Укр. пульмонол. ж. – 2016. – № 1. – С. 43-48.
4. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник / МОЗ України, ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України». Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України» / Н.М. Нізова, О.В. Павлова, А.М. Щербінська [та ін.]. – К.: Бланк-Прес, 2015. – 116 с.
5. Фещенко Ю.І. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом / Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна // Укр. пульмонол. ж. – 2016. – № 2. – С. 26-27.
6. Фещенко Ю.І. Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко // URL <ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf>.
7. URL: [http://www.theunion.org/news-centre/news/breakthrough-study-demonstrates-far-shorter-more-effective-treatment-for-multidrug-resistant-tuberculosis-mdr-tb-with-majority-cured?utm\\_source=The+Union+Newsletter&utm\\_campaign=51ed24ab90-E\\_news\\_September\\_20169\\_29\\_2016](http://www.theunion.org/news-centre/news/breakthrough-study-demonstrates-far-shorter-more-effective-treatment-for-multidrug-resistant-tuberculosis-mdr-tb-with-majority-cured?utm_source=The+Union+Newsletter&utm_campaign=51ed24ab90-E_news_September_20169_29_2016).

## МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

*О.С. Шевченко, И.А. Овчаренко*

**Резюме.** Усовершенствование схем лечения больных мультирезистентным туберкулезом в условиях сложной эпидемической ситуации относительно этого заболевания в нашей стране, является актуальным вопросом медицинской отрасли. Проведенное исследование, на основе анализа данных историй болезни больных мультирезистентным туберкулезом, которые получали лечение по последним протоколам оказания медицинской помощи больным химиорезистентным туберкулезом, показала возможную целесообразность использования сокращенных схем лечения таких больных. А именно, данные лечения таких больных в сроки, предусмотренные разными протоколами, мало чем отличаются друг от друга.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, эффективность лечения.

## MONITORING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MDR TB WITH DIFFERENT STANDARD TREATMENT REGIMENS

*O.S. Shevchenko, I.A. Ovcharenko*

**Abstract.** Improvement of treatment regimens in patients with MDR TB in a complex epidemiological situation, regarding this disease in our country, is a relevant healthcare issue. The study is based on the analysis of data from histories of patients with MDR TB who were treated according to the latest protocols of medical care for patients with drug-resistant TB, the possibility of the feasibility of using short regimens for these patients. Namely, the data of treatment of such patients in the terms provided by different protocols differ little from each other.

**Key words:** Multi-drug resistant tuberculosis, effectiveness of the treatment.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 135-138

Надійшла до редакції 17.09.2017 року

# Наукові огляди

УДК 618.11-006.04-056.7:575.224

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.31

*О.П. Пересунько, Н.В. Кміть*

## МУТАЦІЇ ГЕНІВ BRCA 1 ТА BRCA 2 ПРИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ – АКТУАЛЬНЕ ПИТАННЯ ПРЕДИКТИВНОЇ ТА ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Робота присвячена аналізу проблеми спадкового та спорадичного раку яєчників (РЯ) та впливу генів-супресорів пухлинного росту BRCA 1 та BRCA 2 на ризик розвитку та клінічні особливості спадкового раку на сучасному етапі. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день ідентифіковано велику кількість різноманітних поліморфізмів у генах BRCA 1 та BRCA

2, однак їх клінічна значимість при РЯ висвітлена недостатньо. А результати ряду досліджень обґрунтовують необхідність та перспективність виявлення поліморфізму в генах BRCA 1 та BRCA 2 як фактор ризику та молекулярно-діагностичних маркерів РЯ.

**Ключові слова:** рак яєчників, гени BRCA 1 та BRCA 2, спадковий та спорадичний рак.

Гени BRCA 1 та BRCA 2 є супресорними генами з автосомно-домінантним типом успадкування, високою пенетрантністю в межах однієї сім'ї [53].

Мутації в цих генах пояснюють 36-90 % випадків спадкового раку молочної залози та яєчників [46].

Ген BRCA 1 розташований на довгому плечі 17-ї хромосоми (17q12-21) і кодує ядерний фосфоблок, який бере участь у репаративних процесах клітини і в регуляції клітинного циклу. Крім цього, білковий продукт гена BRCA 1 репресує транскрипційну функцію генів рецептора естрогену, стримуючи надлишкову проліферацію клітин молочної залози та інших естроген-залежних органів, особливо під час статевого дозрівання та вагітності. Це перший ген, для якого визначено явну участь в етіології сімейного раку молочної залози (PMЗ) [37]. Мутації в гені BRCA 1 у 45 % випадків відповідальні за розвиток тільки PMЗ, а більше ніж у 90 % випадків – за розвиток PMЗ разом із РЯ. Ризик розвитку в іншій молочної залозі в жінок із мутацією в гені BRCA 1 впродовж життя становить 40-60 %, а РЯ – 15-45 %. Пошкодження гена BRCA 1 також збільшує ризик розвитку раку шийки і тіла матки, раку підшлункової залози та раку товстої кишки [38, 62].

Ген BRCA 2 знаходиться на довгому плечі 13-ї хромосоми (13q12-27) і кодує амінокислотну послідовність ядерного білка, який бере участь у регуляції репарації ДНК і розмноження клітин. Ген BRCA 2 «дикого» типу, як і ген BRCA 1, виступає як супресор пухлини і забезпечує цілісність геному. Мутації в даному гені відповідають лише за 35 % випадків сімейної форми PMЗ, а також асоційовані з раком грудної залози в чоловіків (6-7 %, що у 150-200 разів вище, ніж у звичайній популяції), РЯ – 28 %, шлунка, жовчного міхура, меланоми, раком простати і підшлункової залози [45, 55].

Ризик розвитку PMЗ упродовж життя в жінок із мутацією в генах BRCA 1 та BRCA 2 ста-

новить 67-87 % [42, 50]; приблизно одна людина з 800 у загальній популяції може мати патологічну мутацію в гені BRCA 1 [28, 52].

Враховуючи генотипові характеристики вивчення прогностично значимих ознак, визначено фенотип BRCA – асоційованого спадкового PMЗ [13, 49]:

- більш молодий вік хворих (BRCA 1/2);
- переважання інфільтративно-протокового, медулярного і атипично-медулярного раку для носіїв генів BRCA 1;
- частковий та тубуло-частковий варіант пухлини для носіїв BRCA 2;
- високий ступінь злоякісності пухлини (BRCA 1/2);
- формування вираженого лімфоцитарного інфільтрату навколо пухлини (BRCA 1/2);
- негативний рецепторний статус BRCA 1.

Показано також, що поєднання експресії гена BRCA 1 у пухлині і гермінальних BRCA – мутацій збільшують ризик розвитку спадкових форм раку молочної залози в жінок у більш молодому віці: 33-50 % випадків у віці до 50 років і 56-87 % до 70 років.

BRCA 1 – експресуючі пухлини молочної залози характеризуються:

- низьким ступенем диференціювання;
- високим ядерним індексом Блека;
- низькою експресією циклін D1, p27 і АКТ;
- високим рівнем GMP;
- надекспресією цикліну E і p53;
- переважання інфільтративно-протокового раку (93 %);
- «потрійним» – негативним рецепторним статусом [47, 49].

BRCA 1 – асоційовані пухлини характеризуються частою ампліфікацією гена *h*es1 і гена рецептора EGF.

З іншого боку, у літературі є думка про те, що експресія гена BRCA 2 збільшує ризик розви-

тку високодиференційованих форм РМЗ із низьким мітотичним індексом до 85 % і позитивним рецепторним статусом, з переважанням тубуло-часткового інвазивного раку – 52 % [34, 49].

Слід згадати, що в деяких випадках у хворих-носіїв мутацій у гені BRCA 2 має місце незвично високий рівень стероїдних рецепторів пухлини [33].

Цікаво відзначити відомості про те, що носії BRCA-мутацій мають підвищений ризик прогресування хвороби не у вигляді метастатичного ураження, а в розвитку інших первинних інселятеральних і контрлатеральних пухлин молочної залози (39 % і 64 % відповідно). Так, при визначенні частоти первинно-множинних злоякісних утворень у російській вибірці хворих, які лікувалися в РОНЦ ім. М.М. Блохіна РАМН, показано, що ризик розвитку іншої первинної пухлини молочної залози в пацієнток із РМЗ, асоційованим із мутаціями в гені BRCA 2, становить 64 %, а ризик розвитку після раку молочної залози РЯ вище у пацієнток-носіїв гермінальних мутацій саме в гені BRCA 1 і становить – 28,6 % [7]. Що стосується спорадичного раку молочної залози – вважається, що він виникає частіше в жінок після 60 років [56], не передається по спадковості і ризик виникнення контрлатерального раку в даному випадку мінімальний – 5-12 % [2].

Патологічні алельні варіанти генів BRCA 1 – BRCA 2 і їх поєднання можуть виступати в деяких випадках як інактиватори, так і модифікатори злоякісної трансформації [26, 29, 37]. Ідентифіковано більше 1536 різноманітних мутацій або поліморфізмів генів BRCA 1 і близько 1885 у гені BRCA 2, а також зареєстровано більше 600 різноманітних місенс-варіантів обох генів, більшість виявлені тільки один раз.

Розповсюдженість цих мутацій залежить від етнічної групи і географічного регіону, причому більшість місенс-мутацій представлені в цих групах із дуже низькою частотою. Специфічні популяційні мутації були описані здебільшого в сім'ях євреїв-ашкеназі (вихідці з Німеччини, більшість євреїв Європи і Північної Америки):

У гені BRCA 1 – 185delAG (делеція двох нуклеотидів аденіну і гуаніну в екзоні 2 гена BRCA 1 – мутація зсуву рамки зчитування з утворенням стоп-кодону [39]. Дана мутація виявляється у 16 % жінок – єврейок – ашкеназі, які хворіють на РМЗ, і 39 % жінок, які хворіють на РМЗ і РЯ, що проявляються частіше у віці до 50 років [36, 60].

У гені BRCA 2 – 6174delT (делеція одного нуклеотиду тиміну – мутація зсуву рамки зчитування) – має місце у 8 % єврейок – ашкеназі, які хворіють на РМЗ і/або РЯ [22, 58].

Інші специфічні популяційні мутації відзначені в таких країнах, як Ісландія – BRCA 2 995del5, Нідерланди – BRCA 1 2804delAA, Швеція – BRCA 1 3171ins5 [20,21], Італія – BRCA 1 5083del19 і BRCA 1 8765delAG [25, 51]. У російського населення, як і в угорського і поль-

ського, частою є мутація у 20-му екзоні BRCA 1 – 5382insC – мутація зсуву рамки зчитування, яка призводить до утворення стоп-кодону 1829, цим самим призводить до дефекту (вкороченню) білка [4]. Дана мутація в гені BRCA 1 становить 80% спектра мутацій у гені BRCA 1 і 60 % від загального спектра мутацій у генах BRCA 1/2 [2, 41, 57]. Ген BRCA 2 не має «гарячих точок», мутації розподіленні по всій кодуєчій частині гена. У цілому в Європі популяційна частота мутацій у генах BRCA 1 і BRCA 2 становить від 0,2 до 2 %, тобто приблизно 2 % населення Європи схильні до ризику розвитку РМЗ тільки за рахунок саме цих мутацій. Більшість авторів вважають, що гермінальні мутації в генах BRCA 1 і BRCA 2 зумовлюють схильність до РМЗ та РЯ у 27-70 % при двох синдромах: синдромі сімейного РМЗ і синдромі сімейного раку молочної залози/яєчників [5]. Разом з тим встановлено, що гермінальні мутації в генах BRCA 1 і BRCA 2 не пояснюють всього спектра спадкових форм РМЗ і органів жіночої репродуктивної системи. У 20-55 % хворих з іншими сімейними синдромами ці гени не виявляються.

Дані літератури показують порівняно невелику кількість наукових досліджень BRCA 1 та BRCA 2 при РЯ. Привертають увагу результати комплексного клінічного та генетичного обстеження 649 хворих із патологією яєчника для визначення гермінальних мутацій у генах BRCA1/2 [52]. У 134 хворих із граничними пухлинами яєчника мутацій не виявлено, тоді як у 515 жінок з інвазивним РЯ ідентифіковано 60 мутацій (39 – у BRCA 1 і 21 – у BRCA 2) при загальній частоті мутацій 11,7% (індивідуальні коливання кількості мутацій від 9,2 до 14,8 %). При цьому у хворих віком до 50 років спадкові форми раку у 83 % були зумовлені мутаціями в гені BRCA 1, а у хворих старшого віку – мутаціями в гені BRCA 2.

Мутації в гермінальних клітинах призводять до підвищення у 5-20 разів ризику розвитку як РЯ, так і РМЗ [40]. Аналіз 1008 випадків раку показав, що ризик РЯ різний залежно від локалізації мутації (у гені BRCA 1 або BRCA 2) і становить відповідно 54 і 23 % [32]. За наявності мутацій у зазначених генах найбільшим є ризик виникнення РМЗ (40-80%), меншим – РЯ (11-40 %), раку передміхурової залози (до 39 %), раку підшлункової залози (до 7 %), раку грудної залози в чоловіків (1-10 %). Схильності до розвитку раку сприяють мутації як високопенетрантних (BRCA 1, BRCA 2, PTEN, TP53, CDH1, STK11), так і низькопенетрантних генів (CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2) [40].

Низькою клінічних спостережень встановлено, що мутації в генах-супресорах мають асоціацію з біологічними і клінічними особливостями пухлинних процесів у молочної залозі та яєчнику. Порівняльне дослідження виживаності хворих на РЯ з гермінальними мутаціями (5382insC, 4153delA, 300 T>G) у генах BRCA1/2 та хворих без таких мутацій [35] показало, що в 13,6 % об-

Таблиця 1

## Ступінь ризику розвитку раку, зумовленого мутацією BRCA 1

Локалізація раку	Віковий період	Ризик розвитку раку в осіб із мутацією, %	Ризик у загальній популяції, %
Жіноча молочна залоза	до 50 років	≤51	1,9
	до 70 років	≤87	7,3
	Друга первинна пухлина протягом 5 років після встановлення діагнозу	≤20	2
Яєчники	до 50 років	≤23	0,2
	до 70 років	≤44	0,7
	Протягом 10 років після встановленого діагнозу РМЗ	≤12,7	<1
Підшлункова залоза	до 80 років	Підвищений ризик	1
Простата	до 70 років	≤16	8,2
Чоловіча грудна залоза	до 70 років	≤1,2	<0,1

Таблиця 2

## Ступінь ризику розвитку раку, зумовленого мутацією BRCA 2

Локалізація раку	Віковий період	Ризик розвитку раку в осіб із мутацією, %	Ризик у загальній популяції, %
Жіноча молочна залоза	До 50 років	≤28	1,9
	До 70 років	≤84	7,3
	Інша первинна пухлина протягом 5 років після встановлення діагнозу	≤12	2
Яєчники	До 70 років	≤27	0,7
	Протягом 10 років після встановлення діагнозу РМЗ	6,8	<1
Підшлункова залоза	До 80 років	7 або вище за наявності сімейного анамнезу панкреатичного раку	1
Простата	До 70 років	20	8,2
Чоловіча грудна залоза	До 70 років	6,8	<0,1
Меланома	До 80 років	Підвищений ризик	1,6

стежених (пацієнтки з мутаціями) медіана загальної виживаності була більшою, ніж у хворих без мутаційних змін; мутація в гені BRCA 1 знижувала ризик смерті. Аналогічні дані відносно кращої виживаності хворих на інвазивний РЯ з гермінальними мутаціями у генах BRCA 1/2 наводять й інші дослідники, при цьому краща 5-річна виживаність була у хворих із мутаціями у BRCA 2 [23, 24, 63]. У хворих на серозний РЯ з мутацією BRCA 2 відзначали більшу чутливість до цитостатичної терапії [24, 30]. Наведене вказує, що статус генів BRCA 1/2 є надзвичайно важливим біологічним показником, який має велике клінічне значення, зокрема, для розробки персоналізованого лікування хворих [27, 61].

За даними популяційного дослідження методом випадок-контроль, гермінальні мутації в генах BRCA 1/2 представлені точковими мутаціями та делеціями, як виявлено в 16,6 % хворих на серозний РЯ [61]. У більшості спадкових форм РЯ спостерігають дефекти гомологічної рекомбінації, геномну нестабільність та гіпермутабель-

ний фенотип, який називають «BRCAness» [39]. На думку авторів дослідження [31], уже достатньо даних щодо змін генів BRCA 1/2 у хворих на РЯ, що дозволяє говорити про існування «BRCAness»-syndrome. За наявності гермінальних мутацій у генах BRCA 1/2 злоякісні пухлини яєчника мають певні клініко-патологічні ознаки, а саме: серозний тип РЯ, вищу результативність як першої, так і наступних ліній терапії із застосуванням платиновмісних хіміопрепаратів, а також, як вказувалося вище, кращі показники виживаності хворих. Слід відзначити також зв'язок гермінальних мутацій зі станом гормонального статусу жінок. Зокрема, у морфологічно незмінних тканинах молочних залоз, профілактично видалених у жінок – носіїв гермінальних мутацій у генах BRCA 1/2, визначено прояви змін гормонального статусу з переважним порушенням сигналіngu прогестерону [44].

Доведено, що приблизно 7 % випадків РМЗ та 11-15 % – РЯ викликані природженою мутацією BRCA 1 або BRCA 2. У носіїв цих генів вини-

кає схильність до розвитку злоякісного захворювання – синдрому спадкового РМЗ та РЯ [8].

У пацієток із спадковим РМЗ/РЯ внаслідок мутації BRCA 1/BRCA 2, значно підвищується ризик розвитку новоутворень як у молочній залозі, так і в яєчниках. Крім того, є висока ймовірність розвитку в них раку фалопієвої труби та первинного перитонеального раку [8].

Незважаючи на те, що синдром спадкового раку викликається мутаціями як BRCA 1, так і BRCA 2, ступінь ризику його виникнення, що зумовлена кожним із його генів, різна (табл. №1-2) [8].

В Україні у 2012-2015 рр. у Черкаському регіоні проведено комплексні клініко-патологічні, клініко-генеалогічні, патоморфологічні, молекулярно-генетичні дослідження у 23 хворих на РЯ I-IV стадії (за FIGO) і 21 пацієнтки з РМЗ I-II стадії (за TNM). Здійснено аналіз геномної ДНК периферичної крові (до початку лікування) для визначення мутацій 185delAG та 5382insC у гені BRCA 1, мутації 6174delT у гені BRCA 2. Контролем слугували результати клінічного та молекулярно-генетичного дослідження ДНК периферичної крові 55 здорових жінок без пухлинної патології в анамнезі. Видалені пухлини проаналізовані за гістологічним типом, ступенем диференціювання. У хворих на РМЗ визначали молекулярний підтип утворення шляхом імуногістохімічного дослідження експресії гормональних рецепторів до естрогену (ER) і прогестерону (PR) та епідермального фактора росту пухлин II типу (HER2/neu). Результати показали, що в пацієток із РЯ та РМЗ із родин з агрегацією пухлинної патології достовірних відмінностей репродуктивно-менструальної функції не виявлено. У геномній ДНК периферичної крові відзначено лише мутацію 5382insC у гені BRCA 1. На підставі одержаних результатів проаналізовано клінічні, клініко-патоморфологічні характеристики пухлин та їхній зв'язок із результатами клініко-генеалогічного та молекулярно-генетичного досліджень індивідуально в кожній хворій, в якій визначено мутації в гені BRCA 1. Ця мутація виявлена у 3 (13 %) із 23 пацієток із серозним РЯ і 4 (19 %) хворих на інфільтративний протоковий РМЗ люмінального молекулярного підтипу. В обох групах обстежених було більше хворих на рак родичів по материнській, ніж по батьківській лінії. У жінок контрольної групи мутацій у генах BRCA 1 та BRCA 2 не визначено. Підтверджено асоціацію мутації 5382insC у гені BRCA 1 з розвитком спадкового синдрому РЯ/РМЗ і первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи.

### Висновки

1. Низький відсоток поширеності мутацій генів BRCA 1 та BRCA 2 у популяції диктує необхідність виділення груп ризику ще до проведення генетичного дослідження. Найбільш перспективним є багатофакторний аналіз клітинних даних хворих на рак яєчників.

2. Крім встановлення спадкового характеру захворювання на рак яєчників, за допомогою генетичних та епідеміологічних досліджень, до факторів, статистично достовірно пов'язаних із мутаціями BRCA 1 та BRCA 2, відносять вивчення рецепторів естрогенів та прогестерону, низький ступінь диференціювання пухлини та ранній вік дебюту (<50 р.).

**Перспективи подальших досліджень.** Локуси мутацій, які виявлені у хворих на РЯ, у подальшому можуть сприяти цілеспрямованому пошуку аналогічних мутацій у їх родичів.

### Література

1. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы / Л.Н. Любченко, С.М. Портной, Н.И. Поспехова [и др.] // Молекул. мед. – 2007. – № 1. – С. 8.
2. Клініко-генеалогічний і генетико-математичний підхід до оцінки схильності до виникнення раку органів жіночої репродуктивної системи / Н.М. Глушенко, Н.П. Юрченко, І.П. Несіна [та ін.] // Онкологія. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 104-107.
3. Молекулярная диагностика моногенных форм рака / А.В. Карпунин, Н.И. Поспехова, Т.А. Музаффарова [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – № 5 (прил. 2). – С. 2-7.
4. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах BRCA / Н.И. Поспехова, А.Н. Логинова, Л.Н. Любченко [и др.] // Мед. генетика. – 2005. – № 1. – С. 23-27.
5. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком органов женской репродуктивной системы / О.В. Палійчук, З.И. Россоха, Л.З. Полищук [и др.] // Евраз. онкол. ж. Спец. выпуск. Приложение. Материалы конф. онкогинекологов Украины (13.11.2015 г., г. Чернигов). – 2015. – С. 26-30.
6. Наследственные формы рака молочной железы и/или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактика / Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, С.М. Портной [и др.]: материалы VII Российской онкологической конференции (25-27.11.2003г., г. Москва). – 2003.
7. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П. Казубская, Л.Н. Любченко [и др.] // Вестн. РАМН. – 2001. – № 9. – С. 27-32.
8. Обновленные рекомендации NCCN по диагностике наследственных форм рака молочной железы и яичников / По материалам: NCCN Hereditary Breast and Ovarian Cancer Guidelines: 2016 Update/Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian/Version 2.2016.
9. Оцінка асоціації клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу з результатами клініко-генеалогічного обстеження хворих на рак яєчника та грудної залози – носіїв мутації 5382insC у гені BRCA1 / О.В. Палійчук, З.І. Розсоха, Ф.М. Галкін [та ін.] // Кліні. онкол. – 2015. – Т. 4, № 20. – С. 23-28.
10. Палійчук О.В. Значення мутації 5382insC у гені BRCA1 у розвитку спадкових і первинно-множинних пухлин / О.В. Палійчук, З.І. Розсоха // Гал. лікар. вісник. – 2015. – Т. 22, № 4, ч. 2. – С. 91-93.
11. Палійчук О.В. Рак яєчника і мутація 5382insC в гені BRCA 1 / О.В. Палійчук, З.І. Розсоха // Арх. кліні. мед. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 68-70.
12. Палійчук О.В. Рак яєчника: сімейний раковий синдром та клітинне значення тестування мутацій у генах BRCA 1 та BRCA 2 / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук // Онкологія. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 20-25.

13. Рак молочной железы и /или яичников в составе наследственного онкологического синдрома / Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, А.А. Пароконная // Опухоли жен. репродукт. системы. – 2009. – № 1-2. – С. 59-63.
14. Скринінг родин із спадково обумовленими формами раку та значення клініко-генеалогічного консультування в онкології / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, Л.І. Воробйова [та ін.] // Інформ. лист. – К., 2013. – С. 8.
15. Скрининг наследственно обусловленного рака в повседневной практике гинеколога / По материалам: Sh.G. Snow. Incorporating hereditary cancer syndrome screening into daily practice//Supplement to OBG management, September 2014/www.obgmanagement.com
16. Роль генетичних факторів у схильності до розвитку первинно-множинних пухлин органів жіночої репродуктивної системи / О.В. Палійчук, Л.З. Поліщук, Н.Г. Горovenko [та ін.] // Клин. онкол. – 2013. – Т. 2, № 10. – С. 83-89.
17. Свінціцький В.С. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника: дис. доктора мед наук: спец. 14.01.07 – онкологія. – К., 2010. – 320 с.
18. Чехун В.Ф. Сучасний стан та перспективи фундаментальних досліджень в експериментальній та клінічній онкології / В.Ф. Чехун // Онкологія. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 219-223.
19. Чехун В.Ф. Клиническая онкогенетика. Генетическая медицина/ Чехун В.Ф., Полищук Л.З., Бучинская Л.Г. / под. ред. акад. АМН Украины В.Н. Запорожана. – Одесса, Одес. медуниверситет, 2008. – С. 222-262.
20. A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer / Z. Einbeigi, A. Bergman, L.G. Kindblom [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 1904-1909.
21. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families / T. Peelen, M. van Viet, A. Petrij-Bosch [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 60. – P. 1041-1049.
22. Antoniou A.C. A weighted cohort approach for analysing factors modifying disease risks in carriers of high-risk susceptibility genes / A.C. Antoniou, D.E. Goldgar, N.A. Andrieu // Genet Epidemiol. – 2005. – Vol. 29. – P. 1-11.
23. Association Between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer FREE / K.L. Bolton, G. Chenevix-Trench, C. Goh [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 4. – P. 382-389.
24. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer / D. Yang, S. Khan, Y. Sun [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 12. – P. 1557-1565.
25. Baudi F. Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer / F. Baudi, B. Quaresima, C. Grandinetti // Hum Mutat. – 2001. – Vol. 18. – P. 163-164.
26. Baynes C. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk / C. Baynes, C. Healey, K. Pooley // Breast Cancer Research. – 2007. – Vol. 9. – P. 27.
27. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutationpositive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group / K. Alsop, S. Feraday, C. Meldrum [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 2654-2663.
28. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history / K.E. Malone, J.R. Daling, J.D. Thompson [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 922-929.
29. BRCA1 wild-type allele modifies risk of breast / ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations / S.M. Ginhac, S. Gad, M. Corbex [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2003. – Vol. 12. – P. 90-95.
30. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management / G. Girolimetti, A.M. Perrone, D. Santini [et al.] // Biomed Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 11
31. «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations / D.S. Tan, C. Rothermundt, K. Thomas [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 34. – P. 5530-5536.
32. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 / M.C. King, J.H. Marks, J.B. Mandell [et al.] // Science. – 2003. – Vol. 302, № 5645. – P. 643-646.
33. Campeau P.M. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues/ P.M. Campeau, W.D. Foulkes, M.D. Tischkowitz // Human Genetics. – 2008. – Vol. 124. – P. 31-42.
34. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10 000 individuals / T.S. Frank, A.M. Deffenbaugh, J.E. Reid [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 20. – P. 1480-1490.
35. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1-linked versus sporadic ovarian cancer patients / A. Synowiec, G. Wcislo, L. Bodnar [et al.] // Hered. Cancer Clin. Pract. – 2016. – Vol. 14. – P. 130-153.
36. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families / J. Simard, P. Tonin, F. Durocher [et al.] // Nat. Genet. – 1994. – Vol. 8. – P. 392-398.
37. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility / N. Johnson, O. Fletcher, C. Palles [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2007. – Vol. 16. – P. 1051-1057.
38. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations / L. Kadouri, A. Hubert, Y. Rotenberg [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2007. – Vol. 44. – P. 467-471.
39. Differing clinical impact of BRCA1 and BRCA2 mutations in serous ovarian cancer / G. Liu, D. Yang, Y. Sun [et al.] // Pharmacogenomics. – 2012. – Vol. 13, № 13. – P. 1523-1535.
40. Foulkes W.D. Inherited susceptibility to common cancers / W.D. Foulkes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P.2143.
41. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer / B. Gorski, T. Byrski, T. Huzarski [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 66. – P. 1963-1968.
42. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton [et al.] // The Breast Cancer Linkage Consortium. Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676-689.
43. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas / K.P. Pennington, T. Walsh, M.I. Harrell [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 764-775.
44. Germline mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A / P.A. Mote, J.A. Leary, K.A. Avery [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 236-248.
45. Hemminki K. Familial breast cancer in the family-cancer database / K. Hemminki, P. Vaitinen // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P. 386-391.
46. Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes / H.T. Lynch, E. Silva, C. Snyder [et al.] // The Breast J. – 2008. – Vol. 14. – P. 3-13.

47. High sensitivity of BRCA 1-deficient mammary tumors to PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drug / S. Rottenberg, J.E. Jaspers, A. Kersbergen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 17079-17084.
48. Hunn J. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology / J. Hunn, G.C. Rodriguez // Clin. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 3-23.
49. Lakhani S.R. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA / S.R. Lakhani, M.J. Van De Vijver, J. Jacquemier // J. Clin. Oncology. – 2002. – Vol. 20. – P. 2310-2318.
50. Marcus J. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 linkage / J. Marcus // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 697-709.
51. Pisano M. Identification of a founder BRCA2 mutation in Sardinia / M. Pisano, A. Cossu, I. Persico // Br. J. Cancer. – 2000. – Vol. 82. – P.553-559.
52. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer / H.A. Risch, J.R. McLaughlin, D.E. Cole [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P. 700-710.
53. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 year / K.E. Malone, J.R. Daling, D.R. Doody [et al.] // Cancer Research. – 2006. – Vol. 66. – P. 8297-8308.
54. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications / H.T. Lynch, P.M. Lynch, S.J. Lanspa [et al.] // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 76, № 1. – P. 1-18.
55. Sakorafas G.H. Risk estimation for breast cancer development; clinical perspective / G.H. Sakorafas, E. Krespis, G. Pavlakis // Surg. Oncol. – 2002. – Vol. 10. – P. 183-192.
56. Sifri R. Identifying and testing for hereditary susceptibility to common cancers / R. Sifri, S. Gangadharappa, L.S. Acheson // Cancer J. for Clinicians. – 2004. – Vol. 54. – P. 309-326.
57. Strong founder effects in BRCA1 mutation carriers breast cancer patients from Latvia. Mutation in brief no. 258 / B. Csokay, L. Tihomirova, A. Strengrevics [et al.] // Hum. Mutat. – 1999. – Vol. 14. – P. 92.
58. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds / S.V. Tavtigian, J. Simard, J. Rommens [et al.] // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 12. – P. 333-337.
59. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews / J.P. Struwing, P. Hartge, S. Wacholder [et al.] // New England J. of Medicine. – 1997. – Vol. 336. – P. 1401-1408.
60. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis / C. Sun, N. Li, D. Ding [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 952-985.
61. Thompson D. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers / D. Thompson, D.F. Easton // J. of the National Cancer Institute. – 2002. – Vol. 94. – P. 1358-1365.
62. Zhang S. A genomic instability score in discriminating nonequivalent outcomes of BRCA1/2 mutations and in predicting outcomes of ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy / S. Zhang, Y. Yuan, D. Hao // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. 113-169.

## МУТАЦИИ ГЕНОВ BRCA 1 ТА BRCA 2 ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ – АКТУАЛЬНИЙ ВОПРОС ПРЕДУКТИВНОЇ І ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРИ)

*А.П. Пересунько, Н.В. Кміть*

**Резюме.** Работа посвящена анализу проблемы наследственного и sporadicского рака яичников (РЯ), а также влиянию генов – супрессоров опухолевого роста BRCA 1/2 на риск развития и клеточные особенности наследственного рака на современном этапе. Несмотря на то, что на сегодняшний день идентифицировано большое количество различных полиморфизмов в генах BRCA 1/2, их клиническая значимость при РЯ высветлена недостаточно. А результаты ряда исследований обосновывают необходимость и перспективность выявления полиморфизма в генах BRCA 1/2 в качестве фактора риска на молекулярно-диагностических маркерах рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, гены BRCA 1/2, наследственный и sporadicский рак.

## GENE MUTATIONS BRCA I AND BRCA II WITH OVARIAN CANCER - THE URGENT ISSUE OF PREDICTIVE AND PREVENTIVE MEDICINE (REVIEW OF LITERATURE)

*A.P. Peresunko, N.V. Kmit*

**Abstract.** The paper deals with the problem of hereditary and sporadic ovarian cancer (OC) as well as with the impact of suppressor genes of tumor BRCA 1 and BRCA 2 and risk or clinical features of hereditary cancers today. Despite the fact that today a variety of polymorphisms in genes BRCA 1 and BRCA 2 have been identified, their clinical significance in OC has not been highlighted enough. Furthermore, the results of several studies substantiate the necessity and availability of detecting polymorphisms in genes BRCA 1 and BRCA 2 as the risk factors and molecular diagnostic markers for ovarian cancer.

**Key words:** ovarian cancer, genes BRCA 1/2, hereditary and sporadic cancers.

Department of Oncology and Radiology  
State Higher Education Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 139-144

Надійшла до редакції 28.12.2016 року



УДК 612.014.46:577.118:612.017:616  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.32

*А.М. Романюк, В.В. Сікора, Ю.М. Линдіна, М.С. Линдін*

## ПОШИРЕНІСТЬ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ ТА ЇХ РОЛЬ У ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми

**Резюме.** Останніми роками вивченню проблеми забруднення навколишнього середовища присвячено значну кількість наукових праць. Зростання інтенсивності та масштабів розповсюдження різних поллютантів відбувається практично у всьому світі, що призвело до небезпечного рубежу екологічних криз. Одним із найнебезпечніших забруднювачів довкілля є важкі метали, через їх токсичність та розповсюдженість. Постійний вплив підвищених концентрацій важких металів, здатність циркулювати та мігрувати в гідро-, літо- та атмосфері призводить до їх кругообігу в природі, виснаження

їх захисних і регулюючих механізмів, що несе за собою небезпеку всебічного впливу цих поллютантів на живі організми. Як наслідок, ці мікроелементи-токсиканти представляють велику загрозу для дисбалансу фізіологічних процесів на макро-, мікро- та ультраструктурних рівнях, що тягне за собою розвиток різноманітних патологічних станів в організмі.

**Ключові слова:** важкі метали, солі важких металів, мікроелементи, поллютанти, забруднення навколишнього середовища.

**Важкі метали (ВМ)** – це група потенційно небезпечних хімічних елементів, які виступають як забруднювачі навколишнього середовища [1-3]. У численних наукових роботах автори порізно трактують термін ВМ, що значно впливає на кількість елементів, які відносяться до даної групи. Тому існують певні критерії, які допомагають виділяти саме «важкі» елементи: порівняно велика атомна маса (більше 50) та густина (8 г/см<sup>3</sup>), поширеність та токсичність, концентрація, природа металу та тип з'єднання, біоаккумуляція та біомагніфікація, приналежність до природних та техногенних циклів. Враховуючи ці особливості, на сьогодні виділяють близько 40 металів періодичної системи Д.І. Менделєєва (Cr, Mn, Fe, Pb, Cu, Zn, Co, Ni, Mo, V, Cd, Sn, Hg, Bi і ін), які підпадають під цей термін [4-6].

Чіткої класифікації ВМ, яка б враховувала всі особливості кожного елемента, немає, проте в наукових працях їх розділяють на декілька варіантів. Враховуючи шкідливість, їх поділяють на мало-, помірно-, високо- та надзвичайно небезпечні; за походженням – природні та штучні, а також за поширеністю в навколишньому середовищі – рідкі, поширені та розсіяні метали [7, 8].

Основним джерелом забруднення є антропогенно-техногенний вплив, який сягнув піку в останні століття за рахунок бурхливої урбанізації у всьому світі. Це призвело до зростання кількості теплових електростанцій, розвитку чорної та кольорової металургії, збільшення викидів автотранспорту, зростання хімічного виробництва, токсичних захоронень, видобутку та переробки мінеральної сировини, наслідками чого є потрапляння в навколишнє середовище хімічних поллютантів у рідкому, твердому та газоподібному стані [9, 10].

Проте ВМ можуть бути і результатом природних процесів (явища ерозії, кислотні дощі, вулканічна діяльність, вивітрювання гірських порід), що додатково призводить до збільшення їх вмісту та поширеності, порівняно з фоновим рівнем [11].

Іони металів є неорганічними елементами небілкового походження, а залежно від їх кількості, що знаходиться в організмі, окремо виділяють групу мікроелементів (від 10<sup>-3</sup> до 10<sup>-12</sup>% від маси тіла). Останні поділяються на есенційні, умовно-есенційні та кандидати на есенційність, залежно від їх концентрацій, а спектр їх різноманітності в організмі людини сягає близько 80 із всіх відомих елементів [12, 13]. Різні мікроелементи та іони металів постійно виявляються в допустимих концентраціях у ґрунтах, водах та повітрі, і є необхідними компонентами для нормального перебігу процесів життєдіяльності всіх організмів та рослин [14, 15]. Проте різке збільшення або зменшення кількості мікроелементів у навколишньому середовищі та живих організмах зумовлює їх токсичну дію. Окремо виділяють метали, які є чужорідними та токсичними – після їх контакту з макро- або мікроорганізмом, спричиняють його інтоксикацію або загибель. Особливий інтерес у вчених викликає вивчення саме біогенних елементів, концентрації яких у довкіллі значно збільшені, що призводить до їх трансформації в токсиканти [1, 2, 16].

Зростання інтенсивності та масштабів розповсюдження поллютантів відбувається практично у всьому світі, що призвело до небезпечного рубежу екологічних криз, про що свідчать численні наукові праці. Однак, забруднення екосистеми цими ксенобіотиками нерівнозначне, що залежить від основного виду забруднювача та варіанта поширеності [17, 18].

Залежно від виду забруднювача, накопичення ВМ у навколишньому середовищі може бути як первинним, так і вторинним. Частина техногенних викидів ВМ потрапляє в повітря у вигляді дисперсних фракцій аерозолів, газу та пилу, що призводить до їх поширення на значні відстані з подальшим осіданням разом із вітрами, дощем або снігом на поверхню ґрунту і вод [19, 20].

Обов'язковим компонентом водного біоценозу є іони металів у слідових кількостях, проте над-

ходження шкідливих сполук солей важких металів (СВМ) до поверхневих і підземних водойм, озер, річок, морів та океанів спричиняє розлади даної водної екосистеми [21, 22]. Потрапивши у водне середовище, метали-токсиканти здатні сорбуватися, накопичуватися і розподілятися між його компонентами. Так, відбувається поширення СВМ шляхом поглинання їх гідробіонтами (планктони, молюски, водорості, риби та ін.), кумуляцією в донних відкладеннях та течією. На противагу забрудненню в гідроєкосистемі існують різноманітні протекторні механізми, що забезпечують природну детоксикацію за рахунок, так званої, буферної ємності (опір токсичній дії забруднювачів) [23, 24]. Потрапляння ВМ до гідросередовища тягне за собою певні зміни їх властивостей, які залежать від рН, окисно-відновного потенціалу, процесів гідролізу, гідролітичної полімеризації і комплексоутворення з різними лігандами, що сприяє їх трансформації у невідомі сполуки. Іони металів у різних ступенях окиснення входять до складу різноманітних неорганічних і металоорганічних комплексів, що забезпечує їх міграцію в природних водах на значні відстані [25, 26].

Розвиток аграрної промисловості, забруднені підземні води та дощі призвели до антропогенної деградації в ґрунтовій товщі з накопиченням ВМ, час напіввидалення та виведення яких може тривати декілька сотень років [27, 28]. Залежно від виду ґрунту, його вологості, сорбційних, акумуляційних, кислотно-основних і окиснювально-відновлювальних властивостей, дренажних систем та зростаючих рослин – особливості рухливості цих металів можуть змінюватися. Разом з органічними речовинами ґрунту СВМ здатні утворювати складні комплексні сполуки, а висока вологість сприяє переходу ВМ у нижчі ступені окиснення і в розчинні форми, що підвищує їх міграційні характеристики [28, 29, 30].

Через насиченість ВМ у ґрунті підвищується рівень поглинання їх кореневою системою рослин з подальшою акумуляцією в них. Негативна дія СВМ у ґрунті проявляється погіршенням родючості ґрунтів, якості, росту та розвитку рослинних продуктів, а також пригніченням мікробіологічної діяльності [31, 32].

Постійний вплив підвищених концентрацій ВМ, здатність циркулювати та мігрувати у гідро-, літо- та атмосфері, призводить до їх кругообігу в природі, виснаження її захисних і регулюючих механізмів, що несе за собою небезпеку всебічного впливу цих полютантів на живі організми [33, 34].

Враховуючи вищеперераховані дані про міграцію металів-мікроелементів за умов забруднення навколишнього середовища, розкриваються всі секрети надходження їх до організму людини та тварини через проміжні природні ланки. Потрапляння ксенобіотиків до організму відбувається через органи дихання і травлення, шкіру та слизові оболонки. Найчастіше полютанти потрапляють до організму з водою та продуктами через шлунково-кишковий тракт, де вони легко

всмоктуються і надходять у кров, транспортуються практично в усі органи та системи з подальшою частковою їх кумуляцією. Іони елементів, які не депонувались, виводяться з організму з сечею та через жовч [12]. Залежно від виду металу (одного або ж одразу декількох), токсичності, концентрації, шляху проникнення, часу дії та індивідуальних особливостей організму можуть виникати гострі або хронічні отруєння. Останні розвиваються внаслідок тривалої дії шкідливих речовин у невеликих дозах із подальшою поступовою кумуляцією в організмі. Гостре ж отруєння виникає після одноразової дії хімічних речовин у значних концентраціях. На перших етапах адаптивні механізми допомагають організму пристосуватись до шкідливої дії металів-токсикантів на деякий час, проте згодом система адаптації виснажує свої ресурси, що веде до поступового переходу в незворотний стан [1, 2, 4, 10, 35].

Картина отруєння може значно різнитися, оскільки деякі мікроелементи володіють синергічними та антагоністичними відносинами між собою, що може сприяти змішаному перебігу захворювання. Наприклад, Cu та Zn можуть витіснятися з комплексних сполук Hg, Cd, Cr, Ni, Pb; надлишок Hg, As, Cd призводить до дефіциту селену; надлишок Pb – до дефіциту Ca і Zn, а Mn – до дефіциту Mg і Cu [36].

У більшості випадків мікроелементи-токсиканти являють велику загрозу для дисбалансу різноманітних фізіологічних процесів на макро-, мікро- та ультраструктурних рівнях. Так, їх несприятливу дію пов'язують із розвитком мікроелементозу, який пов'язують із рядом патологічних процесів в організмі [37].

У світовій літературі існує багато робіт, присвячених зв'язку інтоксикації організму СВМ зі зниженням імунної відповіді. Імуносупресорну дію даних ксенобіотиків пов'язують із порушенням функції В-лімфоцитів і продукцією антитіл, пригніченням секреції інтерлейкінів та інтерферону, дисбалансом процесів клітинної біоенергетики, інактивацією білків системи комплементу, трансформацією молекулярної структури мембранних рецепторів та антигенів, лімфоцитів і фагоцитів, мутацією генів імунокомпетентних клітин [38, 39].

Слід зазначити, що інтоксикація організму ВМ може стати причиною збільшення схильності до розвитку запальних змін, шляхом порушення окисно-відновних процесів. Останні посідають провідне місце в патогенезі запалення. У регіонах, де спостерігається значне забруднення довкілля, вищеперераховані порушення проявляються підвищенням схильності до частих вірусних, грибкових, бактеріальних, алергічних та автоімунних захворювань, з приєднанням різноманітних ускладнень [33, 35, 38-40].

Пряма дія надлишкової кількості ВМ проявляється в ушкодженні білкових молекул, мембран, нуклеїнових кислот і зміни їх конформації та геометричної структури, призводячи до знач-

ної або повної втрати фізіологічної активності. Іони ВМ, потрапляючи в цитоплазму, зв'язуються з білками, змінюючи структуру і конформацію молекул, що викликає імунну реакцію (змінені білки розпізнаються як "чужі" – непряма імуногенна дія) [41, 42].

Часто вчені проводять кореляційні паралелі між несприятливою екологічною обстановкою, спричиненою ВМ, та авітамінозом або гіповітамінозом. Дисбаланс вітамінів спричиняє зростання чутливості організмів до найменшого негативно впливу, що загрожує серйозними патологічними станами в органах та системах [43, 44].

Однією з можливостей іонів металів є імітація дії естрогену, що впливає на гормональний стан жінки шляхом порушення його метаболізму. Гормональний дисбаланс може призвести до серйозних наслідків та розвитку багатьох гормонально залежних захворювань [45].

Останнім часом появляються дані про участь ВМ у процесах патологічної біомінералізації деяких органів, з подальшим їх дистрофічним порушенням, що заслуговує особливої уваги [46].

Значна роль певних іонів металів відводиться стабілізації ДНК та активації ферментативних реакцій за участю нуклеїнових кислот. Дисбаланс мікроелементного складу може призвести до перебудови структури нуклеїнових кислот, спричинити одно- та двониткові розриви в ДНК, порушувати процеси передачі генетичної інформації (реплікацію, транскрипцію, трансляцію), що, як наслідок, може призводити до генетичних аномалій і пухлинного росту [47, 48]. Певні мікроелементи, такі як Cu, Hg, Cd, навіть при малих концентраціях призводять до локальних ушкоджень ДНК: руйнації подвійної спіралі, зміни її форми, хромосомних аберацій (інверсія в результаті хугстиновського спарювання, поворот основ на 180°). Інколи вони активують неензимопатичний розрив хімічних зв'язків у ланцюгу нуклеїнових кислот [49].

