



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 1 (82), 2019

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток 10 до наказу Міністерства освіти
і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактори *Л.А.Ламаши, Н.О. Соколова*
Комп'ютерне верстання *Н.О. Соколова*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Науки, 4
Тел. (+38057) 707-73-00
e-mail: *ekm.msz.kharkiv@ukr.net*

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08 р.

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 2 від 21.02.2019)

Підписано до друку 22.02.19
Ум. друк. арк.
Обл.-вид. арк.
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 19-33775

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина,
В.М. Козько, В.О. Коробчанський,
І.А. Криворучко, В.А. Огнєв,
Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконт,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан,
Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*Н.М. Андон'єва (Харків), О.Я. Бабак (Харків),
П.А. Бездітко (Харків), О.М. Біловол (Харків),
В.В. Бойко (Харків), Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
Ірина Бьоккельман (Німеччина)
В.О. Вишневський (Москва, РФ), П.В. Волошин (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), І.Я. Григорова (Харків),
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)
Д.І. Заболотний (Київ), Н.І. Жернакова (Белгород, РФ),
М.О. Колесник (Київ), М.О. Корж (Харків),
І.Ф. Костюк (Харків), В.В. Лазоришинець (Київ),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
В.В. Мінухін (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),
Г.П. Рuzін (Харків), А.М. Сердюк (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (Київ)*

Видання індексується в *Google Scholar*

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі *online*.

Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі «Джерело»,
серія 4 «Медицина. Медичні науки»

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

Алексеева В.В., Коптеева Т.М., Абовян К.К.
Выявление особенностей твердых
тканей околоносовых пазух с помощью
спиральной компьютерной томографии 4

**Гаврилов А.Ю., Сенников И.А.,
Лесной В.В., Лесная А.С., Полякова В.В.**
Современный подход в иммунотерапии
рака 9

Emelyanova N.Yu. The periodontal diseases
incidence in cases of the VDR gene poly-
morphism in patients with bronchocardial
pathology 17

**Пасечник А.В., Тамм Т.И., Данилова О.В.,
Попов М.С.** Результаты лечения ран
с помощью богатой тромбоцитами
плазмы у больных с синдромом диа-
бетической стопы 22

**Танцюра Л.М., Пилипец О.Ю., Танцюра Є.О.,
Третьяков Д.В.** Дослідження поліморфізмів
гена CYP2C19 у дітей з фармако-
резистентними епілепсіями 28

ТЕРАПІЯ

**Погорелов В.М., Телегіна Н.Д., Жерно-
венков А.О., Соханевич К.М.**
Ендотеліально-імунологічні взаємо-
зв'язки при стенокардії та її корекція
у хворих на хронічне легеневе серце 37

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

**Кучерявченко В.В., Волкова Ю.В.,
Шарлай К.Ю.** Функціональний стан
ферментативної активності й кардіо-
специфічних маркерів при травматичній
хворобі у пацієнтів з підвищеним
індексом маси тіла 43

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ
ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Гапонов К.Д. Особливості поведінкового
копінгового репертуару у хворих
на алкогольну залежність з різним
рівнем психосоціального стресу 49

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Alekseeva V.V., Kopteeva T.M., Abovyan K.K.
Identification of the paranasal sinuses
hard tissue's features using computed
tomography 4

**Gavrilov A.Yu., Sennikov I.A., Lesnoy V.V.,
Lesnay A.S., Poliakova V.V.**
Modern approach in cancer immuno-
therapy 9

Ємельянова Н.Ю. Захворювання пародон-
та при поліморфізмі гена VDR
у хворих з бронхокардіальною
патологією 17

**Pasichnyk O.V., Tamm T.I., Danilova O.V.,
Popov M.S.** Results of treatment of ras by
using multi plasma thrombocytic in patients
with syrain diabetic stop 22

**Tantsura L.M., Pylypets O.Yu.,
Tantsura Ye.O., Tretiakov D.V.** Study
of CYP2C19 gene polymorphisms
in children with pharmacoresistant epilepsy 28

THERAPY

**Pogorelov V.M., Telegina H.D., Zhernoven-
kov A.O., Sokhanevich K.M.** Endothelial-
immunologic relationship in stenocardia
and its correction at patients with chronic
pulmonary heart 37

INTENSIVE THERAPY

**Kucheryavchenko V.V., Volkova Yu.V.,
Sharlai K.Yu.** Functional condition
of enzymative activity and cardiospecific
markers in traumatic disease in patients
with improved body mass index 43

PSYCHIATRY, NARCOLOGY
AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Garonov K.D. Peculiarities of behavioral
coping repertoire in patients with alcohol
dependence with different levels of psycho-
social stress 49

Янішен І.В., Мовчан О.В. Оцінка психо-емоційного напруження як фактору, що впливає на використання повних знімних пластинкових протезів

Yanishen I.V., Movchan O.V. Assessment of psycho-emotional stress as a factor affecting the use of complete removable plastic dentures

РЕАБІЛІТАЦІЯ

REHABILITATION

Чернишова І.М., Луценко О.В., Данильчук А.В., Костінська О.М. Ерготерапія в комплексній реабілітації осіб з інвалідністю

Chernyshova I.M., Lutsenko O.V., Danilchuk A.V., Kostinskaya O.M. Ergotherapy in complex rehabilitation of persons with disabilities

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

INFECTIOUS DISEASES

Букій С.М., Ольховська О.М. Клініко-параклінічні особливості перебігу шигельозу у дітей, інфікованих цитомегаловірусом

Bukij S.N., Olkhovskaya O.N. Clinical and paraclinical features of the course of shigellosis in children infected with cytomegalovirus

УРОЛОГІЯ

UROLOGY

Валковская Т.Л. Взаимосвязь сосудистой кальцификации и концентрации остеоопонтина в плазме крови у пациентов на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа

Valkovskaya T.L. Association of vascular calcification and osteopontin concentration in blood plasma in patients on renal replacement therapy by peritoneal dialysis

ОНКОЛОГІЯ

ONCOLOGY

Красносельский Н.В., Симонова Л.И., Завадская Т.С., Пушкарь Е.С., Гертман В.З. Местные и системные лечебные эффекты внутрисосудистой лазерной терапии у онкологических больных

Krasnoselsky N.V., Simonova L.I., Zavadskaya T.S., Pushkar E.S., Gertman V.Z. Natural and systemic treatment effects of intra-vascular laser therapy in cancer patients

ГІНЕКОЛОГІЯ

GYNECOLOGY

Качайло І.А., Гузь І.А., Ольховська О.А., Мороз У.Ю., Мороз К.Л. Використання інозитолу в комплексному лікуванні пацієнток з синдромом полікістозних яєчників

Kachaylo I.A., Guz I.A., Olkhovskaya O.A., Moroz U.Yu., Moroz K.L. Employment of inositol in the complex treatment of patients with polycystic ovary syndrome

ГІГІЄНА

HYGIENE

Lytvynenko M.I., Zaliubovska O.I., Shcherban M.G., Tiupka T.I., Zlenko V.V., Avidzba Yu.N. Scientific rationale of measures on prevention of pollution of surface water bodies in kharkiv region

Литвиненко М.І., Залюбовська О.І., Щербань М.Г., Тюпка Т.І., Зленко В.В., Авідзба Ю.Н. Наукове обґрунтування заходів з попередження забруднення 99 поверхневих водоем харківської області

ЮБЛЕЙ

ANNIVERSARY

На варті джерел водопостачання і здоров'я населення

On the water sources and public health

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

doi: 10.35339/ekm.2019.01.01

УДК 611.018.4-611.018.43-616.216-002

*В.В. Алексеева, Т.М. Коптеева, К.К. Абовян**Харьковский национальный медицинский университет***ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ С ПОМОЩЬЮ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Наша работа посвящена изучению вариантной анатомии верхнечелюстных синусов, так как именно они чаще других подвержены патологическим изменениям. В ходе исследования были определены: максимальная плотность кости (в области латеральной стенки) – $(187,2 \pm 9,3)$ Нх слева и $(181,9 \pm 8,3)$ Нх справа и минимальная (в области медиальной стенки) – $(122,1 \pm 7,9)$ Нх слева и $(144,0 \pm 6,3)$ Нх справа, а также реакция кости (преимущественно нижней стенки гайморовой пазухи) на воспалительные процессы в ней, проявляющиеся снижением ее плотности с $(165,0 \pm 7,7)$ Нх до $(126,90 \pm 6,47)$ Нх слева и с $(175,60 \pm 8,21)$ Нх до $(122,40 \pm 4,32)$ Нх справа.

Ключевые слова: риносинусит, СКТ, околоносовые пазухи, верхнечелюстная пазуха, плотность кости.

Введение

В настоящее время вопрос изучения морфологической изменчивости околоносовых пазух стоит особенно остро перед отоларингологами, патоморфологами, анатомами. Одним из наиболее информативных методов диагностики воспалительных процессов этой области является исследование с помощью спиральной компьютерной томографии (СКТ).

Синусит, также известный как риносинусит – воспалительный процесс в околоносовых пазухах (ОНП) может быть следствием инфекции, аллергических процессов или аутоиммунных заболеваний. В большинстве случаев он обусловлен вирусной инфекцией и разрешается в течение 10 дней. Это распространенное заболевание с более чем 24 миллионами случаев, зарегистрированных в Соединенных Штатах [1]. Проблема острого и хронического риносинусита является чрезвычайно актуальной на сегодняшний момент. По данным различных эпидемиологических исследований, проведенных в более чем 30 странах, заболеваемость риносинуситом за последние десятилетия увеличилась почти в 3

раза [2]. Кроме того, для этой группы заболеваний характерны весьма грозные внутричерепные и орбитальные осложнения, приводящие к инвалидизации больного или даже смерти [3].

Однако, несмотря на такую широкую распространенность, активный рост заболеваемости, тяжесть осложнений, диагностика и прогноз течения риносинуситов остаются иногда весьма затруднительными. Согласно клинико-практическим рекомендациям EPOS-2012 (Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам 2012) [4], рекомендациям IDSA (Infectious Disease Society of America – Американское общество по инфекционным болезням), в комплекс обследования при остром риносинусите должно входить обязательное выполнение риноскопии/риноэндоскопии, рентгенографии околоносовых пазух в 3 проекциях, КТ/МРТ полости носа, придаточных пазух, орбит, головного мозга – при малейшем подозрении на развитие осложнений и для контроля лечения [5]. Развитие данных осложнений зависит и от состояния костной ткани ОНП.

© В.В. Алексеева, Т.М. Коптеева, К.К. Абовян, 2019

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

doi: 10.35339/ekm.2019.01.01

УДК 611.018.4-611.018.43-616.216-002

*В.В. Алексеева, Т.М. Коптеева, К.К. Абовян**Харьковский национальный медицинский университет***ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ С ПОМОЩЬЮ СПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Наша работа посвящена изучению вариантной анатомии верхнечелюстных синусов, так как именно они чаще других подвержены патологическим изменениям. В ходе исследования были определены: максимальная плотность кости (в области латеральной стенки) – $(187,2 \pm 9,3)$ Нх слева и $(181,9 \pm 8,3)$ Нх справа и минимальная (в области медиальной стенки) – $(122,1 \pm 7,9)$ Нх слева и $(144,0 \pm 6,3)$ Нх справа, а также реакция кости (преимущественно нижней стенки гайморовой пазухи) на воспалительные процессы в ней, проявляющиеся снижением ее плотности с $(165,0 \pm 7,7)$ Нх до $(126,90 \pm 6,47)$ Нх слева и с $(175,60 \pm 8,21)$ Нх до $(122,40 \pm 4,32)$ Нх справа.