Генотоксичність ВМ проявляється значною мірою шляхом інгібування процесів репарації ДНК. Вони здатні руйнувати та змінювати діяльність генетичного матеріалу, ушкоджувати ядерний геном, що спричиняє трансформації генетичного коду з розвитком різноманітних мутацій [49, 50].

Низка вчених відзначає, що мікроелементи в аномальних концентраціях набувають токсичної здатності та пов'язують розвиток онкопатології при підвищеному їх надходженні до організму [51]. Під дією іонів ВМ відбувається зростання рівня активних (вільних) радикалів в організмі [52]. Активні радикали (активні форми кисню та продукти перекисного окиснення ліпідів) володіють здатністю пошкоджувати конструкцію клітин, білків, ліпідів, мембран і нуклеотидів, спричинити мутацію генів, які відповідають за синтез антионкогенних та антиметастатичних протеїнів, а також здатні активувати онкогени через пероксидзалежні фактори транскрипції (NF- $\kappa$ B). Паралельно до зростання рівня вільних радикалів від-

бувається пригнічення та виснаження антиоксидантного захисту клітини [53, 54]. Іони металів зв'язують сульфгідрильні групи глутатіону та ліпоевої кислоти, завдяки яким відбувається регенерація і відновлення інших антиоксидантів в організмі (цикл вітамінів E і C) [52-54].

Певні есенційні мікроелементи (хром, селен, мідь, марганець, цинк та інші) у фонових концентраціях здатні посилювати ефективність антиоксидантного захисту, беручи участь у метаболізмі біооксидантів. Іони деяких мікроелементів мають синергетичні властивості, що призводить до зростання руйнівної дії по відношенню до вільних радикалів [52, 55, 56]. Проте надходження до організму аномальних сумішей та надлишкових концентрацій цих елементів може призвести до непередбачуваних наслідків.

ВМ можуть провокувати початок і прогресування пухлинного росту, який виражається в підвищеній проліферації пухлинних клітин. Це призводить до дестабілізації генетичного матеріалу, який може бути виражений через синтез мутантного білка p53. Хоча процес синтезу оманливого білка p53 може бути і первинним процесом. Зрештою, це призводить до блоку апоптозу та регуляторних ефектів клітини. Це може призвести до пухлинної прогресії і дестабілізації геному, яке виражається в підвищеній фрагментації ДНК [57].

Виходячи з вищезазначеного, стає зрозумілим, що канцерогенний вплив СВМ реалізується як через механізми порушення структури ДНК своїм безпосереднім впливом на процеси транскрипції, трансляції та реплікації, так і через пригнічення системи антиоксидантного захисту.

Простежується також зв'язок між ВМ та чоловічим безпліддям. Накопичення хімічних елементів в яєчках та передміхуровій залозі проявляється порушенням фізіологічних біохімічних процесів, спричиняючи погіршення продукції кількості та якості сперми [58].

На сьогодні існує цілий ряд досліджень за участі СВМ, які вивчають властивості як поодиноких, так і комбінованих сумішей цих ксенобіотиків у різних концентраціях, що циркулюють у навколишньому середовищі та їх зв'язок з екологічно зумовленими захворюваннями молочної залози, кісткового мозку та інших органів і систем (рисунок) [45, 46, 58, 59].

Особливої уваги для дослідження заслуговують органи, які зазнають двобічного впливу (непрямого гематогенного та прямого контактного). Таким прикладом є сечовий міхур, до якого іони металів-мікроелементів надходять з кров'ю, а також разом із сечею під час її виведення з організму [59].

## Висновки

1. Аналіз даних вітчизняної та світової літератури показав, що більшість процесів життєдіяльності організму багато в чому залежить від циркуляції важких металів у навколишньому середовищі.

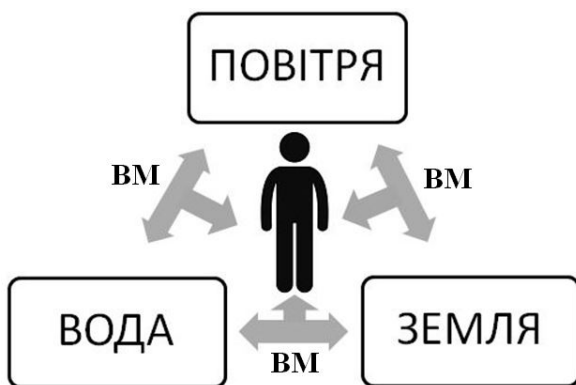


Рис. Шляхи всебічного потрапляння важких металів з навколишнього середовища до організму

2. Зростання або зниження концентрації цих елементів у природних середовищах призводить до їх дисбалансу в макроорганізмі, що може проявлятися розвитком різноманітних патологічних процесів.

3. Збільшення забруднення довкілля політантами та їх всебічний вплив на живі організми є надзвичайно актуальною тематикою для вивчення ризику виникнення екологічно зумовлених захворювань.

**Перспективи подальших досліджень.** Наша стаття не вичерпує всіх аспектів досліджуваної проблематики, проте розкриває важливість та необхідність перспективи пошуку протекторних засобів, які сприятимуть деактивації впливу важких металів на організм, що і стане метою наших подальших досліджень.

### Література

1. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / M. Jaishankar, T. Tseten, N. Anbalagan [et al.] // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 60-72.
2. Järup L. Hazards of heavy metal contamination / L. Järup // *Br Med Bull*. – 2003. – № 68 (1). – P. 167-182.
3. Теплая Г.А. Тяжёлые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы) / Г.А. Теплая // *Астрахан. вестн. эколог. образования*. – 2013. – № 1 (23). – С. 182-192.
4. W. Yuan. Advances in Understanding How Heavy Metal Pollution Triggers Gastric Cancer / W. Yuan, N. Yang, X. Li // *Biomed Res Int*. – 2016. – № 2016. – Article ID 7825432
5. Безділь Р.В. Вміст важких металів у відходах кролеферми та їх екологічно безпечна утилізація / Р.В. Безділь, Т.М. Пушкарьова-Безділь, М.А. Щетина // *Наук. вісн. НЛТУ України*. – 2016. – № 26 (1) – С. 162-170.
6. Єгорова Т.М. Фоновий вміст важких металів та його екологічна інформативність у ґрунтах ландшафтів зони українського Полісся / Т.М. Єгорова // *Агрохімія і ґрунтознавство*. – 2014. – Вип. 81. – С. 65-72.
7. Войціховська А.С. Міграція важких металів в об'єктах навколишнього природного середовища в зоні впливу полігону твердих побутових відходів / А.С. Войціховська // *І Всеукраїнський з'їзд екологів: міжнар. наук. практ. конф. (Вінниця, 2006): тези допов.* – 2006. – С. 265.
8. Кураєва І.В. Оцінка вмісту важких металів та умов їх міграції в агроландшафтах Тернопільської області / І.В. Кураєва, І.В. Пога, Л.Ю. Сорокіна [та ін.] // *Укр. географ. ж.* – 2012. – № 3. – С. 25-33.
9. Худоба В. Екологія : навч.-метод. посіб. / В. Худоба, Ю. Чикайло. – Львів: ЛДУФК, 2016. – 92 с.

10. Войцицкий А.П. Техноэкология : учебник / А.П. Войцицкий, В.П. Дубровский, В.М. Боголюбов; за ред. В. М. Боголюбова. – К.: Аграрна освіта, 2009. – 533 с.
11. Некос А.Н. Влияние факторов природного средовища на химический состав растительных продуктов питания / А.Н. Некос, П.В. Семибратова // *Экологическая безопасность и сбалансированное использование ресурсов*. – 2013. – № 1. – С. 81-84
12. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач, С.Д. Бончев, В.З. Сікора [та ін.] – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.
13. Проблема мікроелементів у харчуванні населення України та шляхи її вирішення / В.Н. Корзун, І.П. Козьрин, А.М. Парац [та ін.] // *Пробл. харчування*. – 2007. – № 1. – С. 5-11.
14. Evaluation of Toxic Metals and Essential Elements in Children with Learning Disabilities from a Rural Area of Southern Brazil / S. Nunes do Nascimento, M. Feiffer Charão, A. Maria Moro [et al.] // *Int. J. Environ Res Public Health*. – 2014. – №11. – P. 10806-10823.
15. Heavy Metal Contamination in Vegetables, Soil and Water and Potential Health Risk Assessment / A. Hamid, H. Riaz, S. Akhtar, S. Ahmad // *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 786-794.
16. Drinking water studies: A review on heavy metal, application of biomarker and health risk assessment (a special focus in Malaysia) / N.H. Ab Razak, S.M. Praveen, A.Z. Aris [et al.] // *J. Epidemiol. Glob. Health*. – 2015. – № 5. – P. 297-310.
17. Моніторинг довкілля: підручник / [Боголюбов В.М., Клименко М.О., Мокін В.Б. та ін.]; за ред. В.М.Боголюбова. 2-вид., перероб. і доп. –Вінниця: ВНТУ, 2010. – 232 с.
18. Екологічні чинники виникнення патології сечового міхура / А.М. Романюк, В.В. Сікора, М.С. Линдін [та ін.] // *Актуал. пробл. сучас. мед.* – 2016. – Т. 16, № 1 (53). – С. 146-150.
19. Pollution characteristics and health risk assessment of heavy metals in street dusts from different functional areas in Beijing, China / X. Wei, B. Gao, P. Wang [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2015. – № 112. – P. 186-192.
20. Heavy Metal Pollution in Settled Dust Associated with Different Urban Functional Areas in a Heavily Air-Polluted City in North China / D. Wan, Z. Han, J. Yang [et al.] // *Int. J. Environ Res Public Health*. – 2016. – № 13 (11). – P. 1119.
21. Effects of Acute and Chronic Heavy Metal (Cu, Cd, and Zn) Exposure on Sea Cucumbers / Li Li, Xiangli Tian, Xiao Yu, Shuanglin Dong // *Biomed Res Int*. – 2016. – № 2016 (ID 4532697). – P. 1-13.
22. Дуднік С.В. Водна токсикологія: основні теоретичні положення та їхнє практичне застосування: монографія / С.В. Дуднік, М.Ю. Євтушенко. – К.: Вид-во Українського фітосоціологічного центру, 2013. – 297 с.
23. Effect of heavy metals on fish larvae deformities: a review / D.G. Sfakianakis, E. Renieri, M. Kentouri [et al.] // *Environmental Research*. – 2015. – № 137. – P. 246-255.
24. Гичка О.Р. Розподіл важких металів у агроландшафтах водозбірних басейнів малих річок Дністра ( у межах Львівської області) / О.Р. Гичка // *Вісн. Житомир. нац. агрокол. ун-ту: наук.-теорет. зб.* / редкол.: А.С. Малиновський ( голов. ред.). – Житомир, 2011. – № 1 (28). – С. 383-388.
25. Atkinson C.A. Effect of overlying water pH, dissolved oxygen, salinity and sediment disturbances on metal release and sequestration from metal contaminated marine sediments / C.A. Atkinson, D.F. Jolley, S.L. Simpson // *Chemosphere*. – 2007. – № 69. – С. 1428-1437.
26. Heavy metal contents in water, sediment and fish in a karst aquatic ecosystem of the Plitvice Lakes National Park

- (Croatia) / P. Vukosa, M. Mlakar, N. Cukrov [et al.] // *Environ. Sci. Pollut. Res.* – 2014. – № 21. – С. 3826-3839.
27. Яковишина Т.Ф. Порівняльний аналіз підходів до екологічної оцінки поліелементного забруднення ґрунтів урбоекосистеми важкими металами / Т.Ф. Яковишина // *Вісн. Придніпров. держ. акад. буд. та архітектури.* – 2016. – № 6. – С. 25-31.
28. Яковишина Т.Ф. Екологічна оцінка поліелементного забруднення важкими металами ґрунтів м. Дніпропетровська / Т.Ф. Яковишина // *Вісн. Криворізь. нац. ун-ту: зб. наук. праць.* – Кривий Ріг: ДВНЗ КНУ, 2016. – № 41. – С. 78-83.
29. Екологічний моніторинг вмісту важких металів у ґрунтах / В.М. Галімова, І.В. Суровцев, О.О. Кравченко [та ін.] // *International scientific journal.* – 2016. – № 1 (1). – С. 110-111.
30. Янтурин С.І. Содержание тяжелых металлов в овощах, произрастающих в различных районах промышленного центра черной металлургии / С.И. Янтурин, О.Б. Прошкина // *Фундамент. исследования. Сер. Биологические науки.* – 2012. – № 9. – С. 595-597.
31. Купчик О.Ю. Визначення кореляції між вмістом важких металів у продуктах рослинництва та ґрунті при екологічному моніторингу / О.Ю. Купчик // *Екологічна безпека та збалансоване ресурсокористування.* – 2016. – № 1. – С. 85-91.
32. Екотоксична оцінка важких металів (Cd, Cu, Ni, Co, Pb, Zn) у системі ґрунт-рослина за полярністю їхніх дитизонатів / В.М. Кавецький, Н.О. Рижченко, Т.В. Юрченко, С.В. Кавецький // *Наук. зап. НАУКМА. Біологія та екологія.* – 2012. – Т. 132. – С. 63-68.
33. Осаул Л.П. Хімічний склад антропогенного кругообігу / Л.П. Осаул, Л.М. Незгода, О.В. Капітан // *ScienceRise.* – 2016. – № 5 (2). – С. 81-90.
34. Крижанівський С.І. Екологічні проблеми енергетики / С.І. Крижанівський, Г.В. Кошляк // *Нафтогазова енергетика.* – 2016. – № 1. – С. 80-90.
35. Morais S. Heavy metals and human health / S. Morais, F.G. Costa, M.L. Pereira // In: Oosthuizen J, editor. *Environmental health – emerging issues and practice.* – 2012. – № 1st Ed. – P. 227-246.
36. Тронько М. Мікроелементи в ендокринології / М. Тронько, О. Щербак // *Аспекти фармакол.* – 2002. – № 10. – С. 24-27.
37. Особенности энергетического обмена у крыс при гипермикрорезлементозе меди / Т.В. Горбач, С.Н. Мартынова, А.С. Ткаченко [та ін.] // *Укр. ж. мед., біол. та спорту.* – 2016. – № 2. – С. 52-55.
38. Снимщикова И.А. Курс лекций по прикладной иммунологии. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / И.А. Снимщикова. – Орел, 2015. – 120 с.
39. Lehmann I. Metal ions affecting the immune system / I. Lehmann, U. Sack, J. Lehmann // *Met. Ions Life Sci.* – 2011. – № 8. – P. 157-185.
40. Касохов А.Б. Нарушение иммунобиологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами / А.Б. Касохов // *Рос. вестн. перина тол. и педиатрии.* – 1999. – № 5. – С. 37-41.
41. Зинина О.Т. Влияние некоторых тяжелых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека / О.Т. Зинина // *Избран. Вопр. суд.-мед. экспертизы.* – 2001. – № 4. – С. 99-105.
42. Макро- и микроэлементы крови у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца / Т.М. Юрина, Т.А. Куприянова, О.И. Лямина [та ін.] // *Клин. мед.* – 2005. – № 1. – С. 20-24.
43. Сметанина Е.И. Особенности применения витаминов и минералов в пожилом и старческом возрасте / Е.И. Сметанина // *Мистецтво лікування.* – 2014. – № 3/4. – С. 6-8.
44. Смирнов В.А. Витамины и коферменты: учеб. пособ. Ч. 2 / В.А. Смирнов, Ю.Н. Климошкин. – Самара: Самар. гос. техн. ун-т, 2008. – 91 с.
45. Дослідження рецепторів естрогену, прогестерону та her-2/neu в тканині раку молочної залози в умовах впливу солей важких металів / А.М. Романюк, М.С. Ліндін, Р.А. Москаленко [та ін.] // *Ж. клін. та експерим. мед. досліджень.* – 2014. – № 2 (2). – С. 168-175.
46. The Role of Heavy Metal Salts in Pathological Biomineralization of Breast Cancer Tissue / A. Romaniuk, M. Lyndin, R. Moskalenko [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* – 2016. – № 25 (5). – P. 907-910.
47. Жолнин А.В. Химические элементы в окружающей среде и в организме человека / А.В. Жолнин. – Челябинск: ЧГМА, 2000. – 30 с.
48. Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms / A. Hartwig, M. Asmuss, I. Ehleben [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2002. – № 5. – P. 797-799.
49. Heavy Metal Exposure Influences Double Strand Break DNA Repair Outcomes / Maria E. Morales, Rebecca S. Derbes, Catherine M. Ade [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – № 11 (3). – P. e0151367.
50. Трахтенберг І.М. Генотоксична дія потенційно небезпечних хімічних сполук / І.М. Трахтенберг, С.Л. Левіцький // *Вісн. Нац. акад. наук України.* – 2016. – № 7. – С. 27-42.
51. The impact of low-dose carcinogens and environmental disruptors on tissue invasion and metastasis / J. Ochieng, G.N. Nangami, O. Ogunkua [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2015. – № 36. – P. 128-159.
52. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants / Jan Arif Tasleem, Azam Mudsser, Siddiqui Kehkashan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – № 16 (12). – P. 29592-29630.
53. Mathew B.B. Free radicals and antioxidants: A review / B.B. Mathew, A. Tiwari, S.K. Jatawa // *J. of Pharmacy Research.* – 2011. – № 4. – P. 4340-4343.
54. Пахомова І.В. Антиоксиданти рослинного походження для жиромісних кондитерських виробів / І.В. Пахомова // *Наук. праці НУХТ.* – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 185-191.
55. Про-антиоксиданти та система організму людини, оксидативний стрес, його наслідки і шляхи подолання / М.О. Полумбрик, О.М. Полумбрик, Я.Г. Бальон, О.Г. Резніков // *Наук. праці НУХТ.* – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 19-29.
56. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О.Г. Резніков, О.М. Полумбрик, Я.Г. Бальон [та ін.] // *Вісн. НАН України.* – 2014. – № 10. – С. 17-29.
57. Количественная оценка биомаркеров апоптоза и клеточной регуляции у детей с повышенным содержанием стронция в организме / Д.Г. Дианова, Н.А. Вдовина, Е.А. Пирогова [та ін.] // *Рос. иммунол. ж.* – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С. 129-131.
58. Вміст важких металів в індикаторних біосередовищах фертильних та інфертильних чоловіків, які мешкають на урбанізованих територіях / Е.М. Білецька, В.П. Стусь, Н.М. Онул [та ін.] // *Мед. перспективи.* – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 111-116.
59. The features of morphological changes in the urinary bladder under combined effect of heavy metal salts / A. Romaniuk, V. Sikora, M. Lyndin [et al.] // *Interventional Medicine & Applied Science.* – 2017. – № 9. – P. 1-7.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ИХ РОЛЬ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***А.М. Романюк, В.В. Сикора, Ю.М. Линдина, М.С. Линдин*

**Резюме.** В последние годы изучению проблемы загрязнения окружающей среды посвящено значительное количество научных работ. Рост интенсивности и масштабов распространения различных поллютантов происходит практически во всем мире, что привело к опасному рубежу экологических кризисов. Одним из наиболее опасных загрязнителей окружающей среды являются тяжелые металлы, из-за их токсичности и распространенности. Постоянное воздействие повышенных концентраций тяжелых металлов, способность циркулировать и мигрировать в гидро-, лито- и атмосфере, приводит к их кругообороту в природе, истощение ее защитных и регулирующих механизмов, влекущее за собой опасность всестороннего воздействия этих загрязнителей на живые организмы. Как следствие, эти микроэлементы-токсиканты представляют большую угрозу для дисбаланса физиологических процессов на макро-, микро- и ультраструктурных уровнях, что влечет за собой развитие различных патологических состояний в организме.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, соли тяжелых металлов, микроэлементы, поллютанты, загрязнение окружающей среды

**ABUNDANCE OF HEAVY METALS IN THE ENVIRONMENT AND THEIR ROLE IN THE VITAL ACTIVITY OF THE ORGANISM (REVIEW OF LITERATURE)***A.M. Romaniuk, V.V. Sikora, Y.M. Lyndina, M.S. Lyndin*

**Abstract.** In recent years a significant number of scientific works have been devoted to the problem of environmental pollution. Increase of the intensity and areas of the abundance of various pollutants happens almost worldwide, that has led to dangerous limit of environmental crises. Heavy metals are among the most dangerous environmental pollutants due to their toxicity and spread. Due to the rapid urbanization, anthropogenic and human-caused development, these xenobiotics in liquid, solid and gaseous states spread into all layers of the ecosystem of our planet. Constant impact of highly concentrated heavy metals, their property to circulate and migrate in hydro-, litho- and atmosphere lead to their circulation in the nature and depletion of its protective and regulatory mechanisms. It leads to the overall dangerous impact of these pollutants on living organisms. As the result, these trace elements-toxicants pose a threat to the imbalance of physiological processes at the macro-, micro- and ultrastructural levels that lead to the development of various pathologies in the body.

**Key words:** heavy metals, heavy metal salts, trace elements, pollutants, environmental pollution.

Sumy State University, Medical institute (Sumy)

Рецензент – проф. Л.І. Власик

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 145-150

Надійшла до редакції 20.04.2017 року

УДК 616.33+616.35]-006.6-089:615.2623  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.33

*Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, В.Ю. Бодяка, В.П. Унгурян, В.В. Шульгіна*

## ХІРУРГІЧНІ КЛЕЇ. ХІМІЧНА СТРУКТУРА, МЕХАНІЗМИ ДІЇ (ОГЛЯД ЗАРУБІЖНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Представлена характеристика основних медичних груп хірургічних клеїв, які застосовуються в хірургічному лікуванні різних захворювань. Найбільш перспективними продуктами є фібринні та ціанакрилатні клеї.

**Ключові слова:** клеї хірургічні, хімічна структура, механізми дії.

**Вступ.** Сьогодні досягнута висока надійність при формуванні анастомозів шлунково-кишкового тракту (ручних, степлерних, компресійних).

Однак окремі типи з'єднань (наприклад, колоректальні анастомози), супроводжуються неспроможністю в 2-4 % випадків. Пошуки принципово нових методів анастомозування порожнистих органів черевної порожнини тривають. До них відносяться спроби утворення чисто клейових анастомозів та укріплення анастомозів різними клейовими композиціями.

Застосування клейових композицій в абдомінальній хірургії має кілька аспектів:

- нанесення клеїв на сформований анастомоз;
- додаткове склеювання стінок органів, що анастомозуються (переважно третій ряд);
- нанесення на зону анастомозу клейових субстанцій з різними прокладками, за типом patch (латок).

Є експериментальні роботи, які присвячені формуванню анастомозів тільки за допомогою клейових композицій [5].

**Мета дослідження.** Огляд зарубіжних робіт, що присвячені захисту анастомозів шлунково-кишкового тракту за допомогою різних клейових композицій [39, 50, 51].

Цим питанням присвячена численна і суперечлива література [4, 6, 13, 14, 22, 38, 50].

Представлена публікація є першою частиною огляду і присвячена характеристиці різних груп хірургічних клеїв, їх хімічній структурі та механізму дії (за останні 10 років).

Хірургічні клеї для з'єднання тканин мають ряд переваг. Їх застосування є менш травматичним, ніж застосування швів. Крім того, вони можуть виконувати інші завдання, наприклад, сприяти гемостазу, і володіють здатністю ущільнювати з'єднані тканини від витоку повітря. На відміну від скріпючих швів вони не інкорпуються в тканинах. Також тканинні клеї можна використовувати як системи концентрації ліків для накопичення їх як знеболювальні лікарські засоби, антибіотики або цитостатики. Тим не менше, хірургічні клейові речовини повинні відповідати таким вимогам: вони повинні з'єднувати дві сторони тканин, а потім розпадатись до біосумісних продуктів [41, 42].

Існують ряд теорій, які пояснюють механізми склеювання біологічних об'єктів:

- mechanical interlocking (механічне переміщення);
- хімічні зв'язки;
- дифузійна теорія;
- електростатична теорія.

**Механічна теорія.** Адгезив інфільтрує пори і поверхні, у тканини які він склеює – механічно пломбує мікроскопічну поверхню субстрату.

**Теорія ланцюгових сплетінь.** Ця теорія пояснює склеювання двох подібних або різних полімерів. Макромолекули полімеру проникають у тканини на глибину 100 нм і викликають дифузійну полімерних ланцюгів у сітку глікопротеїдів (біоадгезія).

Електростатична теорія ґрунтується на різниці електростатичних зв'язків поверхонь двох матеріалів, які мають різну електронну структуру, різниці трансферу електронів, які врівноважують рівні Фермі, формується подвійний шар електронів.

**Синтетичні клеї** [28, 32, 49]. Синтетичні полімери використовуються як тканинні клеї відносно недавно, є деякі переваги у використанні синтетичних макромолекул [8], що дає можливість контролювати деякі аспекти полімерної структури, дозволяє виробляти індивідуальні матеріали до того чи іншого напрямку біологічного застосування. Можна змінювати властивості та орієнтацію конкретних функціональних груп, які можуть взаємодіяти з біологічними тканинами. Ці полімери виводяться нирками, представляють собою рівномірний розподіл молекулярної маси, що відповідає порозу ниркової секреції [27]. У даний час більшість біоадгезивних полімерів є похідними поліакрилової кислоти (карбопол, полікарбофіл, поліакрилова кислота, поліакрилат, поліетилвінілового ефіру-со-метакрилат) [21, 23].

**Ціанокрилати.** Через їх високу здатність до адгезії, ціанокрилати були першим матеріалом, які використовуються як хірургічний клей [3, 40, 43, 45, 46].

FDA схвалив низку ціанокрилатних клеїв для медичного використання, наприклад, для закриття поверхневих ран у дерматології та пластичній хірургії.

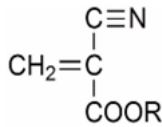


Рис. 1. Хімічна структура ціанокрилатного клею

**Поліуретанові клеї.** Адгезиви на фоні уретану складають ізоціанатні групи, що синтезують лізин ді – і три – ізоціанат (ZDI - ZTI), які реагують з глюкозою і утворюють, таким чином, міцні молекулярні зв'язки.

Поліуретани є одними з найбільш універсальних речовин із групи полімерів [15, 35]. Їх отримують із найрізноманітніших матеріалів, що володіють різними властивостями. Дані полімери використовують у кардіостимуляторах для ізоляції електродів у серцевих клапанах, судинних протезах. Вони взаємодіють із субстратами за допомогою водневих зв'язків, мають здатність до ковалентних зв'язків з атомами водню в субстратах, що підлягають склеюванню. Поліуретанові фторполімери вперше були використані як біологічні клеї в 1959 році для з'єднання кісткових фрагментів [25]. Клей, комерційно названий Ostamer, складався з полімеру і каталізатора, які змішуються априорі. При цьому реакція схоплювання тривала 25-30 хв, а клей досягав своєї максимальної міцності через 1-2 дні.

З усіх вивчених клеїв на основі поліуретану доступним є клей KL-3 [24, 32]. KL-3 являє собою суміш толуолдіізоціанату форполімеру (TD, суміш ізомерів 2, 4 – 2,6) з поліоксипропіленгелем і прискорювачем вулканізації амінометилфенолом. Кількість прискорювача зумовлює час затвердіння, завдяки цьому хірург може регулювати час затвердіння залежно від хірургічної ситуації. Клей затвердіває у вологих середовищах. Упродовж процесу полімеризації в реакції з водою утворюються сечовина і діоксид вуглецю, що викликає утворення піни і формування тонкої пористої структури на поверхні нанесення. Виведення клею відбувається шляхом гідролізу з подальшим усуненням адгезивних фрагментів макрофагами. Даний клей був використаний при операціях на нирках, ендокринних тканинах, дванадцятипалій кишці, підшлунковій залозі, варикоз-

ному розширенні вен на печінці. Тим не менше ці клеї викликають місцеве запалення, цитотоксичні, володіють поганою біосумісністю. Ультрафіолетове затвердіння цих клеїв має значні переваги порівняно з фторполімерними системами [10].

Використання УФ-випромінювання для затвердіння біоадгезивів на основі N-вінілпіролідону сприяє терміну затвердіння до 3 хв. Повідомляють про синтез уретанів на основі полікапролактону діолу (PCL). PCL є напівкристалічним лінійним біодеградуючим аліфатичним полієфіром. Продукти його розпаду метаболізуються шляхом їх включення в цикл трикарбонових кислот або усуваються шляхом ниркової секреції.

**Поліетиленгліколієві клеї.** Поліетиленгліколь (ПЕГ) [44] являє собою полімер із простою структурою, утвореною двома гідрогенізованими атомами вуглецю, ефірними зв'язками та кінцевими гідроксильними групами (рис. 3). ПЕГ розчинний не тільки в органічних субстратах, але і у водних розчинах [31], що визначає його ефективність для склеювання різних біологічних тканин. Маючи молекулярну масу нижче 1000, ПЕГ швидко виводиться з людського організму через нирки. Крім того, він має інші властивості: нетоксичність, біосумісність, здатність уникати реакції з імунною системою [15]. Вказані властивості роблять ПЕГ добрим полімером, який використовується в медицині. ПЕГ також використовується для локального накопичення лікарських засобів [33]. ПЕГ був використаний для отримання систем факторів росту для кісткової тканини з метою поліпшення загоєння кістки [34].

Дослідження показали ефективність даного клею в захисті швів кишкового анастомозу [48]. Він наноситься на з'єднані поверхні за допомогою аплікатора (рис. 1).

**Природні клеї.** Природні полімери, у вигляді деяких білків (колаген і його похідні, фібрин), полісахаридів (хітозан, крохмаль і декстран) [17]. Основна перевага білкових продуктів на основі колагену або фібрину є наявність гемостатичних властивостей. Такі білки, як желатин, казеїн широко використовувались як клеї протягом кількох століть, але в останнє тисячоліття вони були замінені синтетичними полімерами. У рідкому вигляді мають кулясту або волокнисту структуру. Вони, як правило є складовими структурами тка-

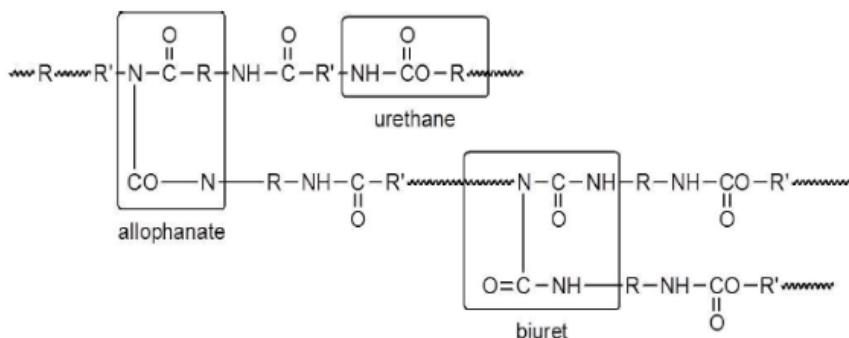


Рис. 2. Хімічна структура поліуретанових клеїв і молекулярні зв'язки із субстратом склеювання



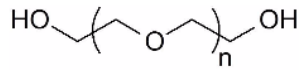


Рис. 3. Хімічна структура поліетиленгліколю



Рис. 5. Аплікатор фібринового клею

нин у вигляді спіралі, що зменшує його застосування білків як адгезиви. Клей повинен бути довгим, гнучким і перетинати полімерні ланцюги. За такої конструкції формується мережа розсіювання напруги вздовж полімеру без пошкодження тканин поверхні і захисту адгезії.

На сьогодні найбільш часто використовуються хірургічні клеї на основі фібрину [2] і ціанокрилатів [20]. Клеї на основі фібрину мають декілька недоліків, імуногенність та ризик передачі захворювання через кров. З іншого боку, ціанокрилати розкладаються у водному середовищі з вивільненням формальдегіду, який викликає запалення і володіє потенційною канцерогенністю.

**Фібринові клеї.** Фібринові адгезиви використовуються в медицині протягом останніх 10 років, хоча як кровоспинні засоби вони використовуються з початку ХХ століття [26, 30, 37]. Перше клінічне використання емульсії фібрину в лікуванні ран датується 1909 роком [26]. Фібриновий клей отримують від згортання фібриногену, фактору XIII, за участю антифібринолітичного агента аprotину і хлориду кальцію. Цей матеріал є сильно спорідненим до колагену. Фактор XIII являє собою фермент трансглютаміназу, що каталізує утворення ковалентних зв'язків між бічними ланцюгами різних молекул фібрину, що сприяє зближенню молекул і не розчиняється [5]. Фактор XIII бере участь у синтезі колагену, при цьому є проліферацією фібробластів і сприяє загоєнню ран. Аprotинін володіє властивістю знижувати швидкість фібринолітичного розпаду фібрину [47]. Відомі кілька фізико-хімічних процесів, які використовують для отримання фібриногелю, таких як, криопреципітація із сульфатом амонію, етанолу або поліетиленгліколю. Криопреципітація включає декілька циклів заморожування-розморожування, є трудомістким процесом, але не вимагає додавання екзогенних хімічних речовин, у тому числі срібла. На відміну від цього, хімічне осадження – це швидкий і ефекти-



Рис. 4. Аплікатор для поліетиленгліколевого клею

вний спосіб для отримання високих концентрацій фібриногену.

Отримують фібриноген також у пацієнтів із власної крові, підготовчий процес при цьому займає приблизно дві доби.

Фібрин не викликає запальних реакцій або некрозу тканин [36]. Незважаючи на ці переваги, фібрин не придатний для склеювання тканин із високою твердістю тканин, наприклад кісток. Недоліком цього матеріалу є ризик передачі захворювань через кров.

Для практичного застосування фібриних клеїв розроблені спеціальні інструменти та апарати, є пристосування для приготування фібринового клею *ex tempore* в операційній, лікарем-трансфузіологом.

Для прикладу наводимо дані щодо клею Тисукол – Кіт (Tissukol® Kit). Основні компоненти клею – фібриноген, фактор згортання XIII і тромбін виділяють із донорської плазми.

Тисукол- Кіт – це набір різних пристосувань для нанесення двох компонентів фібринового клею.

Він складається з:

- флакону з ліофілізованим порошком тисуколом,
- двох флаконів з ліофілізованим тромбіном різної концентрації,
- двох флаконів - розчину протиніну і розчину хлориду кальцію.

Кожна упаковка має шприц-голки і систему – комплект для нанесення фібринового клею, комбіновані пристрої «фібринотери» для нагріву та змішування клею,

Система Дупложект складається з касети для двох одноразових шприців загальної манжети, розпилюючих головок, стерильного фільтра, з'єднувальної системи, що дозволяє наносити клей струменем газу. Для вимірювання тиску і швидкості потоку газу використовується «Тисомат» - блок-контроль подачі системного газу, манометр, крани – редуктори тощо.

**Протеїнові адгезиви.** До них відносяться клеї на основі желатину – Jelatin- Resorcin – Formal – dehyde / glutaraldehyde (gRF або gREF). Ці клеї ще називають французьким «клеями» («French glues»).

**Желатинові клеї.** Желатин є похідним колагену. Він застосовується в підготовці мікросфер для доставки препаратів, інших систем із контрольованим вивільненням ліків. Як клей, желатин ви-



Рис. 6. Інструменти для нанесення клею ТИСУКОЛ - КІТ

пускається в суміші з резорцином і формальдегідом (комерційна назва ГРФ клей) та частіше всього використовується в хірургії аорти [7, 12, 16].

**Рекомбінантні білкові клеї.** Дані клеї отримують методом рекомбінантних технологій. Метод рекомбінантної ДНК дозволяє отримати білкові полімери з високим ступенем чистоти, запропонованою молекулярною масою і однорідністю. Проте як хірургічні клеї дані препарати поки що не знайшли застосування [1, 11, 18, 19].

**Адгезиви з молюсків (Mussel adhesive proteins).** Дані адгезиви виділяють з мушлі *Mutilus edulis*, які проживають на скелях і обшивці кораблів. Адгезія даного клею зумовлена наявністю катехол – амінокислотних груп ( $\alpha$ -DORA) з наступною пострасляцією і гідроксилюванням тирозину з ковалентними зв'язками. Також адгезивом, синтезованим мушлями, є «СМВА».

**Адгезиви на основі клейових основ у ящірок (Gecko – inspired, рід gekkonidal).** Мільони нановолосинок, що є на поверхні Gecko, носять назву - setae, покривають підшви і забезпечують прилипання до кам'яних скель. Тут механізм склеювання включає капілярні сили і Vane der Waals взаємодії. Є адгезиви, які комбінують механізми мушлів і геко (PDMS, pgSA).

#### Висновок

На сьогоднішній день хірурги мають широкий набір клеїв різної хімічної будови для з'єднання тканин.

**Перспективи майбутніх досліджень.** Представити огляд робіт, що стосується формування та укріплення абдомінальних анастомозів різними клейовими субстанціями. Розпочати експериментальні роботи зі створенням «чисто» клейо-

вих езофагосюнальних та колоректальних анастомозів.

#### Література

1. Albala D.M. Fibrin Sealants in Cardiovascular Surgery, Cardiovas / D.M. Albala // Surg. – 2003. – Vol. 11, № 5. – P. 11-13.
2. Alibai E. Application of autologous fibrin glue in dural closure / E. Alibai, A. Bakhtazad // *Im. J. Med. Sci.* – 1999. – № 24. – P. 92-97.
3. Alves P. Polyurethane: Properties, Structure and Applications: Biomedical Polyurethane-Based Materials / P. Alves, P. Ferreira, M. H. Gil // NY, US: Nova Science Publishers, Inc. Ardis, A. – 2012. – P. 2 467-2 926.
4. Annabi N. Elastic sealants for surgical applications / N. Annabi, K. Yue, A. Tamayol // *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2015. – № 6. – P. 721-734.
5. Ariëns R.A.S. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms / R.A.S. Ariëns, T.S. Lai, J.W. Weisel // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 743-754.
6. Azvolinsky A. Next Generation: Strong Surgical Glue on Demand The Scientist exploring life, inspiring innovation / A. Azvolinsky. – 2014. – № 8. – P. 341-349.
7. Bachet J. The proper use of glue: a 20-year experience with the GRF glue in acute aortic dissection / J. Bachet, B. Goudot, G. Dreyfus // *J. Cardiac. Surg.* – 1997. – Vol. 12, № 2. – P. 243-253.
8. Barron A. Bioinspired polymeric materials: in-between proteins and plastics / A.E. Barron, R.N. Zuckermann // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 1999. – № 3. – P. 681-687.
9. Benjamin R.Ph. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions/ R.Ph. Benjamin // *Access Surgery.* – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 5-14.
10. Benson R.S. Use of radiation in biomaterials science / R.S. Benson // *Nucl. Instrum. Methods B.* – 2002. – Vol. 191. – P. 752-757.
11. Busuttill R.W. A comparison of antifibrinolytic agents used in hemostatic fibrin sealants / R.W. Busuttill // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – Vol. 197. – P. 1021-1028.
12. Chang W.H. A genipin-crosslinked gelatin membrane as wound-dressing material: in vitro and in vivo studies /

- W.H. Chang, Y. Chang, P.H. Lai // *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* – 2003. – Vol. 14. – P. 481-495.
13. Chow A. Use of Tissue Glue for Surgical Incision Closure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / A.Chow, H. Marshall, E. Zacharakis // *J. of the American College of Surgeons.* – 2010. – Vol. 211, Issue 1. – P. 114-125.
  14. Chunsheng Li. Anastomotic leaks following gastrointestinal surgery: updates on diagnosis and interventions / Li. Chunsheng, Zhao Yakun, Han Zhenqi // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 441-446.
  15. Comeillie S. Polyethylene glycol-containing Polyurethanes for Biomedical Applications / S. Comeillie, P.N. Lan, E. Schacht // *Polym. Int.* – 1998. – Vol. 46. – P. 251-259.
  16. Dinarvand R. Preparation of gelatin microspheres containing lactic acid – Effect of cross-linking on drug release / R. Dinarvand, S. Mahmoodi, E. Farboud // *Acta Pharm.* – 2005. – Vol. 55. – P. 57-67.
  17. Doraiswamy A. Laser processing of natural mussel adhesive protein thin films / A. Doraiswamy, R.J. Narayan, R. Cristescu // *Mat. Sci. Eng.* – 2007. – Vol. 27. – P. 409-413.
  18. Dresdale A. Preparation of fibrin glue from single-donor fresh-frozen plasma / A. Dresdale, E.A. Rose, V. Jeevanandam // *Surgery.* – 1985. – Vol. 97. – P. 750-755.
  19. Dunn C.J. Fibrin sealant. A review of its use in surgery and endoscopy / C.J. Dunn, K.L. Goa // *Drugs.* – 1999. – Vol. 58. – P. 863-886.
  20. Eaglstein W.H. Cyanoacrylates for Skin Closure / W.H. Eaglstein, T. Sullivan // *Dermatol. Clin.* – 2005. – Vol. 23. – P. 193-198.
  21. Ferreira P. Development of a new photocrosslinkable biodegradable bioadhesive / P. Ferreira, J.F.J. Coelho, M.H. Gil // *Int. J. of Pharm.* – 2007. – Vol. 352. – P. 172-181.
  22. Franceska S. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications / S. Franceska, A. Travan, I. Rustighi // *J. of Biomedical Materials Research.* – 2014. – Vol. 104, Issue 3. – P. 348-353.
  23. Gillinov A.M. A novel synthetic sealant to treat air leaks at cardiac reoperation / A.M. Gillinov, B.W. Lytle // *J. Cardiac. Surg.* – 2001. – Vol. 16. – P. 255-257.
  24. Handschel J.G.K. A prospective comparison of octyl-2-cyanoacrylate and suture in standardized facial wounds / J.G.K. Handschel, R.A. Depprich, D. Dirksen // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2006. – Vol. 35. – P. 318-323.
  25. Heiss C. Bone Adhesives in Trauma and Orthopedic Surgery / C. Heiss, R. Kraus, D. Schluckebier // *Eur. J. Trauma.* – 2006. – Vol. 32. – P. 141-148.
  26. Jackson M.R. Fibrin sealants in surgical practice: An overview / M.R. Jackson // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 1-7.
  27. Kabanov A. Challenges in Polymer Therapeutics, State of the Art and Prospects of Polymer Drugs: Polymer drugs in the clinical stage: advantages and prospects / A. Kabanov, T. Okano // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2001. – Vol. 38. – P. 191-196.
  28. Khandare J. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs / J. Khandare, T. Minko // *Prog. Polym. Sci.* – 2006. – Vol. 31. – P. 359-397.
  29. Kim J. Prevention and Detection of Gastrointestinal Leak / Julie Kim, Dan Azagury, Dan Eisenberg // *ASMBS.* – 2015. – Vol. 32. – P. 739-748.
  30. Kjaergard H.K. Controlled clinical studies of fibrin sealant in cardiothoracic surgery – a review / H.K. Kjaergard, J.E. Fairbrother // *Eur. J. Cardio-Thorac.* – 1996. – Vol. 10. – P. 727-733.
  31. Krsko P. Biointeractive Hydrogels / P. Krsko, M. Libera // *Materials Today.* – 2005. – Vol. 8. – P. 36-44.
  32. Lipatova T.E. Medical polymer adhesives / T.E. Lipatova // *Adv. Polym. Sci.* – 1986. – Vol. 79. – P. 65-93.
  33. Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery / A. Ludwig // *Adv. Drug Deliver. Rev.* – 2005. – Vol. 57. – P. 1595-1639.
  34. Luginbuehl V. Localized delivery of growth factors for bone repair / V. Luginbuehl, L. Meinel, H.P. Merkle // *Euro. J. Pharm. Biopharm.* – 2004. – Vol. 58. – P. 197-208.
  35. Maldonado T.S. Initial successful management of type I endoleak after endovascular aortic aneurysm repair with n-butyl cyanoacrylate adhesive / T.S. Maldonado, R.J. Rosen, C.B. Rockman // *J. Vasc. Surg.* – 2003. – Vol. 38. – P. 664-670.
  36. Morikawa T. Tissue sealing / T. Morikawa // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182. – P. 29-35.
  37. Morris M.S. Fibrin sealant as tissue glue: Preliminary experience in complex genital reconstructive surgery / M.S. Morris, A.F. Morey, D.A. Stackhouse // *Urology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 688-691.
  38. Nordentoft T. Fibrin glue does not improve healing of gastrointestinal anastomoses: a systematic review / T. Nordentoft, H.C. Pommergaard, J. Rosenberg // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – № 54 (1-2). – P. 1-13.
  39. Nordentoft T. Sealing of gastrointestinal anastomoses with fibrin glue coated collagen patch / Tyge Nordentoft // *Danish medical journal.* – 2015. – № 62 (5). – P. 18-24.
  40. Park D.H. In vitro degradation and cytotoxicity of alkyl 2-cyanoacrylate polymers for application to tissue adhesives / D.H. Park, S.B. Kim, K.D. Ahn // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2002. – Vol. 89. – P. 3272-3278.
  41. Petersen B. Tissue adhesives and fibrin glues / B. Petersen, A. Barkun, S. Carpenter // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 60. – P. 327-333.
  42. Ryou M. Tissue Adhesives: A Review. Tech / M. Ryou, C.C. Thompson // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 8. – P. 33-37.
  43. Seewald S. The expert approach: cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding / S. Seewald, P.V.J. Sriram, M. Nagra // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 34. – P. 926-932.
  44. Serra L. Design of poly(ethylene glycol)-tethered copolymers as novel mucoadhesive drug delivery systems / L. Serra, J. Doménech, N.A. Peppas // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2006. – Vol. 63. – P. 11-18.
  45. Setlik D.E. The Effectiveness of Isobutyl Cyanoacrylate Tissue Adhesive for the Treatment of Corneal Perforations / D.E. Setlik, D.L. Seldomridge, R.A. Adelman // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 920-921.
  46. Silvestri A. Octyl-2-Cyanoacrylate Adhesive for Skin Closure and Prevention of Infection in Plastic Surgery / A. Silvestri, C. Brandi, L. Grimaldi // *Aesth. Plast. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 695-699.
  47. Spotnitz W.D. Fibrin-Based Adhesives and Hemostatic Agents. In: *Tissue Adhesives in Clinical Medicine* / W.D. Spotnitz, S.D. Burks, R. Prabhu. – 2005. – Cap. 6. – P. 126-142.
  48. Sweeney T. Intestinal anastomoses detected with a photopolymerized hydrogel / T. Sweeney, S. Rayan, H. Warren // *Surgery.* – 2002. – Vol. 131. – P. 185-189.
  49. Torchiana D.F. Polyethylene Glycol Based Synthetic Sealants: Potential Uses in Cardiac Surgery / D.F. Torchiana // *J. Cardiac. Surg.* – 2003. – Vol. 18. – P. 504-506.
  50. Vakalopoulos K.A. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review / K.A. Vakalopoulos, F. Daams, L. Timmermans // *J. Surg. Res.* – 2013. – № 180 (2). – P. 290-300.
  51. Webster J. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection / J. Webster, A. Alghamdi // *The Cochrane Collaboration.* – 2013. – P. 302-317.
  52. William D. Spotnitz. Fibrin Sealant: The Only Approved Hemostat, Sealant, and Adhesive – a Laboratory and Clinical Perspective / William D. Spotnitz // *ISRN Surgery.* – 2014. – P. 28-36.
  53. Yasser M. B. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant / M. B. Yasser, S. Banerjee, Bradley A. Barth // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2013. – Vol. 78, № 2. – P. 203-21.