Ключевые слова: риносинусит, СКТ, околоносовые пазухи, верхнечелюстная пазуха, плотность кости.

Введение

В настоящее время вопрос изучения морфологической изменчивости околоносовых пазух стоит особенно остро перед отоларингологами, патоморфологами, анатомами. Одним из наиболее информативных методов диагностики воспалительных процессов этой области является исследование с помощью спиральной компьютерной томографии (СКТ).

Синусит, также известный как риносинусит – воспалительный процесс в околоносовых пазухах (ОНП) может быть следствием инфекции, аллергических процессов или аутоиммунных заболеваний. В большинстве случаев он обусловлен вирусной инфекцией и разрешается в течение 10 дней. Это распространенное заболевание с более чем 24 миллионами случаев, зарегистрированных в Соединенных Штатах [1]. Проблема острого и хронического риносинусита является чрезвычайно актуальной на сегодняшний момент. По данным различных эпидемиологических исследований, проведенных в более чем 30 странах, заболеваемость риносинуситом за последние десятилетия увеличилась почти в 3

раза [2]. Кроме того, для этой группы заболеваний характерны весьма грозные внутричерепные и орбитальные осложнения, приводящие к инвалидизации больного или даже смерти [3].

Однако, несмотря на такую широкую распространенность, активный рост заболеваемости, тяжесть осложнений, диагностика и прогноз течения риносинуситов остаются иногда весьма затруднительными. Согласно клинико-практическим рекомендациям EPOS-2012 (Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам 2012) [4], рекомендациям IDSA (Infectious Disease Society of America – Американское общество по инфекционным болезням), в комплекс обследования при остром риносинусите должно входить обязательное выполнение риноскопии/риноэндоскопии, рентгенографии околоносовых пазух в 3 проекциях, КТ/МРТ полости носа, придаточных пазух, орбит, головного мозга – при малейшем подозрении на развитие осложнений и для контроля лечения [5]. Развитие данных осложнений зависит и от состояния костной ткани ОНП.

© В.В. Алексеева, Т.М. Коптеева, К.К. Абовян, 2019

Цель данного исследования – вычисление плотности костной ткани околоносовых пазух с помощью спиральной компьютерной томографии (СКТ) у здоровых лиц и при катаральном гайморите.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках плановой комплексной научно-исследовательской темы Харьковского национального медицинского университета "Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза", № государственной регистрации 0144U004149.

Наиболее простым, информативным и общедоступным прижизненным методом определения плотности костной ткани в области ОНП является проведение СКТ [6]. Для формирования группы сравнения нами отобраны 10 СКТ-исследований людей без какой-либо патологии околоносовых пазух, которым проводилось исследование по поводу патологии, не связанной с заболеваниями ЛОР-органов. В исследуемую группу мы включили 10 пациентов с двусторонним катарально-отечным гайморитом. Пациенты обеих групп были подобраны с одинаковым распределением по полу и возрасту. Возраст исследуемых лиц – от 25 до 60 лет. Для оценки плотности костной ткани при СКТ-исследовании использовали шкалу Хаунсфилда, учитывая, что, по данным М. Хофнер [7], современные аппараты способны охватить 4 096 оттенков серой шкалы, по которым определяют различные уровни плотности в единицах Хаунсфилда (НУ) (плотность воды принимается за 0 НУ, а воздуха – за 1000 НУ).

Верхнечелюстная пазуха является максимальной по объему и имеет форму неправильной пирамиды [8].

Расчет плотности проводили в нескольких наиболее поверхностно расположенных к полости пазухи условных точках.

Нижняя стенка расположена поблизости задней части альвеолярного отростка верхней челюсти и обычно отвечает лункам четырех верхних зубов [9]. Ее плотность, что важно как для стоматологов, так и для отоларингологов и является предрасполагающим фактором для развития одонтогенных гайморитов, изучалась в точке, которая является местом соприкосновения нижней и медиальной стенки верхнечелюстной пазухи.

Плотность и толщина медиальной стенки важны для проведения гайморопункции и определялись в типичном для проведения дан-

ной процедуры месте – месте прикрепления нижней носовой раковины к латеральной стенке полости носа.

Для работы ринохирургов важно учитывать и плотность латеральной стенки, так как при проведении гайморотомии можно, разрушив ее, попасть в крылонебную ямку, что повлечет за собой развитие неврологических осложнений. Плотность латеральной стенки определялась у места ее границы с передней стенкой гайморовой пазухи.

Плотность кости верхней стенки верхнечелюстного синуса интересна с точки зрения развития орбитальных осложнений, характерных для гайморитов и определялась в точке между двумя условными линиями: вертикальной, проведенной через латеральный угол глазницы и горизонтальной, перпендикулярной к первой линии, проходящей через середину средней носовой раковины.

Полученные цифровые данные статистически обрабатывали с помощью метода Стьюдента-Фишера. Определяли среднее значение для каждого вариационного ряда (M), средноквадратическое отклонение, среднюю ошибку (m). Статистическую обработку проводили с использованием Microsoft Office Excel 2010 (США). Статистически значимыми считались результаты $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения плотности костной ткани (НУ) при СКТ-исследовании с использованием шкалы Хаунсфилда представлены в таблице.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наименьшей плотности кости в области медиальной стенки: без патологии (122,1±7,9) НУ слева и (144,0±6,3) НУ справа и при гайморите – (127,40±7,09) НУ слева и (131,80±7,91) НУ справа ($p=0,3329$ и $p=0,0405$ соответственно).

Максимальной по плотности оказалась латеральная стенка верхнечелюстного синуса: (187,2±9,3) слева и (181,9±8,3) НУ справа без патологии и (188,3±8,2) слева и (181,10±7,81) НУ справа при гайморите ($p=0,47$ и $p=0,48$).

Максимально плотность кости в норме и при гайморите изменилась в области нижней стенки верхнечелюстного синуса: с (165,0±7,7) до (126,90±6,47) НУ слева и с (175,60±8,21) до (122,40±4,32) НУ справа, став статистически достоверной ($p=0,00567$ и $p=0,00022$ соответственно).

Анатомические вариации околоносовых пазух являются распространенным состояни-

*Плотность стенок верхнечелюстной пазухи в физиологических условиях
и при катаральном гайморите, Ну*

Стенка	Нозологическая группа	Сторона	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	x	Σ	M
Нижняя стенка	Без патологии	Слева	168	154	216	141	173	155	157	151	151	184	165	24,35	7,7
		Справа	190	130	210	165	168	196	178	167	152	200	175,60	25,97	8,21
	Гайморит	Слева	127	109	105	168	111	165	110	114	128	132	126,90	20,50	6,47
		Справа	134	132	127	105	107	106	111	132	147	123	122,40	13,63	4,32
Верхняя стенка	Без патологии ОНП	Слева	132	244	179	157	198	182	154	182	175	139	174,20	21,42	6,7
		Справа	138	168	163	165	168	187	178	149	169	161	148,10	15,90	5,03
	Гайморит	Слева	154	131	143	181	121	172	160	156	170	185	157,30	16,20	5,14
		Справа	178	192	172	184	155	158	127	179	173	223	174,10	31,10	9,9
Медиальная стенка	Без патологии ОНП	Слева	122	85	138	113	123	81	158	144	130	127	122,10	25,0	7,9
		Справа	137	158	149	156	117	125	179	129	159	131	144,0	20,12	6,3
	Гайморит	Слева	135	158	93	138	145	107	118	137	154	89	127,4	22,4	7,09
		Справа	97	174	110	147	109	116	148	145	150	122	131,8	25	7,91
Латеральная стенка	Без патологии ОНП	Слева	161	207	214	133	161	156	218	210	224	188	187,2	29,5	9,3
		Справа	167	207	209	145	197	178	167	167	156	226	181,9	26,3	8,3
	Гайморит	Слева	202	165	202	208	185	145	154	225	210	187	188,3	25,97	8,2
		Справа	228	192	153	159	170	152	201	139	230	187	181,1	24,68	7,81

ем и выявляются у более чем 90 % пациентов с синуситами. Более того, в подавляющем числе случаев течение синусита зависит от морфологических особенностей [10]. Считается, что в анатомии человека передние лобные пазухи и носовая ямка являются одной из наиболее изменчивых областей [11].

Данные о строении ОНП полученные при СКТ могут помочь подобрать оптимальную тактику лечения, удобный доступ при проведении операции, особенно при эндоскопических оперативных вмешательствах, своевременно спрогнозировать возможность развития орбитальных и/или внутричерепных риногенных осложнений [12]. Знание качества кости требуется для правильного дозирования нагрузки на кость при имплантации в челюстно-лицевой хирургии.

Выводы

СКТ позволяет визуализировать не только основные анатомо-морфологические осо-

бенности гайморовой пазухи, но и рассчитать плотность костной ткани. Проведенное денситометрическое исследование с использованием шкалы Хаунсфилда свидетельствует о наибольшей плотности костной ткани околоносовых пазух в области латеральной стенки [(187,2±9,3) Ну слева и (181,9±8,3) Ну справа], наименьшей – в области медиальной стенки [(122,1±7,9) Ну слева и (144,0±6,3) Ну справа]. При катаральном гайморите наблюдается достоверное снижение плотности костной ткани в области нижней стенки гайморовой пазухи [с (165,0±7,7) до (126,90±6,47) Ну слева и с (175,60±8,21) до (122,40±4,32) Ну справа].

Перспектива дальнейших исследований состоит в сопоставлении полученных нами результатов с развивающимися осложнениями течения риносинуситов и разработке мероприятий направленных на их предупреждение.

Литература

1. Acute and Chronic Rhinosinusitis, Pathophysiology and Treatment International / Murtaza Mustafa, P. Patawari, H. M. Iftikhar et al. // Journal of Pharmaceutical Science Invention. – 2015. – Volume 4, Issue 2. February. – P. 30–36.
2. Противовоспалительная терапия острых риносинуситов с использованием препарата на основе кетопрофена лизиновой соли / С. В. Рязанцев, О. И. Коноплев, А. А. Кривопапов // Медицинский совет. – 2015. – № 15. – С. 8–9.
3. Conservative Management for Subperiosteal Orbital Abscess in Adults: A 20-Year Experience / Haim Gavriel, Basel Jabarin, Ofer Israel, Ephraim Eviatar // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2018. – Jan 1. – P. 1.

4. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol et al. // *J. Rhinology*. – 2012. – V. 50 (1). – P. 10–12.
5. Кривопалов А. А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология, лечение / А. А. Кривопалов // *Медицинский совет*. – 2016. – № 6. – С. 22.
6. Low-Dose Noncontrast Examination of the Paranasal Sinuses Using Volumetric Computed Tomography / B. Pirimoglu, R. Sade, MS. Sakat et al. // *J Comput Assist Tomogr*. – 2018 – V. 42 (3). – P. 482–486.
7. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство / М. Хофер; 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Мед.лит. – 2008. – 224 с.:ил. С. 20.
8. Пальчун В. Т. Отоларингология: учебник // Пальчун В. Т., Магомедов М. М., Лучихин Л. А. – [2-е изд., испр. и доп.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2011. – 649 с.: ил. С. 84–85.
9. Бабияк В. И. Отоларингология: Руководство в 2 томах / В. И. Бабияк, М. И. Говорун, Я. А. Накатис. – СПб.: Питер, 2009. – Т. 1. – 832 с., С. 53.
10. Role of anatomic variations of paranasal sinuses on the prevalence of sinusitis: Computed tomography findings of 350 patients / M. Kaya, F. Cankal, M. Gumusok et al. // *Niger J Clin Pract*. – 2017. – Nov; 20 (11), – P. 1481–1488. – doi: 10.4103/njcp.njcp_199_16.
11. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studies by CT. / I. Perez Pinas, J. Sabate, A. Carmona et al. // *J Anat*. – 2000. – Aug; № 197 (Pt 2). – P. 221–227.
12. Анатомические корреляции при различных вариантах строения верхнечелюстной пазухи и альвеолярного отростка верхней челюсти / И. В. Гайворонский, М. А. Смирнова, М. Г. Гайворонская // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2008. – Выпуск 3. – С. 97–98.