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ КЛЕИ. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ  
(ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Р.В. Сенютович, А.И. Иващук, В.Ю. Бодяка, В.П. Унгуриян, В.В. Шульгина*

**Резюме.** Представлена характеристика основных медицинских групп хирургических клеев, которые применяются в хирургическом лечении разных органов. Наиболее перспективными продуктами являются фибринные и цианокрилатные клеи.

**Ключевые слова:** клеи хирургические, химическая структура, механизм действия.

**SURGICAL GLUES. CHEMICAL STRUCTURE, MECHANISMS OF ACTION  
(REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)**

*R.V. Seniutovich, O.I. Ivashchuk, V.Yu. Bodiaka, V.P. Unhurian, V.V. Shulhina*

**Abstract.** The paper presents a description of basic medical groups of surgical glues that are used in surgical treatment. The most perspective products are fibrin and cyanoacrylate glues.

**Key words:** glues, surgical, chemical structure, mechanism of action.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.П. Польвовий

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 151-156

Надійшла до редакції 26.12.2016 року

УДК 616.314.17-008.1-036-07-08:613.63:630.31  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.34

*О.М. Токар, В.М. Батіг*

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ШКІДЛИВИХ ВИРОБНИЧИХ ФАКТОРІВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ПРАЦІВНИКІВ ПЕРВИННОЇ ДЕРЕВООБРОБНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті узагальнені дані про шкідливий вплив несприятливих факторів виробництва на клінічний перебіг, діагностику та лікування запальних і запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта у працівників підприємств лісозаготівельної промисловості. Узагальнені дані про поширеність підприємств лісозаготівельної галузі промисловості в Чернівецькій

області. Визначено основні професійні шкідливості, що виникають на підприємствах лісозаготівельної промисловості та їхній безпосередній чи опосередкований вплив на тканини пародонта.

**Ключові слова:** лісозаготівельна промисловість, шкідливі професійні фактори, захворювання тканин пародонта, трофіка тканин пародонта.

Останніми роками спостерігається тенденція до зростання кількості підприємств лісозаготівельної промисловості, зокрема в західній частині України (Лучко М.Р., 2009; Стецюк Н.Є., 2012). Більша частина лісів сконцентрована в Карпатах (40,2 % території цього району) та на Поліссі (25,5 %). Карпатський регіон охоплює Закарпатську, Чернівецьку, Івано-Франківську області та південну частину Львівської області.

Загальна площа лісів Чернівецької області становить 260,2 тис. га, а запас деревини в лісах – 62,9 млн. м<sup>3</sup>. Ліси області відзначаються високою продуктивністю, середній загальний щорічний приріст деревини становить понад 1,0 млн. м<sup>3</sup>, при 4,2 м<sup>3</sup> на 1 га покритої лісом площі.

На даний час, при лісистості, досягнутій в Україні на рівні 15,6 %, на одного громадянина припадає 0,18 га лісу. По Карпатському регіону ці показники значно вищі, і зокрема, по Чернівецькій області на одного жителя припадає 0,26 га лісової площі, а лісистість становить 29,2 %.

Основними постійними лісокористувачами є державні лісогосподарські підприємства обласного управління лісового господарства: ДП «Берегометське лісомисливське господарство», ДП «Путильський лісгосп», ДП «Сокирянський лісгосп», ДП «Сторожинецький лісгосп», ДП «Чернівецький лісгосп», ДП «Хотинський лісгосп», які ведуть лісове господарство на площі 175,3 тис. га.

Згідно із лісорослинним районуванням територія лісгоспу відноситься до трьох лісорослинних районів: ялицево-букові ліси Східного Прикарпаття з висотою над рівнем моря 300-540 м, буково-дубові рівнинні ліси від 140 до 500 м і буково-ялицеві гірські ліси північного мегаскелю від 400 до 800 м.

Клімат району за М.С. Андріановим відноситься до помірно-теплої зони, характерної для Прут-Сиретського межиріччя і Буковинського підгір'я.

Із кліматичних факторів, що мають негативний вплив, варто відзначити пізні весняні та ранні осінні заморозки, зливи, що визивають

ерозійні процеси і зсуви, а також вітри, швидкість яких досягає 7-15 м/с, що призводить до буреломів і вітровалів. У цілому, клімат району розташування лісгоспу сприятливий.

До шкідливих виробничих факторів, які притаманні підприємствам деревообробної промисловості, відносяться шум та вібрація від роботи обладнання, забруднення повітря виробничих приміщень пилом деревини, у ряді випадків несприятливими мікрокліматичними умовами, перенапруження окремих органів і систем (фізичне, статичне і динамічне перевантаження опорно-рухового апарату, м'язів, нервової системи, органів зору, слуху та інші), а також хімічними речовинами в результаті застосування лаків, смол, фарб, клеїв [4, 6, 8]. Так, значну небезпеку для здоров'я працюючих представляють клеєві матеріали, які отримують на основі сечовиноформальдегідних смол, які окрім несприятливої дії на шкіру виділяють у повітря виробничих приміщень токсичні продукти - формальдегід, фенол, аміак, а лаки та емалі для оброблення меблів виділяють толуол, ацетон тощо [17, 18, 27, 28]. Особливо несприятливі мікрокліматичні умови спостерігаються при виробництві фанери та деревинних пластиків у відділенні теплової обробки сировини (висока температура та вологість повітря) у пропарювальних камерах, сушарок та пресів, а також у сушильному відділенні меблевого виробництва. У столярних цехах основною небезпекою є механічні травми при роботах на деревообробних верстатах, особливо на циркулярних пилах [5, 32].

Герметизація джерел шкідливостей, впровадження механізованих та автоматичних ліній мають вирішальне значення для покращення умов праці в деревообробній промисловості [4, 5]. Профілактичні заходи щодо запобігання виникненню несприятливого впливу шкідливих факторів виробничого середовища на працюючих в деревообробній промисловості: правильне обладнання вентиляційних систем, теплоізоляція устаткування, використання витяжної вентиляції в місцях витримання склеєних виробів, забезпе-

чення працюючих спецодегдою та засобами індивідуального захисту, проходження попередніх та періодичних медичних оглядів. Одними із протипоказів при прийомі на роботу є алергічні захворювання органів дихання, а також хронічні, часто рецидивні захворювання шкіри (екзема, кропивниця, псоріаз, нейродерміт, себорея, червоний плесканий лишай). Для запобігання шкірним захворюванням рекомендовано застосовувати перед початком роботи профілактичні пасти та креми. Для усунення причин виробничого травматизму суттєве значення має удосконалення запобіжних пристроїв ріжучих інструментів [2, 23].

Завдяки технічному прогресу, широкому впровадженню механізації і автоматизації виробничих процесів, модернізації обладнання, здійсненню необхідних санітарно-технічних заходів, професійні шкідливості на багатьох підприємствах у нашій країні значною мірою ліквідовані або їхній рівень знижений до безпечних величин [24]. Разом із тим, на сучасному етапі розвитку науки і техніки, не у всіх випадках можливо повністю уникнути впливу професійних шкідливостей [2, 4, 5]. Крім того, створення та впровадження в промисловість і сільське господарство нових видів виробництва ставлять задачу вивчення нових факторів праці з точки зору впливу їх на організм із метою розробки ефективних заходів профілактики [1].

Професійні шкідливості не тільки здатні викликати професійні хвороби, але й можуть проявити вплив на перебіг загальних, етіологічно не пов'язаних із трудовою діяльністю захворювань серцево-судинної і нервової систем, органів дихання, кровотворних органів, опорно-рухового апарату, шкіри, викликаючи їх загострення, ускладнення, рецидивування [1, 2, 5, 6].

Окрім шкідливих професійних чинників у лісозаготівельній промисловості досить багато позитивних факторів, які сприятливо впливають на організм працівників у цілому, та на тканини пародонта зокрема. Для прикладу, робота в ДП „Сторожинецький лісгосп” переважно полягає в заготівлі хвойних дерев (ялиця, сосна тощо), що, у свою чергу, передбачає постійний контакт працівників з ефірними оліями цих рослин, які володіють лікувальними властивостями. Науково доведено, що у складі ефірної олії ялиці більше 35 активних речовин, у тому числі вітамінів (камфен, борнілацетат, борнеол, дипентен, бетапінен, кислоти, зокрема аскорбінова, абієтинова, неабієтинова, а також токоферол, смоли, фітонциди і дубильні речовини). Такий склад володіє потужним протимікробним та протівірусним ефектом [18, 20].

Однак, не зважаючи на широке впровадження механізації і автоматизації виробничих процесів, модернізацію обладнання, здійснення необхідних санітарно-технічних заходів, значною мірою ліквідацію професійних шкідливостей на підприємствах лісозаготівельної промисловості, а також певний позитивний вплив видового складу деревини, що поширена на Буковині та викорис-

товується на даних підприємствах, рівень загальної та, зокрема, стоматологічної захворюваності населення Чернівецької області залишається високим і має тенденцію до зростання [2].

Тканини пародонта значно чутливі до впливу фізичних та хімічних факторів навколишнього середовища, тому з часом через постійний вплив несприятливих виробничих чинників знижуються специфічні і неспецифічні захисні сили ротової порожнини, порушується мікробна рівновага та зменшується мінеральна щільність кісткової тканини, що призводить до виникнення запальних та запально-дистрофічних захворювань та руйнування твердих тканин зубів [1, 5, 23, 36].

Патогенез захворювань пародонта є поліпатогенним, його складають численні і різні за характером ланки: патологічні процеси на рівні всього організму, його клітин і середовищ; біохімічно реактивних субстратів. Таким чином, сьогодні генералізований пародонтит розглядають не лише як запалення пародонта, але і як реакцію організму на вплив бактеріальної інфекції внаслідок несприятливої дії різних за характером неспецифічних факторів [9, 10, 11, 38].

Серед усіх шкідливих чинників лісозаготівельної промисловості в першу чергу привертає увагу шум та вібрація [4, 6].

Шкідливий та небезпечний вплив шуму на організм людини встановлено тепер з повною визначеністю. Ступінь такого впливу переважно залежить від рівня та характеру шуму, форми та тривалості впливу, а також індивідуальних особливостей людини. Численні дослідження підтвердили той факт, що шум належить до загальнофізіологічних подразників, які за певних обставин можуть впливати на більшість органів та систем організму людини [22, 30]. Так, дія шуму може спричинити нервові, серцево-судинні захворювання, виразкову хворобу, порушення обмінних процесів та функціонування органів слуху тощо. У зв'язку з цим, варто звернути увагу на той факт, що протягом багатовікової еволюції людини так і не набула здатності адаптуватись до дії шуму, як і не було створено природного захисту для високочутливого та досконалого органа слуху людини від дії інтенсивного шуму [23, 28]. За санітарними нормами, допустимий рівень шуму, що не наносить шкоди для здоров'я людини, навіть за тривалої дії на слуховий апарат, вважається 55 децибел (дБ) у денний час доби та 40 децибел (дБ) у нічний [4]. Конструктивні особливості деревообробних станків передбачають випромінювання шуму силою близько 100 дБ, що призводить до можливості виникнення захворювань нервової системи, а це, у свою чергу, опосередковано впливає на клінічний перебіг захворювань пародонта [5]. Так, психосоматичні зміни в організмі людини та розлади ендокринної регуляції відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні захворювань пародонта, оскільки посилюють адренергічну регуляцію гомеостазу, що призводить до вазоконстрикції, яка найбільш вираже-

на в слизових оболонках. Звідси випливає, що пародонт з його особливостями кровопостачання та іннервації є об'єктом стресових ситуацій (Г.З. Дутко, 2015).

Важливим фактором на підприємствах лісозаготівельної галузі, що має значний несприятливий вплив на організм людини, є вібрація, що спричиняється безперервною роботою лісопилних станків [4, 5, 6]. При тривалій роботі за такими станками у робітників часто може розвиватися вібраційна хвороба, яка безпосередньо та опосередковано впливає на всі органи та системи людини: серцево-судинну, ендокринну, сечовидільну, дихальну, травну, нервову [23]. При цьому порушується вуглеводно-білковий обмін, змінюються інші метаболічні процеси. У хворих на вібраційну хворобу визначаються гемодинамічні порушення, залежно від стадії захворювання тонус капілярів змінюється від спастичного до свастико-гіпотонічного [28, 30]. За тривалої роботи в умовах дії вібрації гемодинамічні порушення можуть досягати важкого ступеня і проходити у вигляді оксидативного стресу, що, у свою чергу, призводить до порушення мікроциркуляції тканин пародонта та важкого перебігу запальних та запально-дистрофічних захворювань [23, 28]. Враховуючи дані про метаболічні, морфоструктурні та функціональні зміни в різних органах і системах організму при вібраційній хворобі, а також сучасні уявлення про розвиток запальних та запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта, можна оцінювати дані зміни як частину ангіодистрофічного процесу за даної хвороби. Функціонально-структурні зміни в тканинах пародонта при вібраційній хворобі носять фазовий характер і залежать від стадії хвороби [24]. Для першої стадії характерним є зниження видимості капілярів, потовщення в перехідній та відвідній частинах капілярів, наявність аневризм та крововиливів [29, 30]. Характерним при переході в кожну наступну стадію вібраційної хвороби є значна звивистість капілярів, різке збільшення кількості аневризм, проникності капілярів, відповідно і крововиливів, а також практично повне зникнення капілярів з поля зору при проведенні прижиттєвої капіляроскопії [12, 37]. Це відповідно призводить до значного сповільнення кровотоку в тканинах пародонта, його переривчастості, стазу, і як наслідок, порушення трофіки, що викликає дистрофічні та атрофічні зміни пародонтальних тканин [16, 17]. Застійні явища частіше проявляються у венозній частині капілярів у вигляді ціанозу, пастозності, тобто основними клінічними ознаками хронічного запального та дистрофічно-запального процесу в яснах.

Виробничий пиломатеріал є також одним із важливих шкідливих факторів при роботі на підприємстві лісозаготівельної промисловості [1, 6]. Механічна обробка деревини пов'язана з постійним забрудненням приміщення пиломатеріалом та стружками. У лісопилних цехах при розпилюванні лісоматеріалів хвойних і листяних порід утворюється кора, горбиль, тирса. Деревний пиломатеріал за походженням є ор-

ганічним пиломатеріалом, за способом утворення – аерозоль дезінтеграції, за дисперсністю – видимий, розмір часток залежить від виду виконуваних робіт і коливається від 10 мкм до 150 мкм [29]. Пил такого розміру осідає у верхніх дихальних шляхах, проникнути глибоко в легені аж до альвеол вона не здатна [5]. Однак деревний пиломатеріал має волокнисту структуру і важко виводиться з дихальних шляхів. За впливом на людину деревний пиломатеріал є малонебезпечною речовиною і відноситься до 4-го класу небезпеки. Гранично допустима концентрація деревного пилу для повітря робочої зони становить 6 мг/м<sup>3</sup>. Однак, незважаючи на значний технічний прогрес та механізацію на підприємствах лісозаготівельної промисловості, а також на використання індивідуальних систем захисту для працівників та систем очистки повітря у виробничому приміщенні, ГДК деревинного пилу часто перевищується, наслідком чого є посилення його негативного впливу на організм працівників [29].

Концентрація деревинного пилу відрізняється біля різних станків на підприємствах лісозаготівельної промисловості. Так, біля круглопилкового станка вона становить 3,2 мг/м<sup>3</sup>, біля фрезерного – 5,8 мг/м<sup>3</sup>, біля фуговального та шліфувального – відповідно 8,2 та 10,2 мг/м<sup>3</sup>. Деревний пиломатеріал завдає шкоди організму людини в результаті механічної дії – органи дихання, зору і шкіра та слизові оболонки уражаються гострими краями пилу [5, 6, 14]. Крім того, деревний пиломатеріал має бактеріологічний компонент, оскільки, будучи органічною речовиною, створює живильне середовище для розвитку мікроорганізмів. Систематичне вдихання пилу збільшує ймовірність захворювань органів дихання: пневмоконіозу (легеневий пиловий фіброз), хронічного бронхіту, захворювань верхніх дихальних шляхів, алергії [1, 2]. Дія пилу на орган зору може викликати захворювання очей – кон'юнктивіти, на шкіру – дерматити, екземи, лущення, огрубіння шкірного покриву. Внаслідок безпосереднього впливу виробничого пилу на слизові оболонки ротової порожнини, він може стати причиною виникнення алергічних захворювань СОПР, а також впливати на реактивність організму, змінюючи та ускладнюючи перебіг запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта [4, 8-11].

Одним із важливих несприятливих чинників виробництва, що спостерігається на підприємствах лісозаготівельної промисловості, є несприятливі мікрокліматичні умови [28, 29]. Виробничий мікроклімат (метеорологічні умови) – клімат внутрішнього середовища виробничих приміщень, що визначається поєднанням температури, вологості і швидкості руху повітря, а також температури навколишніх поверхонь [14, 15]. Виробничий мікроклімат залежить від кліматичного поясу і сезону року, характеру технологічного процесу та виду використовуваного обладнання, розмірів приміщень і числа працюючих, умов опалення та вентиляції. Мікрокліматичні умови на підприємстві

твах лісозаготівельної промисловості можуть значно відрізнятись в різних відділах виробництва. Так, при виробництві фанери та деревинних пластиків у відділенні теплової обробки сировини, у пропарювальних камерах, сушарок та пресів спостерігається висока температура та вологість повітря, що створює негативний вплив на організм працівників у цілому та на органи ротової порожнини зокрема [35, 38]. Мікроклімат виробничих приміщень, в яких технологія виробництва не пов'язана зі значними тепловиділеннями, в основному залежить від клімату місцевості, опалення та вентиляції. Тут можливо лише незначне перегрівання влітку в жаркі дні і охолодження взимку при недостатньому опаленні [14, 16, 19].

Виробничий мікроклімат визначається спільнодіючими на організм працівника температурою, відносною вологістю і швидкістю руху повітря, а також температурою навколишніх поверхонь [18, 22, 26]. Одним із найважливіших умов нормальної життєдіяльності людини при виконанні професійних функцій є збереження теплового балансу організму при значних коливаннях різних параметрів виробничого мікроклімату, що робить істотний вплив на стан теплового обміну між людиною і навколишнім середовищем. При температурі повітря, що дорівнює температурі тіла, тепловіддача за рахунок випромінювання і конвекції практично зникає і єдиним шляхом тепловіддачі стає випаровування поту. Низька температура і посилення рухливості повітря сприяють збільшенню тепловтрат конвекцією і випаровуванням [1, 2, 4].

Роль вологості при знижених температурах повітря значно менша. У той же час вважається, що при низьких температурах середовища підвищена вологість збільшує тепловтрати організму в результаті інтенсивного поглинання водяними парами енергії випромінювання людини. Однак більше збільшення тепловтрат відбувається за безпосереднього змочування поверхні тіла і одягу [4, 5, 6]. У виробничих умовах, коли температура повітря і оточуючих поверхонь нижче температури шкіри, тепловіддача здійснюється переважно конвекцією і випромінюванням. Якщо температура повітря і оточуючих поверхонь дорівнює температурі шкіри або вище її, тепловіддача відбувається за рахунок випаровування вологи з поверхні тіла і з верхніх дихальних шляхів, якщо повітря не насичене водяними парами.

Значна вираженість окремих факторів мікроклімату на виробництві може бути причиною фізіологічних зрушень в організмі працівників, а в ряді випадків можливе виникнення патологічних станів і професійних захворювань [11, 12, 18, 28].

Порушення терморегуляції через постійне перегрівання або переохолодження організму людини викликає ряд захворювань. В умовах надлишкової теплової енергії обмеження або навіть повне виключення окремих шляхів тепловіддачі може призвести до порушення терморегуляції, у результаті якого можливо перегрівання ор-

ганізму: підвищення температури тіла, почастішання пульсу, рясне потовиділення, і при сильному ступені перегрівання – тепловому ударі – розлад координації рухів, адинамія, падіння артеріального тиску, непритомність [34, 38, 45].

Внаслідок порушення водно-сольового балансу може розвинути судомна хвороба, яка проявляється у вигляді тонічних судом кінцівок, слабкості, головного болю та ін. [35, 44].

Усі вищевказані порушення фізіологічного стану організму працівників підприємств лісозаготівельної промисловості призводять до тимчасового, але періодичного порушення трофіки тканин пародонта, що, у свою чергу, призведе до розвитку та ускладнення перебігу запальних та запально-дистрофічних захворювань через стаз та підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта [12, 14, 17].

### Література

1. Бандрівський Ю.Л. Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування захворювань пародонта у працівників кондитерського виробництва: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. канд. мед. наук: 14.01.22 «Стоматологія» / Ю.Л. Бандрівський. – Львів, 2012. – 17 с.
2. Батіг В.М. Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики захворювань пародонта у працівників промисловості хімії органічного синтезу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В.М. Батіг. – Львів, 2012. – 20 с.
3. Бутюгин И.А. Сравнительный анализ эффективности местного применения антиоксидантов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита / И.А. Бутюгин, Н.В. Корнилова, О.В. Абрамов // Стоматология. – 2013. – № 1. – С. 31-34.
4. Влияние вибрации, шума, физических нагрузок и неблагоприятного микроклимата на показатели углеводного обмена у рабочих горнодобывающих предприятий и машиностроения / И.В. Лапко, В.А. Кирьяков, Л.И. Антошина [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2014. – № 7. – С. 19-24.
5. Глазунов О.А. Влияние неблагоприятных условий горнорудного производства на состояние тканей пародонта / О.А. Глазунов, А.А. Груздева, Л.Б. Чекрыгина // Вісн. стоматол. – 2014. – № 1. – С. 93-98.
6. Дякович О.А. Оценка риска нарушений здоровья работников в производстве поливинилхлорида, винилхлорида и каустической соды (по материалам опроса) / О.А. Дякович // Мед. труда и пром. экол. – 2014. – № 5. – С. 22-26.
7. Ерохин А.И. Биотипы пародонта / А.И. Ерохин, А.В. Кузин // Dental Tribune (Russian Edition). – 2010. – № 2 (9). – С. 4-5.
8. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические и лечебные аспекты / О.О. Янушевич, В.М. Гринин, В.А. Почтаренко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.
9. Заболотний Т.Д. Генералізований пародонтит / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко. – Львів: ГалДент, 2011. – 240 с.
10. Заболотний Т.Д. Запальні захворювання пародонта / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко. – Львів: ГалДент, 2013. – 205 с.
11. Заболотний Т.Д. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у осіб, які проживають у регіоні, забрудненому сіркою / Т.Д. Заболотний, Р.М. Гнідь // Гал. лікар. вісник. – 2012. – № 2. – С. 18-21.
12. Заболотний Т.Д. Функціональні методи діагностики початкових ступенів генералізованого пародонтиту у хворих із вперше діагностованим туберкульозом ле-



- гень / Т.Д. Заболотний, А.П. Скалат // Гал. лікар. вісник. – 2013. – № 1. – С. 23-26.
13. Илюхин Н.Е. Физиологические показатели функционального состояния оперативного персонала как предикторы формирования рабочего стресса / Н.Е. Илюхин, В.Н. Краснощекова, М.Н. Русин // Мед. труда и пром. экол. – 2011. – № 9. – С.27-31.
  14. Кулаков А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, О.А. Борискина // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72-77.
  15. Куцевляк В.Ф. Інтенсивність карієсу зубів серед населення, що проживає в умовах підвищеного вмісту солей важких металів / В.Ф. Куцевляк, Ю.В. Лахтін // Нов. стоматол. – 2011. – № 3. – С. 58-60.
  16. Левицкий А.П. Результаты бактериоскопии слюны у больных гингивитом / А.П. Левицкий, О.И. Аншукова, С.В. Гончарук // Вісн. стоматол. – № 3. – 2011. – С. 32-34.
  17. Малютина Н.Н. Нарушения адаптационных резервов организма работников, занятых в производстве метанола и формальдегида / Н.Н. Малютина, Л.А. Тараненко // Мед. труда и пром. экол. – 2013. – № 11. – С. 1-5.
  18. Медико-биологическая оценка применения профилактических напитков у работающих во вредных условиях труда / А.Н. Никанов, О.Л. Маркова, Н.М. Фролова [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2013. – № 8. – С. 43-46.
  19. Нарушения кислотно-основного равновесия в полости рта при общесоматической патологии / В.А. Румянцев, Л.К. Есаян, Е.Д. Зюзькова [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 2. – С. 22-26.
  20. Новые подходы к изучению условно-патогенных бактерий микрофлоры ротовой полости человека / Г.В. Тец, Д.С. Викина, М.Ф. Вечерковская [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 1. – С. 14-16.
  21. Обоснование и оценка эффективности местной комбинированной (противовоспалительной, антибактериальной и иммуноотропной) терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Плескановская, Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев [и др.] // Стоматология. – 2013. – № 1. – С. 26-30.
  22. Олейник О.И. Роль цитологического и бактериоскопического исследования в оценке состояния пародонтальных тканей в процессе профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта / О.И. Олейник // Вестн. нов. мед. технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 230-232.
  23. Оранский И.Е. Состояние здоровья и уровень адаптации у работников алюминиевой промышленности и технологии восстановительной медицины / И.Е. Оранский, Ю.В. Кочергин, Г.Н. Хасанова // Мед. труда и пром. экол. – 2012. – № 11. – С. 29-32.
  24. Оценка комбинированного воздействия вредных веществ на состояние здоровья работников нефтехимических и химических производств / Г.Г. Бадамшина, Л.К. Каримова, Т.А. Ткачева [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2013. – № 4. – С. 5-10.
  25. Пашаев Ч.А. Рационализация подходов по комплексному консервативному лечению воспалительных заболеваний пародонта / Ч.А. Пашаев, Р.М. Мамедов // Вісн. стоматол. – 2010. – № 2. – С. 67-71.
  26. Петров Г.П. Формирование концепции фармацевтической помощи при профессиональных заболеваниях / Г.П. Петров, А.Г. Петров // Мед. труда и пром. экол. – 2014. – № 2. – С. 37-41.
  27. Показатели иммунного гомеостаза рабочих хромового производства / А.А. Мамырбаев, Л.Д. Сакебаева, У.А. Сатыбалдиева [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2011. – № 6. – С. 43-45.
  28. Современное состояние условий труда и профессиональная заболеваемость работников резиновой, резино-технической и шинной промышленности / Е.Г. Степа-
  - нов, Э.Ф. Галиуллина, В.М. Самсонов [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2014. – № 5. – С. 7-12.
  29. Стецюк Н.С. Деякі аспекти аналізу втрат сировини та використання відходів у деревообробній промисловості / Н.С. Стецюк // Соціально-економічні проблеми і держава. – Електронне наукове фахове видання. – Тернопільський національний технічний університет ім. І. Пулюя. – Тернопіль, 2012. – Вип. 2 (7). – С. 81-88.
  30. Цепов Л.М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям / Л.М. Цепов, Е.И. Нестерова, Е.А. Михеева // Пародонтология. – 2010. – № 1. – С. 3-7.
  31. Череда В.В. Оцінка ризику запальних захворювань пародонта / В.В. Череда, Т.О. Петрушанко, Г.А. Лобань // Вісн. стоматол. – 2011. – № 4. – С. 29-30.
  32. Шинкевич В.И. Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите / В.И. Шинкевич, И.П. Кайдашев // Стоматология. – 2012. – № 1. – С. 23-27.
  33. Широков В.А. Распространенность и оценка профессионального риска развития патологии скелетно-мышечной системы у рабочих основных профессий электролизных цехов в производстве алюминия / В.А. Широков, Т.В. Макарь, А.В. Потатурко // Мед. труда и пром. экол. – 2012. – № 11. – С. 22-25.
  34. Юдина Т.В. Иммунореактивность организма рабочих при производстве цемента / Т.В. Юдина, Л.М. Сааркопель, Е.Н. Крючкова // Мед. труда и пром. экология. – 2013. – № 3. – С. 6-11.
  35. Awartani F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia / F. Awartani, F. Atassi // J. Contemp Dent Pract. – 2010. – Vol. 11 (2). – P. 33-40.
  36. Chen F.M. Periodontal Tissue Engineering and Regeneration: Current Approaches and Expanding Opportunities. Review / F.M. Chen, Y. Jin // Tissue Eng. Part B. – 2010. – Vol.14. – P. 591-596.
  37. Evans G.W. Socioeconomic status and health: the potential rate of environmental risk exposure / G. W. Evans, L. E. Kantrowit // A. Rev. Public Health. – 2002. – Vol. 23, № 5. – P. 303-331.
  38. Feres M. The effectiveness of a preprocedural mouthrinse containing cetylpyridinium chloride in reducing bacteria in the dental office / M. Feres, L.C. Figueiredo // J. Am. Dent. Assoc. – 2010. – Vol. 141 (4). – P. 415-422.
  39. Gadhia K. Management of periodontal disease in general dental practice / K. Gadhia, N. Karir // Dent. Update. – 2010. – Vol. 37 (5). – P. 310-320.
  40. Holgate S.T. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis / S.T. Holgate // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010. – Vol. 2. – P. 165-171.
  41. Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate in aggressive and chronic periodontitis: a comparative study / L. Artese, M.J. Simon, A. Piattelli [et.al.] // Clin. Oral. Investig. – 2010. – P. 341-352.
  42. Iwano Y. Salivary microbial levels in relation to periodontal status and caries development / Y. Iwano, N. Sugano // J. Periodontal Res. – 2010. – Vol. 45 (2). – P. 165-169.
  43. Kao R.T. Clinical challenges in diagnosing and monitoring periodontal inflammation / R.T. Kao, S. Lee // J. Calif. Dent. Assoc. – 2010. – Vol. 38 (4). – P. 263-270.
  44. König J. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services – position paper 1 / J. König, B. Holtfrete // Eur. J. Dent. Educ. – 2010 May; 14 Suppl 1. – P. 4-24.
  45. Kulkarni R.D. Regional differences within the dentition for plaque, gingivitis, and anaerobic bacteria / R.D. Kulkarni, P.K. Sreenivasan // J. Clin. Dent. – 2010. – Vol. 21. – P. 13-19.
  46. Nevins M. Classical versus contemporary treatment planning for aggressive periodontal disease / M. Nevins, D.M. Kim // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81 (5). – P. 767-775.

**ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У РАБОТНИКОВ ПЕРВИЧНОЙ ДЕРЕВООБРАБАТЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*О.М. Токарь, В.М. Батиг*

**Резюме.** В данной статье обобщены данные о вредном воздействии неблагоприятных факторов производства на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта у работников предприятий лесозаготовительной промышленности. Обобщенные данные о распространенности предприятий лесозаготовительной отрасли промышленности в Черновицкой области. Определены основные профессиональные вредности, возникающие на предприятиях лесозаготовительной промышленности, а также их непосредственное или косвенное влияние на ткани пародонта.

**Ключевые слова:** лесозаготовительная промышленность, вредные профессиональные факторы, заболевания тканей пародонта, трофика тканей пародонта.

**FEATURES OF INFLUENCE OF INDUSTRIAL HAZARD ON THE CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES OF FORESTRY INDUSTRY WORKERS IN CHERNIVTSI REGION (REVIEW OF LITERATURE)**

*O.M. Tokar, V.M. Batig*

**Abstract.** This article summarizes data about the harmful effects of unfavorable factors of production on the clinic, diagnostics and treatment of inflammatory and degenerative periodontal diseases of employees of logging industry enterprises. It is generalized information about the prevalence of the logging industry enterprises in the Chernivtsi region. We have identified the main occupational hazard on logging industry enterprises and their direct or indirect effect on periodontal tissue.

**Key words:** logging industry, occupational hazard, diseases of periodontal tissue, periodontal tissues trophic.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. О.І. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 157-162

Надійшла до редакції 27.02.2017 року

УДК 616.36-005.1-089:615.373.34  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.35

*О.Ю. Усенко<sup>1,2</sup>, О.М. Литвиненко<sup>1,2</sup>, О.П. Тернавський<sup>2</sup>*

## ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

<sup>1</sup>Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, м. Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Резюме.** У статті представлено огляд літератури вітчизняних та іноземних джерел інформації з проблем гемостазу при оперативних втручаннях на паренхіматозних органах. Відзначені аспекти розвитку, технічні особливості, переваги та недоліки кожного методу здійснення гемостазу: моно-, біполярної електрокоагуляції;

лазерної, ультразвукової, аргоноплазмової коагуляції; конвекційно-інфрачервоної термохірургічної технології, високочастотного електрозварювання.

**Ключові слова:** гемостаз, електрокоагуляція, паренхіма печінки, електрохірургія, коагуляційний струп, конвекційно-інфрачервона коагуляція.

На теперішній час у хірургії паренхіматозних органів гемостаз залишається надзвичайно актуальною проблемою, яка пов'язана з великими труднощами, а нерідко, із серйозними і навіть фатальними ускладненнями. При забезпеченні гемостазу печінки важливо враховувати фактори, що сприяють тривалій кровотечі: погана скоротлива здатність паренхіми печінки, відсутність клапанного апарату у венах органа, просвіт судин, що зієє.

Серед методів гемостазу при кровотечах із паренхіми печінки особливе місце займають фізичні методи коагуляції. Найбільш доступним та простим у використанні з фізичних методів гемостазу є електрохірургічна коагуляція.

Історія електрохірургії розпочинається з використання принципу нагріву та використовується з давніх часів. Термокоагуляція здійснювалася шляхом прикладання нагрітих до високої температури предметів, наприклад заліза, до поверхні тканини. Цей процес носить назву "каутеризації", що в перекладі з грецької "kauteron" означає нагріте залізо. Іноді електрокаутеризацію помилково називають електрохірургією, що є не зовсім вірним, оскільки при електрохірургічному впливі дія на тканини здійснюється при проходженні через неї електричного току високої щільності, який сконцентрований на кінці електрода [26, 34].

В електрохірургії використовується перемінний струм із частотою коливань у діапазоні 200-300 КГц до 3-4 МГц. Нижня межа діапазону зумовлена тим, що на частотах нижче 200-300 КГц починає проявлятися нервово-м'язова стимуляція та больові відчуття, можливий вплив на серцево-судинну діяльність. На частотах більш як 4 МГц виникають серйозні технічні труднощі, тому верхня межа частот, яка використовується в електрохірургії, не перевищує 3-4 МГц [21, 22].

Найбільш доступним і поширеним є метод монополярної електрокоагуляції. Однак його використання супроводжується низкою негативних явищ: термічним пошкодженням тканини на неконтрольовану глибину, що призводить до опіку і некротичних змін навколишніх тканин і, як наслідок, до розвитку запалення, що подовжує терміни загоєння рани, до деформації і формування грубої рубцевої тканини;

можливістю зупинити тільки капілярну кровотечу, тобто коагулювати судину діаметром до 1 мм; налипанням тканини на наконечник інструмента, що знижує ефективність і вимагає його очищення, подовжуючи оперативне втручання.

Для того, щоб відновлення фізіологічних функцій оперованого органа або тканини проходило швидко і не викликало ускладнень, термічний вплив має бути, з одного боку, мінімальним, з іншого – достатнім для отримання надійного гемостазу. Цим вимогам відповідає процес біполярної електрокоагуляції м'яких живих тканин, на відміну від традиційного процесу монополярної електрокоагуляції та інших різновидів фізичного впливу, при яких перегрів або переохолодження тканини в місці розташування електродів призводить до втрати її життєдіяльності [1, 16].

Незважаючи на локальний вплив в біполярній електрохірургії, також має місце бокове розповсюдження тепла, що зумовлене теплопровідністю тканин. Температура, достатня для виникнення некрозу тканин, може бути зареєстрована на відстані 2 см від точки коагуляції [23, 35].

Основні переваги біполярної електрокоагуляції є утворення сухого коагуляційного струпа на коагульованій поверхні, швидке зменшення крововтрати, абластичність, можливість використання в умовах ускладненого ранового перебігу. Незважаючи на явні переваги даного методу коагуляції, не менше і негативних моментів у використанні, а саме – утворення досить великої зони ушкодження, неможливість контролювати глибину термічного ушкодження паренхіми органа з можливістю пошкодження судинних та протокових структур, труднощі в коагуляції артеріальних судин діаметром більше 1,5 мм та венозних структур більше 3 мм у глибині паренхіми, інтенсивне запалення та некроз тканин [22, 27].

Ультразвук, як метод коагуляції, у хірургічній практиці розпочинає свій шлях із середини ХХ століття. Використання ультразвукової енергії в медицині повідомлялося вже, починаючи з 1960 року, коли метод використовувався для лікування хвороби Мін'єра [22].

До 70-х років минулого століття застосування ультразвуку обмежувалося переважно фізіоте-

рапевтичною та діагностичною практикою. Інтерес хірургів до ультразвуку зріс після вивчення його біологічних і фізичних властивостей, що призвело до широкого використання його спочатку в експериментальній, а потім і в клінічній хірургії.

Суттєвою перевагою ультразвукового скальпеля є мінімальне латеральне ушкодження тканин, які межують із місцем дії робочої частини інструмента та направленням розповсюдження механічних хвиль скальпеля [7].

Побоювання, що застосування ультразвуку може виявитися в якійсь мірі шкідливим для організму, не підтвердилися. Доведено, що ультразвукові коливання швидко згасають і їх інтенсивність не перевищує  $1 \text{ Вт/см}^2$ , що для організму людини безпечно.

Основний принцип дії ультразвукових інструментів, як ультразвукового коагулятора, полягає у використанні низькочастотної механічної вібрації (в діапазоні 20-60 кГц) наконечника інструмента для розсічення та коагуляції тканин. Механічна вібрація, яка передається тканинам при контакті, індукує денатурацію білка, руйнування водневих зв'язків всередині клітини.

Ультразвуковий спосіб володіє невисокою швидкістю дисекції тканин, але спричиняє меншу ушкоджуючу дію, порівняно з стандартним електрохірургічним впливом, при збереженні коагуляційного ефекту. При цьому на поверхні тканини не утворюється характерного для електрохірургічного впливу коагуляційного темного струпа [16, 21, 22].

На сучасному етапі у світовій хірургічній практиці все ширшого застосування набувають методи біполярного високочастотного зварювання як для досягнення гемостазу, так і для з'єднання тканин.

Завдяки розробкам колективу співробітників Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України спільно з вченими та фахівцями Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова з'явилася можливість застосування високочастотного електроструму для з'єднання м'яких тканин. Розроблений високочастотний генератор ЕК-300М1 і набір спеціалізованого інструментарію дозволяє проводити зварювання тканин на основі дозованої подачі модульованого струму, який автоматично генерується залежно від конкретного тканинного імпедансу [10, 17].

При здійсненні високочастотного електрозварювання електричний струм високої частоти проходить через стінки "здавленої" судини і викликає її нагрівання. При температурі понад  $50\text{-}55^\circ\text{C}$  білки, які містяться в тканині – глобуліни – починають "розмотуватися" і переплітатися, у результаті чого відбувається з'єднання стиснутої стінки судини, що виключає кровотечу [3, 5, 8, 10, 11].

Морфологічні дослідження переконливо демонструють феномен протеїн-асоційованої

електротротермічної адгезії тканин, який є механізмом профілактики кровотеч при розтині тканин і, завдяки абсолютній біологічній інертності, повністю задовольняє принципам сучасної оперативної техніки.

Як альтернатива високочастотної електрохірургії, в абдомінальній хірургії можуть бути використані джерела енергії на основі плазмових і лазерних технологій. Основними відмінними особливостями цих джерел енергії є можливість ефективного об'єднання процесів впливу на біологічні тканини - розсічення, коагуляції, деструкції, стерилізації та відсутність небезпеки пошкодження організму електричним струмом [7, 29].

Одним із перспективних напрямків у забезпеченні надійного гемостазу паренхіматозних органів є лазерна коагуляція. Перша згадка про використання лазерів в абдомінальній хірургії датується 1964 роком.

В абдомінальній хірургії застосовуються  $\text{CO}_2$  лазери, а також гольдмієві та неодимові квантові генератори (останні найбільш ефективні для зупинки кровотечі з паренхіматозних органів). Застосування неодимового лазера для коагуляції ран печінки дозволяє досягти ефективного гемо- та холестазу,  $\text{CO}_2$  і АІГ– неодимовий лазер з успіхом використовуються при органозберігаючих операціях з приводу травми печінки [1, 28].

Високоінтенсивне лазерне випромінювання викликає різноманітні фототермічні реакції в біологічних тканинах. Ці реакції характеризуються підвищенням температури тканин. Їх можна розділити таким чином: денатурація білка (від  $40^\circ\text{C}$ ), коагуляція (від  $65^\circ\text{C}$ ), випаровування (від  $100^\circ\text{C}$ ) та карбонізація при більш значній температурі (від  $500^\circ\text{C}$ ). Лазерний коагуляційний некроз якісно відрізняється від некрозу, який створює електрокоагуляція чи кріодеструкція тим, що його зона набагато менша та досягається чудовий косметичний ефект. На межі «лазерної» рани спостерігається зовсім незначна лейкоцитарна інфільтрація, що призводить до зменшення зони запального набряку та скорочення фази проліферації [5, 15].

До безперечних переваг лазерів відносяться: одночасне розсічення та коагуляція лазерним променем кровоносних та лімфатичних судин; відносно невелика зона термічного пошкодження тканин; утворення щільного фіксованого струпа на коагульованій поверхні, відсутність вторинних кровотеч, відсутність ефекту карбонізації [1, 14].

Вагоме місце в забезпеченні гемостазу посідає кріохірургія, активний розвиток якої розпочинається з ХХ ст. Як холодоагент у кріоприладах використовують тверду вуглекислоту, фреон, рідкий азот. Величезний внесок у розвиток кріохірургії печінки вніс професор Б.І. Альперович з його учнями та колегами. Однією з найактуальніших розробок колективу є кріоультразвуковий та кріовіброскальпель, створений Б.І. Альперовичем, Л.М. Парамоновим та співробітниками Сибірського фізико-технічного інституту (Томськ).

Кріоультразвуковий і кріовіброскальпелі дають можливість одночасного механічного розділення тканин, що поєднується з впливом низьких температур. При цьому промороження тканин не перевищує 500 мкм. Використання даних методів дозволяє зупинити паренхіматозну кровотечу та кровотечу із судин діаметром до 2 мм [14].

Одним із сучасних способів комплексного впливу на паренхіматозні органи з метою здійснення гемостазу та антимікробної дії є обробка потоком плазми. З практичної точки зору плазму можна розділити на два види: низько- і високотемпературну. Низькотемпературною називають плазму, у якій середня енергія електронів менше потенціалу іонізації атома (менше 10 eV). Температура такої плазми не перевищує  $10^5$  К. Плазма з більш високою температурою називається гарячою або високотемпературною.