References

1. Murtaza Mustafa, Patawari P., Iftikhar H.M. et al. (2015). Acute and Chronic Rhinosinusitis, Pathophysiology and Treatment International. *Journal of Pharmaceutical Science Invention*, vol. 4, Issue 2. February, pp. 30–36.
2. Ryazantsev S.V., Konoplev O.I., Krivopalov A.A. (2015). Protivovospalitel'naya terapiya ostrykh rinosinitov s ispolzovaniyem preparata na osnove ketoprofena lizinovoy soli [Anti-inflammatory therapy of acute rhinosinusitis with the use of the drug on the basis of ketoprofen lysine salt]. *Meditsinskiy sovet – Medical advicet*, № 15, pp. 8–9 [in Russian].
3. Haim Gavriel, Basel Jabarin, Ofer Israel, Ephraim Eviatar. (2018). Conservative Management for Subperiosteal Orbital Abscess in Adults: A 20-Year Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, Jan 1, pp. 1.
4. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. (2012). EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *J. Rhinology*. vol. 50 (1), pp. 10–12.
5. Krivopalov A.A. (2016). Rinosinit: klassifikatsiya. epidemiologiya. etiologiya. lecheniye [Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology, treatment]. *Meditsinskiy sovet – Medical advicet*, № 6, pp. 22 [in Russian].
6. Pirimoglu B., Sade R., Sakat MS., Ogul H., Levent A., Kantarci M. (2018). Low-Dose Noncontrast Examination of the Paranasal Sinuses Using Volumetric Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr*. May/Jun; 42 (3), pp. 482–486.
7. Hofer M. (2008). Kompyuternaya tomografiya. Bazovoye rukovodstvo. [Computed tomography Basic Guide]. 2-e izdaniye. pererabotannoye i dopolnennoye. Moskow: Med.lit, 224 p., pp. 20 [in Russian].
8. Palchun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. (2011). *Otolaringologiya: uchebnik [Otolaryngology: a textbook]*. 2-e izdaniye. Moskow: GCOTAR-Media, 649 p., pp. 84–85[in Russian].
9. Babiak V.I., Govorun M.I., Nakatis J.A. (2009). *Otolaringologiya. [Otolaryngology]*. Rukovodstvo v 2 tomakh. T-1. Spb.: Piter. 832 p., pp. 53 [in Russian].
10. Kaya M., Cankal F., Gumusok M. et al. (2017). Role of anatomic variations of paranasal sinuses on the prevalence of sinusitis: Computed tomography findings of 350 patients. *Niger J Clin Pract.*, Nov; 20 (11), pp. 1481–1488. – doi: 10.4103/njcp.njcp_199_16.
11. Perez Pinas I., Sabate J., Carmona A. et al. (2000). Anatomical variations in the human paranasal sinus region studies by CT. *J Anat.*, № 197 (Pt 2), pp. 221–227.
12. Gaivoronsky I.V., Smirnova M.A., Gayvoronskaya M.G. (2008). Anatomicheskiye korrelyatsii pri razlichnykh variantakh stroyeniya verkhnechelyustnoy pazukhi i alveolyarnogo otrostka verkhney chelyusti [Anatomical correlations in different variants of the structure of the maxillary sinus and the alveolar process of the maxilla] *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta – Bulletin of St. Petersburg University*, Vypusk 3. pp. 97–98 [in Russian].

В.В. Алексєєва, Т.М. Коптєєва, К.К. Абовян

**ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТВЕРДИХ ТКАНИН НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ
ЗА ДОПОМОГОЮ СПІРАЛЬНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ**

Наша робота присвячена вивченню варіантної анатомії верхньощелепних синусів, тому що саме вони частіше за інші схильні до патологічних процесів. Нами була визначена максимальна щільність кістки в області латеральної стінки (187,2±9,3) Hu зліва й (181,9±8,3) Hu справа та мінімальна (в області медіальної стінки) – (122,1±7,9) Hu зліва й (144,0±6,3) Hu справа, а також реакція кістки (переважно нижньої стінки) на запальні процеси в ній, що проявляються зниженням її щільності з (165,0±7,7) до (126,90±6,47) Hu зліва та з (175,60±8,21) до (122,40±4,32) Hu справа.

Ключові слова: риносинусит, СКТ, навколоносові пазухи, верхньощелепна пазуха, щільність кістки.

V.V. Alekseeva, T.M. Kopteeva, K.K. Abovyan

**IDENTIFICATION OF THE PARANASAL SINUSES HARD TISSUE'S FEATURES USING COMPUTED
TOMOGRAPHY**

Our research was dedicated to the examination of maxillary sinuses because they are more frequently connected with pathological processes. Maximal bone density on the lateral wall (187,2±9,3) Hu on the left and (181,9±8,3) Hu on the right and minimal bone density on the medial wall (122,1±7,9) Hu on the left and (144,0±6,3) Hu on the right was described during our research. The bone response (mainly inferior wall of the maxillary sinus) on the inflammation with increasing of the bone density from (165,0±7,7) Hu to (126,90±6,47) Hu on the left and from (175,60±8,21) Hu to (122,40±4,32) Hu on the right was also described.

Keywords: rhinosinusitis, CT, paranasal sinuses, maxillary sinus, bone density.

Надійшла до редакції 11.02.2019

Контактна інформація

Алексєєва Вікторія Вікторівна – асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +380982589078.

+380999668976.

E-mail: vik13052130@i.ua.

ORCID: 0000-0001-5272-8704.

Коптєєва Тетяна Михайлівна – студентка Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +380500714485.

E-mail: kopteevatatiana@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3094-4566.

Абовян Каміла Камівна – студентка Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Тел.: +380639535966.

E-mail: isaweva@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3976-1301.

doi: 10.35339/ekm.2019.01.02

УДК 616-006.6:615.37

А.Ю. Гаврилов, И.А. Сенников, В.В. Лесной, А.С. Лесная, В.В. Полякова
Харьковский национальный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

В работе рассматриваются основные направления и результаты экспериментальных и клинических исследований иммунотерапии рака. Обсуждаются перспективы использования и реализации онколитического потенциала вирусов. Опираясь на результаты собственных исследований и анализ литературных данных, появилась необходимость всесторонней оценки возможностей применения онколитических вирусов в терапии пациентов с онкопатологией.

Ключевые слова: онколитические вирусы, иммунотерапия рака.

Введение

Онколитические вирусы – это группа фагов (аденовирусы, вирусы кори, гриппа) или аттенуированные генномодифицированные штаммы, обладающие прямым (лизис, экспрессия токсических для клетки белков) или опосредованным (иммунная гибель клетки) цитолитическим действием на раковые клетки.

Высокий интерес к онколитическим вирусам обусловлен неудовлетворительными результатами специализированного лечения (хирургическое удаление, химиотерапия, радиотерапия) злокачественных новообразований. По данным бюллетеня канцер-реестра Украины (2017–2018) на учете находятся свыше 1 млн человек, а ежегодная выявляемость новых случаев онкопатологии составляет более 137 тыс., из них диагностирована III–IV стадия рака в 34,8 % случаев, при этом общий показатель смертности составляет 182,8 % на 100 тыс. населения [1].

Идея использования вирусов с целью улучшения результатов лечения онкобольных является не новой. Впервые о роли вирусов в лечении рака было сказано еще в начале XX века, когда было отмечено влияние вакцинации вирусом бешенства на течение рака шейки матки [2]. Описательные случаи успешного применения онковиротерапии периодически ошеломляли общественность. Так, в 1949 году описан «эффект вирусного гепатита» на те-

чение Ходжкинской лимфомы, когда больных опухолью добровольцев заражали плазмой крови или тканями больного вирусным гепатитом. Более актуальный научно аргументированный пример виротерапии описан в 1999 году в журнале *Journal of American Medical Association*, когда с помощью вируса болезни Ньюкасла был излечен пятнадцатилетний подросток с глиобластомой головного мозга [3]. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения различных патогенных агентов в качестве терапии новообразований, только с развитием генной инженерии стало по-настоящему возможно широкое, безопасное практическое применение виротерапии, что способствовало появлению на фармакологическом рынке современных препаратов с доказательной базой: генно-модифицированный онколитический герпесвирус T-VEC (2015), штамм аденовируса ONYX-015, *Talimogene laherparepvec*, гендицин.

Цель данной работы – изучение основных направлений и результатов экспериментальных и клинических исследований иммунотерапии рака с последующей оптимизацией применения онколитических вирусов в терапии пациентов с онкопатологией.

Материал и методы

На основании библиографического и аналитико-синтаксического методов проанализированы открытые наукометрические и рефе-

© А.Ю. Гаврилов, И.А. Сенников, В.В. Лесной и др., 2019

ративные базы данных PubMed, HINARI, Google Scholar.

Результаты и их обсуждение

Модель разрушения опухолевого образования под воздействием виротерапии очень дискуссионна и различна для разных опухолей и вирусов. Однако мы можем утверждать, что это разрушение явно мультимодальное и опосредовано содружественным воздействием нескольких факторов. В ходе своего исследования мы сформировали модель взаимодействия онколитических вирусов с макроорганизмом (рис. 1).

Непосредственная реализация своего онколитического потенциала вирусом происходит после его прямого взаимодействия с опухолью. В зависимости от пути инфицирования: внутриопухолевый или системный, вирус контактирует с кровеносным руслом, где подвергается первичному влиянию защитных факторов, которые ему необходимо преодолеть для оказания цитолитического эффекта.

Иммунная система макроорганизма является препятствием для эффективного применения онколитических вирусов. Опыты с опухоль-антиген-специфическими Т-лимфоцитами, нагруженными онколитическими вирусами везикулярного стоматита и реовирусом *in vivo* показали минимальную нейтрализацию вирусных частиц даже при высоких титрах вирус-специфических нейтрализующих антител у животного [4]. В естественных условиях переносчиками вирусов могут быть как Т-лимфоциты, так и дендритные клетки (ДК), как для Newcastle disease virus, retrovirus, VSV and reovirus [5]. В качестве искусственных переносчиков исследуются разные клеточные линии, которые могли бы избирательно мигрировать в опухоль или даже контактировать с опухолевыми клетками – опухоль-специфические Т-клетки, cytokine-induced killer cells, tumor-associated macrophages, mesenchymal stem cells, granulocytes [6].