Ефекти гарячої плазми знайшли своє застосування в плазмових коагуляторах. У цих приладах електрична плазма, що виходить при виникненні електричної дуги всередині коагулюючої голівки, видувається на оброблювану поверхню струменем інертного газу. За рахунок застосування інертних газів (аргон, гелій) коагуляція і розсічення тканин не супроводжується задимленням і запахом, оскільки інертні гази не підтримують реакції горіння [20]. При цьому температура коагулюючої плазми дорівнює такій у дузі електрозварювання і може становити  $4000^{\circ}\text{C}$ . За рахунок такої температури коагулюється будь-яка судина, будь-яка біологічна тканина, але і опіки прилеглих тканин також будуть відповідними. Так, наприклад, при роботі подібним скальпелем-коагулятором у режимі різання прилеглі тканини будуть повністю обвуглені на глибину 3-5 мм, а ще на 5 мм і глибше представляють собою суцільні опіки [14, 30].

Електрохірургічний метод аргоноплазмової коагуляції (Argon Plasma Coagulation - APC) в останні роки все ширше та успішно застосовується для здійснення гемостазу. Залежно від наявних показань до застосування, аплікація струменя аргонової плазми можлива в осьовому, бічному або радіальному напрямку. Глибина коагуляції досягає 1-2 мм. Пошкодження глибше розташованих структур органів, які піддаються коагуляції, відбувається в межах від 80 до 1600 мкм, з коагуляцією артерій діаметром 1-1,5 мм та вен до 3,5 мм [3, 25, 31]. Струп, що утворюється в результаті монополярної аргонопосиленої коагуляції, міцний, що призводить до зниження ризику розвитку пізніх післяопераційних кровотеч [25, 30].

Аргоноплазмова коагуляція має ряд принципів переваг порівняно з іншими методами, а саме – можливість коагуляції плоских кровоточивих поверхонь, обмежена глибина проникнення, що значно зменшує імовірність перфорації тонкостінних судин, відсутність карбонізації, захисна дія інертного газу [1, 12].

Вагомим недоліком способу аргоноплазмової коагуляції є необхідність охолодження плаз-

мотрона проточною водою з високим ступенем очищення, заправка балонів дефіцитним робочим газом (аргоном або гелієм), підвищена травматизація біологічних тканин при їх нагріванні плазмовим струменем. Для усунення цього недоліку запропоновано використовувати цей спосіб в імпульсному режимі, а крім цього, для скорочення часу досягнення гемостазу попередньо обробляти «робочу» поверхню розчином альбуміну людини [1, 14].

Особливо варто відзначити принципово новий метод електрохірургічного впливу – це холодноплазмова абляція. За даного методу зупинки кровотечі з печінкової паренхіми використовується "нерівноважна плазма" (синонім «холодна плазма»). Даний метод заснований на формуванні в штучно створеному рідкому середовищі ділянки холодної плазми, в якій створюється висока концентрація іонізованих частинок. Ці частинки «бомбардують» навколишні молекули біологічної тканини, руйнуючи молекулярний зв'язок, розбиваючи молекулу на вільні радикали, які в результаті змішуються у вигляді газоподібної чи рідкої субстанції та видаляються з місця впливу [29].

Перспективним, але недостатньо вивченим методом коагуляційного гемостазу є радіохвильова хірургія. Це унікальний безконтактний метод розрізу та коагуляції м'яких тканин за допомогою радіохвиль високої частоти (3,8-4,0 МГц). Високочастотна енергія концентрується на кінчику «активного» або «хірургічного» електрода, викликаючи вивільнення внутрішньоклітинної молекулярної енергії, яка нагріває тканини і фактично випаровує клітини. При цьому безпосередній контакт електрода з тканинами відсутній, а сам електрод не нагрівається. Крім того, дана техніка повністю виключає патологічні скорочення м'язів або стимуляцію нервових закінчень при проходженні хвиль через тіло пацієнта (ефект Фарадея).

Метод радіочастотної абляції відноситься до електрохірургічних процедур, використовується, зазвичай, у монополярному режимі, рідше в біполярному варіанті. У цілому, методика заснована на замкнутій електричній дузі з двома електродами, які поширюють навколо себе радіочастотний струм. Наявні в клітинах пухлини, зарядженні молекули (диполі) коливаються в перемінному електромагнітному полі. Ці «мікроколивання» внутрішньоклітинних структур розігрівають клітину до температури близької  $100^{\circ}\text{C}$ . Розміри коагуляту, залежно від часу дії та інших факторів, можуть сягати декількох сантиметрів, а в подальшому зона впливу заміщується сполучною тканиною. Дослідження останніх років яскраво продемонстрували можливість використання систем для радіочастотної абляції при виконанні безкровних резекцій органів, в основному печінки та нирок, шляхом «прогріву» лінії запланованої резекції [11].

Сучасні тенденції до зменшення ушкоджень тканин при оперативних втручаннях вимагають

впровадження в повсякденну практику малотравматичних методів здійснення гемостазу. Сучасні термохірургічні технології є одними з найефективніших у здійсненні надійного гемостазу, а апарати, засновані на безконтактному конвекційно-інфрачервоному впливі на тканини додатково до надійного гемостазу дозволяють здійснювати дезінфекцію поверхні рани [7, 18].

Проведені доклінічні дослідження та досвід застосування конвекційно-інфрачервоної технології (KI-технології) при виконанні оперативних втручань підтвердили її переваги при забезпеченні надійного гемостазу. Найбільша ефективність, порівняно з іншими хірургічними технологіями, виявлена при зупинці кровотеч із паренхіматозних органів, губчастих кісток [4].

Основною відмінністю конвекційно-інфрачервоної технології від інших термохірургічних методик є формування стерильної коагуляційної пломби на поверхні паренхіматозного органа. Основою формування такої пломби є коагульовані та ліофілізовані білки компонентів крові, зруйнованих клітин і міжклітинної рідини [7, 18].

Превентивна коагуляція тканин та судин у зоні механічного розтину дозволяє реалізувати методику безкровного розтину, що в ряді випадків має вагоме значення в успішному досягненні мети оперативного втручання [19].

Контактна світлова коагуляція є ефективним методом гемостазу при ушкодженні печінки, селезінки та нирок. Глибина її дії у тканинах становить 5 мм, гемостаз досягається за рахунок комбінації механічного (тиск маніпулятора) і теплового (інфрачервоне випромінювання) факторів. Найбільшою перевагою фотокоагуляції є те, що вона дозволяє здійснити зупинку кровотечі під шаром крові, чого неможливо досягти іншими методами [1].

Біполярна герметизація судинної системи (BVSS) LigaSure (Autosuture, Valleylab, Boulder, CO, США) є новою гемостатичною системою, у якій використовується високотокова, низьковольтна радіочастотна енергія з вбудованим активним елементом управління зі зворотним зв'язком, що заснована на одночасній дії тиску та біполярній електричній енергії, яка герметизує судини більші ніж 2-7 мм у діаметрі, шляхом денатурації колагену та еластину в стінці судини та в оточуючій сполучній тканині. Сам процес герметизації судини займає близько 5 с. Лабораторні дослідження показали, що, у середньому, судина коагульована за допомогою LigaSure може витримувати тиск до 400 мм рт.ст. [28, 34, 37].

LigaSure першочергово використовувався при виконанні урологічних, гінекологічних операцій, спленектомії, гемороїдектомії та тиреоїдектомії. Останнім часом технологія все більше поширена в лапароскопічній та хірургії шлунково-кишкового тракту.

В останнє десятиліття численні рандомізовані контрольовані дослідження показали, що використання LigaSure скорочує час оперативного

втручання та крововтрату при виконанні стравохідної деваскуляризації, спленектомії та резекції печінки. Yao з колегами (2011) у своєму метааналізі з дев'яти проспективних досліджень проведення тиреоїдектомії повідомили, що використання LigaSure значно зменшило час оперативного втручання [32].

Незважаючи на те, що Hefni, Cronje' та de Coning у своїх дослідженнях не виявили ніякої статистично достовірної різниці в умовах крововтрати між використанням LigaSure відносно традиційного ушивання судин під час виконання вагінальної гістеректомії, результатами дослідження проведеного Gizzo S. та колегами були доведені переваги використання LigaSure у зменшенні загальної крововтрати [28].

Результати дослідження проведеного Sano T., Sasako M., Yamamoto S. (2004) показали, що використання LigaSure цілком безпечно в хірургії раку шлунка. Ніяких ускладнень, які могли б бути пов'язані з використанням LigaSure не траплялися. Результати дослідження продемонстрували, що судини, лігвані за допомогою LigaSure, можуть витримувати тиск, який перевищує фізіологічний систолічний тиск у три рази, за відсутності некротичних тканин у місці впливу, таким чином унеможливаючи повторну кровотечу з коагульованої судини [38].

Проаналізувавши існуючі хірургічні методи здійснення гемостазу на паренхіматозних органах, можна дійти висновку про те, що до теперішнього часу відсутній оптимальний метод коагуляції поверхні ран печінки, а пристрої, які застосовуються з цією метою, недосконалі. Існує необхідність ув розробці нових пристроїв, основною концепцією яких була б швидка зупинка кровотечі, а сама методика була технічно проста у використанні; у розробленій технології повинен бути мінімальний або відсутній пошкоджувальний вплив на здорову тканину паренхіматозного органа, що не призводив би до істотного порушення функції органа та, по можливості, мати бактерицидну дію.

### Літератури

1. Асланян С.А. Методи місцевого гемостазу при пошкодженнях паренхімних органів живота (огляд літератури) / С.А. Асланян // Літопис травматол. та ортопедії. – 2014. – № 1-2. – С. 132-136.
2. Баязитов Н.Р. Сравнительные морфогистологические особенности действия гармонического скальпеля и LigaSure на ткань печени в эксперименте / Н.Р. Баязитов // Досягнення біол. та мед. – 2010. – № 2 (16). – С. 4-10.
3. Бондаревский И.Я. Аргоноусиленная коагуляция и высокоинтенсивное лазерное излучение в хирургии печени / И.Я. Бондаревский, Д.Е. Гринчий // Фундамент. исследования. – 2011. – № 10-3. – С. 485-487.
4. Голубев А.А. Эндоскопическая хирургия / А.А. Голубев, А.А. Доманин, П.А. Кулаков // Газоплазменная коагуляция печени в эксперименте. – 2013. – № 4. (Т. 19). – С. 32-38.
5. Дослідження впливу на паренхіматозні органи високо-температурних методів розсічення та коагуляції тканин в експерименті / І.А. Сухін, І.Ю. Худецький,

- С.Г. Качан [та ін.] // Клін. хірургія. – 2013. – № 1. – С. 76-78.
6. Использование метода электросварки живых тканей в лапароскопической хирургии / М.Е. Ничитайло, А.Н. Литвиненко, О.Н. Гулько [и др.] // Сучас. мед. технології. – 2011. – № 3-4. – С. 281-285.
  7. Кузнецова Т.Е. Действие лазерного излучения среднего инфракрасного диапазона на биологические ткани / Т.Е. Кузнецова, Л.Е. Батай // Ж. Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 2 (26). – С. 135-137.
  8. Метод електроварювання біологічних тканин під час виконання лапароскопічних втручань на органах гепатопанкреатодуоденальної зони / М.Ю. Ничитайло, О.М. Литвиненко, В.В. Чорний [та ін.] // Клін. хірургія. – 2008. – № 8. – С. 37-39.
  9. Метод электросварки биологических тканей в лапароскопической хирургии брюшной полости / М.Е. Ничитайло, Ю.А. Фурманов, А.Н. Литвиненко [и др.] // Анналы хирург. Гепатол. – 2007. – № 3 (12). – С. 95.
  10. Ничитайло М.Ю. Застосування методу електроварювання біологічних тканин для формування холецистоентероанастомозу в експерименті та клініці / М.Ю. Ничитайло, О.М. Литвиненко // Клін. хірургія. – 2005. – № 4-5. – С. 27-28.
  11. Новый метод микроволновой абляции злокачественных новообразований печени / Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин [и др.] // Онкохирургия. – 2012. – № 1 (4). – С. 50-54.
  12. Патон Б.Е. Электрическая сварка мягких тканей в хирургии / Б.Е. Патон // Автомат. сварка. – 2004. – № 9. – С. 7-11.
  13. Применение лазерных и плазменных технологий в абдоминальной хирургии / А.И. Лобаков, В.И. Шумский, Ю.И. Захаров [та ін.] // Альманах клин. мед. – 2007. – № 16. – С. 105-109.
  14. Сравнительный анализ методов гемостаза при операциях на селезенке / Е.В. Семичев, А.Н. Байков, Г.Ц. Дамбаев [и др.] // Бюл. сибир. мед. – 2015. – № 2 (14). – С. 91-100.
  15. Сухін І.А. Еспериментальне дослідження коагуляційних можливостей некогерентних оптико-електронних систем при операціях на паренхіматозних органах / І.А. Сухін, Ю.О. Фурманов, О.Т. Кожухар // Клін. хірургія. – 2012. – № 3. – С. 53-57.
  16. Хафизов Т.Н. Особенности воздействия электрохирургического блока, гармонического диссектора, биполярного коагуляции [електронний ресурс] / Т.Н. Хафизов, Д.А. Баев // Соврем. пробл. науки и образования. – 2012. – № 3. Режим доступу до журналу: <https://science-education.ru/ru/issue/view?id=103>
  17. Хирургическое лечение больных раком органов панкреатодуоденальной зоны с синдромом механической желтухи с применением миниинвазивных и сварочных технологий / М.Е. Ничитайло, М.П. Захараш, П.В. Огородник [и др.] // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 271-275.
  18. Худецкий І.Ю. Експериментальне дослідження можливостей апарату конвенційно-інфрачервоної коагуляції ТПБ-65 при операціях на паренхіматозних органах / І.Ю. Худецкий, Ю.О. Фурманов, І.А. Сухін: матеріали VIII Междунар. науч.-практ. конф. [«Сварка и термическая обработка живых тканей. Теория. Практика. Перспективы»]. – К.: ИЭС им. Е.О. Патона НАН Украины, 2013. – С. 42.
  19. Худецкий І.Ю. Потенційні можливості конвенційно-інфрачервоної термохірургічної технології / І.Ю. Худецкий, І.В. Кривцун, І.А. Сухін: матеріали VIII Междунар. науч.-практ. конф. [«Сварка и термическая обработка живых тканей. Теория. Практика. Перспективы»]. – К.: ИЭС им. Е.О. Патона НАН Украины, 2013. – С. 30.
  20. Чарышкин А.Л. Устройство для гидроплазменной коагуляции биологических тканей [електронний ресурс] / А.Л. Чарышкин, М.А. Котов // Соврем. пробл. науки и образования. – 2015. – № 4. Режим доступу до журналу: <https://science-education.ru/ru/issue/view?id=127>.
  21. A comparison of monopolar electrocoagulation to a new multipolar electrocoagulation system in a rat model / Suchet Chinpairoj, Michael D. Feldman, James C. Saunders [et al.] // The Laryngoscope. – 2001. – № 2 (111). – P. 213-217.
  22. Common uses and cited complications of energy in surgery / G. Sankaranarayanan, R.R. Resapu, D. B. Jones [et al.] // Surgical Endoscopy. – 2013. – № 9 (27). – P. 3056-3072.
  23. Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, the Harmonic Scalpel™ and the Ligasure™ / P.A. Sutton, S. Awad, A.C. Perkins [et al.] // British J. of Surgery. – 2010. – № 3 (97). – P. 428-433.
  24. Comparison of Monopolar Electrocoagulation, Bipolar Electrocoagulation, Ultracision, and Ligasure / T. Diamantis, M. Kontos, A. Arvelakis [et al.] // Surgery Today. – 2006. – № 10 (36). – P. 908-913.
  25. Effectiveness of the LigaSure Small Jaw Vessel-Sealing System in Hepatic Resection / M. Yoshimoto, K. Endo, T. Hanaki [et al.] // Yonago acta medica. – 2014. – № 2 (57). – P. 93.
  26. Electrosurgery / A. Taheri, P. Mansoori, L. F. Sandoval [et al.] // J. of the Am. Academy of Dermatology. – 2014. – № 4 (70). – P. 591-594.
  27. Laparoscopic radical hysterectomy using pulsed bipolar system: Comparison with conventional bipolar electrocoagulation / C.-L. Lee, K.-G. Huang, C.-J. Wang [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2007. – № 3 (105). – P. 620-624.
  28. LigaSure vessel sealing system in vaginal hysterectomy: safety, efficacy and limitations / S. Gizzo, G. Burul, Di S. Gangi [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2013. – № 5 (288). – P. 1067-1074.
  29. Long-Term Results of Using of «Cold Plasma» Coagulation in Comparison with Suturing of the Liver / E.V. Semichev, A.N. Baikov, P.S. Bushlanov [et al.] // Vestnik of Experimental and Clinical Surgery. – 2015. – № 2 (8). – С. 195-205.
  30. Malick K.J. Clinical applications of argon plasma coagulation in endoscopy / K.J. Malick // Gastroenterology Nursing. – 2006. – № 5 (29). – С. 386-391.
  31. Raiser J. Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art / J. Raiser, M. Zenker // J. of Physics D: Applied Physics. – 2006. – № 16 (39). – С. 3520-3523.
  32. Randomized controlled trial of the LigaSure vessel sealing system versus conventional open gastrectomy for gastric cancer / J. Fujita, S. Takiguchi, K. Nishikawa [et al.] // Surgery Today. – 2014. – № 9 (44). – P. 1723-1729.
  33. Short- and long-term outcomes of LigaSure versus conventional surgery for curative gastric cancer resection: a matched pair analysis / H. Zhou, W. Yi, J. Zhang [et al.] // Gastric Cancer. – 2015. – № 4 (18). – P. 843-849.
  34. The use of Ligasure Vessel Sealing System in thyroid surgery / V.A. Lachanas, E.P. Prokopakis, A.A. Mpenakis [et al.] // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2005. – № 3 (132). – P. 487-489.
  35. Two different methods for donor hepatic transection: Cavitron ultrasonic surgical aspirator with bipolar cautery versus cavitron ultrasonic surgical aspirator with radiofrequency coagulator – A randomized controlled trial / W.M. El Moghazy, M. S. Hedaya, T. Kaido [et al.] // Liver Transplantation. – 2009. – № 1 (15). – P. 102-105.
  36. Vilos G.A. Electrocoagulation Generators and Monopolar and Bipolar Electrocoagulation / G.A. Vilos, C. Rajakumar // J. of Minimally Invasive Gynecology. – 2013. – № 3 (20). – P. 279-287.
  37. Weber C. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis / J.-C. Weber, G. Navarra, L. R. Jiao // Annals of surgery. – 2002. – № 5 (236). – P. 560-563.
  38. Zenker M. Argon plasma coagulation / M. Zenker // GMS Kranken-haushygiene interdisziplinär. – 2008. – № 1 (3). – P. 1-5.

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***А.Ю. Усенко<sup>1,2</sup>, А.Н. Литвиненко<sup>1,2</sup>, А.П. Тернавский<sup>2</sup>*

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы отечественных и иностранных источников информации по проблемам гемостаза при оперативных вмешательствах на паренхиматозных органах. Отмечены аспекты развития, технические особенности, преимущества и недостатки каждого метода осуществления гемостаза: моно-, биполярной электрокоагуляции; ультразвуковой, аргоноплазмовой коагуляции; конвекционно-инфракрасной термохирургической технологии, высокочастотного электросваривания мягких тканей.

**Ключевые слова:** гемостаз, электрокоагуляция, паренхима печени, электрохирургия, коагуляционный струн, конвекционно-инфракрасная коагуляция.

**SURGICAL METHODS OF COAGULATIVE HEMOSTASIS OF LIVER PARENCHYMA (REVIEW OF LITERATURE)***O.Yu. Usenko<sup>1,2</sup>, O.N. Litvinenko<sup>1,2</sup>, O.P. Ternavskyi<sup>2</sup>*

**Abstract.** The paper presents domestic and foreign literature review on the problem of hemostasis in case of parenchymal bodies surgical interventions. It is focused on aspects of development, technical features, advantages and disadvantages of each method of hemostasis: mono-, bipolar electrocoagulation, laser, ultrasonic, argon plasma coagulation; convection-infrared technology, high-frequency electric welding.

**Key words:** convection-infrared coagulation, hemostasis, coagulation scab, liver parenchyma, electro-surgery, electro-coagulation.

<sup>1</sup> O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation (Kyiv)

<sup>2</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 163-168

Надійшла до редакції 21.03.2017 року



# Медична освіта

УДК 378.016:616.1/.8]:[37.018.43:004.773]:614.23  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.36

*М.Ю. Колесник*

## СОЦІАЛЬНА МЕРЕЖА FACEBOOK ЯК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДИСТАНЦІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА-СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»: ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** У статті описано досвід створення освітньої сторінки на платформі соціальної мережі Facebook як форми дистанційного навчання лікарів-інтернів та випускників кафедри сімейної медицини, терапії та кардіології Запорізького державного медичного університету. Представлено принципи функціонування освітньої сторінки, основні форми та варіанти навчання.

Окреслено можливості інтерактивної взаємодії на базі соціальної мережі Facebook. Обговорено переваги та недоліки, а також варіанти вдосконалення представленої форми дистанційної освіти.

**Ключові слова:** дистанційна освіта, соціальна мережа, лікарі-інтерни, сімейна медицина.

**Вступ.** Сучасна реформа системи охорони здоров'я в Україні передбачає активний розвиток первинної ланки медичної допомоги. Значну роль у цьому процесі має відігравати Інститут сімейного лікаря. Якісна підготовка відповідних спеціалістів є складним безперервним процесом, що відбувається переважно на післядипломному етапі.

Реалії роботи в сільській місцевості потребують окремого підходу вирішення проблеми безперервної медичної освіти. Нерідко сімейний лікар є єдиним фахівцем на один або кілька населених пунктів. Такі умови створюють певні проблеми із відвідуванням курсів підвищення кваліфікації, науково-практичних конгресів та конференцій, що є необхідним елементом професійного вдосконалення.

Одним із варіантів вирішення даної проблеми є система дистанційної медицини, що вже стала невід'ємною частиною сучасного освітнього, діагностичного та лікувального процесу в багатьох країнах світу, у тому числі й в Україні. Можливість отримати консультативну допомогу різного рівня шляхом відеоконференцій та інтернет-мостів значно розширює можливості фахівця, що працює на первинній ланці. Одним із різновидів дистанційних консультацій є так звана система телеметрії, що вже реалізована в деяких українських амбулаторіях сімейного лікаря. Як приклад можна навести дистанційну передачу електрокардіограми у хворих з підозрою на інфаркт міокарда. У разі підтвердження діагнозу центр, який проводить первинні черезшкірні коронарні втручання, готує операційну та бригаду інтервенційних кардіологів до прийому такого пацієнта. До речі, ця процедура регламентована в уніфікованому клінічному протоколі з надання допомоги хворим на гострий коронарний синдром з підйомом сегмента ST (наказ МОЗ України від 02.07.2014 № 455). Це дозволяє суттєво скоротити час до процедури стентування коронарних судин, що покращує прогноз хворих.

Важливим питанням забезпечення належного кваліфікаційного рівня лікарів загальної практики – сімейної медицини є можливість постійного професійного самовдосконалення. Враховуючи особливості роботи фахівців на первинній ланці, першочерговим завданням є розробка методів дистанційної освіти [1]. На сьогодні існує достатня кількість освітніх інтернет-ресурсів з різних медичних напрямів, що пропонують різні форми навчання [2]. Це записи лекцій, вебінари, майстер-класи, інтерактиви, тестування, мультимедійні презентації. Все частіше курси тематичного удосконалення вищих медичних закладів післядипломної освіти проходять дистанційно, коли лікар не залишає свого робочого місця, а підвищення кваліфікації проходить у зручний для нього час [3]. Безумовною запорукою ефективності цих форм навчання є наявність мотивації лікарів до професійного росту [4]. Але нерідко є такі ситуації, коли через нестачу медичних кадрів на первинній ланці, лікарю не вистачає часу, а інколи моральних та фізичних сил займатися підвищенням свого рівня після тяжкої та ненормованої роботи. Це диктує необхідність розробки таких форм навчання, які б не перевантажували великим обсягом інформації та були б легкими та цікавими до сприйняття.

**Основна частина.** Одним із варіантів дистанційної освіти лікарів загальної практики та сімейної медицини можуть бути соціальні мережі. Їх функціонал дозволяє проводити опитування, тестування, розміщувати документи та клінічні рекомендації, публікувати навчальні ілюстрації та відеоролики. На початку 2016/2017 року співробітниками кафедри сімейної медицини, терапії та кардіології факультету післядипломної освіти створено освітню сторінку в найбільшій соціальній мережі у світі – Facebook (посилання – <https://www.facebook.com/groups/smitik/>). Модераторами сторінки стали викладачі кафедри, які були зареєстровані в цій мережі. Запити на приєднання до

групи були надіслані інтернам першого та другого року навчання, а також випускникам кафедри за останні 5 років. Понад 70 % вказаної аудиторії мали свої власні профілі в мережі Facebook та підтвердили свою участь у групі.

Функціонування освітньої сторінки здійснюється наступним чином. Оновлення інформації відбувається кожні два-три дні. Для розгляду аудиторії надаються наступні види матеріалів:

1. Клінічні розбори. Щотижня на базі кафедри проходять клінічні конференції, присвячені складним діагностичним випадкам. Презентації, що містять матеріали цих конференцій, розміщуються на сторінці кафедри в той же день. Це дає змогу ще раз наочно ознайомитися з історією хвороби цих пацієнтів, продемонструвати результати лабораторних та інструментальних методів дослідження. Технічні можливості соціальної мережі дозволяють представляти матеріали у вигляді мультимедійних презентацій, відеороликів, ілюстрацій тощо. У презентаціях також містяться стислі відомості щодо сучасних алгоритмів діагностики та лікування певного захворювання. Робиться акцент на особливості конкретного клінічного випадку та відповідність ведення хворого до міжнародних стандартів. Кожен учасник групи має можливість додати свій власний коментар, поставити дискусійне питання. Важливим є те, що лікарі-інтерни мають змогу проводити курацію цих хворих, оскільки вони перебувають на стаціонарному лікуванні в клініці або спостерігаються на амбулаторному етапі. Це дає змогу розбирати типові нозологічні одиниці на конкретних прикладах, з особливостями реальної клінічної практики, що мають певні відмінності від клінічних протоколів та стандартів. Викладання теоретичного матеріалу в такий спосіб сприяє адаптації лікарів-інтернів до майбутньої самостійної діяльності та підвищує мотивацію до самовдосконалення.

Презентація клінічних випадків відбувається поетапно, коли надається лише часткова інформація щодо хворого, а інтернам пропонується зробити припущення щодо попереднього діагнозу та розробити подальший діагностичний алгоритм. Через кілька днів надається додаткова інформація щодо результату обстеження пацієнта та обговорюється тактика його ведення.

2. Тести, опитування. Функціонал соціальної мережі Facebook дозволяє проводити опитування учасників групи та представляти його підсумки у вигляді відсотків. У 2017 році під час проведення традиційного ліцензійного іспиту «Крок-3» лікарям-інтернам буде запропоновано відповісти на 50 запитань із невідкладної допомоги з американської бази тестів USMLE «Step-3». Для адаптації до цього іспиту нами було додано кілька ситуаційних задач із цієї бази. Інтерн мав можливість відповісти на запитання, а за кілька днів публікувалися вірні відповіді зі стислими пояснюючими коментарями. Інші варіанти опитування стосувалися шляхів удосконалення навчального процесу

на кафедрі. Оскільки програма передбачає варіативну частину лекцій та практичних занять, для рейтингового голосування інтернам було запропоновано обрати одну з кількох запропонованих тем. Такі опитування допомагають визначити, які напрями є актуальними для майбутніх лікарів та адаптувати навчальну програму до сучасних потреб.

3. Результати інструментальних методів дослідження. Регулярно на сторінці кафедри на обговорення представляються цікаві електрокардіограми, ехограми, спірограми, рентгенограми, що викликають значний інтерес у аудиторії. Розміщуються дані цих методів не тільки при поширених, але й при рідкісних захворюваннях. При цьому обов'язково додається інформація щодо клінічного стану хворого. Окремий акцент робиться на методологічних аспектах проведення діагностичних процедур. Наприклад, розміщуються електрокардіограми з невірно розміщеними електродами, змінним вольтажем та швидкістю запису, технічно невірно проведеною спірографією. Трамбування таких випадків потребує від лікарів-інтернів більш глибокого опанування цими методиками. Це вчить майбутнього лікаря критично аналізувати результати інструментально-лабораторного обстеження в контексті всієї клінічної симптоматики та даних анамнезу пацієнта.

4. Навчальні відеофільми. Сучасний сімейний лікар повинен володіти кількома інструментальними методами дослідження. Опанування цими методами під час проходження інтернатури є важливим етапом навчання. Нами було запропоновано майбутнім лікарям створити навчальні відеофільми з методики виконання найпоширеніших діагностичних процедур. Створено фільми з проведення електрокардіографії, спірографії, ультразвукової денситометрії. При цьому зміст цих матеріалів є виключно самостійною роботою інтернів без участі викладачів. На нашу думку, такий вид роботи сприяє систематизації отриманих знань та більш глибокому опануванню інструментальними методами обстеження пацієнтів.

5. Матеріали науково-практичних конференцій. Щомісяця на очній базі стажування лікарів-інтернів проводяться науково-практичні конференції, присвячені актуальним питанням діагностики та лікування внутрішніх хвороб. Як правило, з основною доповіддю виступає викладач кафедри. Потім лікарі-інтерни представляють один-два клінічних випадки за темою конференції. У той же день презентації доповідей публікуються на сторінці кафедри в мережі Facebook. Це дає можливість продовжити дискусію за темою конференції, оскільки часто інтерни не задають питання безпосередньо під час конференції, але ставлять їх згодом у соціальній мережі. Також це дає змогу ознайомитися з матеріалами тим учасникам групи, що знаходяться на заочній базі стажування.

Необхідно зазначити, що високу активність у групі демонструють колишні випускники кафе-

дри (останніх п'яти років). Вказана категорія, на нашу думку, потребує окремої уваги в аспекті організації безперервної медичної освіти. Початок самостійної професійної діяльності після восьми-дев'яти років навчання є завжди відповідальним та стресорним фактором для молодого лікаря. Брак досвіду практичної діяльності обов'язково потребує консультативної допомоги від колег. Проте в сільській місцевості лікар-початківець – нерідко єдиний фахівець на кілька населених пунктів, то ж він позбавлений такої можливості. За допомогою соціальної мережі випускники кафедри можуть звернутися до своїх колишніх викладачів за порадами з різних питань практичної діяльності.

Деякі учасники групи, що раніше навчалися на кафедрі, працюють закордоном. Їх коментарі щодо представлених клінічних випадків відображають аспекти організації медичної допомоги в інших країнах. Це допомагає розглядати альтернативні підходи до тактики ведення пацієнтів, що в цілому розширює клінічний світогляд.

За час існування сторінки кафедри у мережі Facebook визначено певні особливості такої форми дистанційної освіти. По-перше, викладені матеріали мають бути лаконічними. Великі за обсягом текстові документи, як правило, рідко переглядаються відвідувачами сторінки та не викликають зацікавленості. Презентація клінічних випадків обов'язково потребує ілюстрації фотографіями, відеороликами, результатами візуалізаційних методів дослідження. По-друге, активність учасників групи – непередбачувана. Так, деякі матеріали не викликають жвавого обговорення, а інші – навпаки, активно коментуються. По-третє, випускники кафедри – більш активні учасники групи, ніж лікарі-інтерни. Можливі причини обговорювалися вище. Варто відзначити, що соціальна мережа Facebook має безліч

груп, товариств за інтересами, на які може бути підписаний будь-який користувач, що має свій профіль. Тому оновлення матеріалів на сторінці кафедри може «розчинитися» в різноманітності інших матеріалів мережі. Але вказані особливості не зменшують важливості такої форми дистанційної освіти, тому отриманий досвід можна вважати позитивним.

### Висновки

1. Дистанційна освіта лікарів-інтернів за спеціальністю «загальна практика-сімейна медицина» на платформі соціальної мережі Facebook – ефективний інструмент безперервної медичної освіти на післядипломному етапі.

2. Створення освітньої сторінки кафедри на базі соціальної мережі дозволяє оптимізувати самостійну роботу майбутніх лікарів та мати ефективний зворотний зв'язок між викладачами та інтернами як в очний, так і заочний період навчання.

3. Використання подібних форм освіти має стати невід'ємною частиною сучасного професійного вдосконалення, що відповідає вимогам часу.

### Література

1. Вороненко Ю.В. Дистанційне навчання в режимі online: нові можливості для професійного розвитку, нові перспективи / Ю.В. Вороненко // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 3 (83). – С. 26.
2. Мельничук І.М. Реальність та перспективи впровадження на сучасному етапі дистанційного навчання у сферу охорони здоров'я / І.М. Мельничук, С.О. Ястремська // Мед. освіта. – 2016. – № 3. – С. 17-20.
3. Мінцер О.П. Безперервний медичний професійний розвиток – нові стратегії передавання знань / О.П. Мінцер, О.В. Голяновський, С.В. Денисенко // Мед. освіта. – 2012. – № 2. – С. 55-56.
4. Стрільчук Л.М. Якісна підготовка лікаря загальної практики-сімейної медицини – запорука успішності медичної реформи / Л.М. Стрільчук, І.В. Шумлянський, Л.А. Ільницька // Прак. лікар. – 2015. – № 2. – С. 75-77.

## СОЦИАЛЬНАЯ СЕТЬ FACEBOOK КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ОБЩАЯ ПРАКТИКА – СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»: ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

*М.Ю. Колесник*

**Резюме.** В статье описан опыт создания образовательной страницы на платформе социальной сети Facebook как формы дистанционного обучения врачей-интернов и выпускников кафедры семейной медицины, терапии и кардиологии Запорожского государственного медицинского университета. Представлены принципы функционирования образовательной страницы, основные формы и варианты обучения. Определены возможности интерактивного взаимодействия на базе социальной сети Facebook. Обсуждены преимущества и недостатки, а также варианты усовершенствования представленной формы дистанционного образования.

**Ключевые слова:** дистанционное образование, социальная сеть, врачи-интерны, семейная медицина.

**SOCIAL NETWORK FACEBOOK AS EDUCATIONAL PLATFORM FOR INTERNS  
OF GENERAL PRACTICE – FAMILY MEDICINE SPECIALITY:  
THE EXPERIENCE OF USE**

*M.Y. Kolesnyk*

**Abstract.** The article presents the experience of educational site creation on platform of Facebook social network for interns and postgraduates of family medicine, therapy and cardiology department of Zaporizhzhia State Medical University. It describes the principles of educational pages functioning, main forms and training options. It presents the possibilities of interactivity based on the social network Facebook. The discussion includes the advantages and disadvantages, as well as options to improve this form of distance education.

**Key words:** distance education, social network, interns, family medicine.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 169-172

Надійшла до редакції 09.03.2017 року

УДК 378.015.3-055.1/3

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.37

*А.О. Міхєєв, В.Б. Попович, М.П. Тимофієва, К.І. Яковець***ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ ОСОБИСТІСНОЇ АДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ  
ДО НАВЧАННЯ НА 3-МУ КУРСІ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті висвітлено результати дослідження гендерних відмінностей адаптації студентів медичних факультетів, що навчаються на 3-му курсі. Показано, що в більшості студентів досить низький рівень соціально-психологічної адаптації, який не залежить від статі. У дівчат рівень нервово-психічної стійкості набагато вище, ніж у юнаків, відповідно п'ята студентка та третій студент за умов навчання у вищому медичному навчальному закладі спроможні швидко

адаптуватися, комунікабельні і неконфліктні. Практично половина дівчат дотримуються загальноновизнаних норм та правил, а студентам чоловічої статі такий показник притаманний лише кожному п'ятому опитаному. Для більшості студентів незалежно від статі не притаманна схильність до відхиленої поведінки та правопорушень.

**Ключові слова:** гендер, соціалізація, адаптація, комунікативність, студенти, навчання.

**Вступ.** Людина впродовж свого життя зазнає дії багатьох факторів, що супроводжується певною відповіддю з боку як фізіології, так і психології. А це може супроводжуватися намаганням уникати стресової ситуації, а часом і розвитком агресивності. Важливим чинником у цьому є безпосередньо саме навчання [2]. Воно займає суттєву частину нашого життя і залежить від обраної спеціалізації. Упродовж усього періоду здобуття вищої освіти у студентів формується спрямування до використання набутих знань та вмінь відповідно до вимог обраної професії [3].

Адаптація сучасної молоді впродовж навчання у ВНЗ є цілісним процесом із формування знань, умінь і навичок стосовно їх обраної професії, що вкрай виразно простежується на прикладі студентів вищих медичних навчальних закладів [1]. Процеси особистісної адаптації до змінених умов життя найактивніше відбувається на перших курсах і з кожним наступним роком студенти все більше пристосовуються [7]. Зрозуміло, що це знаходить своє відображення безпосередньо і на здоров'ї майбутніх фахівців [8].

Гендерні особливості різних аспектів нашого життя в останні роки прискіпливо вивчаються психологами, педагогами та медиками [5, 6]. Це зумовлено тим, що в чоловіків стресові ситуації найчастіше відображаються на психічному та фізичному здоров'ї, а в жінок – навпаки, суттєво менше. Відповідно, молоді люди на фоні стресу стають агресивнішими та схильні до правопорушень, а в жінок психіка – більш гнучка, тому реакція на стрес у них суттєво стриманіша [6, 9, 10].

**Мета дослідження.** Вивчити гендерні відмінності показників особистісної адаптації студентів медичних факультетів ВДНЗ України «БДМУ», які навчаються на 3-му курсі.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилося у 2016-2017 н.р. за однакових умов, без попередження про тестування. Вибірково були протестовані студенти медичних факультетів віком 19-20 років, усього 46 осіб, у тому числі 17 юнаків та 29 дівчат. Для тестування використовували багаторівневий опитувальник БОО «Адап-

тивність» із визначенням основних показників соціально-психологічної адаптації [4].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані нами тестування студентів показали високий рівень вірогідності, що дозволило їх адекватно оцінювати та інтерпретувати.

Так, рівень поведінкової регуляції в більшості студенток (55,17 %) виявився недостатнім із низьким рівнем працездатності – від окремих ознак нестійкості до високого рівня нестійкості (рис. 1). При цьому може спостерігатися як тимчасове погіршення якості діяльності, у тому числі і розумової, так і ознаки граничних нервово-психічних розладів, ускладнене пристосування до нових умов та низька толерантність до фізичних і психічних навантажень.

У 20,68 % дівчат рівень поведінкової регуляції (нервово-психічної стійкості) був достатнім або навіть високим, а у 24,14 % – зниженим. У студентів чоловічої статі показник нестійкості був у межах 47,06 %, 11,76 % юнаків 3-го курсу мали в цілому достатній рівень, а 41,18 % – знижений рівень. Це може свідчити про кращий рівень поведінкової регуляції у студентів жіночої статі до ускладнених умов діяльності, ніж у чоловіків.

Інший показник нашого дослідження – комунікативний потенціал – у 13,79 % студенток 3-го курсу був на середньому рівні, у 44,83 % – на задовільному, а у 27,59 % – пониженим та 6,89 % – низьким (табл. 1). Лише в 3,45 % студенток рівень комунікативності був на високому рівні, що супроводжується швидкою адаптацією в новому колективі, адекватною оцінкою своєї ролі в ньому та суспільстві, правильною побудовою взаємостосунків у колективі. Зниження рівня комунікативності також знаходить своє відображення на процесах адаптації до нового колективу – є ознаки акцентуації характеру, ускладнення у формуванні стосунків з однолітками у групі, а іноді і викладачами, час адаптації суттєво зростає, може проявлятися схильність до підвищеної конфліктності та хвороблива реакція на критику.

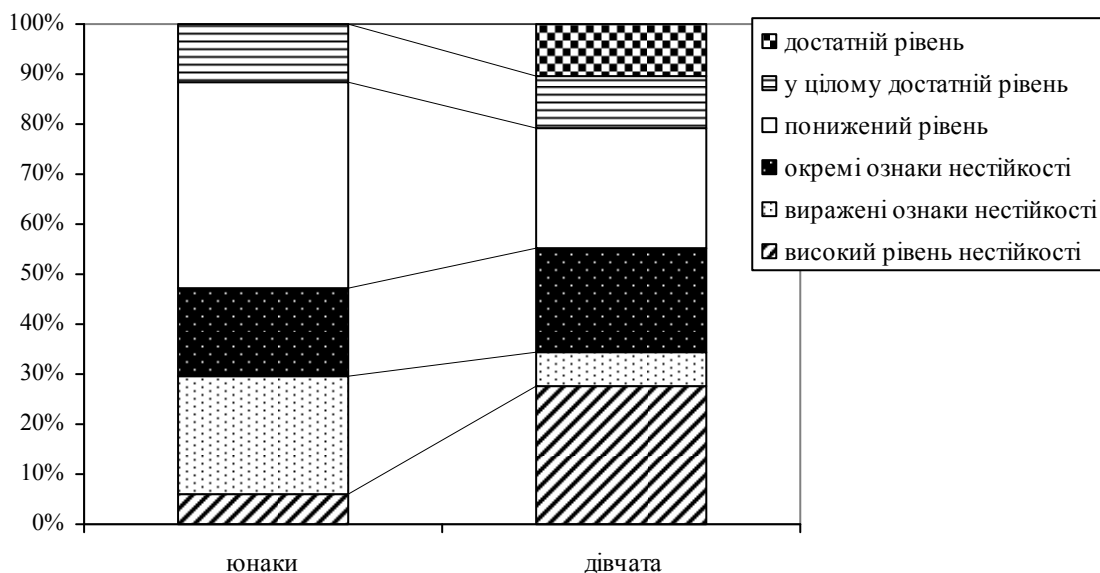


Рис. 1. Рівень нервово-психічної стійкості студентів, %

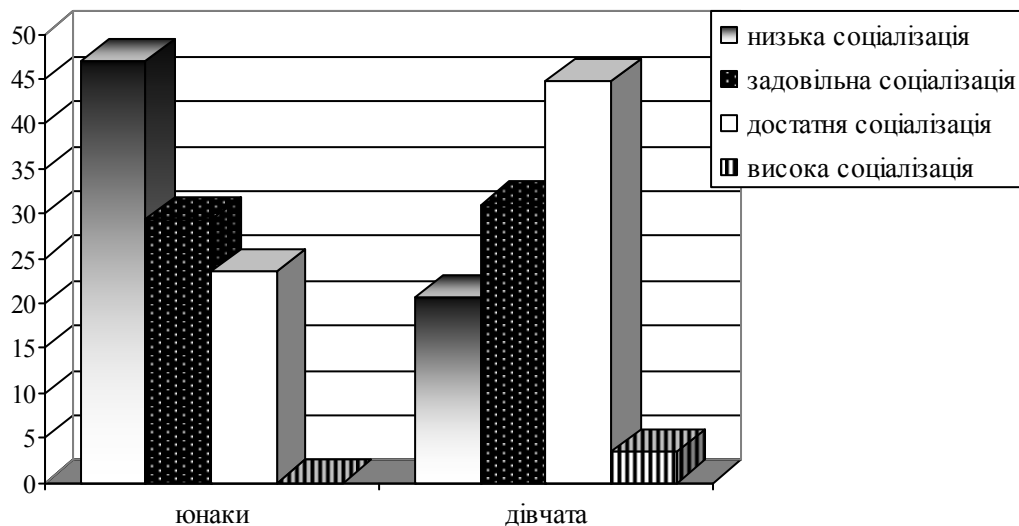


Рис. 2. Показники рівня соціалізації студентів, %

Таблиця 1

**Рівень комунікативних здібностей студентів 3-го курсу**

Показник	Юнаки (n=17)		Дівчата (n=29)	
	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%
Низький рівень	1	5,88	2	6,89
Понижений рівень	4	23,53	8	27,59
Задовільний рівень	6	35,29	13	44,83
Середній рівень	5	29,41	4	13,79
Достатній рівень	1	5,88	1	3,45
Високий рівень	0	-	1	3,45

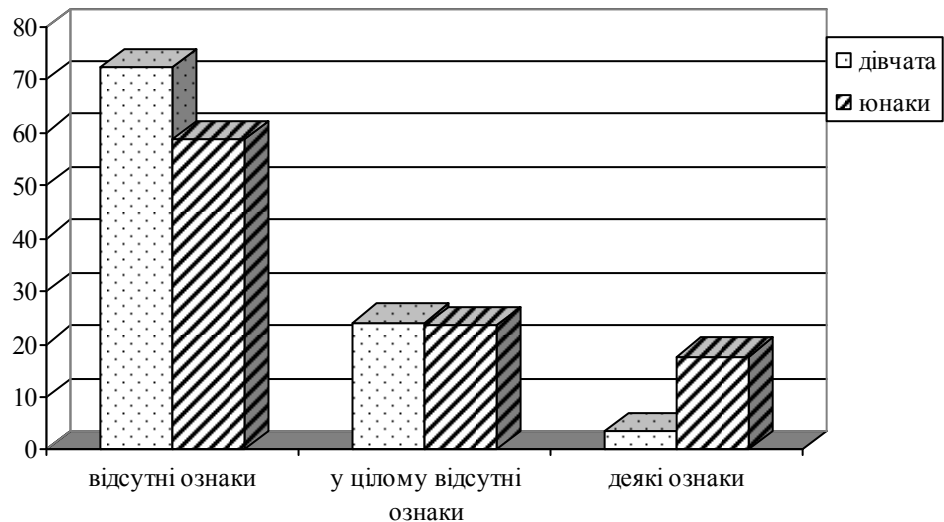


Рис. 3. Ознаки девіації поведінки у студентів, %

У студентів чоловічої статі зниження рівня комунікативного потенціалу виявлено у 29,41 %, задовільний рівень – у 35,29 %, а середній або достатній – у 29,41 % та 5,88 % відповідно. Тобто, практично кожен третій студент та п'ята студентка, опитані нами упродовж навчання, здатні відносно швидко адаптуватися до умов нового колективу, легко встановлюють контакти з оточуючими і є майже неконфліктними.