С другой стороны, лимитирующим фактором онковиротерапии является невозможность нивелировать вирусный процесс, сделав его минимально вредным для здоровых тканей и ограничив репликацию только опухолевыми клетками [7]. В поисках способа уменьшить вред вирусов было предложено одновременно заражать объект непатогенным вирусом или использовать вирусы, патогенные для одних видов животных, для лечения опухолей других видов. Так, наиболее удачным, на наш взгляд, примером является

опыт применения птичьего вируса. Вводимый мышам с карциномой брюшной полости, он вызывал значимый противоопухолевый ответ без проявлений вирусного заболевания [8]. Вирусы, с которыми человек редко контактирует в обычных условиях и против которых не имеет нейтрализующих антител (Seneca Valley virus), имеют преимущество перед распространёнными типами.

Мы отмечаем лучший ответ у пациентов с иммуносупрессией. Многие химиотерапевтические препараты сами по себе являются иммуносупрессорами, потому стоит вопрос о разработке правильного режима комбинированной химиовиротерапии, в которой вирус вводился бы на этапе иммуносупрессии.

Следующая проблема на пути улучшения виротерапии – проницаемость сосудов опухоли. Опухоль часто имеет повышенное интерстициальное давление по сравнению с давлением в сосудах, что затрудняет доставку терапевтических агентов (вирусов). Химиотерапия, убивая опухолевые клетки, несколько снижает внутриопухолевое интерстициальное давление и увеличивает экстравазацию и поступление веществ в опухоль, непосредственно не влияя на проницаемость сосудов [8–9].

Онколитические вирусы несут в себе два механизма противоопухолевого воздействия: прямой цитолитический эффект и усиление противоопухолевого иммунитета. Среди всех иммунологических факторов, принимающих участие в защите организма от неоплазм (опухолей), главная роль принадлежит клеточной форме защиты. Наиболее активными клетками в разрушении опухоли являются CD8 Т-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) или Т-киллеры и Т-хелперы. Если ЦТЛ выполняют прямую киллерскую функцию, то Т-хелперы способствуют её успешной реализации через секрецию цитокинов (интерферон- γ , стимулирующий макрофаги и увеличивающий активность НК-клеток).

Мы считаем, что основная задача адаптации вируса для использования его в качестве онколитического агента заключается в том, чтобы улучшить его тропность к клеткам опухоли с минимальным патогенным воздействием на нормальные клетки.

Некоторые вирусы имеют естественную селективность по отношению к опухолевым тканям, ввиду определённых особенностей её изменённой биологии, и могут применяться в естественном, немодифицированном виде. Среди таких вирусов – geovirus, parvovirus,

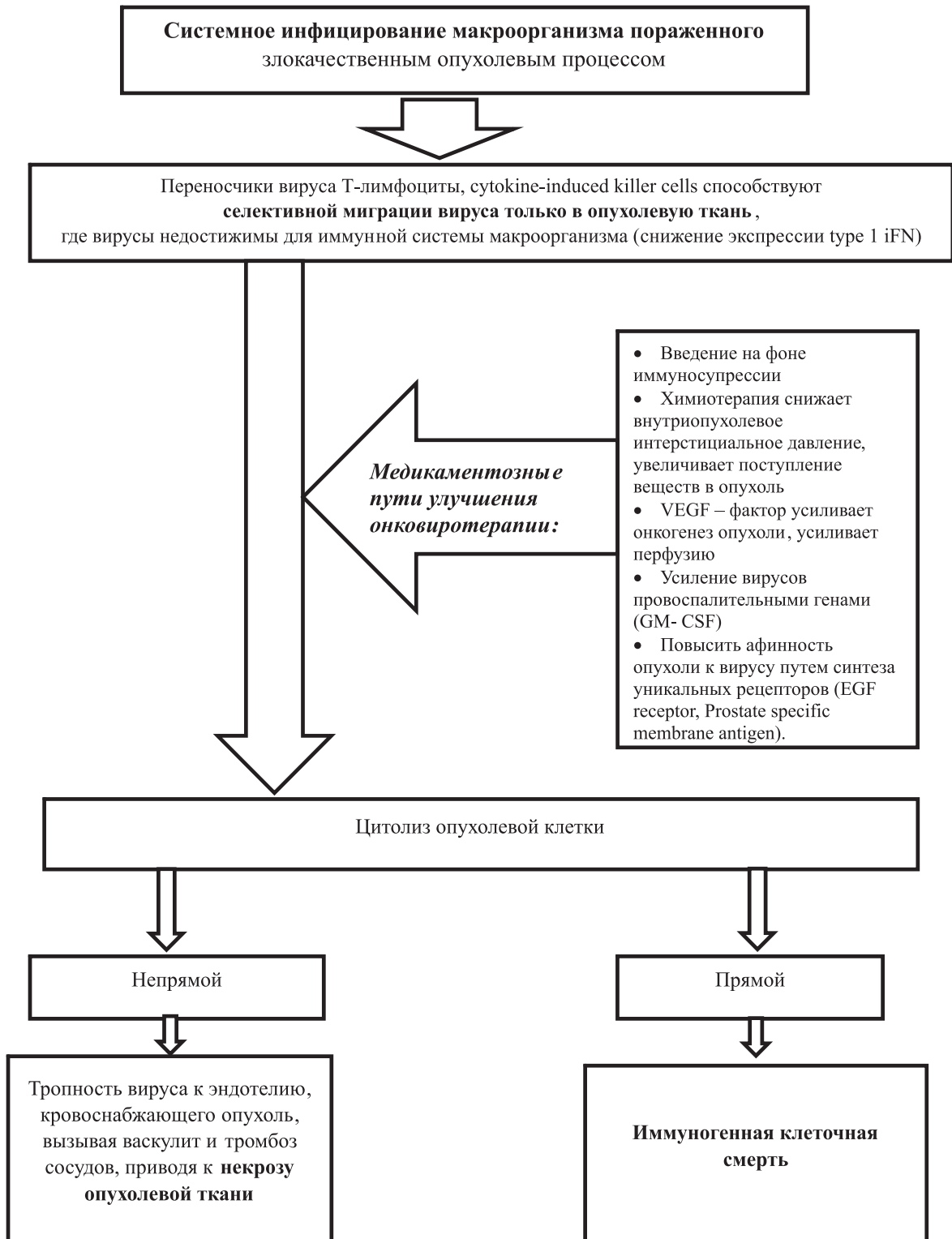


Рис. 1. Схема цитолиза опухолевой клетки

coxsackie virus, Newcastle disease virus. Сама по себе опухоль в связи с её иммуносупрессивным микроокружением является оптимальным местом для репликации вируса, который там не регистрируется «иммунным надзором» на ранних этапах. Ряд опухолей

проявляют сниженную экспрессию type I IFN, имеют мало рецепторов к нему, либо нарушенный сигнальный путь, который в норме ведет к торможению деления клетки и активации p 53. В таких условиях вирусы типа vesicular stomatitis virus, vaccinia, Newcastle

disease virus, mumps virus и другие имеют преимущество и беспрепятственно размножаются [9].

Зная особенности и отличия метаболических или сигнальных путей опухолевой клетки, отсутствие в ней или изменённую активность тех или иных функциональных белков, можно приспособить вирус и сделать его способным реплицироваться только в условиях нарушенного митотического клеточного функционирования.

Инфицирование опухолевой клетки вирусом приводит в конечном итоге к её лизису и инфицированию некоторого количества окружающих опухолевых клеток. Внутриопухолевые дендритные клетки-резиденты реагируют на вирусную инфекцию (регистрируя PAMP – pathogen-associated molecular patterns) и активируют неспецифический иммунный ответ, призывая НК-клетки, макрофаги и нейтрофилы. Некоторые вирусы (везикуловир) посредством усиления выделения IL-23 внутриопухолевыми иммуноцитами увеличивают количество НК-рецепторов на клетках опухоли, делая их более уязвимыми.

Дендритные клетки, поглотив антигены вируса и опухоли, мигрируют в регионарный лимфоузел и презентуют антигены Т-лимфоцитам, активируя специфический иммунный ответ. Активированные антиген-специфичные Т-лимфоциты мигрируют в опухоль и продолжают разрушать её клетки. Также для некоторых вирусов была показана тропность к эндотелию сосудов, кровоснабжающих опухоль (предположительно связь с избытком VEGF). Инфицирование эндотелиальных клеток привлекает к ним нейтрофилы, развивается васкулит и тромбообразование в сосудах опухоли, возникает ишемический некроз опухолевой ткани.

До недавнего времени гибель опухолевых клеток вследствие воздействия терапевтических агентов рассматривалась в контексте неиммунной клеточной смерти. Иммунногенная клеточная смерть (ИКС) опухолевой клетки или иммунногенный апоптоз является сложным ответом опухолевой клетки на поражающие воздействия, в результате которого происходит как апоптозоподобная её гибель, так и активация специфического иммунного ответа на антигены опухоли (рис. 2).

Запуск ИКС происходит при воздействии агента на определенные структуры клеточного матрикса и требует участия активных форм кислорода (АФК). АФК запускают

стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР). Стресс ЭР является состоянием ЭР, при котором он либо подвергается избыточной синтетической нагрузке, в связи с чем не может справиться с потребностями по фолдингу белка (фолдинг – скручивание в третичную структуру) (физиологический стресс), либо синтезирует патологические белки, которые не может правильно скрутить в третичную структуру (патологический стресс) [10].

В клетках эукариотов присутствует защитный механизм против стресса ЭР – это unfolded protein response (UPR). UPR состоит из трансмембранных белков на ЭР, домены которых выступают как в просвет ЭР, так и в цитоплазму клетки: inositol-requiring protein 1 (IRE 1), PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), activating transcription factor-6 (ATF-6).

Данные белки в просвете ЭР связаны с шапероном glucose-regulated protein 78 (GRP78), который регистрирует не фолдинговые белки в ЭР и освобождает IRE 1, PERK, ATF-6; а они, в свою очередь, подвергаются активации путём гомодимеризации и аутофосфорилирования. Активированный PERK ингибирует синтез белков путём фосфорилирования eIF-2 α (proteinshut-offresponse); eIF-2 α запускает экспрессию ATF-4, тот, в свою очередь, GADD34, который и осуществляет аттенуацию (снижение) синтеза белка при ЭР стрессе. Активированный IRE 1 запускает экспрессию ферментов деградации белков. ATF-6 запускает экспрессию генов шаперонов, которые рефолдят нескрученные белки [11].

Но в случае, если работы комплекса UPR недостаточно для устранения стресса ЭР, описанная выше фаза адаптации сменяется фазой тревоги и происходит запуск сигнальных каскадов, таких как Fas-associated death domain protein (FADD)/caspase-8-dependent cell death, приводя к клеточной гибели.

Иммунногенность клеточной гибели определяется выделением ею в окружающую среду сигналов, которые свидетельствуют о нефизиологичности происходящего апоптоза – опасность-ассоциированные молекулярные паттерны (ОАМП) (алармины). ОАМП являются внутриклеточными молекулами, которые в норме не выделяются из неё, но при стрессе, травме или клеточной смерти выводятся в окружающие ткани, чтобы связаться с рецепторами иммунных клеток.

ЭР стресс, возникший в раковой клетке под действием онколитических вирусов, сопровождается появлением на поверхности

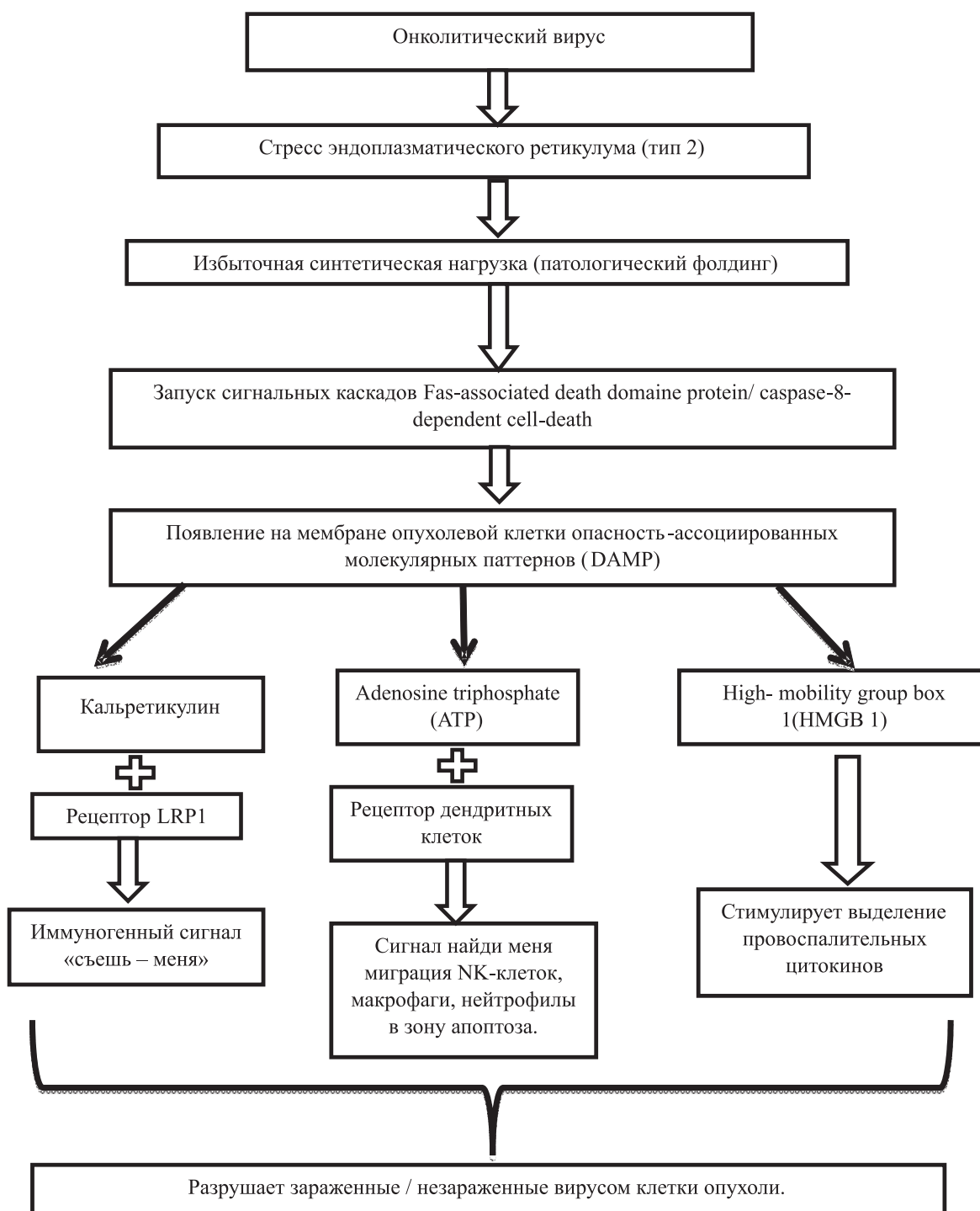


Рис. 2. Схема иммуногенной клеточной смерти

клеточной мембраны белков, служащих иммуногенным сигналом «съешь меня» для антиген-презентирующих клеток. Любая ИКС, независимо от причины возникновения индукера, сопровождается появлением на мембране кальретикулина (calreticulin) и выделением во внеклеточное пространство иммуномодулирующих молекул adenosine triphosphate (ATP) и high-mobility group box 1 (HMGB1).

Кальретикулин является белком-шапероном ЭР, его миграция из ЭР на поверхность клеточной мембраны является признаком начавшегося апоптоза ещё до появления морфологических изменений. Транслокация кальретикулина происходит вследствие его связывания с белком ERp57, и комплекс кальретикулин/ERp57 мигрирует на поверхность. На мембране кальретикулин связывается с

LRP1, low-density lipoprotein receptor-related protein 1.

Другой белок ИКС – HSP90, также мигрирует на поверхность мембраны и связывается с LRP1. Эти комплексы связываются со специфическим рецептором на мембране иммунной клетки, что и становится для неё иммуногенным сигналом «съешь меня». Часть кальретикулина выделяется также во внеклеточное пространство, действуя как провоспалительный агент и модулятор ДК: после воздействия кальретикулина последние выделяют IL-6, IL-8, ФНО-альфа, а также меняется механизм антиген-презентации с активацией CD8-Т-лимфоцитов. АТФ, являясь сигналом «найди-меня», связываются с P2Y2 рецепторами ДК, вызывая их миграцию в зону апоптоза. Кроме того, АТФ связывается с P2X7 рецепторами ДК, активирует комплекс NALP3-inflammasome, который является активатором каспазы-1 в моноцитах. Каспаза-1 служит протеазой белка-предшественника IL-1 β ; таким образом, её активация повышает секрецию IL-1 β ДК. IL-1 β выступает в роли провоспалительного агента; он, вместе с презентацией антигенов опухоли, активирует CD 8 Т-клетки и запускает адаптивный противоопухолевый иммунный ответ [12].

Для ряда онколитических вирусов (adenovirus, measles virus, coxsackie virus B3) описанная картина ИКС является типичной, но не является идентичной. Онколитические

вирусы кажутся эффективным решением как индуктор ИКС – они размножаются в опухоли и вызывают ИКС длительное время, пока способны заражать другие опухолевые клетки; постоянно протекающая ИКС стимулирует активность низкоаффинных Т-клеток в течение длительного времени. Ещё одним существенным потенциально положительным отличием онколитических вирусов от других индукторов ИКС является то, что зараженная клетка кроме DAMP выделяет PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, которые представляют собой структурные молекулы и продукты жизнедеятельности вируса (как при инфицировании нормальных неопухолевых тканей). Такое дополнительное стимулирование может усиливать активность иммунцитов и повышать эффективность антиген-презентации.

Вывод

Иммунная система играет центральную роль в реализации онколитического потенциала вирусов. Основная задача адаптации вирусов для их терапевтического использования – это повышение их селективности по отношению к опухолевым клеткам и снижение системной токсичности. Рассматриваемые в работе основные направления и результаты экспериментальных и клинических исследований иммунотерапии рака дали возможность всесторонне подойти к оценке целесообразности применения онколитических вирусов в терапии пациентов с онкопатологией.

Литература

1. Рак в Україні. Бюлетень Національного канцер-реєстру. № 20. – К., 2018. – 118 с.
2. *Lundstrom K.* Latest trends in cancer therapy applying viral vectors / K. Lundstrom // *Future Virol.* – 2017. – № 12. – P. 667–684.
3. *Lin Y.* Identification and characterization of alphavirus M1 as a selective oncolytic virus targeting ZAP-defective human cancers / Y. Lin, H. Zhang H, J. Liang et al. // *Proc. Natl. AcadSci. USA.* – 2016. – № 11. – P. 4504–4512.
4. *Lin E.* Oncolytic viral therapies / E. Lin, J. Nemunaitis // *Cancer Gene Ther.* – 2016. – № 11. – P. 643–664.
5. *Kaufman H. L.* Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs / H. L. Kaufman, F. J. Kohlhapp, A. Zloza // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2015. – № 14. – P. 642–662.
6. *Verheije M. H.* Retargeting of viruses to generate oncolytic agents / M. H. Verheije, P. J. Rottier // *Adv.Virol.* – 2017. – № 20. – P. 313–329.
7. *Marelli G.* Inflammation as target in cancer therapy / G. Marelli, A. Sica, L. Vannucci, P. Allavena // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2017. – № 14. – P. 35–57.
8. *Russell S. J.* Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy / S. J. Russell, M. J. Federspiel, K. W. Peng et al. // *Mayo Clin. Proc.* – 2014. – № 89. – P. 926–932.
9. *Ilett E.* Cytokine conditioning enhances systemic delivery and therapy of an oncolytic virus / E. Ilett, T. Kottke, O. Donnelly et al. // *Mol. Ther.* – 2014. – № 22. – P. 1851–1858.
10. *Goldufsky J.* Oncolytic virus therapy for cancer / J. Goldufsky // *Oncolytic Virother.* – 2013. – № 2. – P. 31–46.

11. Larocca C. Viral Vector-based Therapeutic Cancer Vaccines / C. Larocca, J. Schlom // *Cancer J.* – 2011. – № 17. – P. 359–369.

12. Martin N. T. Oncolytic virus combination therapy: Killing one bird with two stones / N. T. Martin, J. C. Bell // *Mol. Ther.* – 2018. – № 26. – P. 1414–1422.

References

1. Rak v Ukraini [Cancer in Ukraine] (2018). *Biuleten Natsionalnoho kantser-reiestru – Bulletin of the National Chancery Register*. № 20, Kyiv, 118 p. [in Ukrainian].

2. Lundstrom K. Latest trends in cancer therapy applying viral vectors (2017). *Future Virol.*, vol. 212, pp. 667–684.

3. Lin Y., Zhang H., Liang J. et al. (2016). Identification and characterization of alphavirus M1 as a selective oncolytic virus targeting ZAP-defective human cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 11, pp. 4504–4512.

4. Lin E., Nemunaitis J. (2016). Oncolytic viral therapies. *Cancer Gene Ther.*, vol. 11, pp. 643–664.

5. Kaufman H.L., Kohlhapp F.J., Zloza A. (2015). Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 14, pp. 642–662.

6. Verheije M.H., Rottier P.J. (2017). Retargeting of viruses to generate oncolytic agents. *Adv. Virol.*, vol. 20, pp. 313–329.

7. Marelli G., Sica A., Vannucci L., Allavena P. (2017). Inflammation as target in cancer therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 14, pp. 35–37.

8. Russell S.J., Federspiel M.J., Peng K.W. [et al.] (2014). Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. *Mayo Clin. Proc.*, vol. 89, pp. 926–932.

9. Plett E., Kottke T., Donnelly O. et al. (2014). Cytokine conditioning enhances systemic delivery and therapy of an oncolytic virus. *Mol. Ther.*, vol. 22, pp. 1851–1858.

10. Goldufsky J. (2013). Oncolytic virus therapy for cancer. *Oncolytic Virother.*, vol. 2, pp. 31–46.

11. Larocca C, Schlom J. (2011). Viral Vector-based Therapeutic Cancer Vaccines. *Cancer J.*, vol. 17, pp. 359–369.

12. Martin N.T., Bell J.C. (2018). Oncolytic virus combination therapy: Killing one bird with two stones. *Mol. Ther.*, vol. 26, pp. 1414–1422.

А.Ю. Гаврилов, І.А. Сеников, В.В. Лесний, А.С. Лесна, В.В. Полякова

СУЧАСНИЙ ПІДХІД В ІМУНОТЕРАПІЇ РАКУ

В роботі розглянуто основні напрямки і результати експериментальних та клінічних досліджень імунотерапії раку. Обговорюються перспективи використання і реалізації онколітичного потенціалу вірусів. Спираючись на результати власних досліджень та аналіз літературних джерел, з'явилась можливість всебічно оцінити необхідність використання онколітичних вірусів у терапії хворих на онкопатологію.