Вивчення нами показника морально-етичної нормативності у студентів під час навчання показало орієнтованість переважно на власне «Я», не дотримання загально визнаних норм, перевагу особистісних інтересів над груповими в більшості представників чоловічої статі – 8 опитаних (47,05 %; рис. 2). У таких молодих людей спостерігається низький рівень соціалізації. Відповідно, майже кожен третій студент (5 опитаних) має задовільний рівень соціалізації, а в 4 юнаків (23,53 %) спостерігається достатній рівень соціалізації. У дівчат 3-го курсу медичних факультетів низький рівень соціалізації практично вдвічі менший, ніж у студентів – 20,67 %. Водночас задовільний рівень виявлено у 31,04 % опитаних, а достатній та високий – у 44,82 % та 3,45 % відповідно.

Тобто, за впливу навчання у практично половині студенток третього курсу спостерігається дотримання певних колективних вимог, у більшості випадків групові інтереси переважають над особистими і є чітко дотримання загальноприйнятих норм та правил. Водночас у студентів чоловічої статі такий рівень соціалізації виявляється лише приблизно в кожного п'ятого опитаного.

Окреме опитування було проведене з метою встановити схильність студентів та студенток 3-го курсу мати певні девіації поведінки, що може мати місце поруч із низькою соціалізацією (рис. 3).

Ми встановили, що у 21 студента жіночої (72,41 %) та у 10 студентів чоловічої статі (58,82 %) не має чітких ознак девіантної поведінки. Проте схильність до відхилень поведінки за результатами тестування нами визначена в 17,65 %

опитаних студентів та лише в 3,35 % студенток. Це може поєднуватися з окремими проявами агресивності відносно одногрупників чи близьких, а іноді навіть зі схильністю до правопорушень та підвищеної конфліктності. Проте більшості студентів це не притаманно незалежно від статі.

Останній показник, який ми вивчали, – особистісний потенціал соціально-психологічної адаптації. Опитування показало, що для більшості студентів 3-го курсу обох статей характерним є низький рівень адаптації, що виявляється в 11 опитаних юнаків (64,71 %) та у 21 дівчини (72,41 %). Ці молоді люди під час навчання у ВНЗ можуть мати виразні ознаки нервово-психічних зривів, низьку нервово-психічну опірність, часто конфліктують. У шести з опитаних нами студентів чоловічої статі (35,29 %) та у семи жіночої (24,14 %) виявлено задовільний рівень адаптації, і лише в однієї дівчини (3,35 %) – високий.

### Висновки

1. Для більшості студентів 3-го курсу притаманний низький рівень соціально-психологічної адаптації, що не залежить від статі.

2. Встановлено, що у студентів-дівчат суттєво вищий рівень нервово-психічної стійкості, ніж у юнаків, а кожен третій студент та п'ята студентка під час навчання у вищому медичному навчальному закладі здатні відносно швидко адаптуватися до умов колективу та легко встановлюють контакти з оточуючими.

3. Навчання не знижує рівня соціалізації опитаних і в практично половині дівчат є чітко дотримання колективних вимог, загальноприйнятих норм та правил, а групові інтереси переважають над особистими. Водночас у юнаків такий рівень притаманний лише приблизно кожному п'ятому.

4. Не спостерігається гендерних відмінностей у схильності до відхилень поведінки та правопорушень.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження доцільно спрямувати на вивчення гендерних особливостей показників особистісної адаптації у студентів як інших курсів, так і країни походження (іноземні студенти). Останнє сприятиме кращому розумінню процесів адаптації молоді до навчання у ВНЗ, а також урахуванню її гендерних особливостей.

### Література

1. Гендерные особенности психофизиологических аспектов адаптации студентов / Н.О. Давыдова, И.И. Черемушников, Т.А. Сманцер [и др.] // Вестн. нов. мед. технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – С. 563-567.
2. Коляденко С.М. Врахування психологічних особливостей студентської молоді у процесі виховання / С.М. Коляденко // Модернізація українського суспільства в умовах євроінтеграції: [зб. наук. робіт] / за заг. ред. Т.В. Семенюк, С.М. Коляденко, Н.П. Павлик. – Житомир: Вид-во Житомирського державного університету імені Івана Франка, 2016. – С. 80-88.
3. Любіна Л.А. Гендерні особливості формування професійної компетентності майбутніх лікарів: дис. на здоб. наук. ступ. канд. психол. наук, за спеціальністю 19.00.07 – педагогічна та вікова психологія. – Інститут психології імені Г.С. Костюка НАПН України. – К., 2015. – 300 с.
4. Маклакова А.Г. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-АМ) / А.Г. Маклакова, С.В. Чермянина // Практ. психодиагност. Методики и тесты. Учебное пособие. Ред. и сост. Райгородский Д.Я. – Самара, 2001. – С. 549-558.
5. Нестерук Н.О. Статеві обумовлені особливості поведінкових проявів особистості студентів / Н.О. Нестерук // Актуал. пробл. психол.: зб. наук. праць Інституту психології імені П.С. Костюка. – К.: ДП «Інформаційно-аналітичне агентство», 2013. – Т. X, вип. 25. – С. 702-709.
6. Сирова Г.О. Гендерні проблеми адаптації до умов навчання у ВНЗ / Г.О. Сирова, Н.М. Чаленко, Н.В. Копотєва: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 210-річчю Харківського національного медичного університету [«Гендер. Екологія. Здоров'я»], (Харків, 21-22 квітня 2015 р.). – Харків: ХНМУ, 2015. – С. 182-183.
7. Mental well-being in first year medical students: A comparison by race and gender / R.R. Hardeman, J.M. Przedworski, S.E. Burke [et al.] // Journal of racial and ethnic health disparities. – 2015. – Vol. 2, Is. 3. – P. 403-413.
8. Imagining alternative professional identities: Reconfiguring professional boundaries between nursing students and medical students / V. Langendyk, I. Hegazi, L. Cowin [et al.] // Academic Medicine. – 2015. – Vol. 90, Is. 6. – P. 732-737.
9. Spinath B. Gender differences in school success: what are the roles of students' intelligence, personality and motivation? / B. Spinath, C. Eckert, R. Steinmayr // Educational Research. – 2014. – Vol. 56, Is.2. – P. 230-243.
10. Gender Analysis of Social Health of Students / A.V. Vereshchagina, N.K. Gafiatulina, A.M. Kумыков [et al.] // Review of European Studies. – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 223-230.

## ГЕНДЕРНЫЕ ОТЛИЧИЯ ЛИЧНОСТНОЙ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К ОБУЧЕНИЮ НА 3-ЕМ КУРСЕ

*А.А. Михеев, В.Б. Попович, М.П. Тимофієва, К.І. Яковец*

**Резюме.** В статье освещены результаты исследования гендерных отличий адаптации студентов медицинских факультетов, которые учатся на 3-ем курсе. Показано, что у большинства студентов довольно низкий уровень социально-психологической адаптации, который не зависит от пола. У девушек уровень нервно-психической стойкости намного выше, чем в юношей, соответственно пятая студентка и третий студент при условиях обучения в высшем медицинском учебном заведении способны быстро адаптироваться, коммуникабельны и неконфликтны. Практически половина девушек соблюдают общепризнанные нормы и правила, а студентам мужского пола такой показатель присущий лишь каждому пятому опрошенному. Для большинства студентов независимо от пола не присуща склонность к отклонениям поведения и правонарушениям.

**Ключевые слова:** гендер, социализация, адаптация, коммуникативность, студенты, обучение.

## GENDER DIFFERENCES OF THE 3<sup>RD</sup> YEAR STUDENT'S PERSONAL ADAPTATION TO STUDYING

*A.A. Mikheiev, V.B. Popovych, M.P. Timofieva, K.I. Iakovets*

**Abstract.** The key problem of the article is the results of a research about gender-sensitive adaptation of the 3<sup>rd</sup> year students of medical faculties to studying. Most of the 3<sup>rd</sup> year students regardless of gender have a lower level of social and psychological adaptation. There is a higher level of neuro-psychological stability of female students than male ones. Every third male student and fifth female student are able to adapt relatively quickly to the learning environment of higher medical schools, they are sociable and non-conflict. Almost half of the girls follow accepted norms and rules while only one in five surveyed boys did the same. Most students, regardless of the gender, are not predisposed to inadequate behavior or transgressions of the law.

**Key words:** gender, socialization, adaptation, communicativeness, students, studying.

State Higher Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. А.С. Борисюк

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 173-176

Надійшла до редакції 21.03.2017 року



УДК 378-054.6:61(477.85)  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.38

*І.Г. Савка*

## ПЕРШИЙ ДОСВІД РЕАЛІЗАЦІЇ ПРАВА НА АКАДЕМІЧНУ МОБІЛЬНІСТЬ УЧАСНИКІВ ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ В БДМУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті відображені основні моменти в ході імплементації права на академічну мобільність серед учасників освітнього процесу в БДМУ згідно з новими регламентуючими документами в цьому напрямі. Показана роль академічної мобільності, як вагомий

складової у процесі інтеграції вищої медичної освіти України у Міжнародний освітній простір.

**Ключові слова:** академічна мобільність, освітній процес, медична освіта.

**Вступ.** Імплементація права на академічну мобільність є вагомим фактором, що сприяє ширшій інтеграції вітчизняної вищої медичної освіти в Міжнародний освітній простір. Завдяки йому учасники освітнього процесу мають змогу здобути нові знання і досвід у провідних вищих навчальних закладах Європи, перейняти нові технології й методи викладання різноманітних навчальних дисциплін, вдосконалити рівень англійської чи будь-якої іншої з Європейських мов, представити свій навчальний заклад міжнародному освітньому товариству.

Сприяє імплементації вказаного права «Положення про порядок реалізації права на академічну мобільність», затверджене Постановою Кабінету Міністрів України від 12 серпня 2015 р. за № 579 [1].

Інтегруючим чинником є також порядок організації навчального процесу у вищих навчальних медичних закладах України, який у переважній більшості вищів здійснюється за Європейською кредитно-трансферною системою (ЄКТС) організації освітнього процесу [2].

Викладання навчальних дисциплін англійською мовою разом із ЄКТС значно спрощують взаємний академічний обмін студентами й викладачами між різними вищими навчальними закладами Європи, сприяють інтеграції та підвищенню рівня якості освіти і міжнародних освітніх контактів [3].

**Мета дослідження.** Відобразити ключові моменти у процесі реалізації права на академічну мобільність згідно з новими регламентуючими державними документами у цій сфері освітньої діяльності.

**Основна частина.** Упродовж 2005-2016 навчальних років студенти і викладачі ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» проходили стажування у провідних клініках університетів Німеччини, Австрії, Польщі, Італії, Іспанії, Молдови, Румунії та ін. у рамках літньої виробничої практики й академічного взаємного обміну.

Із прийняттям «Положення про порядок реалізації права на академічну мобільність», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України за № 579 від 12.08.2015 року, імплементація права на академічну мобільність серед студентів-меди-

ків та викладачів нашого університету набула більш інтенсивного та організованого характеру.

Нове Положення упорядковує організацію програм академічної мобільності для всіх учасників освітнього процесу вищих навчальних закладів на території України та за її межами й учасників освітнього процесу іноземних вишів чи наукових установ на території України.

Згідно з ним, академічна мобільність поділяється на *внутрішню* – право, на яку реалізується вітчизняними учасниками освітнього процесу у вишах-партнерах у межах нашої держави, та *міжнародну* – право, на яку реалізується вітчизняними учасниками освітнього процесу у вишах-партнерах поза межами України, а іноземними учасниками освітнього процесу у вищих навчальних закладах України. При цьому учасники освітнього процесу, які є здобувачами вищої освіти в межах програм академічної мобільності, зараховуються до вищих навчальних закладів чи наукових установ-партнерів в Україні як такі, що тимчасово допущені до освітнього процесу і мають права та обов'язки здобувачів вищої освіти вітчизняного вищого навчального закладу.

Дане Положення впорядковує і форми академічної мобільності. Для учасників освітнього процесу, які здобувають освітні ступені молодшого бакалавра, бакалавра, магістра та доктора філософії у вітчизняних вищих навчальних закладах, ними є *навчання* за програмами академічної мобільності, *мовне стажування* та *наукове стажування*. Для осіб, які здобувають науковий ступінь доктора наук, науково-педагогічних працівників та інших учасників освітнього процесу такими є *участь у спільних проектах, викладання, наукове дослідження, наукове стажування та підвищення кваліфікації*.

Упродовж 2015-2016 н. р. на навчання за взаємним обміном до ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» прибуло двоє громадян Італії – студентів університету Фоджа, які вибрали наш навчальний заклад з-поміж багатьох інших вищих навчальних медичних установ Європи.

Вказані іноземці були зараховані на навчання студентами медичного факультету №3 на правах учасників освітнього процесу, як здобувачі вищої медичної освіти з вивченням навчальних

дисциплін англійською мовою, передбачених Програмою для студентів 3-го курсу спеціальності «Лікувальна справа» на умовах Програми Міжнародного академічного обміну Erasmus + (Key Action 1 – Mobility for Learners and Staff. Higher Education Student and Staff Mobility).

У той же час вітчизняні студенти БДМУ за вказаною та іншими програмами академічного обміну навчалися в університетах Фоджа (Італія), Арістотеля (Салоніки, Греція), Сантьяго-де-Компостела (Іспанія) та ін.

Упродовж останніх років набирає обсягів і взаємний академічний обмін викладачами. Так, як приклад можна привести стажування викладачів БДМУ в Литовській республіці (м. Каунас) у Литовському університеті наук про здоров'я та Республіканській каунаській клініці в рамках програми «Співпраця Україна-Литва під егідою НАТО». Група із 15 осіб науково-педагогічного складу нашого університету в період 14-18 березня 2017 року відвідали університетську клініку, центр невідкладної та екстреної допомоги, центр реабілітації та симуляційний центр Литовського університету наук про здоров'я, таким чином

підвищивши як свою загальну педагогічну, так і кваліфікацію за окремими спеціальностями та поглибивши Міжнародну співпрацю у рамках Євроінтеграційного напрямку.

#### Висновок

Імплементація права на академічну мобільність студентів і викладачів між навчальними закладами-партнерами в рамках Міжнародних програм є вагомим складовою інтеграції вищої медичної освіти України у Міжнародний освітній простір.

#### Література

1. Положення про порядок реалізації права на академічну мобільність. Затверджене Постановою Кабінету Міністрів України від 12 серпня 2015 р. № 579.
2. Європейська кредитна трансферно-накопичувальна система в контексті реформування англійського навчання іноземних студентів у Львівському Національному медичному університеті імені Данила Галицького / [Зіменковський Б.С., Гжегоцький М.Р., Варивода Є.С. та ін.] // Мед. освіта. – 2016. – № 2. – С. 110-112.
3. Англійське навчання як стимулятор якості освіти та міжнародних контактів / В.М. Запорожан, В.Й. Кресюн, М.Л. Аряєв, О.В. Чернецька // Мед. освіта. – 2011. – № 2. – С. 45-47.

### ПЕРВЫЙ ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА АКАДЕМИЧЕСКУЮ МОБИЛЬНОСТЬ УЧАСТНИКОВ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В БГМУ

*И.Г. Савка*

**Резюме.** В статье отображены основные моменты в ходе воплощения права на академическую мобильность среди участников образовательного процесса в БГМУ согласно с новыми регламентирующими документами в этом направлении. Показана роль академической мобильности, как весомой составляющей в процессе интеграции высшего медицинского образования Украины в Международное образовательное пространство.

**Ключевые слова:** академическая мобильность, образовательный процесс, медицинское образование.

### THE FIRST EXPERIENCE OF THE LAW IMPLEMENTATION TO ACADEMIC MOBILITY FOR PARTICIPANTS OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN BSMU

*I.H. Savka*

**Abstract.** The article reflects the main principles in the course of law implementation to academic mobility among the participants of educational process in BSMU according to new regulating documents concerning this issue. The role of academic mobility is indicated as a substantial constituent in the process of Ukrainian higher medical education integration into International educational space.

**Key words:** academic mobility, educational process, medical education.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – доц. І.В. Геруш

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 177-178

Надійшла до редакції 04.04.2017 року

УДК 378:005.6:61]-054.62

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.39

*А.М. Семисюк, Г.М. Лапа, О.М. Рак***ФАХОВООРІЄНТОВАНА ІНШОМОВНА ОСВІТА ЯК ЧИННИК  
ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ**

Вищий державний начальний заклад «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті розглядається в динамічному аспекті досвід роботи викладацького складу кафедри іноземних мов ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» у форматі навчання майбутніх медичних фахівців іноземною фаховоорієнтованою комунікативною компетентності майбутніх лікарів. Окреслюються основні етапи розвитку цього виду навчання, ставиться акцент на значенні вивчення іноземних мов у системі вищої професійної освіти в умовах академічної мобільності студентів, можливості стажування в навчальних закладах Європи.

У сучасних умовах модернізації системи освіти в Україні зростають вимоги до майбутніх фахівців, які передбачають не лише високий рівень знань і вмій, а і володіння іноземними мовами. У цьому форматі невід'ємним компонентом освіти постає навчання іноземних мов, а володіння іноземною комунікацією є не лише показником культурного рівня особистості фахівця, а і гарантом якості й успішності професійної діяльності.

Визначаючи існування різноманітних методів у сучасному процесі навчання іноземних мов за професійним спрямуванням, і, використовуючи досвід роботи кафедри іноземних мов БДМУ у цьому аспекті, слід відзначити, що домінуючими сьогодні є методи і технології, спрямовані на розвиток іноземною професійною комунікації, що стимулює в тих, хто навчається, бажання використовувати навчальний предмет «іноземна мова» у оволодінні обраним фахом. Вагоме місце в цій діяльності посідають інтерактивні методи, в основі яких лежить сукупність дій міжсуб'єктної взаємодії викладача і студентів, безпосереднє міжособистісне іноземне спілкування, найважливішою особливістю якого визнається спроможність студентів приймати роль іншого, уявляти, як його сприймає партнер або група комунікантів і, відповідно, брати участь у мовленнєвій ситуації, будувати свої власні мовні дії.

Інтерактивну взаємодію в режимі викладач-студент, студент-студент, студент-студенти, характеризує висока інтенсивність професійного спілкування його учасників, зміна форм пред'явлення дидактичного матеріалу. Про це свідчить залучений нами для навчального процесу матеріал, представлений у комплексі методичних вказівок «Deutsch im Krankenhaus», «Nursing», «English for students of Pharmacy», який вводить майбутніх лікарів у професійне іноземне середовище, навчає професійною комунікації з урахуванням оволодіння граматичною компетенцією у різних контекстах (текст для вивчаючого, ознайомлюваного читання, діалоги, комплекси кому-

У статті приділяється велика увага використанню сучасних методів навчання іноземних мов як складової навчання міжкультурної комунікації, серед яких є інтерактивні методи, що відтворюють елементи іспиту на знання іноземних мов рівня B1, B2, впровадження яких сприятимуть ефективності іноземної освіти студентів.

**Ключові слова:** фахова іноземна освіта, освітнє поле, педагогічна діяльність, міжпредметна інтеграція, мотивація вивчення іноземних мов, інтерактивні методи.

нікативних вправ, креативних завдань). Представлені аудіоматеріали формують фонетичні навички, сприйняття інформації з подальшим писемним викладанням її змісту [1, 4].

Мотивація вивчення іноземних мов у медичному навчальному закладі підвищується за допомогою використання професійно спрямованих рольових ігор, які, на наш погляд, залучають студентів до інтерактивної діяльності на занятті, передбачають неформальний стиль спілкування, можливість об'єктивно оцінювати свої комунікативні можливості. Цей метод роботи збільшує відсоток розмовної мови в системі практичного заняття. Впровадження інтерактивних форм та методів навчання іноземною фаховоорієнтованою компетенції потребує цілеспрямованої розробки чітких інструкцій з боку викладачів, підготовки та постійного оновлення лінгвістичного ресурсу для комунікації. У контексті вищезазначеного аспекту навчання, на наш погляд, майбутнє залежить від рівня розвитку тих, кого навчаємо, широкого застосування сучасних дидактичних методик, завдяки яким студенти зможуть набувати знань іноземних мов і успішно їх використовувати у своїй лікарській практиці.

При створенні навчально-методичних комплексів важливе значення набувають засоби навчання, а також способи подачі навчального матеріалу і принципи організації навчальної діяльності студентів. Під час укладання самого змісту навчально-методичного комплексу враховуємо такі параметри: варіативність, наступність, внутрішньопредметні і міжпредметні зв'язки, використання різноманітних підходів до навчання. Так, наприклад, з метою реалізації особистісноорієнтованого підходу та принципу індивідуалізації навчання пропонується здійснювати підбір індивідуальних навчальних матеріалів, що стосуються додаткових чи спрощених завдань для відстаючих студентів, так і більш успішних, як-то аудіо, відеоматеріали з подальшим виконанням завдань для студентів з вищим рівнем підготовки. Навчання іноземною мовою студентів

немовних спеціальностей у вишах більш ефективно, коли в процесі викладання іноземної мови робиться акцент на створення позитивного емоційного настрою студентів, коли виникає цілковите задоволення від своєї діяльності, у тому числі умовно-мовленнєвої з оволодіння іншомовною комунікативною компетенцією, а також свідоме включення вольових зусиль у разі неминучих збоїв у процесі оволодіння іноземною мовою. Мотиви не можна формувати ззовні в процесі навчання іноземної мови, можна лише сприяти цьому процесу. Мотив є складним психологічним утворенням, яке має сформулювати сам студент.

Стимулювання студентів позитивними емоціями є найбільш дієвим способом підсилення мотиву. На наш погляд, певною мотивацією для студентів можуть бути запропоновані альтернативні завдання, які є більш цікавими або більше стосуються безпосередньо фахової підготовки студентів. Як варіант, студентам пропонується зробити тематичні презентації, провести конкурс, підготувати доповідь на студентську наукову конференцію, реферат тощо. У цьому випадку реалізується принцип викладання іноземної мови як мови професійного спілкування, що поєднує в собі знання мови та профільного фаху.

Поряд із формуванням навичок спілкування іноземною мовою на побутову тематику, навчасно умінь та навичок професійно спрямованого перекладу, а також умінь користуватися іноземною мовою у телекомунікаційних мережах. Тут на допомогу може прийти ведення спонтанної бесіди на професійні теми з носіями мови усно чи письмово, яка може бути реалізована завдяки доступним програмам Skype, Viber, Whats up та іншим. Традиційні навчальні матеріали варто також підкріплювати електронними курсами або підручниками, мультимедійними навчальними програмами. Електронні підручники, практикуми, мультимедійні навчальні програми можна використовувати не тільки для роботи над мовним матеріалом, але й для розвитку основних видів мовленнєвої діяльності. Вони також дають можливість здійснювати поточний, текстовий і підсумковий контроль рівня мовної підготовки студентів. Мультимедійні носії можна використовувати для роботи як безпосередньо на занятті, так і позааудиторно. Таким чином, посилюються ефективність і продуктивність вивчення іноземної мови, при цьому використовуються адекватні прийоми і технології навчання, змінюється питома вага окремих видів роботи і методик навчальної діяльності [2].

З огляду на проблему іншомовної фахоорієнтованої освіти майбутніх спеціалістів у галузі медицини набувають особливої актуальності і постійно є багаторічні дидактичні і методичні дослідження кафедри іноземних мов БДМУ, а саме: шляхи і методи формування фахової іншомовної комунікативної компетентності у студентів освітніх напрямків «Медицина», «Фармація», «Стоматологія», «Педіатрія», «Медсестринство»,

спираючись на досвід вітчизняних та зарубіжних учених-методистів: Берман В., Гнаткевич Р., Пасов Ю., Ніколаєва С., Елліс Р., E.Bieze, Nation I. та ін., внаслідок яких дійшли висновку, що іншомовна фахова освіта є чинником сучасної успішної підготовки лікарів, становленню його як особистості в системі міжкультурної комунікації, де відбувається вузька інтеграція лінгвістичної і професійної сфер.

Вагомий внесок у розробку і впровадження цих напрямків сьогодні слід відзначити багаторічну плідну роботу викладацького складу кафедри – проф. Соловйової Н.М., доц. О.М. Рака, доц. А.М. Семисюк, В.Г. Синиці, ст.викл. Г.М. Лапи, Н.І. Войткевич, Г.В. Шалаєвої, де акцент робився і робиться на впровадження сучасних інтерактивних методів: імітаційні, моделювання професійної діяльності у мовленнєвих ситуаціях, ігрові, невербальні/вербальні (аудіо-відео), з використанням комбінованих засобів, системи MOODLE, комунікативних вправ креативного характеру, що уможливають підвищити іншомовний потенціал студентів комунікативної компетенції.

Іншомовне освітнє поле майбутніх лікарів у ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» представлено на кафедрі іноземних мов тривірневою системою: вивчення основ латинської медичної термінології; вдосконалення основ набутих комунікативних навичок іноземних мов; опанування фаховою мовою медицини, яка віддзеркалює педагогічний і науково-методичні напрямки навчально-методичної діяльності кафедри іноземних мов.

Достатня якість робочих навчальних програм, соціально-педагогічних умов, впровадження інноваційних технологій для набуття і розвитку іншомовної фахової компетенції сприяють підвищенню мотивації вивчати свій фах через іноземні мови [5].

Вивчення іноземних мов за професійним спрямуванням на кафедрі іноземних мов бере свій початок у 70-х роках, коли розвиток медичної галузі піднявся на вищий щабель, і перед науковцями повстало питання: вивчати досвід зарубіжних колег, вміти читати літературу за фахом (англійською, німецькою та французькою мовами), обмінюватися планами і перспективами своєї діяльності, брати участь у конференціях і симпозіумах, працювати, брати участь у підготовці фахівців (проф. О.М. Синчук, Г.І. Ходоровський, доц. Ф. Д. Марчук, ас. Н.І. Довганюк). Всі вони оволоділи англійською мовою для того, щоб надавати медичну допомогу в країнах, що почали розвиватись, навчати анатомії студентів, виконувати дипломатичну місію України.

Викладачі кафедри організували із числа найкращих студентів школу перекладачів оригінальної медичної літератури, робота яких була спрямована на надання можливостей профільним кафедрам використовувати закордонні літературні джерела в написанні наукових статей, доповідей на щорічні студентські наукові конференції з

проблем хірургії анатомії, ендокринології, дитячих хвороб, патологічної фізіології, екології.

Цю роботу продовжили курси інтенсивного вивчення іноземних мов, де акцент робився на розвиток фахової іншомовної комунікації. Слухачі цих курсів брали участь у зустрічах із делегаціями США в рамках конгресу медичних сестер (штат Юта) – 1990 рік, були гідями-перекладачами для гостей м. Чернівці в період проведення чемпіонату світу з футболу 2012 р. [3].

Інтенсивнішою стала робота викладачів щодо надання допомоги дисертантам і пошукувачам БДМУ в підготовці до складання кандидатських іспитів з іноземних мов, яка полягала в їх навчанні навичок реферування наукової літератури за фахом з теми дисертаційного дослідження, що стало можливим завдяки навчальним годинам, які надавав навчальний відділ університету (140 годин на рік).

Після інтенсивного курсу аспіранти і пошукувачі набувають практичних навичок не лише з читання оригінальної фахової літератури з обраного ними фаху або теми дисертації, а і формують вміння коректного анування змісту прочитаного українською мовою, як того потребують умови для складання кандидатського іспиту з іноземних мов.

Навчання граматичної компетенції (граматичні структури, що функціонують у текстах за фахом), термінологічної грамотності утворюють самостійний блок дидактичного процесу іншомовної освіти, який сприяє інтеграції навчання з курсом латинської мови, та курсом ділової української мови ( написання історії хвороби, витягів з історії хвороби, читання і розуміння інструкцій до препаратів для медичного призначення, вказівок до медичного обладнання, листування і т.ін.), кафедрою сімейної медицини та догляду за хворими, внутрішніх хвороб.

Вже декілька років поспіль викладачі кафедри втілюють у структуру практичних занять дидактичні матеріали, які містять у собі основні елементи програми рівня В2 іноземними мовами, що базуються на сучасних мовах і призначені для самостійної роботи ( як аудиторної, так і позааудиторної) з комплексом тестових завдань, які мають варіанти відповідей для самоконтролю.

Інтегровані тести уможливають мотивацію вивчення іноземної мови і впевненість у силах досягнути мети, систематизувати основні знання з усіх видів мовленнєвої діяльності.

Інтенсивності вивчення німецької та англійської мов сприяють перспектива академічної мобільності студентів, дія програми «Студенти-медики без кордонів». Ці програми спричинили організацію курсів підготовки студентів 4-5-х курсів до літнього стажування в лікарнях м. Любек, Франції, Австрії.

Майбутні практиканти вдосконалюють свої знання з медицини через іноземні мови, покращують

навички іншомовного повсякденного спілкування, вивчають навички комунікації з лікарями і пацієнтами.

Тривалість курсу становить сім місяців ( 2 години на тиждень). Після завершення занять знання тестуються за програмою, передбаченою курсом, яка охоплює контроль набутих вмінь із читання текстів та розуміння змісту прочитаного, аудіювання, письма та вміння вести бесіду з певної тематики з метою відбору аплікантів на стажування. Вирішальним етапом є співбесіда учасників програми з координатором місця стажування, який комплектує групу.

У 2016/2017 році в практику цього аспекту діяльності кафедри завпровадили форму – Sprachcafe – лінгвістичне кафе, до участі в якому долучили волонтерів із Німеччини, які зустрічаються зі студентами, спілкуються з ними, допомагають їм володіти розмовною мовою, використовуючи різні види спілкування.

Варто зазначити, що діапазон навчання іншомовної фахової комунікації охоплює наступні навчальні дисципліни: лор-хвороби, офтальмологію, гінекологію, неврологію, урологію, хірургію, тому акцент робиться на вивчення національних терміносистем цих субмов, до уваги береться також вихідний рівень знань слухачів, який у кожного є досить різним, окреслюються комплекси завдань для самостійного вивчення. Щоб вирішити цю проблему, використовується навчальна література, когнітивна структура якої вводить тих, хто навчається, у сучасний лінгвістичний світ іноземної мови, який формує і вдосконалює іншомовну фахову компетенцію майбутніх фахівців.

### Висновок

Вдосконалення іншомовної фаховоорієнтованої освіти майбутніх лікарів є нагальною вимогою сучасності і колектив кафедри іноземних мов БДМУ бачить своє завдання у подальшій динамічній роботі, щоб зробити цей аспект діяльності більш вмотивованим і ефективним.

### Література

1. Коваль Т.І. Інтерактивні технології навчання іноземних мов у вищих навчальних закладах / Т.І. Коваль // Інформаційні технології і засоби навчання. – 2011. – № 6 (26). – С. 87-91.
2. Сафроненко О.И. Программно-методическое, технологическое и кадровое обеспечение качества системы многоуровневой языковой подготовки студентов неязыковых вузов / О.И. Сафроненко. – Ростов-н/Д: Изд-во ООО «ЦВВР», 2006. – С. 43.
3. Сунцова О.В. Формирование иноязычной коммуникативной компетенции студентов вузов при использовании активных методов обучения иностранному языку / О.В. Сунцова // Молодой ученый. – 2012. – № 2. – С. 297-298.
4. Кашлев С.С. Технология интерактивного обучения / Кашлев С.С. – МН: Беларусский верасень, 2005. – 176 с.
5. Новые педагогические и информационные технологии в системе образования / Под ред. Е.С. Полат. – М: Издательский центр «Академия», 2000. – С. 33-34.

**ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННОЕ ИНОЯЗЫЧНОЕ ОБУЧЕНИЕ  
КАК ФАКТОР ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ***А.М. Семисюк, Г.Н. Лапа, А.М. Рак*

**Резюме.** В статье в динамике рассматривается и анализируется опыт работы преподавателей кафедры иностранных языков государственного высшего учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» в формате обучения будущих врачей иноязычной компетентности.

Очерчиваются основные этапы этого вида учебной деятельности, акцентируется внимание на значении изучения иностранных языков на образовательном поле специалистов в системе профессионального образования в условиях академической мобильности студентов, представленных возможностей стажировки в вузах Европы.

В статье уделяется большое внимание использованию современным методам обучения иностранным языкам как составляющей обучения межкультурной коммуникации, среди которых важное место занимают интерактивные методы с включением элементов тестирования на знание иностранных языков уровней B1, B2, использование которых способствуют результативности всего процесса обучения иностранным языкам в неспециальном вузе.

**Ключевые слова:** профессиональное иноязычное образование, образовательное поле, педагогическая деятельность, межпредметная интеграция, мотивация изучения иностранных языков, интерактивные методы.

**PROFESSIONALLY ORIENTED FOREIGN LANGUAGES EDUCATION  
AS A FACTOR OF TRAINING FUTURE DOCTORS***A.M. Semysiuk, G.M. Lapa, O.M. Rak*

**Abstract.** The experience of work of the tutors of the department of foreign languages of higher state educational establishment of Ukraine “Bukovinian state medical university” in the range of teaching foreign competence the future doctors is considered in this article.

The authors outline the basic stages of this kind of educational activity, accentuate attention on the significance of studying foreign languages in educational field of specialists in the system of professional education under conditions of academic mobility of the students and afforded opportunities of probation period in higher educational establishments of Europe.

Great attention is paid to the use of modern methods of teaching foreign languages as a constituent of teaching intercultural communication, where interactive methods including elements of checking up the acquired knowledge of foreign languages B1, B2 level occupy a significant place, promoting the efficacy of the whole process of teaching foreign languages in non-special higher state educational establishment.

**Key words:** professional foreign education, educational field, pedagogical activity, integration between subjects, motivation of studying foreign languages, interactive methods.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 179-182

Надійшла до редакції 19.04.2017 року

УДК 378.147+614.253.4

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.40

*В.Н. Середюк***ДОСВІД ПРЕДМЕТНО-ОРІЄНТОВАНОГО НАВЧАННЯ НА ЗАСАДАХ КРЕДИТНО-ТРАНСФЕРНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ СТУДЕНТСЬКОЇ ОЛІМПІАДИ З ТЕРАПІЇ (ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ)**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У статті проведено аналіз результатів Всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб) за 2016 рік. Доведено, що олімпіада є важливим етапом у підготовці висококваліфікованих спеціалістів на засадах кредитно-трансферної системи організації навчального процесу (КТСОНП), ефективним способом набування нових практичних знань, навичок, демонстрацією вмінь самовдосконалення. Олімпіада сприяє формуванню креативного клінічного мислення студентів на основі не лише традиційних теоретичних знань і практичних навичок, але й застосу-

вання сучасних інтерактивних комп'ютерних технологій та методів візуалізації (електрокардіограм, фото і/або відео протоколів ехокардіографії, коронароангіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з мультипланарною реконструкцією, магнітно-резонансної томографії тощо).

**Ключові слова:** терапія (внутрішні хвороби), Всеукраїнська студентська олімпіада, кредитно-трансферна система організації навчального процесу (КТСОНП), інтерактивні комп'ютерні технології.

**Вступ.** Важливим складником реформування галузі охорони здоров'я і реалізації соціальних пріоритетів держави та вітчизняної системи освіти загалом є професійна підготовка майбутніх лікарів, концептуальні ідеї якої базуються на положеннях Конституції України (1996 р.), Закону України «Про вищу освіту» (2014 р.), Національної доктрини розвитку освіти (2002 р.), «Стратегії інноваційного розвитку України на 2010-2020 роки в умовах глобалізаційних викликів» (2010 р.), «Національної стратегії розвитку освіти в Україні на період до 2021 р.» (2012 р.), «Типового положення про університетську клініку вищого навчального закладу (закладу післядипломної освіти)» (2015 р.). Професійна підготовка майбутніх лікарів має бути орієнтована на формування не лише лікарської компетентності, а й готовності випускників медичних ВНЗ до участі в забезпеченні гармонійного розвитку фізичних і духовних сил, високої працездатності й довголітнього активного життя громадян [7].

З іншого боку, основні принципи Болонського процесу, до якого Україна долучилась ще у 2005 році, полягають у формуванні єдиного освітньо-наукового простору в Європі шляхом реформування вищої освіти та науки європейських країн, що передбачає запровадження академічних ступенів та стандартів забезпечення якості для підвищення конкурентоздатності європейської вищої освіти та науки у світовому масштабі [1, 5].

Кредитно-трансферна система організації навчального процесу (КТСОНП), як основа Європейської кредитно – трансферної та акумулюючої системи – ECTS, має на меті [6]:

- підвищення можливостей студентської мобільності,
- досягнення сумісності програм підготовки та кваліфікацій,
- забезпечення навчання студентів за індивідуальною варіативною частиною освітньо-професійних програм,

- підвищення якості підготовки фахівців та їх конкурентоспроможності,
- забезпечення доступу до ринків праці,
- посилення престижу вищої освіти України.

З цих позицій, важливим для формування навиків професійної компетентності та креативного клінічного мислення студентів є проведення предметних студентських олімпіад.

Випускник медичного ВНЗ повинен не просто мати набір знань і вмінь, а бути готовим застосувати їх у житті. Чим вища професійна компетентність студентів і випускників, тим вища конкурентоспроможність ВНЗ, і тому завдання його керівництва – організувати навчально-дослідницьку й наукову працю так, щоб студенти одержували найбільш важливі знання й навички, які допоможуть їм підтримувати належний рівень їх професійної майстерності [2].

Олімпіада – це співпраця ВНЗ і науковців, пошук найоптимальнішим шляхом як підвищення рівня навченості, так і вирішення наукових проблем конкретної галузі медицини, зокрема терапії. Це стосується не лише організації, а й самого змісту: під час олімпіади на обговорення присутніх виносять цікаві актуальні питання з медичної практики, рішення щодо яких приймається колегіально [4].

Розглядаючи предметну олімпіаду як складову, що виходить за рамки стандарту освітнього процесу, варто відзначити ті додаткові ефекти, які відсутні в традиційних формах навчального процесу та наукової діяльності студентства. До таких ефектів можна віднести [3]:

- мотивацію студентів до вивчення додаткових матеріалів, не охоплених навчальною програмою, у процесі підготовки до олімпіади й участі в ній;
- можливість самооцінки професійного рівня порівняно з рівнем інших учасників олімпіади;

– можливість зарекомендувати себе перспективними фахівцями.

Отже, актуальним завданням сучасної медичної педагогіки є оцінка ефективності навчання за КТСОНП на підставі результатів Всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб).

**Мета дослідження.** Проаналізувати якість підготовки студентів 5-6-х курсів медичних факультетів ВНЗ України згідно з методикою КТСОНП та шляхи оптимізації викладання дисципліни за результатами Всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішніх хвороб).

**Основна частина.** Олімпіаду проведено відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України №1247 від 27.11.2015 р. «Про проведення Всеукраїнської студентської олімпіади у 2015-2016 навчальному році» та згідно з Положенням про Всеукраїнську студентську олімпіаду. Олімпіада проведена на базі ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 20-22 квітня 2016 року.

Для проведення олімпіади підготовлені комплекти завдань (завдання I та III етапів) та пакети документації для практичної частини (II етапу олімпіади). Матеріали для конкурсних завдань та питань складені в рамках діючої програми з дисципліни «Внутрішня медицина» і відповідали вимогам освітньо-кваліфікаційної характеристики лікаря загальної практики. Для проведення II етапу журі підготувало для самостійної курації тематичних хворих. Кожний клінічний випадок для курації був забезпечений пакетом із результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження, на підставі яких учасник олімпіади повинен був встановити діагноз, сформулювати план обстеження, провести диференційний діагноз, оцінити тяжкість захворювання і призначити лікування згідно із сучасними стандартами.

Визначені критерії оцінки рівня практичної, клінічної підготовки учасників олімпіади.

I етап олімпіади – тестовий контроль знань за змістовними модулями (кардіологія, нефрологія, ревматологія, алергологія, гастроентерологія, гематологія).

Проводився шляхом вирішення тестових завдань із програмних питань за форматом «Крок-2». Буклет тестових завдань (ситуаційних задач), який сформований на основі банку тестових завдань центру тестування при МОЗ України, збірників ліцензійного іспиту "Крок - 2. Загальна лікарська підготовка" (2010-2015 рр.). Всі учасники отримали бланк шифрування та конверт. Учасник вказував на бланку шифрування: ПІП, назва ВНЗ і девіз (нік). На конверті учасник вказував лише девіз (нік). Бланк шифрування вкладався в конверт і заклеювався. Учасникам видавався буклет тестів, бланк відповідей і ручка. На бланку відповідей учасники вказували девіз (нік). Під час тестування студенти відмічали обрану правильну відповідь у бланку відповідей. Після виконання завдання бланки відповідей здавалися

в журі олімпіади. Вирішення ними тестових завдань проводилось у присутності і під контролем членів журі, апеляційної та мандатної комісії та співробітників кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства. Після завершення тестування члени журі фіксували результат.

II етап олімпіади – робота в умовах, що наближені до професійної діяльності – «біля ліжка терапевтичного хворого» (гематологічне, ревматологічне, гастроентерологічне, алергологічне, нефрологічне відділення обласної клінічної лікарні).

Цей етап передбачав консилярну оцінку знань та вмінь студентів мінімум двома членами журі.

Для забезпечення випадкового відбору учасників, виключивши при цьому ймовірність оцінювання студента членом журі зі свого ВНЗ, оргкомітетом була розроблена система розподілу. Представник бригади журі шляхом жеребкування обирав 4-5 студентів, які будуть працювати у відділенні. Така система дозволила об'єктивізувати оцінювання членами журі учасників олімпіади і виключити суб'єктивні чинники з боку членів журі. Результати II етапу фіксувалися членами журі у спеціальних протоколах.

За результатами I і II етапів олімпіади до III етапу журі було допущено 19 із 37 учасників, які набрали 50 % від максимально можливої кількості балів.

За наявності більше трьох учасників від одного ВНЗ до III етапу відбиралися перші три учасники одного ВНЗ, що набрали найбільшу кількість балів за I та II етапи.

III етап – оцінка клінічного мислення за моделлю вирішення ситуаційних задач з діагностики, тактики ведення та надання невідкладної допомоги терапевтичному хворому.

Проводився відкритим за присутності членів журі, апеляційної комісії, всіх учасників олімпіади та студентів ІФНМУ.

Студент шляхом жеребкування витягував номер задачі, піднімався на трибуну і розпочинав ознайомлення з умовами задачі, додатковими даними інструментальних обстежень на екрані і розпочинав відповідь, наприкінці якої зазначав, що він завершив свою відповідь. Після цього члени журі піднімали оцінки та мандатна комісія здійснювала підрахунок балів учасника, які фіксувала у спеціальному протоколі III етапу, який у подальшому підписувався членами журі.

#### *Аналіз підготовки студентів до олімпіади*

Олімпіада продемонструвала високий рівень підготовки студентів з питань терапії (внутрішні хвороби). Студенти правильно відповідали на питання, грамотно аргументували свої відповіді та показали глибокі знання з терапії (внутрішніх хвороб). Найвищий відсоток правильних відповідей на тестові запитання I етапу становив 100 %, найнижчий – 59 %. Більшість студентів правильно відповіли на 60-83 % запитань. Результати курації хворого під час II етапу: найкращий ре-



зультат – 150 балів (16,21 %), найнижчий – 70-95 балів (10,81 %), переважна більшість студентів отримала 105-145 балів (72,97 %). При проведенні III етапу олімпіади найкращий результат склав 98,6 бала, а найнижчий – 52,9 бала.

Найвищий загальний командний результат олімпіади з урахуванням перших трьох студентів від ВНЗ України) – 904,2 бала (Івано-Франківський національний медичний університет), найнижчий – 343,1 бала (Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського).

#### **Конкурсні завдання**

II етап Всеукраїнської студентської олімпіади з терапії (внутрішні хвороби) складався з трьох етапів.

I ЕТАП. Тестовий контроль знань за змістовними модулями (кардіологія, нефрологія, ревматологія, алергологія, гастроентерологія, гематологія).

I етап проводився в залі обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ. Для учасників підготовано варіант тестових завдань (ситуаційних задач), який сформований на основі банку тестових завдань центру тестування при МОЗ України, збірників ліцензійного іспиту "Крок-2. Загальна лікарська підготовка" (2010-2015 рр.), тестових завдань, підготованих кафедрою внутрішньої медицини № 2 та медсестринства. Для проведення тестового контролю кожен з учасників олімпіади посідав індивідуальне місце. Перед початком здійснення тестового контролю учасник олімпіади отримував бланк шифрування та конверт. Учасник вказував на бланку шифрування: ПІП, назва ВНЗ і девіз (нік). На конверті вказувався лише девіз (нік). Бланк шифрування вкладався в конверт і заклеювався. Учасникам видавався буклет тестів, бланк відповідей і ручка. На бланку відповідей учасники вказували девіз (нік). Під час тестування студенти відмічали обрану правильну відповідь у бланку відповідей.

На проведення тестового контролю, який складався зі 100 ситуаційних задач, відводилось загалом 100 хвилин. Вирішення кожного окремо завдання часом не було лімітовано.

Кожне зі 100 завдань являло собою одну ситуаційну задачу та 5 варіантів відповідей, серед яких учасник обирав лише одну, на його думку, правильну.

Кожна правильна відповідь за вирішення однієї ситуаційної задачі оцінювалася в 1 бал, неправильна відповідь – 0 балів. Після виконання завдання бланки відповідей здавалися в журі олімпіади. Максимальна кількість балів за I етап – 100.

II ЕТАП. Робота в умовах, що наближені до професійної діяльності - «біля ліжка терапевтичного хворого» (гематологічне, ревматологічне, гастроентерологічне, алергологічне, нефрологічне відділення обласної клінічної лікарні).

Робота учасника олімпіади з хворим у палаті відділень ОКЛ виконувалась за присутності чле-

нів журі. Результати оцінки реєструвались членами журі в «Протоколі відповідей» (15 критеріїв – максимально 15 балів).

Повнота виконання практичних навичок і умінь оцінювались членами журі в балах: «1», «0,5», «0». 1 бал – повна відповідь, 0,5 бала – неповна правильна і 0 балів – невірна відповідь. Підрахунок балів та виведення остаточного бала проводилися через коефіцієнт перерахунку, помножений на 10. Таким чином, максимально можливий остаточний бал за II етап складав 150 балів. До кінцевого протоколу відповідей вносився середній бал двох членів журі. Відразу після проведення курації, студенту повідомлявся його бал із поясненням, чому саме такий бал виставлено. Максимальна кількість балів за II тур – 150.

Після проведення I та II етапів та підрахунок суми балів журі методом ранжування проводився відбір 50 % студентів, які набрали найвищу кількість балів і були допущені до участі у III етапі олімпіади.

III ЕТАП. Оцінка клінічного мислення за моделлю вирішення ситуаційних задач з діагностики, тактики ведення та надання невідкладної допомоги терапевтичному хворому.

Проводився відкритим за присутності членів журі, апеляційної комісії, всіх учасників олімпіади та студентів ІФНМУ.

Учасник методом жеребкування отримував клінічну задачу, яка висвітлювалась на екрані та доповідав її усно. Крім умов задачі, на екрані проводилася візуалізація та комп'ютерна анімація даних окремих додаткових інструментальних методів обстеження (електрокардіограми, фото і/або відео протоколів ехокардіографії, коронароангіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з мультипланарною реконструкцією, магнітно-резонансної томографії тощо). Далі учасник олімпіади встановлював найбільш імовірний діагноз, формулював перелік необхідних діагностичних процедур та інструментальних і лабораторних методів дослідження, після чого описував тактику, методологію надання невідкладної допомоги та стандарти медикаментозної терапії, виходячи з умов задачі. На розв'язання відводилось максимально 15 хв, а за задачу учасник олімпіади міг отримати максимально 5 балів. Методика оцінювання: розраховувався середній бал (отриманий результат суми балів ділився на кількість членів журі), який у подальшому множився на коефіцієнт 20. Максимальна кількість балів за III етап – 100.

Сумарна максимальна кількість балів за III етапи олімпіади – 350.

Тематика завдань I, II, III етапів олімпіади, обсяг і характер запитань складались ув рамках освітньої програми з дисципліни «Внутрішні хвороби» для студентів медичних факультетів і відповідали освітньо-кваліфікаційній характеристиці при підготовці лікаря загального профілю.

Аналіз типових помилок студентів, перелік розділів, тем, питань, недостатньо засвоєних сту-

дентами, аналіз результатів виконання теоретичних тестових завдань (I етап) показав, що окремі студенти недостатньо засвоїли питання діагностики та лікування міокардитів, перикардитів, природжених вад серця (відкрита артеріальна протока, тетрада Фалло), гепатитів, синдрому подразненої товстої кишки, бронхіальної астми, хронічних обструктивних захворювань легень, синдрому Рейтера, туберкульозу нирок, пухлин нирок, амілоїдозу нирок, лейкемії, уражень внутрішніх органів іонізуючим випромінюванням, інструментальної діагностики окремих нозологічних форм (зокрема, стабільної ІХС, гострої аневризми серця, ахалазії кардії, гломерулонефриту), лікування невідкладних станів при терапевтичних захворюваннях (тампонада серця, тромбоемболія легеневої арерії, атріовентрикулярна вузлова реципрокна тахікардія, пароксизм фібриляції передсердь, гостра ниркова недостатність, бластний криз), сучасної фармакотерапії артеріальної гіпертензії, гострих коронарних синдромів, виразкової хвороби, колітів, гломерулонефритів, лімфом та особливостей штучних водіїв ритму серця.

Привертає увагу той факт, що тести I етапу не спричиняли особливих проблем при їх вирішенні, але результати олімпіади довели необхідність узагальнення клінічних, лабораторних та інструментальних даних досліджень, що потребує від конкурсанта розвинутого клінічного мислення.

Оцінка практичних навичок клінічного обстеження хворого (II етап) показала недостатню підготовку студентів у практичному плані щодо призначення та інтерпретації необхідних лабораторних та інструментальних досліджень, постановки діагнозу відповідно до вимог сучасної класифікації внутрішніх хвороб, з урахуванням періоду, тяжкості, форми захворювання, а також призначення лікування відповідно для конкретного пацієнта. Частина студентів продемонструвала недостатнє вміння виконання мануальних навичок обстеження хворого, зокрема щодо перкусії меж серця, пальпації лімфатичних вузлів, аускультатії серця та судин шиї, методичної глибокої ковзної пальпації за методом В.П. Образцова і М.Д. Стражеска.

Вирішення клінічних задач підвищеної складності (III етап) продемонструвало, що не всі студенти медичних ВНЗ добре володіють питаннями нозологічної та диференційної діагностики, лікування окремих серцево-судинних захворювань, таких, як гострі коронарні синдроми, міокардити, кардіоміопатії, а також окремих аритмій та синдромів (ортодромна реципрокна атріовентрикулярна вузлова тахікардія, синдром подовженого інтервалу QT, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Фредеріка, синдром Моргані-Адамса-Стокса).

У частини студентів викликала певні труднощі інтерпретація протоколів та відеосюжетів ехокардіографії, коронароангіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії з мультипла-

нарною реконструкцією, магнітно-резонансної томографії.

Недостатніми виявились знання окремих студентів щодо уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги зі стабільної ІХС та гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST, особливостей сучасної антикоагулянтної терапії у хворих високого та дуже високого серцево-судинного ризику на підставі оцінки та інтерпретації шкал CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc та HAS-BLED.

Проведена олімпіада викликала значну зацікавленість серед студентів та викладачів медичних ВНЗ. Це підтверджується кількістю ВНЗ (13), які брали в ній участь. Серед учасників олімпіади більшість були студентами 6-го курсу. Необхідно відзначити, що проведення олімпіади відбулося за участі практично всіх медичних ВНЗ.

На загал, учасники олімпіади продемонстрували високий рівень теоретичних знань і практичних навичок та розвинуте клінічне мислення, яке потребує подальшого удосконалення.

За всієї різноманітності терапевтичних шкіл України студенти продемонстрували єдині практичні навички з фізикального обстеження хворого, які базуються на класичних підходах. А от щодо вирішення клінічних задач, незважаючи на уніфіковані протоколи МОЗ України, представники різних регіонів виявили самобутні підходи до питань надання невідкладної допомоги чи лікування хворих, які базувались не лише на результатах багатоцентрових рандомізованих досліджень, але й враховували досвід різних терапевтичних клінік.

Такі результати підтвердили високу ефективність системи КТСОНП і практичну спрямованість підготовки студентів. Важливо, що в основі викладання внутрішньої медицини у ВНЗ України лежить синдромний принцип, який дозволяє розвинути клінічне мислення на основі широкої диференційної діагностики та міжпредметної інтеграції.

### Висновки

1. Проведення предметної олімпіади з внутрішньої медицини (терапії) є важливим етапом у підготовці висококваліфікованих спеціалістів на засадах кредитно-трансферної системи організації навчального процесу, ефективним способом набування нових практичних знань, навичок, демонстрація вмінь самовдосконалення та формування креативного клінічного мислення студентів.

2. З метою підвищення якості підготовки студентів на практичних заняттях необхідно розширити роботу студента з хворими, акцентувати увагу студентів на питаннях постановки діагнозу відповідно до вимог сучасної класифікації внутрішніх хвороб, з урахуванням періоду, тяжкості, форми захворювання, призначення сучасних лабораторних методів діагностики, залежно від термінів хвороби та можливостей методик, діаг-

ностики та лікувальної тактики згідно з протоколами МОЗ, залежно від стану хворого.

3. При проведенні навчального процесу варто заохочувати студентів до поглиблення ерудиції, шляхом вивчення історії розвитку терапевтичних шкіл України.

#### Література

1. Впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу на кафедрі ортопедичної стоматології ІФНМУ / О.Р. Заяць, З.Р. Ожоган, Л.В. Мізюк [та ін.] // Гал. лікар. вісник. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 126-128.
2. Ковальчук В.В. Основи наукових досліджень: навч. посібник / В.В. Ковальчук, Л.М. Моїсєєв. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: ВД “Професіонал”, 2005. – 240 с.
3. Лузік Е.В. Організація наукової діяльності студентів вищих навчальних закладів / Е.В. Лузік // Педагогіка і

психологія професійної освіти: результати досліджень і перспективи: зб. наук. праць / за ред. І.А. Зязюна та Н.Г. Ничкало. – К., 2003. – С. 380-395.

4. Методологічні аспекти проведення студентської предметної олімпіади з дисципліни “внутрішня медицина” / І.П. Вакалюк, Н.М. Середюк, В.Н. Середюк [та ін.] // Мед. освіта. – 2015. – № 4. – С. 83-86.
5. Модернізація вищої освіти України і Болонський процес / М.Ф. Степко, Я.Я. Боллюбаш, К.М. Левківський [та ін.] // Вища школа. – 2004. – № 2/3. – С. 97-125.
6. Педагогіка вищої школи: навчальний посібник / за ред. З.І. Курлянд. – К.: Знання, 2007. – 495 с.
7. Слухенська Р.В. Формування творчого потенціалу майбутніх лікарів у процесі професійної підготовки: автореф. дис на здобуття наук. ступ. канд. пед. наук: 13.00.04 / Р.В. Слухенська. – Запоріжжя, 2016. – 21 с.

### ОПЫТ ПРЕДМЕТНО-ОРИЕНТИРОВАННОГО ОБУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ КРЕДИТНО-ТРАНСФЕРНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВСЕУКРАИНСКОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ОЛИМПИАДЫ ПО ТЕРАПИИ (ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ)

*В.Н. Середюк*

**Резюме.** В статье проведен анализ результатов Всеукраинской студенческой олимпиады по терапии (внутренним болезням) за 2016 год. Доказано, что олимпиада является важным этапом в подготовке высококвалифицированных специалистов на основе кредитно-трансферной системы организации учебного процесса (КТСОУП), эффективным способом приобретения новых практических знаний, навыков, демонстрацией умений самосовершенствования. Олимпиада способствует формированию креативного клинического мышления студентов на основе не только традиционных теоретических знаний и практических навыков, но и применения современных интерактивных компьютерных технологий и методов визуализации (электрокардиограмм, фото и / или видео протоколов эхокардиографии, коронароангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии с мультипланарной реконструкцией, магнитно-резонансной томографии и т.д.).

**Ключевые слова:** терапия (внутренние болезни), Всеукраинская студенческая олимпиада, кредитно-трансферная система организации учебного процесса (КТСОУП), интерактивные компьютерные технологии.

### THE EXPERIENCE OF SUBJECT-ORIENTED STUDY BASED ON CREDIT AND TRANSFER SYSTEM OF EDUCATIONAL PROCESS ORGANIZATION: RESULTS OF STATE STUDENTS' COMPETITION IN INTERNAL MEDICINE

*V.N. Seredyuk*

**Abstract.** The article presents results of Ukrainian state students' competition in internal medicine (Therapy) in 2016. It is proved, that a competition is an important stage in high-quality specialists training based on credit and transfer system of educational process organization. It is an effective method of acquiring new practical skills and knowledge as well as the demonstration of being able to improve them. The competition promotes students' creative thinking based not only on traditional theoretical knowledge and skills, but on using modern interactive technologies and visualization methods (electrocardiograms, photo and video protocols of EchoCG, coronarangiography, multisprial computer tomography, magnetic resonance tomography etc).

**Key words:** therapy (internal medicine), Ukrainian state competition, credit and transfer system of education, interactive computer technologies.

SHEI “National Medical University” (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 183-187

Надійшла до редакції 27.02.2017 року

# Епідеміологічні дослідження

УДК616.995.42-036.22-07(477.85)"2015/2016"

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.41

*В.О. Селезньова<sup>1,2</sup>, Л.І. Власик<sup>1,2</sup>, Л.Я. Селезньова<sup>3</sup>, О.М. Жуковський<sup>1</sup>,  
Л.Й. Власик<sup>1</sup>, Л.І. Тимофійчук<sup>3</sup>*

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОДНОЇ ІНФІКОВАНІСТІ ІКСОДОВИХ КЛІЩІВ БОРЕЛІЯМИ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2015-2016 РОКИ

<sup>1</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці,<sup>2</sup>Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології,  
харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ,<sup>3</sup>Державна установа «Чернівецький обласний лабораторний центр МОЗ України», м. Чернівці

**Резюме.** Проведені дослідження свідчать про те, що в 2016 році порівняно з 2015 роком збільшилася кількість звернень постраждалих з приводу укусів кліщами *I. ricinus*. Виявлення борелій у кліщах, що присмокталися до людини, є важливим тестом для оцінки необхідності превентивного лікування з метою профілактики хвороби Лайма. Встановлено зростання ризику розвитку хвороби Лайма внаслідок укусів таких кліщів за показником відношення шансів від 4,8 (95 % ДІ 1,45-15,82) у 2015 році до 8,3 (95 % ДІ 4,46-15,29) у 2016

році та 7,5 (95 % ДІ 4,37-12,84) за 2015-2016 роки. Встановлено, що більша частина території Чернівецької області є ендемічною за хворобою Лайма. Спостерігається подовження періоду активності кліщів з березня по листопад, що може бути пов'язано з кліматичними змінами й поступовим пристосуванням кліщів до жорсткіших умов перебування.

**Ключові слова:** хвороба Лайма, інфікованість іксодових кліщів, ризик.

**Вступ.** Хвороба Лайма (ХЛ) – інфекційне трансмісивне природно-вогнищеве захворювання, що характеризується весняно-літньою сезонністю, поліморфізмом клінічних проявів, серед яких найбільш характерними є ураження шкіри, нервової системи, опорно-рухового апарату, серця. Через несвочасну діагностику ХЛ викликає високий відсоток пізніх уражень різних органів та систем, що призводить до хронічного перебігу, інвалідизації, навіть до летальних наслідків [2].

Збудником ХЛ є мікроорганізми з родини Spirochaetaceae, роду Borrelia. Переносником борелій є кліщі роду Ixodes, на території України – в основному лісовий кліщ *Ixodes ricinus*. Джерелом і резервуаром збудників ХЛ є 30 видів ссавців, серед яких провідна роль належить гризунам, а також біля 100 видів птахів. Основний шлях інфікування людини – трансмісивний. Вогнища збудників інфекції найчастіше виявляються в лісах помірного клімату [1, 4].

За рівнем захворюваності ХЛ посідає провідне місце серед природно-вогнищевих зоонозів країн Північної Америки, Азії і багатьох країн Європи. Зокрема у Європі показник захворюваності ХЛ, за даними ВООЗ, стабільно збільшується: за останні два десятиріччя зареєстровано понад 360000 випадків [6]. Про перші випадки захворювання людей на ХЛ в Україні стало відомо в 1994 р., а офіційна реєстрація захворювання ведеться з 2000 року. На території Буковини перші випадки ХЛ були зареєстровані у 1999-2000 роках [3]. Сьогодні ендемічною за ХЛ вважається вся територія України. Офіційна відсутність захворювання на ХЛ у якійсь місцевості свідчить лише про відсутність або недостатню кількість моніторингових досліджень.

**Мета дослідження.** Визначити інфікованість бореліями іксодових кліщів на території Чернівецької області за 2015-2016 рр.

**Матеріал і методи.** Виявлення природної зараженості кліщів бореліями здійснювали методом мікроскопії в темному полі під збільшенням 600 (40 x 1,5 x 10) [2]. Дослідження кліщів, знятих з осіб, що зазнали їх нападу, та кліщів, зібраних з об'єктів довкілля, проводили в рамках Державної системи моніторингу довкілля на території Чернівецької області в лабораторії особливо небезпечних інфекцій при Державній установі «Чернівецький обласний лабораторний центр МОЗ України». Процедура статистичного аналізу включала розрахунок частот позитивних знахідок борелій та їх порівняння за критерієм Стьюдента та показником співвідношення шансів із визначенням його довірчих інтервалів (95 % ДІ). За критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У ході лабораторного дослідження з виявлення інфікованих бореліями кліщів, знятих з укушених осіб та кліщів, зібраних з об'єктів довкілля на території Чернівецької області за 2015-2016 рр., були отримані дані, що наведені в таблиці 1.

Наведені дані свідчать про те, що в 2016 р. порівняно з 2015 р. збільшилася кількість звернень постраждалих з приводу укусів кліщами і майже в три рази збільшилася кількість досліджень кліщів на інфікованість бореліями. При цьому кількість позитивної індикації борелій у кліщів, знятих з людей, мала тенденцію до збільшення у 2016 році. Варто зазначити, що виявлена у 2015 р. тенденція до зростання відсотка інфікованих кліщів, знятих з людей порівняно з кількіс-

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз обсягів досліджень та позитивних знахідок борелій у кліщів, знятих з людей та зібраних з об'єктів довкілля за 2015-2016 рр.**

Об'єкти дослідження	2015 р.		2016 р.		2015-2016 рр.	
	Всього	З них інфіковано	Всього	З них інфіковано	Всього	З них інфіковано
Кліщі, зняті з людей	55	4 (7,3 %)	165	22 (13,3 %)	220	26 (11,8 %)
Кліщі, зібрані з об'єктів довкілля	434	10 (2,3 %)	1220	24 (2,0 %)*	1654	34 (2,1 %)*
Всього	489	14 (2,9 %)	1385	46 (3,3 %)	1874	60 (3,2 %)

Примітка. \* -  $P < 0,001$  по відношенню до кліщів, знятих з людей

Таблиця 2

**Результати дослідження інфікованості кліщів бореліями з об'єктів довкілля по районах Чернівецької області за 2015-2016 рр.**

Райони Чернівецької області	2015 р.		2016 р.	
	Досліджено кліщів	З них інфіковано бореліями	Досліджено кліщів	З них інфіковано бореліями
Вижницький	16	1 (6,3 %)	180	4 (2,2 %)
Путильський	-	-	-	-
Глибоцький	-	-	100	0
Кельменецький	50	-	100	0
Хотинський	100	-	100	2 (2 %)
Кіцманський	20	2 (10 %)	100	2 (2%)
Заставнівський	35	2 (5,7 %)	150	5 (3,3 %)
Новоселицький	47	-	150	3 (2 %)
Герцаївський	-	-	59	1 (1,7 %)
Сокирянський	94	2 (2,1 %)	100	1 (1 %)
Сторожинецький	72	3 (4,2 %)	150	4 (2,7 %)
м. Чернівці	-	-	31	2 (6,5 %)

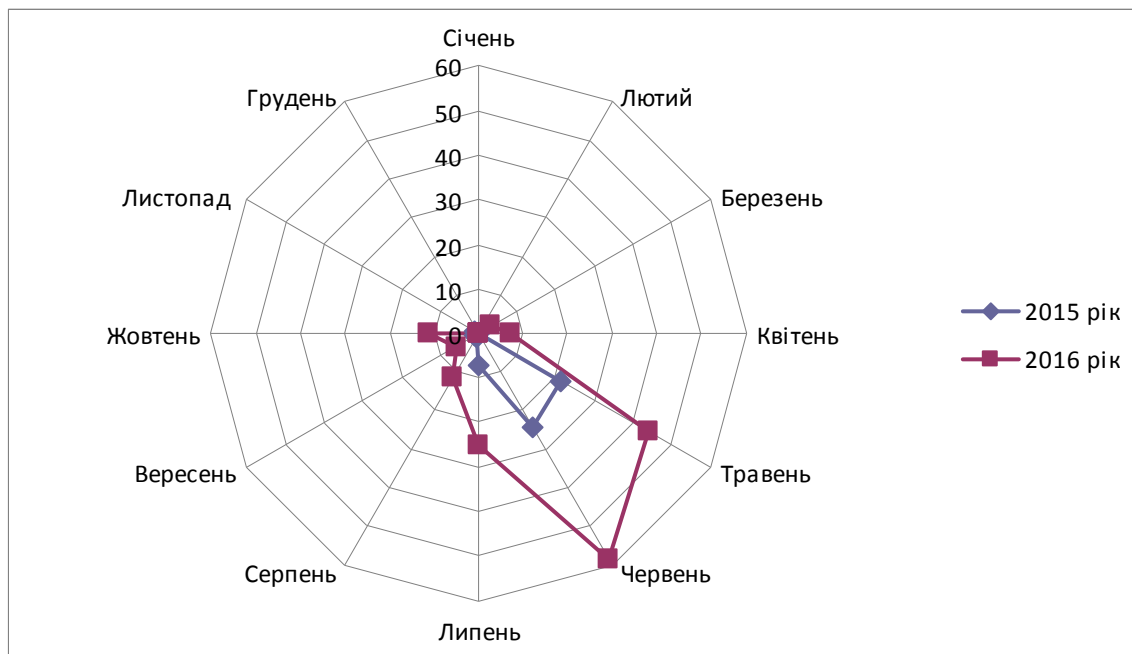


Рис. Динаміка частоти звернення людей, укушених кліщами у Чернівецькій області за 2015-2016 роки

ттю кліщів, зібраних з об'єктів довкілля, набувала виразної статистичної вірогідності ( $P < 0,001$ ) у 2016 році та за два роки в цілому. Проведений нами розрахунок відношення шансів підтверджує статистично достовірне зростання ризику розвитку ХЛ внаслідок укусів кліщів, знятих з людей від 3,3 (95% ДІ 1,0-11,0) у 2015 році до 7,7 (95% ДІ 4,1-14,0) у 2016 році та 6,4 (95% ДІ 3,7-10,9) за 2015-2016 роки.

Враховуючи факт своєчасного виявлення інфікованих бореліями кліщів, що були зняті з постраждалих, можна припустити, що за 2015-2016 рр. у 26 осіб після проведеного превентивного лікування значно зменшився ризик розвитку ХЛ.

Можливими причинами підвищення кількості звернень постраждалих із приводу укусів кліщами є: масовий розвиток садівництва, екологічного туризму, подовження періоду активності кліщів *I. ricinus*, формування природних осередків серед зростаючої кількості безпритульних собак і котів у містах [5], покращення обізнаності населення щодо можливості передачі ХЛ кліщами, недостатнє упровадження методів профілактики, зокрема не пороводиться винищення кліщів-переносників у природних біотопах із використанням акарицидів у період їх активності тощо.

Результати проведених у 2015-2016 рр. моніторингових досліджень свідчать, що більша частина території Чернівецької області є ендемічною за ХЛ (табл. 2). У 2016 р. дослідження кліщів на інфікованість бореліями проводилися з усіх районів Чернівецької області, окрім Путильського, а у 2015 р. цими обстеженнями були охоплені тільки п'ять районів області. Відповідно у 2016 р. також збільшилась кількість проведених обстежень кліщів на інфікованість бореліями порівняно з 2015 р.

Аналіз помісячної динаміки обстеження кліщів, знятих з людей у Чернівецькій області за 2015-2016 рр., наведений на рисунку. Для ХЛ характерна весняно-літня сезонність, з вираженою активністю кліщів з травня по вересень місяць. Отримані дані свідчать про подовження періоду активності кліщів *I. ricinus* на території області у 2015-2016 рр.: з'явилися випадки ранніх (березень 2016 р.) і пізніх (листопад 2015 р.) укусів членистоногих, що може бути пов'язано з кліматичними змінами і поступовим пристосуванням кліщів до жорсткіших умов перебування.

Чутливість кліщів до кліматичних змін підтверджується даними Європейського регіонального бюро ВООЗ. Починаючи з 1980-х років, щільність популяції кліщів зросла, а ареал їх поширення в Європі досяг більш високих широт і високогірних місцевостей. Таким чином, кліматичні зміни в Європі в майбутньому можуть сприяти поширенню хвороби Лайма [6].

#### Висновки

1. Проведені дослідження свідчать про те, що у 2016 році порівняно з 2015 роком збільшилась кількість звернень постраждалих з приводу укусів кліщами *I. ricinus* і відповідно збільшилась

кількість досліджень кліщів на інфікованість бореліями.

2. Виявлення борелій у кліщах, що присмокталися до людини, є важливим тестом для оцінки необхідності превентивного лікування з метою профілактики захворювання. Встановлено зростання ризику розвитку хвороби Лайма внаслідок укусів таких кліщів за показником відношення шансів від 4,8 (95 % ДІ 1,45-15,82) у 2015 році до 8,3 (95 % ДІ 4,46-15,29) у 2016 році та 7,5 (95 % ДІ 4,37-12,84) за 2015-2016 роки.

3. Встановлено що більша частина території Чернівецької області є ендемічною за хворобою Лайма. Наведені дані свідчать про збільшення проведених обстежень кліщів на інфікованість бореліями у 2016 році порівняно з 2015 роком та збільшення районів області, охоплених цими обстеженнями.

4. Спостерігається подовження періоду активності кліщів *I. ricinus* з березня по листопад, що може бути пов'язано з кліматичними змінами й поступовим пристосуванням кліщів до жорсткіших умов перебування.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведені дослідження інфікованості кліщів бореліями з об'єктів довкілля по районах Чернівецької області за 2015-2016 роки свідчать про актуальність проблеми та необхідність подальших досліджень з метою вивчення ареалу природних і антропогенних вогнищ ХЛ на території Чернівецької області.

Актуальним є вивчення питань впровадження та вдосконалення заходів профілактики, а саме: покращення рівня санітарно-освітньої роботи серед населення і неспецифічної профілактики, спрямованої на винищення кліщів-переносників у природних біотопах та індивідуальний захист людей від укусів кліщів.

#### Література

1. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Часть 1. Этиология, клиника, диагностика / Л.П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 42-45.
2. Наказ МОЗ України від 16.05.2005 № 218. Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового боррелиозу (хвороби Лайма) в Україні. – 2005. – С. 1-24.
3. Перші випадки боррелиозу Лайма на Буковині / А.М. Сокол, І.М. Хилько, Н.А. Богачик, О.М. Давиденко // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 87-90.
4. Свінціцький А.С. Лаймська хвороба як актуальна інтегрована проблема сучасної внутрішньої медицини / А.С. Свінціцький // Внутр. мед. – 2007. – № 5 (5). – С. 84-87.
5. Шостакович-Корецькая Л.Р. Лаймборрелиоз: питання діагностики і терапії / Л.Р. Шостакович-Корецькая, И.В. Будаева, А.В. Чергинец // Актуал. інфектол. – 2014. – № 2 (3). – С. 27-31.
6. Lindgren E. Lyme borreliosis in Europe: Influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures / E. Lindgren, T.G.T. Jaenson // WHO. – 2006. – 34 p.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДНОЙ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ  
БОРРЕЛИЯМИ В ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015-2016 ГОДЫ**

*В.А. Селезнёва<sup>1,2</sup>, Л.И. Власык<sup>1,2</sup>, Л.Я. Селезнёва<sup>3</sup>, О.М. Жуковский<sup>1</sup>,  
Л.И. Власык<sup>1</sup>, Л.И. Тимофійчук<sup>3</sup>*

**Резюме.** Проведенные исследования свидетельствуют о том, что в 2016 году по сравнению с 2015 годом увеличилось количество обращений пострадавших по поводу укусов клещами *I. ricinus*. Выявление боррелий в клещах, присосавшихся к человеку, является важным тестом для оценки необходимости превентивного лечения с целью профилактики болезни Лайма (БЛ). Установлено рост риска развития БЛ в результате укусов таких клещей по показателю отношения шансов от 4,8 (95 % ДИ 1,45-15,82) в 2015 году до 8,3 (95 % ДИ 4,46-15,29) в 2016 году и 7,5 (95 % ДИ 4,37-12,84) за 2015-2016 годы. Установлено, что большая часть территории Черновицкой области является эндемической по БЛ. Наблюдается увеличение периода активности клещей *I. ricinus* с марта по ноябрь, что может быть связано с климатическими изменениями и постепенным приспособлением клещей к более жестким условиям обитания.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, инфицированность иксодовых клещей, риск.

**STUDY OF NATURAL BORRELIA CONTAMINATION OF IXODES TICKS  
IN CHERNIVTSI REGION FOR THE YEARS 2015-2016**

*V.A. Selezniova<sup>1,2</sup>, L.I. Vlasyk<sup>1,2</sup>, L.Y. Selezniova<sup>3</sup>, O.M. Zhukovskiy<sup>1</sup>,  
L.Y. Vlasyk<sup>1</sup>, L.I. Tymofiihuk<sup>3</sup>*

**Abstract.** Our study indicates that the number of applications affected about tick *I. ricinus* bites has increased in 2016 year compared to 2015 year. An important test to assess the need of preventive treatment of Lyme disease (LD) is the identification *Borrelia* in ticks, which have bitten into people. It was established increasing the risk of LD due to ticks bites on indicators of the odds ratio of 4,8 (95 % CI 1,45-15,82) in 2015 to 8,3 (95 % CI 4,46-15,29) in 2016 year and 7,5 (95 % CI 4,37-12,84) for 2015-2016 years. Our research showed that the most part of the Chernivtsi region is endemic for LD. There is a lengthening of the activity period of ticks *I. ricinus* from March to November, which may be related to climate changes and gradual adaptation of ticks *I. ricinus* to more severe environmental conditions.

**Key words:** Lyme disease, *Borrelia* contamination, risk.

<sup>1</sup>Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

<sup>2</sup>L.I. Medved "Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine" (State Enterprise) (Kyiv)

<sup>3</sup>State Institution "Chernivtsi Regional Laboratory Center of Ministry of Health of Ukraine" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 188-191

Надійшла до редакції 01.03.2017 року

# Медико-соціальні дослідження

УДК 614.2.004.68:342.591(477.83)

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.42

*О.Є. Січкоріз*

## МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ КОМПЕТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗАТОРІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЛЬВІВЩИНИ СТОСОВНО РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** У роботі висвітлено результати вибіркового одноразового стандартизованого анкетного опитування фахівців із фаху «Організація і управління охороною здоров'я» стосовно реформування системи охорони здоров'я в Україні. Вказано на наявні проблеми, розглянуто можливі шляхи їх вирішення та ймовірні перспективи розвитку галузі охорони здоров'я у пода-

льшому. Підтверджено, що нові стратегічні підходи до підвищення якості та доступності допомоги зі зменшенням фінансових ризиків для громадян держави надають нового поштовху реформі медичної галузі.

**Ключові слова:** реформа системи охорони здоров'я, стандарт якості, медична послуга, фінансування.

**Вступ.** За результатами соціологічного опитування, проведеного Київським міжнародним інститутом соціології, найбільш очікувана реформа для українців – це реформа вітчизняної медицини, так вважають 43,6 % із них, поставивши її на перше місце. В Україні, як і в багатьох країнах Європи, індикаторами ефективності державної політики у сфері охорони здоров'я виступають показники здоров'я громадян у суспільстві, які залежать, у першу чергу, від рівня надання медичної допомоги населенню. Оскільки ці показники є на останньому місці в Європі, реформування даної галузі вкрай необхідне [2, 4-6].

Сьогодні запропонована Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 рр., яка є складовою Національного плану дій з реформування, котрий був проголошений Указом Президента України від 12 січня 2015 р. № 5/2015 «Про Стратегію сталого розвитку «Україна – 2020» та урядом України (програма діяльності Кабінету Міністрів України, ухвалена постановою Верховної ради України від 11 грудня 2014 р. № 26-VIII) [1], яка повинна забезпечити загальнодоступною медичною допомогою населення, поліпшить її якісні показники.

Згідно зі Стратегією пропонується система охорони здоров'я дасть можливість врахувати потреби людей (пацієнтів, працівників), та буде орієнтована на результат, що підвищить результативність надання медичної допомоги, збільшить фінансову захищеність пацієнтів [1, 4].

**Мета дослідження.** Проаналізувати та дати оцінку ставленню фахівців з фаху «Організація і управління охороною здоров'я» стосовно реформування системи охорони здоров'я в Україні, що дасть можливість виділити ключові найважливіші проблеми перспективи розвитку медичної галузі в подальшому.

**Матеріал і методи.** Нами проведено вибірково-одноразове стандартизоване анкетне опитуван-

ня 115 лікарів-організаторів охорони здоров'я Львівщини, які навчалися на базі факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

На основі розробленої автором анкети, яка складалась із кількох блоків питань із приводу реформування медичної галузі, вивчалась професійна думка організаторів охорони здоров'я. Усі відповіді на питання оцінювались у балах. В основу роботи покладені результати опитування. Отримані результати наведені у вигляді відносних величин та їхніх похибок або середніх арифметичних значень із середньоквадратичними відхиленнями. Розрахунки проведено з використанням програм «Microsoft Office 2016».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дане соціологічне дослідження проводилося методом вибіркового одноразового стандартизованого анкетного опитування респондентів, середній вік яких становив  $(45,84 \pm 1,64)$  років. Загальний стаж роботи після завершення вищого медичного (фармацевтичного) навчального закладу серед опитаних становив  $(20,68 \pm 2,39)$  років, а безпосередньо організатора охорони здоров'я –  $(10,23 \pm 2,67)$  років, разом з тим 60 % всіх респондентів мали вищу  $(44,35 \pm 4,63\%)$  та першу  $(15,65 \pm 3,39\%)$  категорії. Проходили навчання на передатестаційних циклах –  $61,74 \pm 4,53$  % респондентів,  $53,91 \pm 4,65$  % – прослухали цикли тематичного удосконалення. Все це дозволило вважати відібраних респондентів досвідченими експертами, а їх висловлювання такими, що заслуговують на увагу [3].

Дані анкетування виглядають так:  $53,91 \pm 4,65$  % респондентів вважають, що програма реформування їх медичного закладу відповідно до національної стратегії реформування системи охорони здоров'я вже виконується, що становить достовірну більшість ( $p < 0,05$ ),  $46,09 \pm 4,65$  % опитаних не відчули початку впровадження цієї програми у своїх закладах (табл. 1). За результа-



тами анкетування значна частина, а саме  $75,65 \pm 4,00$  % респондентів мають власне бачення стратегії реформ у цілому та реформування свого медичного закладу. Вважають за доцільне надання медичним закладам статусу комунальних підприємств  $71,30 \pm 4,22$  % респондентів.

Основними соціальними цінностями, які мають бути притаманними оновленій системі охорони здоров'я, респонденти вважають покращення життя пацієнтів –  $93,43 \pm 4,39$  % опитаних, що закладено у вільному виборі ними лікаря та лікувального закладу ( $87,35 \pm 4,00$  %). Все це буде сприяти повноцінному одужанню пацієнтів, так вважають  $83,00 \pm 3,73$  % респондентів (рис. 1). Значна кількість ( $63,48 \pm 4,49$  %) опитаних впевнена, що потрібно зберегти усі перераховані соціальні цінності в новій системі охорони здоров'я. Важливими вважали наявність державної підтримки, поваги та гідності як до лікаря, так і до пацієнта, і солідарної відповідальності всіх задіяних служб медичної допомоги –  $73,43$ - $79,52$  % респондентів. Менш популярними серед анкетованих були такі соціальні цінності, як наявність співчуття та позитивного організаційного клімату, що, напевно, повинно насторожувати нас, як носіїв освіти.

Більшість респондентів ( $80,87 \pm 3,67$  %) підтримує впровадження гарантованого медичного пакета послуг, який буде доступний кожному (рис. 2). За потрібне дотримання стандартів якості освіти і професіоналізму має місце  $51,30 \pm 4,66$  % фахівців вищої ланки, а в збалансованому співвідношенні ціна-якість і найефективнішому використанні обмежених ресурсів зацікавлені менше третини опитаних ( $28,70 \pm 4,22$  %). Важливо відзначити, що тільки  $8,70 \pm 2,63$  % респондентів підтримало важливість підзвітності грамодам у цілому і пацієнтам зокрема.

Практично всі ( $93,91 \pm 2,23$  %) опитані фахівці - організатори охорони здоров'я підтримують думку про те, що очолювати лікувально-профілактичну установу повинен лікар, який володіє знаннями з державного управління (табл. 2). Із анкетованих ( $53,04 \pm 4,65$  %) схиляються до думки, що це може бути також менеджер за осві-

тою. Респонденти ( $75,65 \pm 4,00$  %) бачать у своїй команді досвідченого юрисконсульта. Виходячи з вищесказаного,  $53,04 \pm 4,65$  % респондентів підтримали необхідність професійної підготовки організаторів охорони здоров'я у закладах освіти з менеджменту, близько третини ( $29,57 \pm 4,26$  %) – на курсах підвищення кваліфікації на базі факультету післядипломної освіти,  $18,26 \pm 3,60$  % – в інтернатурі. На думку решти анкетованих, підготовка повинна здійснюватися в ординатурі чи магістратурі.

У блоці питань анкет важливе місце відведено саме тому, що стало мотивацією для респондентів обійняти посаду організатора. Відповіді розподілились таким чином:

- зробити свій фахових внесок в охорону здоров'я –  $78,26 \pm 3,85$  % опитаних;
- самоствердитись –  $12,17 \pm 3,05$  %;
- стати лідером –  $7,83 \pm 2,50$  %;
- покращити свій матеріальний стан –  $1,74 \pm 1,22$  %.

З приводу відповідності фінансування медичної галузі, достовірна більшість ( $60,00 \pm 4,57$  %) анкетованих вважають, що діюча фінансова система управління найбільше перешкоджає успішній роботі організатора охорони здоров'я. Саме низька оплата праці медичних працівників знижує якість лікувально-профілактичної роботи, вважають  $40,00 \pm 4,57$  % опитаних. Те, що оплата праці керівника медичного закладу має бути більшою  $10000$  грн вважають  $74,78 \pm 4,05$  % респондентів, решті ( $25,22 \pm 4,05$  %) опитаних достатньою є зарплата в межах  $6000$ - $8000$  грн. Оплату праці в межах  $4000$  грн належною не вважає жоден анкетований.

Лише  $88,70$  % опитаних схиляється до думки, що умови праці в їхньому закладі є добрі –  $49,57 \pm 4,66$  % та  $39,13 \pm 4,55$  % задовільні відповідно. Натомість лише семеро анкетованих ( $6,09 \pm 2,23$  %) дотримуються точки зору, що умови праці в їхній установі є відмінними і шестеро ( $5,22 \pm 2,07$  %) – вважають такі умови вкрай незадовільними (рис. 3).

У цілому більшість анкетованих визнало наявність проблеми із фінансуванням медицини

Таблиця 1

**Думка організаторів охорони здоров'я щодо виконання програми реформування їх медичного закладу**

№ з/п	Відповідь	%
1	Виконується	$53,91 \pm 4,65$
2	Не виконується	$46,09 \pm 4,65$

Таблиця 2

**Думка організаторів охорони здоров'я щодо того, який фахівець має очолювати лікувально-профілактичну установу**

№ з/п	Відповідь	Поширеність відповіді, випадки на 100 анкетованих
1	Лікар, який володіє знаннями з державного управління	$93,91 \pm 2,23$
2	Менеджер	$53,04 \pm 4,65$

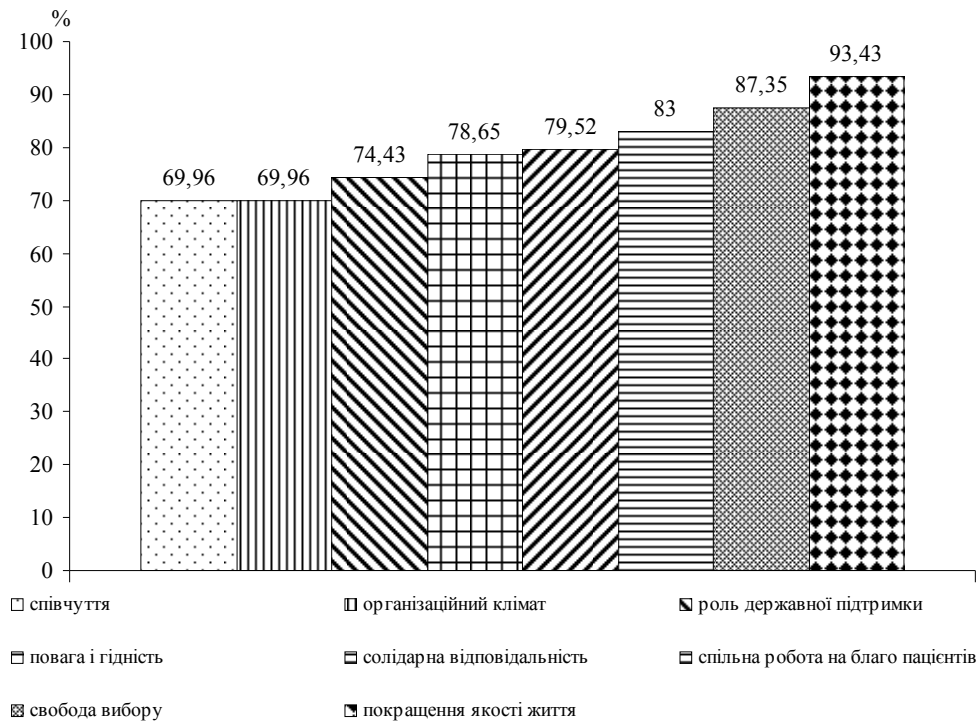


Рис. 1. Точка зору респондентів стосовно соціальних цінностей, притаманних оновленій системі охорони здоров'я (%)

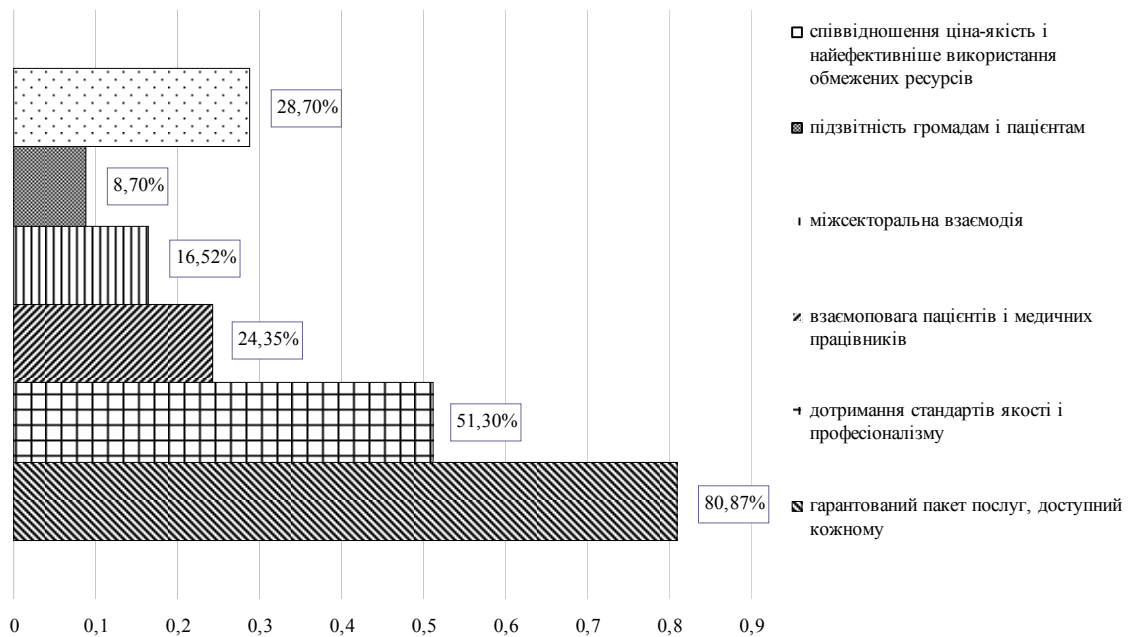


Рис. 2. Думка респондентів стосовно основних принципів, на які повинна орієнтуватися система охорони здоров'я (%)

як ключову причину неналежного рівня надання медичної допомоги хворим.