Ключові слова: онколітичні віруси, імунотерапія раку.

A.Yu. Gavrilov, I.A. Sennikov, V.V. Lesnoy, A.S. Lesnaya, V.V. Poliakova

MODERN APPROACH IN CANCER IMMUNOTHERAPY

The paper discusses the main directions and results of experimental and clinical studies of cancer immunotherapy. The prospects for the use and realization of the oncolytic potential of viruses are discussed. The results of our own research and analysis of literary data made it possible to comprehensively approach the assessment of the possibility of using oncolytic viruses in the treatment of patients with cancer.

Keywords: oncolytic viruses, cancer immunotherapy.

Надійшла до редакції 19.02.2019

Контактна інформація

Гаврилов Андрій Юрійович – асистент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380974451201.

E-mail: happylung@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-8644-6887.

Сенніков Ігор Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки 4.

Тел.: +380577041069.

E-mail: lesnay2617@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-5690-2703.

Лесний Вадим Вікторович – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380956036119.

E-mail: mervalesnoy2015@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-8257-2130.

Лесна Аліна Станіславівна – студентка 5 курсу 2-го медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380956870963.

E-mail: lesnaalina@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-6045-1650.

Полякова Вероніка В'ячеславівна – студентка 5 курсу 2-го медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

E-mail: lesnay2617@gmail.com.

Тел.: +380637737711.

ORCID: 0000-0001-8570-5584.

doi: 10.35339/ekm.2019.01.03

UDC 616.314.18-002.4:575.174.015.3:616.24:616.1

N.Yu. Emelyanova

GI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkov

THE PERIODONTAL DISEASES INCIDENCE IN CASES OF THE VDR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH BRONCHOCARDIAL PATHOLOGY

This paper presents the results of the study of the incidence and nature of periodontal diseases in cases of the VDR gene Taq1 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease. It has been established that periodontal diseases are of multifactorial nature and have a genetic and phenotypic dependence. 144 patients were examined (115 people with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease and 29 patients with coronary heart disease). Complementary to clinical dental examination, there has been performed genotyping of T/C Taq1 T>t polymorphism (rs 731236) of the VDR gene using a polymerase chain reaction method. It has been noted that patients with coronary heart disease tend to have the TT genotype homozygotes more often if compared to the mutant C allele genotype. However, the primary group showed no differences between the TT and CC genotypes. It has been discovered that the patients of the primary group tend to have periodontal disease more often if compared to the group of patients with coronary heart disease. These results prove the need for future studies to develop methods for correction.

Keywords: *vitamin D receptor (VDR), VDR gene polymorphism, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, periodontal disease.*

Introduction

Inflammatory periodontal diseases with further destruction are considered to be the main causes of the loss of tooth in adults. Periodontal disease is of multifactorial nature, it has a phenotypic dependence on environmental factors [1]. A combination of all etiological causes leading to periodontal pathology, complicating preliminary diagnosis and, consequently, effective timely treatment is poorly understood. While looking for all possible causes of pathological changes in the gum tissues it has been understood that the first place is taken by the factors that do not cause the disease as such, however, they can make the development of the pathological process even worse, making a person more responsive. These factors include the genetic status of the patient. Today there have been studied a great number of candidate genes involved in the process of

development of gum pathology. However, the search for genetic markers of this pathology is kept up [2].

The vitamin D receptor gene (VDR) is one of the most frequently studied markers of the development of periodontal pathology. Vitamin D may be involved in the process of regulation of inflammatory reactions and immune response of the body. It also can affect the periodontal disease risk. The vitamin D receptors are encoded by the VDR gene [3].

A lot of studies have noted the relation between the VDR gene polymorphism and osteoporosis, diabetes mellitus, psoriasis and cardiovascular diseases. A close attention is focused on the relation of the VDR gene polymorphism in pulmonology, in particular, in cases of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), since the

bone metabolism change is caused by both primary pathogenetic factors and glucocorticosteroids therapy (GC).

VDR is present in immune cells, such as antigen-presenting cells, N killers, T cells, and B cells. Moreover, VDR is present not only in classic target organs, such as the intestinal tract, kidneys and bones, but also in brain, heart, vascular endothelium, smooth muscle cells, pancreas, prostate, parathyroid glands, skin and other organs.

Still the intestinal tract is the main target tissue for vitamin D where it stimulates the expression of calcium-binding protein proportionately increasing the absorption of calcium. In the kidneys, it increases the reabsorption of calcium. In the bone tissue vitamin D has a double function, affecting the differentiation of osteoclasts and osteoblasts.

The VDR gene is located in the 12th chromosome (q13–14 segment) and made up of 60 thousand base pairs. Genetic polymorphism is typical for the VDR gene. In other words, there have been discovered the existence of different allelic variants of this gene in the population. There have been identified the most major VDR gene polymorphisms: TaqI, BsmI, EcoRV, ApaI and FokI. Lots of studies conducted around the world have found that the occurrence of the VDR gene polymorphism has racial and ethnic distinctions. It also includes contradictory information on the role of any given polymorphism of this gene.

In 1999, British authors published the results of the study on the identification of a correlation between early periodontal disease and the VDR gene TaqI polymorphism [4]. The analysis has found significant differences in the distribution of genotypes between the primary group of patients with periodontal disease and a group of healthy volunteers ($p=0.001$). The author concluded that the presence of a less frequent TaqI RFLP (t) allele in the VDR gene dramatically increases the risk of development of local forms of an early-onset periodontal disease.

Japanese authors studied the correlation of periodontal disease with TaqI polymorphism and proved that the TT genotype is related to periodontal disease in adults [5]. At the same time, the Chinese population is marked with the Tt genotype and t-allele.

A group of scientists studying the VDR gene polymorphism and its influence upon immune function and bone tissue resorption has discovered an interesting fact. The authors have found that

the effects related to bone resorption are associated with the development of aggressive forms, whereas the influence of gene polymorphism upon immune function is related to the development of periodontal disease in adults.

The purpose of our study is the incidence of periodontal diseases in cases of the VDR gene TaqI polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease.

Materials and methods

144 patients were examined, 115 of them entered the group with a verified chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease and 29 patients with coronary heart disease.

The chronic obstructive pulmonary disease was established according to the provisions prescribed by the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2011–2015, considering anamnesis, general clinical check-up, chest X-ray and respiratory function (RF) [6]. According to the recommendations of the European Society of Cardiology (information about clinic, challenge tests, daily monitoring of ECG and coronary angiogram) verified the coronary heart disease diagnosis.

Main selection criteria of the patients for the study:

1. Age from 35 to 65 years;
2. The absence of comorbidity (type II diabetes, chronic pyelonephritis, chronic glomerulonephritis, malignant tumors, hemoblastosis, thyroid disorders, anemia);
3. The absence of previous courses of treatment by a periodontist within 6 months prior to the start of the examination.

While assessing the dental status there was examined the condition of the mucous membrane of the cheeks, lips and tongue was examined either; the condition of the gum margin, in particular the color, the size, the shape and the presence of fistulas, abscesses, supragingival and subgingival dental deposits. There were used the following methods during periodontal examination: the hygienic index determination (Green-Vermilion), inflammation severity according to the PMA index (Parma), gum bleeding determination (Muhlemann-Cowell), gingival pockets depth, loss of periodontal attachment level, complex periodontal index, teeth mobility degree and the presence of a gum regression.

Once the informed consent of all the patients received, the whole blood samples were taken, EDTA was used as an anticoagulant. DNA was

purified from the blood using 'DNA-Sorb-B' kits. The VDR gene T/C Taq1 T>t (rs 731236) polymorphism genotyping was performed using a PCR method with further analysis of the length of restriction fragments. The results were visualized by the electrophoretic method. The

combined with coronary heart disease, but had significantly low values if compared to the frequency of occurrence of T allele in their own group (*table*).

The most significant differences between groups of patients were observed in the incidence

Distribution of genotypes and frequencies of the VDR gene Taq1 alleles in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease

Genotype	Group with coronary heart disease, n (%)	Group with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease, n (%)
TT	12 (41,0±9,1)	42 (36,5±4,5)
TC	13 (45,0±9,2)	44 (38,3±4,5)
CC	4 (14,0±6,4)	29 (25,2±4,0)
Alleles	n (%)	n (%)
T	30,5 (68,0±7,0)	106 (57,0±3,6)
C	14,5 (32,0±7,0)	80 (43,0±3,6)

following primers were used during the amplification:

F: 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3,
R: 5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTC-3'.

The restriction was performed using the Taq1 [7] restriction enzyme. Statistical processing of the obtained data was made using the "Excel" program. Since the data distribution law did not correspond to the normal one, the median and interquartile range were calculated, the Mann-Whitney criterion was used to compare the quantitative parameters.

Results

According to the result of genetic testing, the patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease were divided into groups depending on the genotypes of the Taq1 polymorphic marker: TT genotype carriers – 42 patients (36.5 %), TC genotype carriers – 44 patients (38.3 %) and CC genotype carriers – 29 patients (25.2 %). The frequency of distribution of the T and C alleles in this group was almost the same (T allele 1.3 times exceeded C allele).

In the group of patients with coronary heart disease, the frequency of the CC allele homozygotes associated with periodontal disease was significantly lower if compared to the TT allele homozygotes (14 % and 41 %, respectively).

If compare allele frequencies there were significant differences observed frequencies: the frequency of occurrence of C allele in the group of patients with coronary heart disease was not only 1.3 times lower than in the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease

of periodontal diseases of various types. It has been noted that inflammatory changes of periodontal tissues (generalized periodontal diseases of different severity levels) in the main group of patients occurred 1,5 times more often than atrophic one. It is characteristic that patients with bronchocardial pathology with the CC genotype tend to have four times higher incidence of periodontal diseases as to atrophic changes in the periodontium. In contrast, the group of patients suffering from coronary heart disease are more likely to have atrophic changes in periodontal tissues is compared to inflammatory ones.

Conclusions

Our paper has studied the incidence and the nature of pathological changes in the periodontium depending on the VDR gene Taq1 polymorphism.

The study has found that the control groups (with coronary heart disease) tend to have a lower frequency of homozygotes with the mutant C allele if compared to the TT genotype when the primary group (with bronchocardial pathology) has no significant differences between the TT and CC genotypes.

The primary group of patients tends to have inflammatory changes in the periodontal tissues more often if compared to the same index of the control group. It was peculiar that the patients with comorbid pathology with the CC genotype are significantly more likely to have inflammatory symptoms if compared to the TT genotype homozygotes.

Probably this VDR gene Taq1 polymorphism affects the nature of changes in the periodontium only if combined with phenotypic features (the

presence of bronchocardial pathology, basic therapy in cases of the chronic obstructive pulmonary disease, etc.).

The relation between the VDR gene polymorphism, the risk of occurrence and the nature of the development of pathologies in the

periodontium in this category of patients shall be studied more deeply to develop the methods for complications prevention and adequate correction of the existing condition.