На думку лише 15 респондентів (13,04±3,14 %) у їхньому медичному закладі все обладнання відповідає стандартам ISO, тоді як 20 опитаних (17,39±3,53 %) вважають, що 80 % обладнання у закладі є на рівні цього стандарту, 30

респондентів, а це (26,09±4,09 %) схильються до думки, що 60 % медичного устаткування відповідає даним вимогам. П'ятдесят організаторів охорони здоров'я (43,48±4,62 %) схильються до думки, що менше половини (40 %) обладнання в їх лікувально-профілактичних закладах є на рівні стандартів ISO.

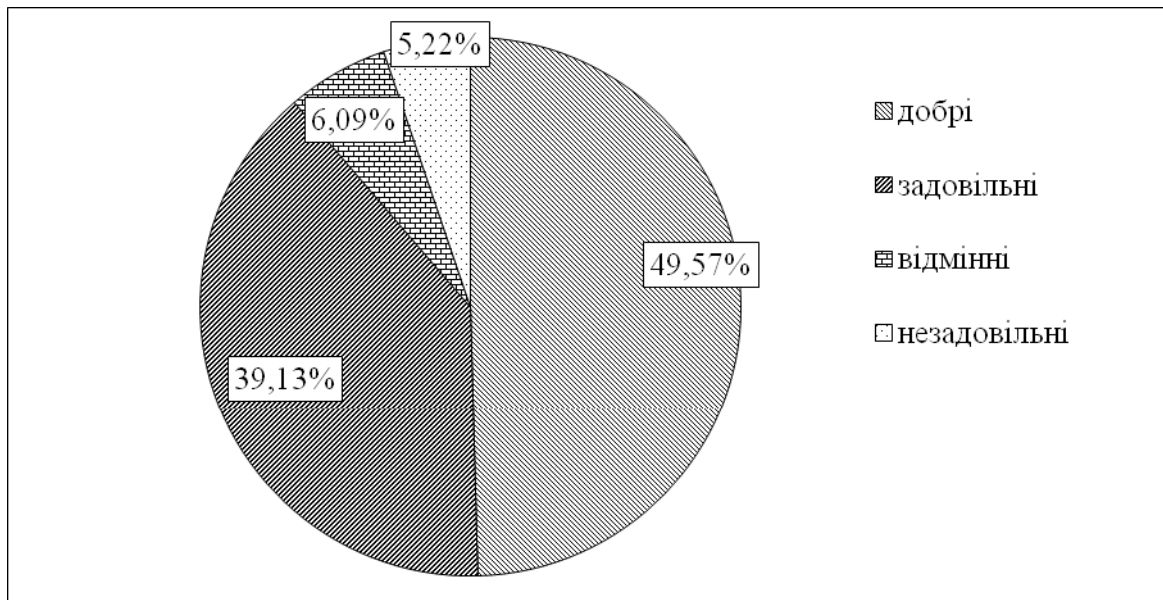


Рис. 3. Розподіл респондентів згідно з самооцінкою рівня умов праці у лікувально-профілактичних закладах (%)

### Висновки

1. Загалом  $60,00 \pm 4,57$  % анкетованих фахівців зі спеціальності «Організація і управління охороною здоров'я» вважають, що діюча система управління найбільше перешкоджає успішній роботі організатора охорони здоров'я, відтак потребує реформи.

2. Переважна більшість респондентів має власне бачення стратегії реформ та програми реформування свого медичного закладу:  $80,87 \pm 3,67$  % опитаних підтримують впровадження гарантованого медичного пакета послуг, який буде доступний кожному, а також  $71,30 \pm 4,22$  % респондентів вважають за доцільне надати медичним закладам статусу комунальних підприємств.

3. Водночас  $46,09 \pm 4,65$  % опитаних стверджують, що ще не помітили початку впровадження реформування їх медичного закладу відповідно до національної стратегії реформування системи охорони здоров'я у своїх закладах.

4. На думку організаторів охорони здоров'я, якість медичної допомоги та обсяг медичних послуг напряму залежить від фінансування медичних закладів. Для оптимального перебігу процесу реформування медичної галузі повинна бути тісна інтелектуальна співпраця між працівниками міністерства охорони здоров'я, управлінцями в галузі охорони здоров'я та лікарями-спеціалістами.

### Перспективи подальших досліджень.

Проведене дослідження є елементом при вивчен-

ні та формуванні системного підходу до стратегії реформування системи охорони здоров'я в Україні в сучасних умовах. Відтак у подальшому планується використання отриманих результатів при визначенні пріоритетних напрямків, перспектив та запровадження комплексної стратегії реформування надання медичної допомоги населенню України.

### Література

1. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2020 років. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://uoz.cn.ua/strategiya.pdf>
2. Радиш Я. Категорійно-понятійний апарат про державне управління системою охорони здоров'я України (огляд літератури та уточнення окремих дефініцій) / Я. Радиш // Вісн. УАДУ. – 2001. – № 1. – С. 195-202.
3. Соціологія: Підручник / [Осипова Н.П., Воднік В.Д., Клімова Г.П. та ін.]; за ред. Н.П. Осипової. – К.: Юрінком Інтер, 2003. – 336 с.
4. Шевченко М.В. Пілотний проект реформування системи охорони здоров'я (застосування елементів програмно-цільового методу, перехід до стратегічних закупівель) / М.В. Шевченко, Г.О. Слабкий // Вісн. соц. гігієни та орган. охорони здоров'я України. – 2014. – № 4 (62). – С. 17-21.
5. Реформування системи охорони здоров'я в Україні: організаційне, нормативно-правове та фінансово-економічне забезпечення. – К., НІСД, 2011. – 41 с.
6. Investing in health. A Summary of the Findings of the Commission on Macroeconomics and Health. – World Health Organization: Geneva, 2013. – P. 17.

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КОМПЕТЕНСТИ  
ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛЬВОВЩИНЫ ПО ВОПРОСАМ  
РЕФОРМОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*О.Е. Сичкориз*

**Резюме.** В работе представлены результаты выборочного одноразового стандартизированного анкетного опроса специалистов специальности «Организация и управление здравоохранением» по вопросам реформирования системы здравоохранения в Украине. Рассмотрены имеющиеся проблемы, показаны возможные пути их решения и вероятные перспективы развития отрасли здравоохранения в дальнейшем. Подтверждено, что новые стратегические подходы к повышению качества и доступности медицинской помощи со снижением финансовых рисков для граждан государства дадут новый толчок реформе в медицинской отрасли.

**Ключевые слова:** реформа системы здравоохранения, стандарт качества, медицинская услуга, финансирование.

**MEDICAL AND SOCIAL STUDY OF COMPETENCE LEVEL IN HEALTH CARE  
MANAGERS CONCERNING HEALTH CARE SYSTEM REFORMING**

*O.Y. Sichkoriz*

**Abstract.** The article highlights the outcomes of selective non-recurrent standardized questioning of professionals in “Organization and Management of Health Care” specialty concerning reforming health care system in Ukraine. Current problems are outlined, possible ways of their solving are defined and feasible perspectives of developing health care are determined. It is proved that new strategic approaches to quality improvement and health care affordability with reduced financial risks for citizens may promote reforming medical sector.

**Key words:** health care system reforming, quality standard, medical service, financing.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – доц. Е.Ц. Ясинська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 192-196

Надійшла до редакції 22.03.2017 року

# Соціальна медицина та організація охорони здоров'я

УДК 616-036.86. 612.17

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.43

*А.В. Іпатов, О.М. Лисунець, І.Я. Ханюкова, Ю.В. Ткаченко, М.О. Овдій,  
І.М. Зубко, Н.М. Бірець, Л.В. Волкова*

## ПЕРВИННА ІНВАЛІДНІСТЬ ВНАСЛІДОК ПРОВІДНИХ ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В УКРАЇНІ (2015-2016 РР.)

ДУ "Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України", м. Дніпро, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** Метою дослідження був аналіз динаміки показників первинної інвалідності серед дорослого та працездатного населення України внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в 2015-2016 роках. Використані дані щорічних статистичних форм звітності первинної інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України. Згідно з проведеним аналізом хвороби системи кровообігу в 2016р. продовжують, як і в останні десятиліття, посідати перше місце в структурі причин первинної інвалідності серед дорослого

населення України і друге – серед працездатного населення на тлі підвищення питомої ваги злоякісних новоутворень. Провідна роль серцево-судинної патології в інвалідизації працездатного населення країни визначає необхідність удосконалення спеціалізованої кардіологічної, реабілітаційної і медико-соціальної допомоги.

**Ключові слова:** хвороби системи кровообігу, первинна інвалідність, динаміка, медико-соціальна експертиза.

**Вступ.** Проблеми інвалідності пов'язані з різними аспектами соціальної політики нашої держави. Рішення її загальних і приватних питань залежить від економічного, політичного, культурного рівня країни і відображають соціальну зрілість і етичну повноцінність [3, 5, 6].

Хвороби системи кровообігу – мультикаузальна патологія. Зміни медико-екологічних стандартів способу життя, соціальний статус, рівень доходів і нерівність в їх розподілі, бідність, високі психоемоційні навантаження, нерівність у розпорядженні ресурсами здоров'я, відмінності в доступності спеціалізованої медичної допомоги – провідні соціальні предиктори хвороб системи кровообігу в сучасній Україні [7, 8, 10].

Серцево-судинні захворювання серед усього населення України (за поширеністю) становили у 2015 році 30,9 % від усіх захворювань, серед дорослого населення віком від 18 років – 37,3 %, серед працездатного населення – 24,2 %. Щорічно в Україні народжується близько 4500 дітей із вадами серця. При високому рівні захворюваності, інвалідизація і смертність в Україні внаслідок хвороб системи кровообігу значно перевищує аналогічні показники в розвинених країнах [9]. І як наслідок, у 2016 р., як і в останні десятиліття, хвороби системи кровообігу продовжують відігравати основну роль у формуванні загального контингенту інвалідів в країні і посідати перше місце в структурі причин первинної інвалідності серед дорослого населення [1, 2].

Аналіз об'єктивної інформації щодо динаміки показників первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу – важливий медико-соціальний критерій суспільного здоров'я, харак-

теризує рівень соціально-економічного розвитку того або іншого регіону країни, екологічний стан території, якість медико-соціальних, реабілітаційних і профілактичних заходів, що проводяться.

**Мета дослідження.** Проаналізувати динаміку показників первинної інвалідності серед дорослого та працездатного населення внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні за період 2015-2016 років.

**Матеріал і методи.** У проведеному дослідженні використані дані щорічних статистичних форм звітності первинної інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України, форма № 14 (Звіт про причини інвалідності, показання до медичної, професійної і соціальної реабілітації, наказ МОЗ України від 10.07.2007 р., № 378) за період 2015-2016 років отримані з 24 обласних центрів медико-соціальної експертизи, центральної міської медико-соціально експертної комісії м. Києва.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У структурі первинної інвалідності дорослого і працездатного населення за формами захворювань хвороби системи кровообігу становили у 2015 р. – 22,4 % і 19,4 % відповідно; у 2016 р. їх питома вага дещо підвищилась (до 22,5 % серед дорослого і 19,8 % – серед працездатного населення). Відзначається підвищення питомої ваги злоякісних новоутворень, що посідають друге рангове місце серед дорослого населення і перше – серед працездатного (у 2015р. – 21,0 % у структурі інвалідності серед дорослого населення, 19,2 % – серед працездатного; в 2016р. – 22,3 % і 20,7 % відповідно) [1, 2].

Таким чином, у 2016р. відсутня позитивна тенденція зниження питомої ваги первинної інвалідності населення внаслідок хвороб системи кровообігу, яка намітилася за останні роки, і вони продовжують відігравати провідну роль у формуванні негативних медико-демографічних тенденцій та істотно впливати на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення.

Реєструється поступове збільшення контингенту хворих та інвалідів до 39 років, які страждають тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи. Дана тенденція, по-перше, є наслідком росту числа захворювань органів кровообігу в дітей за останні десятиліття. Необхідно відзначити, що на підлітковий вік припадає найбільше число уперше зареєстрованих захворювань органів кровообігу (141,5 на 10 тис.). Тому саме цей контингент є значимою базою для формування кардіоваскулярної патології працездатного населення країни. По-друге, відзначається значне «помолодження» артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця як наслідків соціальної і економічної нестабільності суспільства. Так, у 2016 році серед вперше визнаних інвалідами внаслідок хвороб системи кровообігу питома вага молодих осіб (до 39 років) становила 6,8 % (у 2011 році – 6,2 %), серед областей ця цифра відрізняється майже удвічі, у Житомирській області – 13,2 %, у Дніпропетровській – 12,0 %.

У класі хвороб системи кровообігу продовжує превалювати первинна інвалідність внаслідок цереброваскулярної патології. Структура первинної інвалідності дорослого населення та населення в працездатному віці, за формами захворювань в Україні за період 2015-2016 років, представлена в таблиці 1.

У 2016 р. відбулося деяке зменшення первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу з 9,8 до 9,7 випадку на 10 тис. дорослого населення порівняно з 2015р., однак, у 2016р. підвищилися показники з 9,4 до 9,7 випадку на 10 тис. серед населення працездатного віку (табл. 2).

За останні роки зниження первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу відбувалося за всіма нозологічними одиницями, крім ішемічної хвороби серця серед працездатного населення. Однак у 2016р. намітилася негативна тенденція до збільшення показників інвалідності за гіпертонічної хвороби і цереброваскулярних хвороб серед працездатного населення.

Значущість інвалідності внаслідок серцево-судинної патології визначається частотою виникнення і поразкою осіб працездатного віку. Аналіз структури первинної інвалідності осіб працездатного віку внаслідок хвороб системи кровообігу в порівнянні областей України на 10 тис. показав, що у 2016р. продовжує відзначатися підвищення даних показників у Львівській області – 14,2 (13,6 – в 2015 р.). Деяке підвищення показників у 2016 р. реєструється у Вінницькій (10,8), Харків-

ській (11,5), Черкаській (10,8) областях. Дані представлено в таблиці 3.

Питома вага ІХС у структурі серцево-судинних захворювань в Україні становить 27,5 %. За останні десятиліття поширеність ІХС серед українського населення зросла в 3,3 раза. Завдяки розвитку кардіологічної і кардіохірургічної служби в Україні, останніми роками сталися позитивні зміни, що намітили стабільність у показниках первинної інвалідності внаслідок ІХС [4]. Так, питома вага ІХС у структурі первинної інвалідності дорослого населення зменшилася з 8,5 % у 2011р. до 7,9 у 2015р. та 7,8 % у 2016р.; серед населення працездатного віку позитивної динаміки не реєструється (7,3 % у 2011р., 7,4 % у 2015р. і 7,3 % у 2016р.).

У працездатному віці інвалідність внаслідок ІХС у 2016 р. продовжує перевищувати середні показники в Чернівецькій (5,3) і Львівській (5,4) областях при середньому показнику – 3,6 на 10 тис. населення.

Необхідно відзначити, що в останні роки активне використання сучасних стандартів клініко-експертної діагностики хворих на ІХС залишається позитивною тенденцією в практиці роботи кардіо МСЕК і суттєво впливає на якість експертизи за даної небезпечної патології. Удосконалення експертно-реабілітаційної тактики відносно хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда дозволяє значному числу пацієнтів повернутися до показаних видів праці. Все це має значний економічний ефект у кожному конкретному випадку, що особливо важливо у зв'язку з тим, що збільшується щорічно кількість ендovasкулярних та кардіохірургічних втручань по реваскуляризації міокарда [4].

За аналізом даних, в Україні на 2016 рік нараховується 5942 інваліди внаслідок ІХС після реваскуляризації міокарда, що становить 34,4 % від усіх хворих на ІХС. Первинна інвалідність внаслідок ІХС після реваскуляризації міокарда становила 1,2 на 10 тис. населення працездатного віку. Накопичена інвалідність становила 1,9 на 10 тис. дорослого населення.

В останні 10 років спостерігається підвищення у рази кількості хворих, які перенесли ендovasкулярні та оперативні втручання на серці та звернулися в заклади МСЕК. Так, у 2006р. первинно було визнано інвалідами 523 хворих, у 2016 році – 2835, накопичена інвалідність у 2006 р. становила 1306 осіб, а у 2016 р. – 5942.

Серед контингенту, що аналізувався, переважають мешканці міста (67,8 %). У структурі первинної інвалідності даного контингенту майже половина хворих мають другу групу інвалідності (46,3 %). Інвалідами III групи визнано 29,5 % хворих після АКШ та 63,1 % – після стентування коронарних судин, II групу інвалідності встановлено 70,3 % хворих після АКШ і 36,7 % хворим після стентування.

За адміністративними територіями показники суттєво різні: від 426 інвалідів у м. Києві, до 23 – у Луганській області (рис.).

Таблиця 1

**Структура первинної інвалідності дорослого населення та у працездатному віці,  
за формами захворювань в Україні за 2015- 2016 рр. (%)<sup>1</sup>**

Нозологічні форми захворювань	Структура первинної інвалідності дорослого населення		Структура первинної інвалідності населення у працездатному віці	
	2015	2016	2015	2016
Хвороби системи кровообігу	22,4	22,5	19,4	19,8
із них:				
– гостра ревматична гарячка та хронічні ревматичні хвороби серця	0,4	0,3	0,4	0,3
– гіпертонічна хвороба	0,6	0,8	0,6	0,9
– ішемічна хвороба серця	7,9	7,8	7,4	7,3
– цереброваскулярні хвороби	9,6	9,5	7,8	8,1
– хвороби артерій, артеріол, капілярів та вен	1,7	1,8	1,3	1,2

Примітка. <sup>1</sup> Без урахування показників АР Крим та м. Севастополя. Ураховані дані тільки з підконтрольної Україні території Донецької та Луганської областей

Таблиця 2

**Показники первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу на 10 тис. населення  
(2015-2016 роки<sup>1</sup>)**

Нозологічні форми захворювань	Кількість первинно визнаних інвалідами на 10 тис. дорослого населення			Кількість первинно визнаних інвалідами на 10 тис. населення працездатного віку		
	2015	2016	% зростання	2015	2016	% зростання
Хвороби системи кровообігу	9,8	9,7	-1,0	9,4	9,7	+3,2
із них:						
– гостра ревматична гарячка та хронічні ревматичні хвороби серця	0,2	0,1	-50,0	0,2	0,2	-
– гіпертонічна хвороба	0,3	0,4	+33,3	0,3	0,4	+33,3
– ішемічна хвороба серця	3,5	3,4	-2,9	3,6	3,6	-
– цереброваскулярні хвороби	4,2	4,1	-2,4	3,8	3,9	+2,6
– хвороби артерій, артеріол, капілярів та вен	0,8	0,8	-	0,6	0,6	-

Примітка. <sup>1</sup> Без урахування показників АР Крим, м. Севастополя, Донецької та Луганської областей

На теперішній час близько 41,2 % дорослого населення України має артеріальну гіпертензію. Артеріальна гіпертензія – головний фактор ризику розвитку хвороб системи кровообігу та є нозологічною одиницею в кардіології, яка заслуговує на першочергову увагу не тільки з медико-соціальної точки зору, а й виходячи з реальних можливостей впливу на неї. Однак визнаним фактом є те, що відсоток осіб з адекватним контролем підвищеного артеріального тиску залишається в популяції низьким, і відповідно, ризику ускладнень залишаються неконтрольованими [11, 12].

У 2016 р. відзначається вперше за останні роки підвищення на 33,3 % показників первинної інвалідності внаслідок гіпертонічної хвороби як серед дорослого, так і серед працездатного населення. Найвищі показники первинної інваліднос-

ті на 10 тис. населення у працездатному віці внаслідок гіпертонічної хвороби у 2016р. реєструються в Одеській (1,9), Черкаській (1,1), Полтавській, Житомирській (1,0) областях при середньому показнику 0,4.

Відзначається за останні роки зниження гострої ревматичної гарячки та хронічної ревматичної хвороби серця в структурі первинної інвалідності як дорослого, так і працездатного населення по всіх регіонах на 50% серед дорослого населення (табл. 2). Це пов'язується з удосконаленням діагностичного та терапевтичного процесу за даної патології, а також зі зменшенням поширеності усіх форм ревматизму та захворюваністю на цю патологію в європейських країнах. Серед адміністративних територій найвищі показники у 2016р. реєструються в Житомирській, Миколаїв-

Таблиця 3

**Первинна інвалідність населення у працездатному віці за хворобами системи кровообігу  
у порівнянні областей України за 2015, 2016 роки<sup>1</sup>**

Адміністративні території	Хвороби системи кровообігу, 2015р.		Хвороби системи кровообігу, 2016р.		% зростання
	абс. число	на 10 тис. нас.	абс. число	на 10 тис. нас.	
Вінницька	963	10,5	993	10,8	+2,9
Волинська	610	10,1	581	9,5	-5,9
Дніпропетровська	1646	8,6	1681	8,9	+3,5
Донецька <sup>2</sup>	1170	4,7	1090	9,6	-
Житомирська	684	9,5	661	9,2	-3,2
Закарпатська	693	9,3	669	8,9	-4,3
Запорізька	1030	10,0	1067	10,3	+3,0
Івано-Франківська	817	10,0	852	10,3	+3,0
Київська	848	8,3	913	8,9	+7,2
Кіровоградська	324	5,8	328	5,9	+1,7
Луганська <sup>2</sup>	408	3,1	402	9,3	-
Львівська	2046	13,6	2144	14,2	+4,4
Миколаївська	733	10,7	731	10,6	-0,9
Одеська	1221	8,7	1412	10,0	+14,9
Полтавська	829	9,8	895	10,6	+8,2
Рівненська	563	8,4	557	8,2	-2,4
Сумська	452	6,9	508	7,7	+11,6
Тернопільська	559	8,9	542	8,6	-3,4
Харківська	1643	10,0	1881	11,5	+15,0
Херсонська	446	7,1	442	7,1	-
Хмельницька	659	8,8	599	8,0	-9,1
Черкаська	673	9,3	782	10,8	+16,1
Чернівецька	494	9,2	522	9,7	+5,4
Чернігівська	534	9,0	491	8,3	-7,8
м. Київ	1643	9,4	1435	8,2	-12,8
В Україні	21 688 <sup>2</sup>	8,6 <sup>2</sup>	22 178 <sup>2</sup>	9,6 <sup>2</sup>	+11,6

Примітка. <sup>1</sup> Без урахування тимчасово окупованої території АР Крим та м. Севастополя  
<sup>2</sup> Ураховані дані тільки з підконтрольної Україні території Донецької та Луганської областей

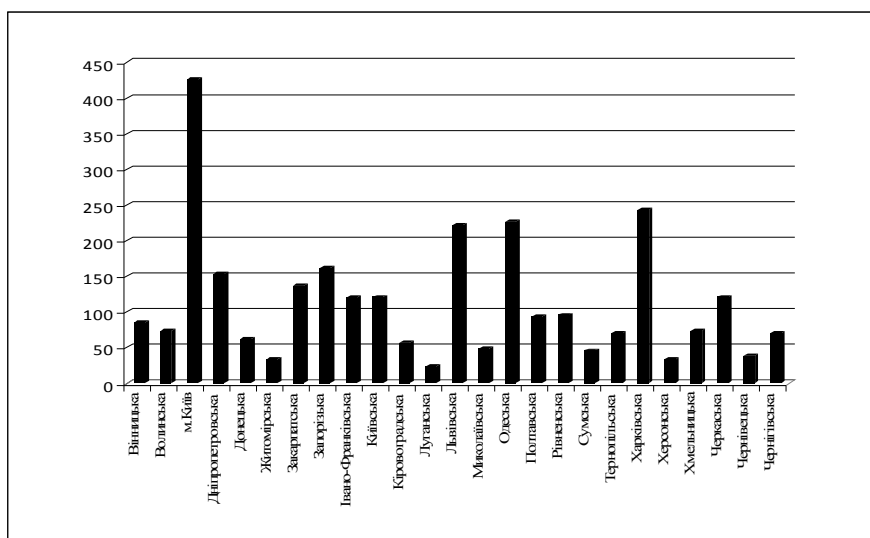


Рис. Показники інвалідності внаслідок ішемічної хвороби серця після ендоваскулярних та хірургічних втручань в Україні за областями у 2016 році



ській, Рівненській і Чернівецькій областях (0,3 на 10 тис. серед працездатного населення). При цьому, по цих регіонах також відзначається суттєве зниження показників за останні роки.

Однак оцінка індивідуальних програм реабілітації інвалідів внаслідок серцево-судинних захворювань, яка проводиться за даними медико-експертної справи і даних обстеження експертних хворих, що направляються медико-соціальними експертними комісіями в інститут для визначення ступеня обмежень життєдіяльності, демонструє, що заходи, в основному, зводяться до медикаментозної підтримувальної терапії, термінів стаціонарного лікування, ощадного режиму, які передбачають значні обмеження фізичних і емоційних навантажень, що усуває сам факт активної участі пацієнта в боротьбі за власне здоров'я і неминуче призводить його до фізичної і психологічної дезадаптації. Недостатня також пропаганда здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань.

### Висновки

Таким чином, у 2016р. відсутня позитивна тенденція зниження питомої ваги первинної інвалідності населення внаслідок хвороб системи кровообігу, яка намітилася за останні роки.

- хвороби системи кровообігу в 2016р. продовжують, як і в останні десятиліття, посідати перше місце в структурі причин первинної інвалідності серед дорослого населення України і друге – серед працездатного населення на тлі підвищення питомої ваги злоякісних новоутворень;
- у класі хвороб системи кровообігу продовжує превалювати первинна інвалідність внаслідок цереброваскулярної патології та ішемічної хвороби серця;
- вперше за останні 5 років підвищилась питома вага первинної інвалідності населення внаслідок гіпертонічної хвороби;
- реєструється збільшення частки молодих осіб (до 39 років), що первинно визнані інвалідами внаслідок хвороб системи кровообігу;
- після ревазуляризації міокарда первинна інвалідність визначається 34,4 % хворим від усіх первинно визнаних інвалідів внаслідок ішемічної хвороби серця, що свідчить про необхідність удосконалення реабілітаційних заходів для цієї категорії осіб;
- провідна роль у стійкій втраті працездатності населення країни визначає пріоритетність питань профілактики серцево-судинних захворювань і подальшого удосконалення спеціалізованої кардіологічної, реабілітаційної і медико-соціальної допомоги.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальший моніторинг первинної інвалідності вна-

слідок серцево-судинної патології буде сприяти удосконаленню критеріїв медико-соціальної експертизи та розробці програм реабілітаційної допомоги даному контингенту хворих.

### Література

1. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2015 р.: аналітико-інформаційний довідник / за ред. начальника відділу організації соціальної допомоги окремим категоріям громадян, а також питань МСЕК МОЗ України С.І. Черняка / [Іпатов А.В., Мороз О.М., Голік В.А. та ін.]. – Дніпропетровськ: «Акцент ПП», 2016. – 162 с.
2. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2016 р.: аналітико-інформаційний довідник / за ред. начальника відділу організації соціальної допомоги окремим категоріям громадян, а також питань МСЕК МОЗ України С.І. Черняка / [Іпатов А.В., Мороз О.М. та ін.]. – Дніпропетровськ: Акцент ПП, 2017. – 162 с.
3. Іпатов А.В. Поняття інвалідності в аспекті сучасного міжнародного права / А.В. Іпатов, І.Я. Ханюкова // Укр. вісн. мед.-соц. експертизи. – 2015. – № 3 (17). – С. 15-21.
4. Медико-соціальна експертиза у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після ревазуляризації міокарда/ О.М. Лисунець, І.Я. Ханюкова, Ю.В. Ткаченко [та ін.] // Укр. вісн. мед.-соц. експертизи. – 2015. – № 2 (16). – С. 12-20.
5. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (Аналітично-статистичний посібник); за ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. / [Манойленко Т.С., Дорогой А.П., Гандзюк В.А. та ін.]. – К.: СПД ФО Коломіцин В.Ю., 2014. – 279 с.
6. Про становище осіб з інвалідністю в Україні. Національна доповідь / Міністерство соціальної політики України ДУ науково-дослідний інститут соціально-трудових відносин. – К., 2013. – 198 с.
7. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітико-статистичний посібник – рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики / За ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – К., 2011. – 165 с.
8. Чепелевська Л.А. Сучасні тенденції смертності населення України / Л.А. Чепелевська, О.П. Рудницький, А.А. Крапівна // Україна. Здоров'я нації. – 2014. – № 1. – С. 33-39.
9. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / За ред. В.В. Шафранського. – К., 2016. – 452 с.
10. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия / В.Н. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2015. – № 4. – С. 17-24.
11. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Сиренко Ю.Н. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. – 288 с.
12. Joseph L. Hypertension primer. The essentials of high blood pressure. Basic science, population science, and clinical management / Joseph L., Izzo Jr. – [S.l.], 2012. – 593 p.

**ПЕРВИЧНАЯ ИНВАЛИДНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ВЕДУЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УКРАИНЕ (2015-2016 ГГ.)**

*А.В. Ипатов, Е.М. Лысунец, И.Я. Ханюкова, Ю.В. Ткаченко, М.А. Овдй, И.Н. Зубко, Н.М. Бирец, Л.В. Волкова*

**Резюме.** Целью исследования стал анализ динамики показателей первичной инвалидности среди взрослого и трудоспособного населения Украины вследствие ведущих болезней системы кровообращения в 2015-2016 годах. Использованы данные ежегодных статистических форм отчетности первичной инвалидности и деятельности медико-социальных экспертных комиссий Украины. Согласно анализу болезни системы кровообращения в 2016 г. продолжают, как и в последние десятилетия, занимать первое место в структуре причин первичной инвалидности среди взрослого населения Украины и второе – среди трудоспособного на фоне повышения удельного веса злокачественных новообразований. Ведущая роль сердечно-сосудистой патологии в устойчивой потере трудоспособности населения страны определяет необходимость усовершенствования специализированной кардиологической, реабилитационной и медико-социальной помощи.

**Ключевые слова:** болезни системы кровообращения, первичная инвалидность, динамика, медико-социальная экспертиза.

**PRIMARY DISABILITY DUE TO LEADING DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN UKRAINE (2015-2016)**

*A.V. Ipatov, O.M. Lysunets, I.Ya. Khaniukova, J.V. Tkachenko, M.O. Ovdii, I. M.Zubko, N.M. Birets, L.V. Volkova*

**Abstract.** Analysing the dynamics of primary disability rates among the adult and able-bodied population of Ukraine as a result of the leading diseases of the cardiovascular system in 2015-2016 became the purpose of the study. The data of the annual statistical forms of reporting the primary disability and the activities of the medical and social expert commissions of Ukraine were used. According to the analysis the diseases of the cardiovascular system in 2016 as in the last decades stand first in the structure of the causes of primary disability among the adult population of Ukraine and the second - among the able-bodied population against the background of an increase in specific gravity of malignant neoplasms. The leading role of cardiovascular pathology in the sustainable loss of work capacity of the country's population determines the need to improve specialized cardiological, rehabilitation and medico-social care.

**Key words:** cardiovascular diseases, primary disability, dynamics, medical and social expertise.

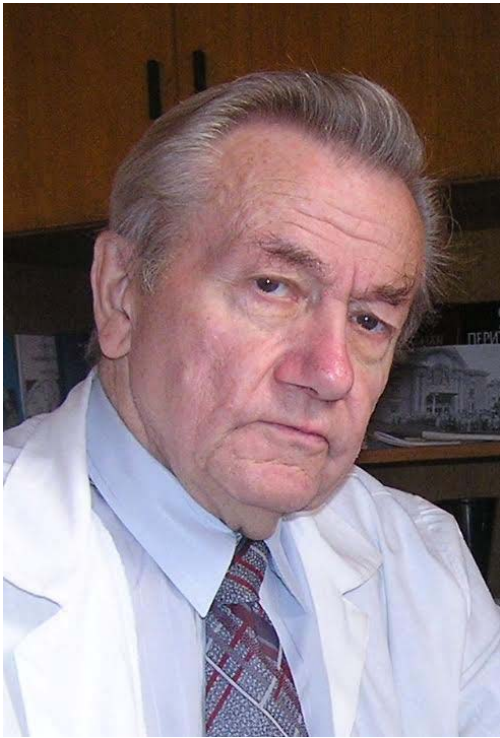
State Institution «Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability Ministry of Public Health of Ukraine» (Dnipro),  
O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Рецензент – доц. Е.Ц. Ясинська

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 197-202

Надійшла до редакції 20.04.2017 року

# Сторінки історії



## ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА Б.О. МІЛЬКОВА (до 85-річчя від дня народження)

Другого квітня виповнилось 85 років з дня народження професора Бориса Олеговича Мількова – заслуженого діяча науки і техніки України, засновника широковідомої в Україні і за її межами науково-практичної школи хірургів, довголітнього завідувача кафедри факультетської хірургії, голови товариства хірургів Чернівецької області, голови Буковинської крайової організації Всеукраїнського лікарського товариства.

Б.О. Мільков народився 1932 року в місті Холм Люблінської області (Польща) у православній з прадідів родині священиків. Один із прадідів-священиків закінчив математичний факультет Віденського університету. Обидва діди були настоятелями кафедрального собору в м. Луцьку, мали вищі церковні нагороди. Дід О.В. Мільков, окрім духовної освіти, мав також вищу цивільну, закінчивши імператорський Московський археологічний інститут. Серед рідних Б.О. Мількова був І.І. Огієнко (Іларіон) – митрополит УАПЦ, відомий український учений, політичний, громадський і церковний діяч.

Батьки Бориса Олеговича закінчили Варшавський університет: мати – факультет іноземних мов, батько - богословський факультет і вже на той час захистив дисертацію, здобувши ступінь магістра богослов'я, після чого викладав релігію у школах та гімназіях міста.

Друга світова війна позначилась на родині Мількових, яка в 1945 р. була переселена в м. Бердянськ. Після закінчення школи в 1950 році Борис Олегович вступив на 1-й курс лікувального факультету Дніпропетровського медичного

інституту. Ще будучи студентом, він відчував свою схильність до хірургії. У той час завідувачем кафедри факультетської хірургії Дніпропетровського медичного інституту був відомий хірург проф. М.О. Кімбаровський, який благословив Бориса Олеговича на заняття в хірургічному гуртку при кафедрі факультетської хірургії. У клініці цієї кафедри Борис Олегович проходив літню виробничу практику.

Навчання Борису Олеговичу давалося досить легко, іспити, в основному, здавав на “відмінно”, а добрий гумор, весела, доброзичлива вдача завжди згуртовували біля нього справжніх друзів. Вільний від навчання час він присвячував спорту. Бокс, штанга, веслування на байдарках - улюблені види спорту Бориса Олеговича. Неодноразово у змаганнях на першість СРСР, України він виборював призові місця.

Після завершення в 1956 році навчання в Дніпропетровському медичному інституті Бориса Мількова було направлено на роботу хірургом медсанчастини рудника “Інгулець” Широківського району Дніпропетровської області, де працював у хірургічному відділенні, кабінеті поліклініки, за сумісництвом – патологоанатомом. Ці перші сходинки становлення Бориса Олеговича як хірурга тривали до 1960 року. Вже тоді він не обмежував себе тільки хірургічною роботою, а прагнув дослідницького, наукового обґрунтування тим хірургічним прийомом, які використовував на практиці. Робота на 0,5 ставки патологоанатома давала молодому хірургу можливість виконувати хірургічні втручання спочатку на

трупах, відшліфовуючи техніку, і лише потім застосовувати їх у клініці. Працював також Борис Олегович, за сумісництвом, як санітарний лікар із промисловості.

Вже в перші роки практичної роботи хірурга Мількова в медичних журналах з'явилися перші його публікації, наукові статті з бажанням поділитися власними неординарними спостереженнями, результатами клінічних досліджень. Ще в 1959 році він опублікував першу статтю, присвячену пораненням перикарда, після чого оприлюднив низку робіт, в яких описував нестандартні спостереження в невідкладній хірургії живота і грудної клітки. Оті перші спроби аналізувати, намагання узагальнити розрізнені випадки, звести їх до певної закономірності, визначили подальше становлення Бориса Олеговича як хірурга-науковця.

У 1960 році Борис Мільков вступив до клінічної ординатури при Інституті грудної хірургії АМН СРСР (м. Москва). Навчання надовго визначило подальший напрямок його практичної діяльності та наукового пошуку. Після його завершення Борис Олегович працював ординатором, а потім завідувачем обласного торакального відділення 16-ї міської лікарні м. Дніпропетровськ. Результатом невтомної дослідницької та новаторської роботи був захист кандидатської дисертації “Спонтанный пневмоторакс у практически здоровых людей”, який відбувся в 1967 році у Дніпропетровську. У дослідженні він не лише запропонував методи хірургічного втручання й дренажу плевральної порожнини, які нині є класичними, але й розробив заходи інтенсивного лікування і реабілітації хворих.

У 1969 році Бориса Олеговича було обрано асистентом кафедри госпітальної хірургії № 2 Дніпропетровського медичного інституту, якою керував заслужений діяч науки і техніки УРСР, видатний учений, професор Д.П. Чухрієнко – учитель та наставник Бориса Мількова. Згодом Б.О. Мільков обіймає посаду доцента кафедри. У своїй роботі значну увагу він приділяв підготовці молодих хірургів. У 1973 р. видав навчальний посібник, у 1975 р. у статті «Пути улучшения подготовки хирургов» вказав на необхідність безперервного послідовного навчання, постійного вдосконалення і самоосвіти, що нині вважається основою підготовки.

Плідна робота у клініці, потяг до нового, хист науковця-аналітика дали свої результати. У 1975 році Борис Олегович захистив докторську дисертацію на тему “Закрытая травма груди”, у якій узагальнив результати лікування понад 4,5 тисяч хворих, запропонував оригінальні методи діагностики та лікування. У дослідженні вперше вказано на відмінності рівня змін функціонального стану різних систем організму за травми грудей. Вперше запропоновано застосування дихальної гімнастики в оперованих хворих, що в наш час є неодмінним компонентом лікування у всьому світі. У 1978 році Б.О.Мількова обрано на

посаду професора кафедри госпітальної хірургії № 2 Дніпропетровського медичного інституту.

Доля розпорядилась так, що 1979 року професора Б.О. Мількова переведено на роботу до Чернівецького медичного інституту. Саме тут, на мальовничій Буковинській землі, яка стала для нього рідною, Борис Олегович повною мірою розкрився і реалізував себе як талановитий організатор, видатний науковець і прекрасний багато-профільний хірург. З 1979 по 1980 роки Борис Олегович працював на посаді професора кафедри факультетської хірургії, а в 1980 році його призначено завідувачем цієї кафедри. Упродовж 17 років професор Б.О. Мільков очолював цю провідну хірургічну клініку. За цей період Борис Олегович прекрасно згуртував колектив, організував його навчальну та науково-практичну діяльність на високому рівні. Під його керівництвом почали розроблятися актуальні проблеми торакальної та абдомінальної хірургії.

Борис Олегович організував торакальне відділення факультетської клініки, де почали розроблятися науково обґрунтовані підходи до лікування хворих із поєднаними травмами грудної клітки, нові методи хірургічного лікування хворих на емпієму плеври, профілактики післяопераційних ускладнень. Ним розроблено метод накладання гастростоми при операції Торєка з використанням черевного відділу стравоходу, що включало необхідність проведення лапаротомії. Для оклюзії правого головного бронха за його нориці Борис Олегович вперше на Буковині застосовував трансстернальний трансперикардальний доступ, за нориці лівого головного бронха – правобічний контрлатеральний доступ у власній модифікації. Як прояви вищої хірургічної майстерності співробітники згадують виконані професором Б.О. Мільковим торакопластики з резекцією 9-10-го ребер та половини лопатки. За цією тематикою під керівництвом Б.О.Мількова виконані три кандидатські дисертації, видані монографії “Закрытые повреждения органов грудной клетки” (1982) та “Неотложная торакальная хирургия” (1989).

Суттєвий внесок здійснено ним у розробку питань діагностики, клініки та лікування гострої патології органів черевної порожнини. Ним запропоновані інформативні методи ранньої діагностики запальних процесів у черевній порожнині з використанням тепло- та термометрії, електрофізіологічних показників та біологічних проб. Вагомими є науковий і практичний здобуток Бориса Олеговича Мількова у вирішенні проблеми гострого перитоніту. Вперше запропоновано при поширених формах перитоніту використовувати повторні заплановані розкриття очеревинної порожнини для санації. Цей метод під назвою “запрограмована лапароперція” застосовується не лише на Буковині і в Україні, а й далеко за її межами. Широке впровадження лапароперції у практику дало можливість переглянути застарілу хірургічну тактику при поширених формах пери-

тоніту, покращити результати лікування хворих. Борисом Олеговичем досліджені нові аспекти патогенезу та можливості діагностики різних форм перитоніту, удосконалена класифікація, в якій обґрунтовані ступені тяжкості, уточнені показання до виконання різних хірургічних втручань і методів детоксикації. З цієї проблеми захищено три докторські та одинадцять кандидатських дисертацій, а також видані монографії “Острый гнойный перитонит” (1997), “Перитоніт як ускладнення гострого холециститу” (2000) та “Місцевий перитоніт” (2001). Визнанням внеску Б.О.Мількова в розвиток медичної науки було його обрання членом редакційних рад журналів “Буковинський медичний вісник” (Чернівці), “Українські медичні вісті” (Київ).

Велику увагу приділяв Борис Олегович підготовці наукових кадрів. Під його керівництвом виконано три докторські (Сташук В.Ф., Кулачек Ф.Г., Полянський І.Ю.) та 15 кандидатських дисертацій. Робота під керівництвом майстра стала поштовхом до наукового зростання для нинішніх професорів Іфтодія А.Г., Польового В.П., Домбровського Д.Б.

Вагомий внесок вніс професор Б.О.Мільков у вдосконалення навчального процесу. Лекції Бориса Олеговича відзначалися великою популярністю серед студентства. Достатньо відзначити, що інколи, як він входив до аудиторії читати лекцію, студенти зустрічали його оплесками. За його редакцією видані численні навчально-методичні посібники: “Хирургические манипуляции” (1982, 1985), “Клинические задачи” (1987), “Хирургическая практика” (1988) тощо. Під керівництвом Б.О. Мількова в 1991 р. видано унікальний посібник – атлас “Соединение тканей в хирургии”, який є донині настільною книгою як хірургів – початківців, так і досвідчених лікарів. Широкою популярністю серед медиків користується його книжка “Размышления хирурга” (1993), яка є своєрідним уведенням у хірургічну спеціальність.

Поєднання різнобічних наукових інтересів з розумінням завдань практичної охорони здоров'я дозволило Борису Олеговичу Мількову працюва-

ти і в цьому напрямку. Прекрасний організатор і знаний хірург, Борис Олегович упродовж 12 років працював проректором із лікувальної роботи Чернівецького державного медичного інституту, вносячи вагомий внесок у впровадження наукових розробок у практичну медицину. Серед практичних лікарів добре відома його монографія “Неотложная хирургическая помощь в условиях сельской врачебной амбулатории” (1987).

Науковий доробок Б.О.Мількова, присвячений різним напрямкам хірургії, викладено у понад 320 друківаних працях, 16 винаходах та патентах, 12 інформаційних листках МОЗ України. За його редакцією вийшла серія збірників матеріалів науково-практичних конференцій, що проводилися Чернівецьким обласним науковим товариством хірургів, незмінним головою якого він обирається понад 20 років. За свою працю професор Б.О. Мільков нагороджений численними відзнаками – значком “Відмінник охорони здоров'я”, “Изобретатель СССР”, почесним значком Вищої школи СРСР “За отличные успехи в работе”, дипломом Міністерства вищої та середньої спеціальної освіти УРСР, преміями ім. В.Залозецького, ім. Ю.Федьковича.

Численним учням, друзям, колегам професор Мільков запам'ятався не лише як хірург і науковець, але і як духовний наставник. Борис Олегович був духовною, глибоко і щиро віруючою людиною. Це був пошук душі, справжнє почуття, яке відчувалось у кожній клітині його щирої людяності, його ества. Віра в Бога для Бориса Олеговича і для його родини – це було його життя. Багато книг він присвятив проблемам релігії, вихованню молоді у світі прекрасного, і одна з них – “Мое видение Бога” (1995) – відома далеко за межами Буковини.

Отож у пам'яті людській Борис Олегович Мільков залишився як багатогранна, неординарна особистість, людина з великою і доброю душею. Його життєвий шлях назавжди залишиться прикладом, а творча спадщина ще довгий час буде джерелом натхнення для багатьох тих, хто шукає нового.