Conflict of interest. The author has no conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Van der Beil Peter. (2014). The relationship between periodontal diseases and the cardiovascular system. *Problems of Dentistry*, № 6, pp. 4–8.
2. Amano Y., Komiyama K., Makishima M. (2009). Vitamin D and periodontal disease. *Journal Oral Science*, vol. 51 (1), pp. 11–20.
3. Gunes S., Sumer A.P., Keles G.C. et al. (2008). Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Indian J. Med. Res.*, vol. 127 (1). pp. 58–64.
4. Hennig B.J., Parkhill J.M., Chapple I.L., Heasman P.A., Taylor J.J. (1999). Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, vol. 70 (9), pp. 1032–1038.
5. Yoichi Tachi. Hitomi Shimpuku, Yasuhiro Nosaka, Tatsuya Kawamura, Mitsuko Shinohara, Masatoshi Ueda et al. (2001). Association of vitamin D receptor gene polymorphism with periodontal diseases in Japanese and Chinese. *Nucleic Acids Research Supplement*, № 1, pp. 111–112.
6. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. Retrieved from www.goldcopd.com.
7. Bayram B., Sayn B., Tьrkoglu Z. et al. (2011). An Investigation into the Relationship Between Taq1 and Apa1 Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and the Development of Osteoarthritis. *Turk. J. Rheumatol*, vol. 26 (4), pp. 303–307.

Н.Ю. Емельянова

ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ ГЕНА VDR У ХВОРИХ З БРОНХОКАРДІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

У даній статті представлені результати вивчення частоти та характеру захворювань пародонта у випадках поліморфізму Taq1 гена VDR у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Встановлено, що захворювання пародонта носять багатофакторний характер і мають генетичну й фенотипічну залежність. Обстежено 144 пацієнти (115 осіб з хронічними обструктивними захворюваннями легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця і 29 пацієнтів з ішемічною хворобою серця). Окрім клінічного огляду порожнини рота було проведено генотипування T/C Taq1 T>t поліморфізму (rs 731236) гена VDR з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції. Відмічено, що пацієнти з ішемічною хворобою серця частіше мають гомозиготний генотип TT у порівнянні з генотипом мутантного С-алеля. Виявлено, що пацієнти основної групи, як правило, частіше страждають на захворювання пародонта в порівнянні з групою пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Ці результати доводять необхідність майбутніх досліджень для розробки методів корекції.

Ключові слова: рецептор вітаміну D (VDR), поліморфізм гена VDR, ішемічна хвороба серця, хронічна обструктивна хвороба легень, пародонтоз.

Н.Ю. Емельянова

ЗАБОЛЕВАНИЕ ПАРОДОНТА ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНА VDR У БОЛЬНЫХ С БРОНХОКАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В данной статье представлены результаты изучения частоты и характера заболеваний пародонта в случаях полиморфизма Taq1 гена VDR у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Установлено, что заболевания пародонта носят многофакторный характер и имеют генетическую и фенотипическую зависимость. Обследовано 144 пациента (115 человек с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и 29 пациентов с ишемической болезнью сердца). В дополнение к клиническому осмотру было проведено генотипирование T/C Taq1 T>t полиморфизма (rs 731236) гена VDR с использованием метода полимеразной цепной реакции. Отмечено, что пациенты с ишемической болезнью сердца чаще имеют гомозиготный генотип TT по сравнению с генотипом мутантного С-аллеля. Было обнаружено, что пациенты основной группы, как правило, чаще страдают заболева-

ниями пародонта по сравнению с группой пациентов с ишемической болезнью сердца. Эти результаты доказывают необходимость будущих исследований для разработки методов коррекции.

Ключевые слова: рецептор витамина D (VDR), полиморфизм гена VDR, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, пародонтоз.

Надійшла до редакції 15.02.2019

Контактна інформація

Смельянова Наталія Юріївна – лікар-стоматолог, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику ХНІЗ ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: Україна, 61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2-а.

Тел.: +380978342429.

E-mail: natadenta@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-6089-6206.

doi: 10.35339/ekm.2019.01.04

УДК 616.379-008.64-085:615.382.

А.В. Пасечник¹, Т.И. Тамм¹, О.В. Данилова², М.С. Попов³

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский городской центр «Диабетическая стопа»

*³КНП «Городская клиническая больница № 2 имени проф. А.А. Шалимова»
Харьковского городского совета*

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАН С ПОМОЩЬЮ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

В работе представлены результаты лечения 58 больных с нейропатической и смешанной формой синдрома диабетической стопы (СДС) и наличием ран на стопе с помощью местного применения богатой тромбоцитами плазмы (БТП). Установлено, что клетки крови оказывают благоприятное воздействие на патоморфоз раны, стимулируя развитие грануляционной ткани, источником которой является коллаген I типа и упорядоченный неангиогенез. Благодаря этому происходит формирование полноценной соединительной ткани и полноценного слоя эпителия, способствующих качественному заживлению ран у больных с осложненными формами СДС.

Ключевые слова: *богатая тромбоцитами плазма, синдром диабетической стопы, особенности процессов репарации.*

Введение

Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы (СДС) является медленное заживление ран после радикальной хирургической обработки гнойных очагов [1–2]. Из-за анатомических особенностей стопы наложить вторичные швы на рану не всегда возможно [3–4]. Процент осложнений при кожной пластике в виде лизиса и нагноений лоскута составляют 30–50 % [2, 5–8]. В последние годы все чаще появляются публикации о положительном влиянии на процессы репарации стволовых клеток при лечении ран различного генеза [9–11].

Цель данного исследования – определить клиническую эффективность БТП при лечении ран в фазе репарации у больных с нейропатической и смешанной формой СДС.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения ран у 58 больных с нейропатической и смешанной формой СДС в возрасте от 42 до 89 лет. Критериями включения являлись: раны во

второй фазе раневого процесса; локализация ран на тыле стопы и окололодыжечной области; раны малых и средних размеров по классификации В.Я. Васюткова (1993); смешанная и нейропатическая формы СДС и наличие у больных сахарного диабета 2 типа. Критериями исключения служили: раны с локализацией в других областях стопы и голени; гнойно-некротические раны; раны больших размеров (26–50 см²); ишемическая форма СДС; наличие у больных СД первого типа.

В качестве обследования использовали общеклинические, биохимические методы исследования. Контроль раневого процесса осуществляли на 10-е, 20-е и 30-е сутки лечения по клиническим признакам: наличие гиперемии и отека краев ран, состояния грануляционной ткани и краевой эпителизации, бактериологического контроля, а также с помощью гистологического и гистохимического исследования краев раны.

Результаты и их обсуждение

Местное применение БТП в ходе лечения начинали тогда, когда в ране прекращалось

© А.В. Пасечник, Т.И. Тамм, О.В. Данилова, М.С. Попов, 2019

гнойное отделяемое, исчезали фибрин и отек ее краев, а площадь раны покрывала зрелая грануляционная ткань. Наряду с клиническими признаками определяли уровень бактериальной обсемененности, который показал, что из 58 больных у 3 (5,1 %) инфицирование раны составило меньше 102 КОЕ/г ткани, у 18 (31 %) были выделены единичные колонии и у 37 (66 %) посев из раны роста не дал.

Через 10 суток лечения БТП у всех больных в ранах были яркие сочные грануляции с выраженной краевой эпителизацией. Сохранялся умеренный отек тканей стопы. При гистологическом исследовании в грануляционной ткани среди клеточной массы преобладали фибробласты. Среди свободных элементов соединительной ткани определялись лимфоциты, гистоциты, небольшое количество нейтрофилов. Кроме того, обнаружены отдельные очаги коллагеновых волокон с расположенными среди них немногочисленными клетками и сосудами. Они состояли преимущественно из коллагена 3-го типа, местами определялись более нежные фибриллярные структуры коллагена 1-го типа. Наличие в клеточной грануляционной ткани волокнистых структур свидетельствует о ее созревании. Эти данные подтверждены подсчетом плотности и диаметра сосудов. Плотность при нейропатической форме составила (37,4±8,3) ед., при смешанной (37,8±10,0) ед. Площадь микрососудов составила (246,75±77,2) и (242,15±78,6) мкм² при нейропатической и смешанной форме соответственно.

ве межклеточного вещества увеличивалось количество коллагеновых волокон, которые агрегировались в пучки. Иммуногистохимически определялись коллагены 1-го и 3-го типов, представленные в приблизительно равных пропорциях. При том, что плотность микрососудов была достаточно высока, составляя (23,7±10,3) ед. при нейропатической форме и (23,35±10,36) ед. при смешанной, диаметр составлял (344,6±126,7) мкм² при нейротрофической форме и (345,2±128,8) мкм² при смешанной.

Кровеносные сосуды были полнокровны, в них хорошо различались отдельные эритроциты. Эндотелиоциты, выстилающие просветы сосудов, имели уплощенную форму, межэндотелиальные щели отсутствовали. Вследствие этого общее состояние тканей характеризовалось отсутствием значимого отека.

Все вышеперечисленное создавало условия для более качественной реэпителизации. Многослойный плоский эпителий покрывал большую часть раневого дефекта.

На 30-е сутки у всех пациентов с малыми ранами (28 человек) отмечено заживление раневого дефекта с образованием эпителиального слоя (рис. 1).

При изучении биоптатов ран в эти сроки отмечалась полная эпителизация раневого дефекта. Эпителиальный пласт имел среднюю толщину, четкую дифференцировку слоев. В базальном слое определялась умеренная пролиферативная активность клеток, в клетках поверхностного слоя определялся кератогиа-



Рис. 1. Больная И. Динамика заживления раны под воздействием ОТП

На 20-е сутки клинически определялись признаки продолжающейся эпителизации краев раны и во всех случаях присутствовала хорошо развитая грануляционная ткань.

В биоптатах ран в эти сроки отмечалось наличие грануляционной ткани с мощным развитием кровеносных сосудов и пролиферацией фибробластов, которые были ориентированы параллельно поверхности раны. В соста-

лин, очагово отмечались признаки начальной кератинизации. Участки дермы, ранее являвшиеся раневым дефектом, состоят из равномерно васкуляризованной грубоволокнистой соединительной ткани. Последняя построена из пучков переплетающихся коллагеновых волокон, имеющих тенденцию к продольной ориентации относительно эпидермиса (рис. 2). Коллагеновые волокна представлены преиму-

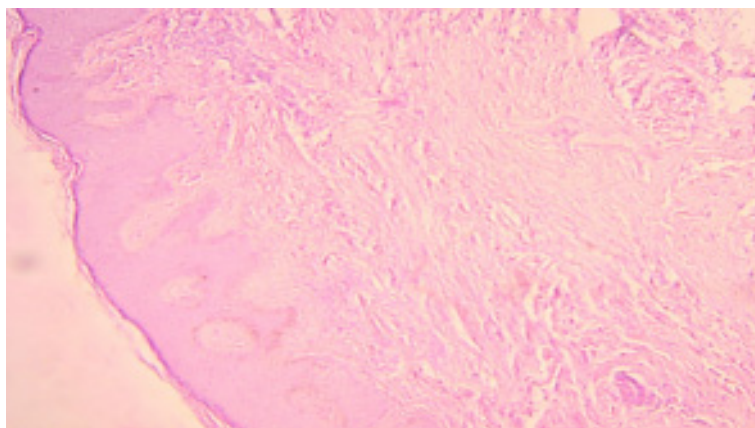


Рис. 2. Гистоструктура раны на 30-е сутки лечения БТП. Рубцовая ткань с продольной ориентацией волокон, покрытая зрелым эпидермисом с признаками кератинизации. Гематоксилин+эозин. $\times 100$

щественно зрелым 1-м типом коллагена, коллаген 3-го типа определялся очагово, ближе к глубоким слоям дермы.