Проф. Т.М. Бойчук, проф. І.Ю. Полянський, проф. Ф.В. Гринчук, проф. В.В. Білооский, проф. Д.Б. Домбровський, д.мед.н. В.В. Максим'юк, доц. М.М. Гресько, доц. В.В. Андрієць, доц. С.П. Бродовський, доц. В.В. Тарабанчук, к.мед.н. М.І. Шеремет, к.мед.н. Я.В. Гирла, к.мед. н. В.І. Москалюк

# Медичні internet-вісті

## МЕДИЧНІ INTERNET – ВІСТІ. ЧАСТИНА XIV

За редакцією К.І. Яковець, С.Є Дейнеки

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Діабет знаходиться на третьому місці серед причин смерті, поступаючись тільки серцево-судинним захворюванням і новоутворенням.** Діабет є набагато більш поширеним соціальним захворюванням, ніж було прийнято вважати раніше. Реальний внесок цієї хвороби в загальну смертність людства становить 12 %, тобто діабет посідає третє місце серед причин смерті, поступаючись тільки серцево-судинним захворюванням і новоутворенням. Такого висновку дійшли фахівці з Пенсільванського університету й університету Бостона на основі метааналізу двох великих медичних досліджень, проведених у США. Перше дослідження належить Національному центру досліджень здоров'я і харчування, друге – Центру національного анкетування з питань здоров'я. Як з'ясували дослідники, ряд смертей, справжньою причиною яких є діабет, маскується його ускладненнями – як правило, захворюваннями кровоносної системи або хворобами нирок, тому визначити справжню причину смерті пацієнта буває складно. Це призводить до неодноточних висновків про смерть, які, у свою чергу, породжують неточну статистику смертності людства. Крім того, звичайна статистика діабету, що показує всього 4 % внеску в загальну смертність, ґрунтувалася на дослідженнях, проведених у 1980-1990-х роках. Якщо в 1980 році центри з контролю й профілактики захворювань повідомляли про 5,53 млн людей у США, які страждали на діабет, то у 2014 році (останній рік, за який є статистичні дані) число хворих збільшилося до 21,95 млн осіб, що становило майже 300 % зростання захворюваності. При цьому ймовірність смерті в цих пацієнтів на 90 % вища, ніж у здорових людей. Таким чином, відзначають дослідники, діабет стає найпоширенішим неінфекційним захворюванням у світі, що призводить до величезної кількості смертей, а значить боротьба з ним повинна бути посилена до рівня національних програм (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=71883>).

**Створена вакцина від вірусу Зіка.** Вірус Зіка передається через укуси комах та за сприятливого перебігу проявляється лихоманкою. Особливо небезпечний вірус для вагітних жінок, тому що викликає ураження мозку плода. Вченим із Китаю та Франції вдалося розробити вакцину проти вірусу, що викликає лихоманку Зіка. Вакцина вже вступила у фазу доклінічних досліджень, а в 2019 році вона стане доступною для використання в країнах Африки. Вакцина була розроблена за допомогою технологій генної інженерії. При цьому вчені створюють генетичні структури у вигляді гібридних ДНК: у генетичну структуру нешкідливого мікроорганізму вбудову-

ються ділянки ДНК хвороботворного вірусу (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=72718>).

**Глобальне потепління збільшує ризик поширення цукрового діабету 2-го типу.** Такими є результати дослідження, проведеного вченими Лейденського університету (Нідерланди). У своєму дослідженні вчені використовували дані з центрів по контролю і профілактиці захворювань, дані ВООЗ щодо порушення толерантності до глюкози у всьому світі. Порівнявши ці цифри з графіком зміни тепла планети, вони виявили, що збільшення середньої температури всього на один градус викликало появу захворювання додатково в 17 осіб із кожних 10 тис. Глобальне потепління вже призвело до того, що захворюваність на діабет 2-го типу досягла рівня епідемії – з 1980 року кількість пацієнтів збільшилася в чотири рази. Як спочатку вважали вчені, у спеку люди не виявляють високої активності і витрачають менше калорій, що призводить до збільшення маси тіла – одного з основних факторів ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу, оскільки накопичення жиру знижує чутливість організму до інсуліну. Крім того, висока температура навколишнього середовища негативно впливає на метаболізм, зменшуючи активність бурого жиру, при розщепленні якого виробляється енергія. Вплив холоду, навпаки, стимулює бурий жир до розпаду, що призводить до втрати маси тіла, а це, у свою чергу, збільшує чутливість до інсуліну і зменшує ризик розвитку цукрового діабету. Однак подальші дослідження ніякого зв'язку між розпадом бурого жиру і коливаннями маси тіла не виявили, так що від даної теорії довелося відмовитися. Учені поки не можуть довести причинно-наслідкового впливу високої температури на цукровий діабет, проте їх дослідження показують, що активація бурого жиру при низьких температурах дійсно робить благотворний вплив на здоров'я ендокринної системи (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=72662>).

**Вакцина від свинячого грипу в п'ять разів підвищує ризик нарколепсії.** Норвезький інститут суспільної охорони здоров'я виявив підвищений ризик нарколепсії (захворювання нервової системи, що відноситься до гіперсомній і характеризується денними нападами непереборної сонливості та нападами раптового засипання, нападами катаплексії, тобто раптової втрати м'язового тону за ясної свідомості, порушеннями нічного сну, появами гіпнагогічних (при засипанні) і гіпнапомпічних (при пробудженні) галюцинацій) серед дітей та молоді, яким робили щеплення від свинячого грипу (H1N1) під час пандемії.

мії 2009 року. Дослідники інституту спостерігали за особами віком до 30 років, які отримали щеплення від грипу, щоб оцінити, чи викликає вакцина серйозні побічні ефекти. Виявлено, що в тих, хто проходив вакцинацію, ризик розвитку нарколепсії був у п'ять разів вищим, ніж у тих, хто не робив щеплення. При цьому вакцинація 2009 з використанням препарату Pandemrix знизил ризик грипу приблизно на 70 % (<http://www.medlinks.ru/article.-php?-sid=-72745>).

**Учені придумали, як не мучити дітей щепленнями.** Учені зі США розробили метод, який дозволить робити новонародженим малюкам меншу кількість щеплень. Як відомо, діти дуже сприйнятливі до різних інфекцій. При цьому вони не дуже добре реагують на більшість вакцин, адже в імунній системі ще не виділяється потужних антигін. Згідно зі статистикою, з усіх існуючих вакцин тільки вакцинація БЦДЖ (проти туберкульозу), проти поліомієліту та гепатиту В працює на новонароджених. Останні дві вакцини потрібно вводити в декількох дозах. Але реально все звести до разового щеплення, вважають фахівці. Співробітники Бостонського дитячого госпіталю придумали, як домогтися сильної імунної відповіді. Вони пропонують додавати у вакцини ад'юванти – з'єднання, що підсилюють імунну реакцію. Таким чином, вдасться не тільки скоротити число щеплень, але і розширити список ефективних вакцин. Ад'юванти дозволять щепити проти пневмокока, коклюшу або навіть респіраторно-синцитального вірусу. Вже було проведено два експерименти на мавпах. Результат також виявився вражаючим. Зараз вчені працюють над створенням високостабільної формули, збирають дані про безпеку, враховуючи особливості новонароджених (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=72723>).

**ВООЗ: збитки від помилок у застосуванні ліків перевищують \$ 42 млрд на рік.** Всесвітня організація охорони здоров'я виступила з глобальною ініціативою щодо скорочення кількості помилок застосування лікарських засобів. ВООЗ закликала за п'ять років скоротити такі помилки на 50 %. За даними організації, збитки, завдані в результаті подібних помилок, у всьому світі оцінюються в \$ 42 млрд на рік або майже 1 % від загальних витрат на глобальну охорону здоров'я. Перед країнами стоїть глобальне завдання щодо забезпечення медикаментозної безпеки пацієнтів, спрямованої на усунення недоліків у системах охорони здоров'я. ВООЗ закликала країни створити переліки ліків з високим ризиком нанесення шкоди здоров'ю при неправильному застосуванні, вжити заходів щодо безпеки пацієнтів, які приймають відразу кілька препаратів, а також при їх переході від одного лікаря до іншого. Пропонується також підвищити інформованість пацієнтів про ризики, пов'язані з неправильним використанням ліків. За даними ВООЗ, щодня у світі від неправильного застосування ліків гине одна людина, а шкода здоров'ю тільки в США завда-

ється близько 1,3 млн осіб (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=-72889>).

**Британські вчені знайшли спосіб лікувати зуби без пломб.** Зуби можна змусити самостійно відновлювати пошкодження, і таким чином покласти край використанню пломб, переконані британські вчені. Команда з Королівського коледжу в Лондоні з'ясувала, що хімічна речовина Tideglusib може змусувати клітини в зубній пульпі заліковувати невеликі отвори в зубах у мишей. Цей метод призводить до повного й ефективного натурального відновлення. У зубів дуже обмежені можливості до регенерації. Якщо внутрішня зубна пульпа оголюється, організм людини здатний виробляти тонку смужку твердої зубної тканини дентину – шару, що знаходиться безпосередньо під емаллю, однак великі пошкодження в такий спосіб не заліковуються і тому дослідники сподіваються посилити природну регенеративну здатність зубів, щоб вони могли самі заліковувати великі пошкодження. Препарат Tideglusib збільшує активність стовбурових клітин у пульпі зуба, що дозволяє відновити отвори діаметром 0,13 мм. Біорозчинна губка, просочена препаратом, поміщала в пошкоджену частину зуба, зверху наносилося захисне покриття. У міру того, як губка розкладалася, її замінював дентин, і зуб гоївся. У даний час вчені досліджують, чи можна таким же чином відновлювати більші пошкодження зубів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=71623>).

**Люди з особистісними розладами притягуються один до одного.** Психологи з Університету Джорджії виявили, що психопати і самозакохані люди краще ладнають з тими, хто схожий на них. Судячи з усього, люди з особистісними розладами частіше одружуються або дружать з тими, хто теж страждає від розладів особистості. Учені провели два дослідження. У першому дослідженні взяли участь 218 студентів. Фахівці шукали в добровольців риси, характерні для розладів особистості, наприклад, антагонізм (антипатія до інших людей), психотизм (ворожість і агресивність) і розгальмування (проблеми з контролем імпульсивних поривів). У ході другого дослідження 198 студентів пройшли тести, призначені для оцінки вираженості ряду особистісних рис (не тільки негативних). Через 10 днів добровольців опитали ще раз. Учасники відповіли на питання про ставлення до таких рис в інших людей. Дослідники виявили: добровольці з рисами, які характерні для особистісних розладів, були терпимими до інших людей з цими рисами (<http://www.medlinks.ru/article.php?-sid=-72909>).

**Пробіотики знижують симптоми шизофренії.** Докази користі мікроорганізмів для мозку представляють нову грань для дослідження шизофренії. Дослідження учених Університету Джона Хопкінса (США) свідчать про те, що пробіотики можуть значно знижувати симптоматику шизофренії, наприклад, зменшити марення і галюцинації. У дослідженні брали участь чоловіки, які страждають на шизофренію. Учені прийшли до висновку, що додавання пробіотиків, на зразок

тих, що містяться в йогуртах, може допомогти в лікуванні не тільки дріжджової інфекції і полегшити роботу кишечника, але і полегшити симптоми шизофренії. Дослідники відразу попереджають, що потрібні більш серйозні та масштабні дослідження в цьому напрямку, щоб робити остаточні висновки. Але досягнуті результати дозволяють говорити про те, що пробіотики можуть бути широко рекомендовані для людей, які страждають на шизофренію. Дослідження проводилося в трьох групах за напрямками: 1) маячня, ворожість, манія величі, галюцинації; 2) соціальний аутизм і погана соціалізація; 3) почуття провини, тривога і депресія. Усі учасники дослідження страждали на порушення в кишечнику. У результаті вченим удалося дійти висновку, що завдяки прийому пробіотиків поліпшувався не тільки стан кишечника, але і знижувалася симптоматика за всіма трьома групами розладів. Дослідники відзначають, що за допомогою додаткових досліджень можна з більшою точністю довести, що пробіотики – більш економічно ефективний спосіб зменшити деякі симптоми шизофренії (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=-72893>).

**Експерти попереджають: світ стоїть на порозі епідемії сліпоти.** Суть у тому, що люди проводять години перед екранами різних пристроїв, шкодячи своїм очам, світло, що випускається екранами, викликає необоротне пошкодження сітківки. А це основна причина центральної сліпоти. За словами лікарів, сучасні діти починають користуватися пристроями з екранами максимально рано. І це дуже тривожно. Вчені провели експеримент зі щурами. Вони піддали сітківку тварин впливу білого світлодіодного освітлення від планшета. Тільки в одному випадку використовувалися фільтри, а в іншому – ні. У підсумку, якщо фільтри не застосовувалися, у щурів після трьох місяців показники клітинної смерті в сітківці збільшувалися на 23 %. Це загрожувало реальною втратою зору. Плюс, збільшувалася експресія генів, пов'язаних із клітинною смертю, і зростав рівень виділення ферментів, що також провокують смерть клітин. На щастя, правильний фільтр рятував від негативних наслідків. Ще експерти вивчили вплив світла від різних гаджетів на очі дітей. Виявилось, очі дітей отримували в три рази більше світла з короткими хвилями, оскільки в них короткі руки й дистанція до екрану планшетів або телефонів невелика. Крім можливих пошкоджень сітківки, через використання різних пристроїв виникає сухість очей. Тому лікарі радять кожні 20 хвилин робити перерву (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=71823>).

**Дослідники знайшли нові гени, пов'язані з раком яєчників.** Міжнародна команда вчених проаналізувала дані майже 100000 осіб. 17000 з них страждали від поширеної форми раку яєчників. Фахівці виявили 12 генетичних варіантів, що

збільшують імовірність розвитку раку яєчників. Крім того, підтвердилася наявність зв'язку між пухлиною яєчників і 18 варіантами, виявленими раніше. За словами дослідників, на генетичні фактори доводиться до однієї третини від загального ризику розвитку раку. Спадкові зміни в генах, наприклад, мутації в генах BRCA1 і BRCA2, також пов'язані з раком молочної залози, підвищують генетичний ризик приблизно на 40 %. У ході нового дослідження вчені знайшли 30 генетичних варіантів, що збільшують ризик. Ці варіанти відповідають за 6,5 % спадкового ризику. Про зв'язок 12 виявлених варіантів із раком яєчників до цього не було відомо. Фахівці додають: знизити ризик раку яєчників допомагають пологи, прийом оральних контрацептивів, а також видалення яєчників і фаллопієвих труб (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=72778>).

**Новий метод врятує діабетиків від втрати зору.** Фахівці зі США виявили, що підвищення рівня трансформуючого ростового фактора-β (TGF-β) запобігає розвитку діабетичної ретинопатії. Це захворювання є основною причиною сліпоти в дорослих. Учені провели дослідження на щурах із цукровим діабетом. Дослідники блокували підвищення рівня TGF-β. Це призводило до пошкодження судин сітківки в піддослідних тварин, які страждали від діабету. Так, мабуть, TGF-β захищав сітківку щурів. Фахівці сподіваються, що їх висновки допоможуть у розробці ліків від діабетичної ретинопатії (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=72007>).

**Лінь може бути "заразною".** Нове дослідження, проведене у Франції, показало, що люди несвідомо переймають від інших такі якості, як розсудливість, нетерплячість і лінь. Тобто, ці якості формуються під впливом оточуючих. У дослідженні взяли участь 56 осіб. Добровольці повинні були приймати ряд рішень. Учасники приймали рішення до і після того, як це робили інші добровольці. Однак вони не знали, що рішення інших учасників контролювали дослідники. Фахівці помітили: добровольцям здавалося, що інші поділяли їх переконання. Даний феномен називається "ефектом помилкового консенсусу". Також вчені спостерігали так званий "ефект соціального впливу" – переконання учасників ставали схожі на переконання оточуючих. Це було частково зумовлено "ефектом помилкового консенсусу". Учасники, в яких "ефект помилкового консенсусу" був виражений слабо, частіше копіювали дії оточуючих. А добровольці, упевнені в тому, що переконання інших схожі на їх власні, рідко наслідували оточуючим. Застосувавши математичне моделювання, фахівці встановили: обидва ефекти і зв'язок між ними допомагали людям дізнатися більше про переконання оточуючих (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=72847>).



# Ювілей



## НАШ ПОВАЖНИЙ СУЧАСНИК ПАТРАТІЙ ВОЛОДИМИР КУЗЬМИЧ (до 90-річчя від дня народження)

Видатному організатору вищої медичної освіти в Україні, заслуженому працівнику вищої школи України, доктору медичних наук, професору, ректору Чернівецького державного медичного університету (1975-1993 рр.), завідувачу кафедри мікробіології, вірусології та імунології (1977-2001 рр.), стипендіату Президента України Патратію Володимирі Кузьмичу 5 липня 2017 виповнюється 90 років та 65 років громадської, педагогічної та наукової діяльності. За цей період він зробив значний внесок у розвиток вищої медичної освіти, практичної охорони здоров'я та організації навчального процесу у вищих навчальних закладах медичної освіти.

Медична спілка Буковини, студентство та професорсько-викладацька громада ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» відзначає 90-річчя від дня народження нашого колеги, знатного вченого, вихователя студентської молоді, патріарха медичної науки в Україні Володимира Кузьмича Патратія.

Народився В.К. Патратій 5 липня 1927 р. у м. Ізюм Харківської області. Перші кроки в медичній галузі розпочав у 1948 р. Молодий Володя вступив до Харківського медичного інституту на санітарно-гігієнічний факультет. Жага до пізнання медичної науки не залишилася непомітною. Випускника Харківського медичного інституту В.Патратія після закінчення ВНЗ зараховують до аспірантури на кафедру мікробіології, вірусології та імунології. Ця кафедра мала давні установлені наукові традиції. Очоловав кафедру відомий у

Радянському Союзі мікробіолог, член-кореспондент АМН СРСР, професор Василь Степанович Деркач.

Молодого науковця вирізняла виняткова працездатність, хист до мікробіологічних досліджень, пошук відповіді на питання формування мікросвіту, вплив мікроорганізмів на організм людини та взаємовідношення між мікроорганізмами. Це приваблювало студентську молодь до енергійного аспіранта, разом намагалися пізнати особливості культурального росту хвороботворних бактерій, їх стійкість до лікарських засобів, чутливість до антибіотиків та бактеріофагів.

Копітка робота талановитого здобувача завершилася захистом у 1960 р. кандидатської дисертації на тему «Експериментальное изучение комбинированного действия антибиотиков и бактериофага на дизентерийные бактерии» і зарахуванням на посаду асистента кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського державного медичного інституту.

У 1961 р. Володимира Кузьмича за конкурсом обирають доцентом кафедри мікробіології, вірусології та імунології Донецького державного медичного інституту ім. Горького. Тут набули нові втілення організаторської здібності науковця та організатора навчального процесу і його призначають за контрактом деканом санітарно-гігієнічного факультету цього навчального закладу. Молодий доцент не залишався осторонь студентського життя – допомагає порадами у формуванні студентських будівельних загонів, цікаво

і змістовно здійснюється робота в підшефних господарствах. Володимир Кузьмич був одним із засновників системи профорієнтаційної роботи з школярами міста Донецька. Він багато працює над якісним викладанням предмета й об'єктивним оцінюванням знань, доносить студентам знання і вчить їх медико – профілактичній роботі. І в тому, що Донецький медичний інститут був серед лідерів ВНЗ країни, велика заслуга В.К. Патратія. Це він разом із колегами сприяв тому, що навчальний заклад примножував славетні традиції, вніс вагомий внесок у розвиток медичної науки і практики та суспільно-політичного життя.

Та за копіткою роботою зі студентством талановитий науковець не полишає стратегію наукового пошуку. Правда, на це залишається тільки позаурочний час. Володимира Кузьмича вабить нове, незвідане. У колі його інтересів опиняються віруси. І то не тільки данина моді того часу - це реалії життя. Донецьк – місто-мільйонер, тут виникає багато проблем мегаполісу, складна екологічна ситуація. І за цих умов виняткового значення набуває розробка і впровадження основних методів і засобів профілактики та діагностування найважливіших захворювань вірусної етіології та комбінованих травм.

Десятиліття титанічна робота Володимира Кузьмича завершується виконанням докторської дисертації на тему: «Грипп и парагриппозные заболевания в условиях промышленного региона (этиология, иммунология, лабораторная диагностика)», яка була успішно захищена в 1973 р. в Інституті вірусології АМН СРСР.

Організаторські й наукові здібності талановитого вченого були належно оцінені очільниками МОЗ України і професора В.К. Патратія призначають у 1975 р. ректором Чернівецького державного медичного інституту.

На зміну Донецькому періоду роботи прийшла епоха роботи на Буковині. Потрібно було не тільки розбудувати Чернівецький медичний інститут, а ще опанувати новий стиль керівництва, вдосконалювати освітній процес формування сучасного фахівця. Потрібно було знайти порозуміння і налагоджувати стосунки з партійною номенклатурою краю тощо.

Молодий ректор великого значення надавав методичній роботі, постійному вдосконаленню і встановленню кафедральних планів, організації контролю знань. Нового змісту набула організація відділу з навчально-виховної роботи в інституті. Життєвий і професійний досвід молодого керівника дозволив йому ретельно прораховувати можливі наслідки будь-якого рішення, довести перспективу досягнення спільної мети простої і зрозумілої для всіх і головне, об'єднати однодум-

ців, щоб націлити людей на виконання виробленої програми.

Ректора В.К. Патратія вирізняла чітка кадрова політика, здібність створювати спроможну команду. І успіхи не забарилися. У 1989 р. інститут перший в Україні пройшов атестацію і ввійшов до числа 10 кращих медичних інститутів колишнього Радянського Союзу і виборів це серед 110 ВНЗ країни – це звичайно престижно і заслуга в цьому професора В.К. Патратія безсумнівна.

Упродовж 1977-2001 рр. Володимир Кузьмич працював завідувачем кафедри мікробіології та вірусології, а з 2001 року працює професором кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету. За керівництва професора Патратія В.К. здійснено новий поштовх у пошуку та всебічному дослідженні нових синтетичних сполук, що мають антимікробну активність. У цей період значно розширилась географія колективів хіміків-синтетиків, з якими активно співпрацювала кафедра – це науковці Московського та Київського державних університетів, Інституту фізіологічно активних речовин АН СРСР, Інституту біоорганічної хімії АН УРСР, Інституту органічного синтезу АН Латвійської РСР, Фізико – хімічного інституту АН СРСР, Інституту органічної хімії АН СРСР та інших провідних наукових закладів у галузі органічного синтезу. Така співпраця дозволила не лише збільшити кількість сполук, які тестувались на антимікробну активність, але і підняти методичний рівень досліджень, що проводилися співробітниками кафедри.

В.К. Патратій опублікував у співавторстві 19 монографій та посібників, автор понад 200 наукових праць, одержав 12 авторських свідоцтв на винаходи. Він підготував шістьох кандидатів наук (Н.Ф. Лазаренко, В.Є. Степанець, М.Г. Проданчук, В.Г. Сінченко, Б.М. Боднар, І.О. Петруник). За цей період на кафедрі підготовлено 2 доктори наук.

Професор В.К. Патратій понад 10 років очолював Чернівецьку міську організацію товариства «Знання».

Нагороджений орденом Трудового Червоного Прапора, медаллю «За доблесну працю», знаком «Відмінник освіти України», нагрудним знаком ім. М.І. Пирогова, почесною медаллю Українського наукового товариства в пам'ять Л.В. Громашевського. Заслужений працівник вищої школи України. Лауреат обласної премії ім. О.Поповича.

На багаторічному трудовому шляху проф. В.К. Патратію надійною опорою була і залишається прекрасної душі людина, дружина Юлія Василівна. Разом вони виховали доньку, чудово-

го лікаря Марину Володимирівну. Династію лікарів поповнив і внук Володимир Яцків та невістка Людмила.

Кожен день свого життя Володимир Кузьмич присвятив створенню проголошеного ним життєвого кредо – «Навчись любити Людину!». І в цьому він неперевершений!

70 років віддано величому служінню медичній галузі. Грандіозно! Свій високий ювілей професор Володимир Кузьмич Патратій зустрічає в розквіті сил і душевної наснаги.

*З роси і води Вам, дорогий Ювіляре!!!  
Многая і благая літа !!!*

**Почесний академік НАПН України,  
ректор Буковинського державного  
медичного університету 1993-2010 рр.,  
доктор медичних наук, професор,  
заслужений працівник народної освіти**

**Василь Пішак**

**Професор кафедри мікробіології та  
вірусології, доктор медичних наук,  
почесний професор Інституту  
мікробіології та імунології  
імені І.І. Мечникова (м. Харків)**

**Ігор Сидорчук**

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 209-211

Надійшла до редакції 20.04.2017 року

## ЗМІСТ

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<b>Вацеба Т.С.</b> ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА КАРДІОВАСКУЛЯРНИЙ РИЗИК У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ НА СТАДІЇ ПРЕДІАБЕТУ .....	3
<b>Діденко Д.В.</b> ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ .....	8
<b>Кадикова О.І.</b> ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЛЕПТИНУ (Arg223Gln) У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ .....	13
<b>Карлійчук М.А.</b> ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО СУПРОВОДУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПРИ ВИКОНАННІ ПАНРЕТИНАЛЬНОЇ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦІЇ .....	16
<b>Комнацька К.М., Черешнюк І.Л., Ходаківський О.А., Мельник А.В.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ (МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ) МЕХАНІЗМІВ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ТЕРАПІЇ МОДЕЛЬНОЇ КОНТУЗІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА .....	19
<b>Косминіна Н.С., Лучак М.В.</b> ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ЦИНКУ В ДІТЕЙ ЗА РІЗНИХ ЕКОЛОГІЧНИХ УМОВ ПРОЖИВАННЯ .....	24
<b>Мельничук Л.В., Долженко О.Г., Регульська І.Б.</b> ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ РЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ .....	27
<b>Михайловська Н.С., Міняйленко Л.Є., Різник О.І., Лісова О.О., Олійник Т.В.</b> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА L-АРГІНІНУ НА ТЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ .....	31
<b>Некрут Д.О., Зайчко Н.В.</b> ВПЛИВ ПОЄДНАННЯ ВИСОКОЖИРОВОЇ ДІЄТИ ТА ТІОЛАКТОНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА МАСО-РОСТОВІ ПАРАМЕТРИ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СТАНУ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ .....	36
<b>Неспрядько В.П., Мороз Ю.Ю., Лисейко Н.В.</b> СТАН ОКЛЮЗІЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ У ПЕРІОД АДАПТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ДО НЕЗНІМНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ .....	42
<b>Николаева А.В., Деньга О.В., Макаренко О.А.</b> КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНІЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У ЖЕНЩИН С ГИПО- И ГИПЕРЭСТРОГЕНИЕЙ .....	47
<b>Ніка О.М., Кривецька І.І., Жуковський О.О., Колесник Н.І.</b> ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАГРЕГАНТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АТЕРОТРОМБОТИЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЗАЛЕЖНО ВІД ХРОНОРИТМІВ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ .....	54
<b>Пашковський В.М., Кричун І.І., Васильєва Н.В., Яремчук О.Б., Білоус І.І.</b> ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ПОКАЗНИКИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА .....	57
<b>Присяжнюк В.П.</b> РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ L-КАРНІТИНУ .....	61
<b>Ротар О.В.</b> ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ .....	67
<b>Сипало А.О., Кравчун П.Г., Кадикова О.І., Інюточкіна І.О.</b> СТАН КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПІВ ДИСЛІПІДЕМІЙ .....	71
<b>Слащева Т.Г., Марцовенко І.М., Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д.</b> ОСОБЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ .....	76

<i>Соломенчук Т.М., Бедзай А.О., Процько В.В.</i> МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЗВИЧКИ КУРІННЯ .....	85
<i>Сороківський І.С., Готь І.М.</i> ПЕРЕБІГ РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЛАСТИКИ ГОСТРИХ ПІСЛЯЕКСТРАКЦІЙНИХ ОРОАНТРАЛЬНИХ СПОЛУЧЕНЬ ТРАПЕЦІЄПОДІБНИМ КЛАПТЕМ.....	89
<i>Тащук В.К., Іванчук П.Р., Тащук М.В., Полянська О.С., Амеліна Т.М., Маковійчук І.О., Онофрейчук Д.І., Шевчук В.А.</i> КІЛЬКІСНА ОЦІНКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ В ПОРІВНЯННІ ЕФЕКТИВНОСТІ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА .....	94
<i>Тащук В.К., Полянська О.С., Амеліна Т.М.</i> РЕЗУЛЬТАТИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ КАФЕДРИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ, ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА СПОРТИВНОЇ МЕДИЦИНИ .....	100
<i>Фаді Хаза Файяз Шадід, Кричун І.І.</i> ВМІСТ У ПЛАЗМІ КРОВІ ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІУ ТА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОЇ ДИСКОГЕННОЇ ЛЮМБАЛГІЇ.....	103
<i>Хіміч С.Д., Чемерис О.М.</i> ТИПОВІ ПОМИЛКИ НЕВІДКЛАДНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ПОТЕРПІЛИМ ІЗ ПОЛІТРАВМОЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ .....	106
<i>Хребтій Г.І., Злонікова К.М., Ковалишена О.Я.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ, ПРОГНОСТИЧНІ ЕФЕКТИ ТА КЛІНІЧНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ КРИТЕРІЇ ТЕРАПІЇ.....	110
<i>Чайковська Г.С., Лук'яненко Н.С., Гнатейко О.З., Кеч Н.Р.</i> КЛІНІЧНИЙ СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ШЛЯХАМИ ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ КСЕНОБІОТИКІВ НА ДИТЯЧИЙ ОРГАНІЗМ .....	113
<i>Черемісіна В.Ф.</i> РОЛЬ АДІПОКІНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН ПАРОДОНТА.....	118
<i>Черепій Н.В.</i> ВИЯВЛЕННЯ ТА ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВПЕРШЕ ВСТАНОВЛЕНИМ ДІАГНОЗОМ .....	121
<i>Чмир Н.В., Дутка Р.Я.</i> ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ОЖИРІННЯМ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ .....	127
<i>Шевченко О.О., Назар П.С., Левон М.М., Зіневич Я.В.</i> ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ КАРТИНИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ АЛКОГОЛЬНИЙ ГЕПАТИТ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ .....	131
<i>Шевченко О.С., Овчаренко І.А.</i> МОНІТОРИНГ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ СТАНДАРТНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ .....	135

### **НАУКОВІ ОГЛЯДИ**

<i>Пересунько О.П., Кміть Н.В.</i> МУТАЦІЇ ГЕНІВ BRCA 1 ТА BRCA 2 ПРИ РАКУ ЯЄЧНИКІВ – АКТУАЛЬНЕ ПИТАННЯ ПРЕДИКТИВНОЇ ТА ПРЕВЕНТИВНОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	139
<i>Романюк А.М., Сікора В.В., Лундіна Ю.М., Лундін М.С.</i> ПОШИРЕНІСТЬ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ ТА ЇХ РОЛЬ У ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	145
<i>Сенютович Р.В., Іващук О.І., Бодяка В.Ю., Унгурян В.П., Шульгіна В.В.</i> ХІРУРГІЧНІ КЛЕЇ. ХІМІЧНА СТРУКТУРА, МЕХАНІЗМИ ДІЇ (ОГЛЯД ЗАРУБІЖНОЇ ЛІТЕРАТУРИ) ..	151
<i>Токар О.М., Батіг В.М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ШКІДЛИВИХ ВИРОБНИЧИХ ФАКТОРІВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ПРАЦІВНИКІВ ПЕРВИННОЇ ДЕРЕВООБРОБНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	157

<i>Усенко О.Ю., Литвиненко О.М., Тернавський О.П.</i> ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	163
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **МЕДИЧНА ОСВІТА**

<i>Колесник М.Ю.</i> СОЦІАЛЬНА МЕРЕЖА FACEBOOK ЯК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДИСТАНЦІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА-СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»: ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ.....	169
<i>Міхєєв А.О., В.Б. Попович, Тимофієва М.П., Яковець К.І.</i> ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ ОСОБИСТІСНОЇ АДАПТАЦІЇ СТУДЕНТІВ ДО НАВЧАННЯ НА 3-МУ КУРСІ.....	173
<i>Савка І.Г.</i> ПЕРШИЙ ДОСВІД РЕАЛІЗАЦІЇ ПРАВА НА АКАДЕМІЧНУ МОБІЛЬНІСТЬ УЧАСНИКІВ ОСВІТНЬОГО ПРОЦЕСУ В БДМУ .....	177
<i>Семисюк А.М., Лана Г.М., Рак О.М.</i> ФАХОВООРІЄНТОВАНА ІНШОМОВНА ОСВІТА ЯК ЧИННИК ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ .....	179
<i>Середюк В.Н.</i> ДОСВІД ПРЕДМЕТНО-ОРІЄНТОВАНОГО НАВЧАННЯ НА ЗАСАДАХ КРЕДИТНО-ТРАНСФЕРНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ СТУДЕНТСЬКОЇ ОЛІМПІАДИ З ТЕРАПІЇ (ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ) .....	183

### **ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Селезньова В.О., Власик Л.І., Селезньова Л.Я., Жуковський О.М., Власик Л.Й., Тимофійчук Л.І.</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИРОДНОЇ ІНФІКОВАНОСТІ ІКСОДОВИХ КЛІЩІВ БОРЕЛІЯМИ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2015-2016 РОКИ.....	188
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Січкорізі О.Є.</i> МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ КОМПЕТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗАТОРІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЛЬВІВЩИНИ СТОСОВНО РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я .....	192
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

<i>Іпатов А.В., Лисунець О.М., Ханюкова І.Я., Ткаченко Ю.В., Овдій М.О., Зубко І.М., Бірець Н.М., Волкова Л.В.</i> ПЕРВИННА ІНВАЛІДНІСТЬ ВНАСЛІДОК ПРОВІДНИХ ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБИГУ В УКРАЇНІ (2015-2016 рр.).....	197
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **СТОРІНКИ ІСТОРІЇ**

<i>ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА Б.О. МІЛЬКОВА</i> (до 85-річчя від дня народження).....	203
------------------------------------------------------------------------------	-----

### **МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ**

<i>За редакцією К.І. Яковець, С.Є. Дейнеки.</i> МЕДИЧНІ INTERNET-ВІСТІ. ЧАСТИНА XIV .....	206
-------------------------------------------------------------------------------------------	-----

### **ЮВІЛЕЙ**

<i>НАШ ПОВАЖНИЙ СУЧАСНИК ПАТРАТІЙ ВОЛОДИМИР КУЗЬМИЧ</i> (до 90-річчя від дня народження) .....	209
---------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

## CONTENTS

**ORIGINAL RESEARCHES**

<b>Vatseba T.S.</b> THE EFFECT OF METFORMIN ON THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM, OBESITY AND IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM IN THE PREDIABETES STAGE .....	3
<b>Didenko D.V.</b> DIAGNOSING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE.....	8
<b>Kadykova O.I.</b> THE PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON LEPTIN GENE (ARG223GLN) POLYMORPHISM GENOTYPES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND OBESITY .....	13
<b>Karliychuk M.A.</b> EFFICACY OF NEUROPROTECTIVE SUPPORT OF THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS DURING PANRETINAL LASER PHOTOCOAGULATION.....	16
<b>Komnatska K.M., Chereszniuk I.L., Khodakivskiy O.A., Melnyk A.V.</b> FEATURES OF INTRACELLULAR (METABOLITROTROPIC) MECHANISMS OF NEURORETINOPROTECTIVE ACTIVITY OF MELATONIN IN THE THERAPY OF EXPERIMENTAL CONTUSION OF THE VISUAL ANALYZER .....	19
<b>Kosmylina N.S., Luchak M.V.</b> THE FEATURES OF ZINC METABOLISM IN CHILDREN DEPENDING ON DIFFERENT ENVIRONMENTAL LIVING CONDITIONS .....	24
<b>Melnychuk L.V., Dolzhenko O.H., Rehulka I.B.</b> PROBLEM ISSUES OF THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN.....	27
<b>Mykhailovska N.S., Miniailenko L.E., Reznik O.S., Lisova O.O., Oliynyk T.V.</b> EFFICIENCY OF USING URSODEOXYCHOLIC ACID AND L-ARGININE ON THE BACKGROUND OF BASIC THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE, COMORBID WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....	31
<b>Nekrut D.O., Zaichko N.V.</b> EFFECT OF A COMBINED HIGH-FATTY DIET AND THIOLACTONE HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON MASS, GROWTH AND ON BIOCHEMICAL MARKERS OF THE LIVER IN RATS .....	36
<b>Nespriadko V.P., Moroz Yu.Yu., Lyseiko N.V.</b> CONDITION OF OCCLUSAL RELATIONSHIPS DURING THE PERIOD OF ADAPTATION TO FIXED DENTURES.....	42
<b>Nikolaieva A.V., Denga O.V., Makarenko O.A.</b> CLINICAL-LABORATORY EVALUATION OF THE PREVENTION OF COMPLICATION OF DISEASES IN THE PERIODONTAL TISSUE IN WOMEN WITH HYPO- AND HYPERESTROGENY .....	47
<b>Nicka O.M., Kryvetska I.I., Zhukovskiy O.O., Kolesnik N.I.</b> USE OF ANTITHROMBOTIC MEDICATIONS IN TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE ACCORDING TO CHRONORHYTHMS OF HAEMOSTASIS.....	54
<b>Pashkovsky V.M., Krychun I.I., Vasylieva N.V., Yaremchuk O.B., Bilous I.I.</b> ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INDICES OF FREE RADICAL LIPID OXIDATION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE.....	57
<b>Prysyazhnyuk V.P.</b> RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF NONVIRAL CHRONIC HEPATITIS PATIENTS WITH L-CARNITINE INCLUSION .....	61
<b>Rotar O.V.</b> FACTORS ASSOCIATED WITH OUTCOME OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS.....	67
<b>Sypalo A.O., Kravchun P.G., Kadykova O.I., Iniutochkina I.O.</b> THE CONDITION OF THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 DEPENDING ON THE TYPES OF DYSLIPIDEMIAS .....	71
<b>Slashcheva T.G., Martsovenko I.M., Sirenko Y.M., Radchenko G.D.</b> FEATURES OF BLOOD PRESSURE CONTROL IN DIFFERENT REGIONS OF UKRAINE.....	76
<b>Solomenchuk T.M., Bedzai A.O., Protsko V.V.</b> METABOLIC DISORDERS IN WOMEN SUFFERING FROM UNSTABLE ANGINA, DEPENDING ON THEIR SMOKING HABIT.....	85

<b>Sorokivskiy I.S., Got' I.M.</b> EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS AFTER PLASTIC SURGERY OF ACUTE POSTEXTRACTION OROANTRAL COMMUNICATIONS USING A TRAPEZOIDAL FLAP.....	89
<b>Tashchuk V.K., Ivanchuk P.R., Tashchuk M.V., Polyanska O.S., Amelina T.M., Makoviychuk I.O., Onofreychuk D.I., Shevchuk V.A.</b> QUANTITATIVE EVALUATION OF ELECTROCARDIOGRAM IN COMPARISON OF CARDIOPROTECTION EFFICIENCY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION .....	94
<b>Tashchuk V.K., Polianska O.S., Amelina T.N.</b> SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, PHYSICAL REHABILITATION AND SPORTS MEDICINE.....	100
<b>Fadi Xaza Fajas Chadid, Krychun I.I.</b> CONTENT OF SOME MARKERS OF ENDOTHELIUM LEASION IN THE BLOOD PLASMA AND INDEXES OF ENDOTHELIUM DEPENDENT VASODILATATION IN PATIENTS WITH EXACERBATED CHRONIC DISCOGENIC LUMBODYNIA .....	103
<b>Khimich S.D., Chemerys O.M.</b> TYPICAL MISTAKES OF EMERGENCY CARE AT THE PREHOSPITAL STAGE IN OBESE PATIENTS WITH POLYTRAUMA.....	106
<b>Khrebtiy G.I., Zlonikova K.M., Kovalyshena O.I.</b> EFFICACY OF COMBINED HYPOLIPIDEMIC AND ANTIHYPERTENSIVE THERAPY, PROGNOSTIC EFFECTS AND CLINICAL INSTRUMENTAL SELECTION CRITERIA FROM THIS THERAPY .....	110
<b>Chaikovska H.S., Lukianenko N.S., Hnateiko O.Z., Kech N.R.</b> THE CLINICAL STATE OF CHILDREN'S HEALTH WITH DIFFERENT WAYS OF CHEMICAL XENOBIOTICS IMPACT ON CHILD'S ORGANISM.....	113
<b>Cheremisina V.F.</b> THE ROLE OF ADIPOKINES IN THE REGULATION OF BONE REMODELING IN DISEASES OF THE PARODONTAL SOFT TISSUES .....	118
<b>Cherepii N.V.</b> IDENTIFICATION AND ASSESSMENT OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE RISK FACTORS IN FIRST DIAGNOSED PATIENTS .....	121
<b>Chmyr N.V., Dutka R.Ya.</b> PATHOGENETIC AND CLINICAL PECULIARITIES OF METABOLIC SYNDROME, DUE TO OBESITY AND THEIR PROGNOSTIC VALUE .....	127
<b>Shevchenko E.A., Nazar P.S., Levon M.M., Zinevych Y.V.</b> DYNAMICS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS, PERIPHERAL BLOOD PICTURE IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS IN THE TREATMENT PROCESS .....	131
<b>Shevchenko O.S., Ovcharenko I.A.</b> MONITORING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MDR TB WITH DIFFERENT STANDARD TREATMENT REGIMENS .....	135

### **SCIENTIFIC REVIEWS**

<b>Peresunko A.P., Kmit N.V.</b> GENE MUTATIONS BRCA I AND BRCA II WITH OVARIAN CANCER - THE URGENT ISSUE OF PREDICTIVE AND PREVENTIVE MEDICINE (REVIEW OF LITERATURE).....	139
<b>Romaniuk A.M., Sikora V.V., Lyndina Y.M., Lyndin M.S.</b> ABUNDANCE OF HEAVY METALS IN THE ENVIRONMENT AND THEIR ROLE IN THE VITAL ACTIVITY OF THE ORGANISM (REVIEW OF LITERATURE).....	145
<b>Seniutovych R.V., Ivashchuk O.I., Bodiaka V.Yu., Unhurian V.P., Shulhina V.V.</b> SURGICAL GLUES. CHEMICAL STRUCTURE, MECHANISMS OF ACTION (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE).....	151
<b>Tokar O.M., Batig V.M.</b> FEATURES OF INFLUENCE OF INDUSTRIAL HAZARD ON THE CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES OF FORESTRY INDUSTRY WORKERS IN CHERNIVTSI REGION (REVIEW OF LITERATURE).....	157
<b>Usenko O.Yu., Litvinenko O.N., Ternavskiy O.P.</b> SURGICAL METHODS OF COAGULATIVE HEMOSTASIS OF LIVER PARENCHYMA (REVIEW OF LITERATURE) .....	163



**MEDICAL EDUCATION**

<b>Kolesnyk M.Y.</b> SOCIAL NETWORK FACEBOOK AS EDUCATIONAL PLATFORM FOR INTERNS OF GENERAL PRACTICE – FAMILY MEDICINE SPECIALITY: THE EXPERIENCE OF USE .....	169
<b>Mikheiev A.A., Popovych V.B., Timofüeva M.P., Iakovets K.I.</b> GENDER DIFFERENCES OF THE 3 <sup>RD</sup> YEAR STUDENT’S PERSONAL ADAPTATION TO STUDYING .....	173
<b>Savka I.H.</b> THE FIRST EXPERIENCE OF THE LAW IMPLEMENTATION TO ACADEMIC MOBILITY FOR PARTICIPANTS OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN BSMU .....	177
<b>Semysiuk A.M., Lapa G.M., Rak O.M.</b> PROFESSIONALLY ORIENTED FOREIGN LANGUAGES EDUCATION AS A FACTOR OF TRAINING FUTURE DOCTORS .....	179
<b>Seredyuk V.N.</b> THE EXPERIENCE OF SUBJECT-ORIENTED STUDY BASED ON CREDIT AND TRANSFER SYSTEM OF EDUCATIONAL PROCESS ORGANIZATION: RESULTS OF STATE STUDENTS’ COMPETITION IN INTERNAL MEDICINE .....	183

**EPIDEMIOLOGY STUDIES**

<b>Selezniova V.A., Vlasyk L.I., Selezniova L.Y., Zhukovskyi O.M., Vlasyk L.Y., Tymofüichuk L.I.</b> STUDY OF NATURAL BORRELIA CONTAMINATION OF IXODES TICKS IN CHERNIVTSI REGION FOR THE YEARS 2015-2016 .....	188
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**MEDICAL AND SOCIAL STUDIES**

<b>Sichkoriz O.Y.</b> MEDICAL AND SOCIAL STUDY OF COMPETENCE LEVEL IN HEALTH CARE MANAGERS CONCERNING HEALTH CARE SYSTEM REFORMING .....	192
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**SOCIAL MEDICINE AND ORGANIZATION OF HEALTH CARE**

<b>Ipatov A.V., Lysunets O.M., Khaniukova I.Ya., Tkachenko J.V., Ovdii M.O., Zubko I.M., Birets N.M., Volkova L.V.</b> PRIMARY DISABILITY DUE TO LEADING DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN UKRAINE (2015-2016) .....	197
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**HISTORY PAGES**

<b>IN MEMORY OF PROFESSOR B.O. MILKOV</b> (on the occasion of his 85 <sup>th</sup> anniversary) .....	203
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**MEDICAL INTERNET-NEWS**

<b>MEDICAL INTERNET-NEWS. PART XIV.</b> Edited by K.I. Yakovets, S.Y. Deineka .....	206
-------------------------------------------------------------------------------------	-----

**JUBILEE**

<b>OUR HONORABLE CONTEMPORARY PATRIOT VOLODYMYR KUZMYCH</b> (on occasion of his 90 <sup>th</sup> anniversary) .....	209
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----