Клеточный состав соединительной ткани представлен преимущественно фиброцитами – зрелыми, функционально неактивными клетками фибропластического домена. Кровеносные сосуды имели капиллярный тип строения, округлую или овальную форму, четко выраженную базальную мембрану, на которой расположены уплощенные эндотелиоциты, компактно пригнанные друг к другу (рис. 3). Плотность микрососудов в тканях данной группы при нейротрофической форме составила $(14,2 \pm 4,4)$ ед., при смешанной – $(14,1 \pm 4,1)$ ед. в поле зрения. Усредненная площадь сосуда при нейротрофической форме была $(479,5 \pm 138,9)$ мкм², при смешанной – $(484,3 \pm 136,4)$ мкм² (таблица).

Учитывая тот факт, что в основе развития грануляционной ткани лежат процессы ангиогенеза, произведено целенаправленное исследование неоангиогенеза при нейропатической и смешанной формах СДС. В качестве критериев развития ангиогенеза использовали подсчет плотности микрососудов (ПМ) и площади сосуда (ПлС). Результаты исследования представлены в таблице. Установлено, что показатели неоангиогенеза в структуре грануляционной ткани при этих двух формах СДС под воздействием БТП не имеют достоверной разницы по плотности микрососудов и площади сосуда в исследуемые сроки. Следует отметить, что у пациентов со смешанной и с нейропатической формой, под воздействием БТП отмечено достоверное уменьшение плотности микрососудов и, почти в два раза, увеличение площади сосудов.

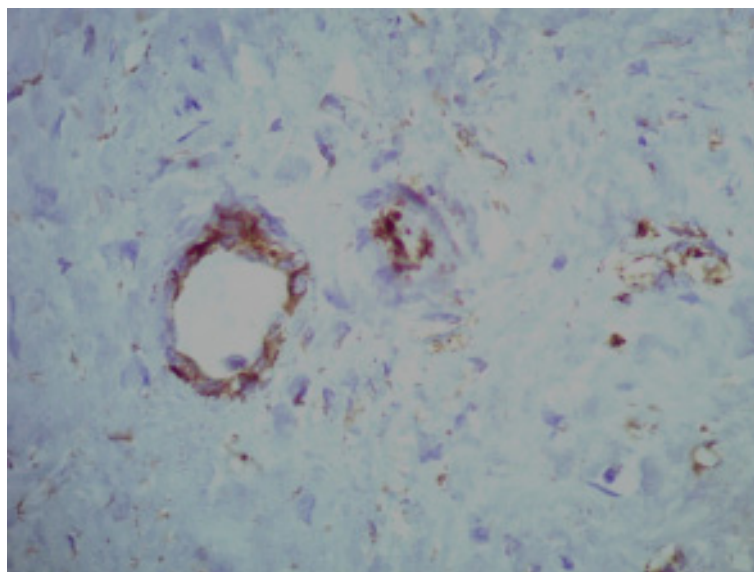


Рис. 3. Гистоструктура раны на 30-е сутки лечения БТП. Кровеносный сосуд округлой формы с компактным эндотелием. Иммуногистохимическая реакция с CD34+гематоксилин. $\times 400$

Сравнительные параметры васкуляризации грануляционной ткани из ран у больных нейропатической и смешанной формой СДС под воздействием БТП

Сроки	Нейропатическая форма		Смешанная форма	
	ПМ (ед.)	ПлС (мкм ²)	ПМ (ед.)	ПлС (мкм ²)
10-е сут.	37,4*±8,3	246,750**±77,20	37,80*±10,00	242,15**±78,60
20-е сут.	23,7*±10,3	344,60**±126,70	23,35*±10,36	345,20**±128,80
30-е сут.	14,2*±4,4	479,50**±138,90	14,10*±4,10	484,30**±136,40

Примечание. ПМ – плотность микрососудов * p>0,05. ПлС - площадь сосуда ** p>0,05.

На 30-е сутки терапии у 13 больных с ранами средних размеров и у всех 28 больных с ранами малых размеров наблюдалась полная реэпителизация раневого дефекта. Этот процесс сопровождался снижением плотности микрососудов при увеличении средней площади сосуда. Также у этих больных наблюдался более совершенный коллагеногенез.

На 30-е сутки лечения у 17 (56%) из 30 больных с ранами средних размеров, площадь которых исходно составляла 20–22 см², не было зарегистрировано случаев полного закрытия раневого дефекта. При этом на фоне ярких сочных грануляций краевая эпителизация была замедленной. Этим пациентам закрытие раневой поверхности произведено методом аутодермопластики по Тиршу. Во всех случаях отмечено приживление кожных лоскутов с закрытием раневой поверхности.

Анализ результатов исследования показал, что местное применение БТП в фазе репарации у больных со смешанной и нейропатической формой СДС оказывает существенное влияние на стимуляцию процессов неангио-

генеза и коллагеногенеза. Под воздействием БТП в качестве источника созревания соединительной ткани выступает коллаген I типа и более упорядоченный процесс местного неангиогенеза. Упорядоченный ангиогенез способствует более завершённому коллагеногенезу в виде явного преобладания зрелого коллагена I типа. Коллагеновые волокна в свою очередь являются опорным каркасом для регенерирующего эпителия. Эти два фактора способствуют формированию полноценной соединительной ткани и морфологически состоятельного слоя эпителия.

Выводы

1. Местное применение БТП при лечении ран в фазе репарации у больных с синдромом диабетической стопы оказывает положительный эффект за счет формирования зрелой соединительной ткани и полнослойного эпителия.

2. Терапевтический эффект использования БТП при лечении ран у больных СДС проявляется в одинаковой мере как при нейропатической, так и смешанной формах.

Литература

1. *Armstrong DG.* Diabetic foot ulcers and their recurrence / DG. Armstrong, AJM. Boulton, SA. Bus // N Engl J Med. – 2017. – № 376. – P. 2367–2375.
2. *Zubair M.* Diabetic Foot Ulcer: A Review / M. Zubair, A. Malik, J. Ahmad // Am J Internal Med. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 28–49.
3. *Герасимов Г. Н.* Результаты модифицированного способа аутодермопластики вяло гранулирующих ран и трофических язв нижних конечностей / Г. Н. Герасимов // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2015. – № 3 (68). – С. 135–138.
4. *Стряпухин В. В.* Хирургическое лечение диабетической стопы / В. В. Стряпухин, А. Н. Лещенко // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 73–78.
5. *Грекова Н. М.* Диагностика и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы: учебное пособие / Грекова Н. М., Бордуновский В. Н., Гурьева И. В. – Челябинск, 2010. – 112 с.
6. *Игнатович И. Н.* Обоснование оптимального метода лечения пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы на основании сравнения отдаленных результатов применения различных методов / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Д. Д. Никулин // Новости хирургии. – 2013. – Том 21, № 2. – С. 69–75.
7. Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран / С. В. Малик, Я. В. Рибалка, О. С. Осіпов, А. В. Вербя // Клінічна хірургія. – 2017. – № 10. – С. 49–50.
8. International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. / B.A. Lipsky, J. Aragon-Sanchez, M. Diggle et al. // Diabetes Metab Res Rev. – 2016. – № 32 (Suppl. 1). – P. 45–74.

9. Просянникова Н. В. Эффективность лечения длительно незаживающих ран и язв кожи методом аутологичной богатой тромбоцитами плазмы / Н. В. Просянникова // Врач скорой помощи. – 2013. – № 2. – С. 42–46.

10. Marx R.E. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R. E. Marx, E. R. Carlson, R. M. Eichstaedt et al. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod. – 1998. – № 85. – P. 638–646.

11. Параскевич В. Л. Применение обогащенной тромбоцитами и фибрином плазмы крови для закрытия послеоперационных ран / В. Л. Параскевич // Стоматологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 53–55.

Reference

1. Armstrong DG., Boulton AJM., Bus SA. (2017). Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.*, № 376, pp. 2367–2375.

2. Zubair M., Malik A., Ahmad J. (2015). Diabetic Foot Ulcer: A Review. *Am J Internal Med.*, vol. 3, № 2, pp. 28–49.

3. Gerasimov G.N. (2015). Rezultaty modifitsirovannogo sposoba autodermoplastiki vyalo granuliruyuschih ran i troficheskikh yazv nizhnih konechnostey [The results of the modified method autodermoplastiki sluggishly granulating wounds and trophic ulcers of the lower extremities]. *Ekperimentalnaya i klinicheskaya meditsina – Experimental and Clinical Medicine*, vol. 3, № 68, pp. 135–138 [in Russian].

4. Stryaphin V.V., Lishenko A.N. (2011). Hirurgicheskoe lechenie diabeticheskoy stopyi [Surgical treatment of diabetic foot]. *Hirurgiya – Surgery*, № 2, pp. 73–78 [in Russian].

5. Grekova N.M., Bordunovskiy V.N., Gureva I.V. (2010). Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie sindroma diabeticheskoy stopyi [Diagnosis and surgical treatment of diabetic foot syndrome]. *Chelyabinsk*, 112 p. [in Russian].

6. Ignatovich I.N., Kondratenko G.G., Nikulin D.D. (2013). Obosnovanie optimalnogo metoda lecheniya patsientov s neyroishemicheskoy formoy sindroma diabeticheskoy stopyi na osnovanii sravneniya otdalennykh rezultatov primeneniya razlichnykh metodov [Substantiation of the optimal method of treating patients with the neuroischemic form of diabetic foot syndrome based on a comparison of the long-term results of using various methods]. *Novosti hirurgii – Surgery news*, vol. 21, № 2, pp. 69–75 [in Russian].

7. Malik S.V., Ribalka Ya.V., Osipov O.S., Verba A.V. (2017). Optimizatsiya likuvannya hvorih z privodu hronichnykh ran [Optimization of treatment for patients with chronic wounds]. *Klinichna hirurgiya – Clinical surgery*, № 10, pp. 49–50 [in Ukrainian].

8. Lipsky B.A., Aragon-Sanchez J., Diggle M. et al. (2016). International working group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 32 (Suppl. 1), pp. 45–74.

9. Prosyannikova N.V. (2013). Effektivnost lecheniya dlitelno nezazhivayuschih ran i yazv kozhi metodom autologichnoy bogatoy trombocitami plazmy [Efficiency of treatment of long-term non-healing wounds and ulcers of the skin by the method of autologous plasma-rich platelets]. *Vrach skoroy pomoschi – Ambulance doctor*. № 2, pp. 42–46 [in Russian].

10. Marx R.E., Carlson E.R., Eichstaedt R.M. et al. (1998). Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod*, vol. 85, pp. 638–646.

11. Paraskevich V.L. (2005). Primeneniye obogashchennoy trombocitami i fibrinom plazmy krovi dlya zakrytiya posleoperatsionnykh ran [Use of blood plasma enriched with platelets and fibrin to close postoperative wounds]. *Stomatologicheskii zhurnal – Dental journal*, № 6, pp. 53–55 [in Russian].

О.В. Пасічник О.В., Т. І. Тамм, О. В. Данилова, М. С. Попов

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РАН ЗА ДОПОМОГОЮ БАГАТОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

У роботі представлені результати лікування 58 хворих з нейропатичною та змішаною формою синдрому діабетичної стопи (СДС) і наявністю ран на стопі за допомогою місцевого застосування багатотромбоцитами плазми (БТП). Встановлено, що клітини крові сприятливо впливають на патоморфоз рани, стимулюючи розвиток грануляційної тканини, джерелом якої є колаген І типу і упоряд-

кований неангіогенез. Завдяки цьому відбувається формування повноцінної сполучної тканини і повноцінного шару епітелію, що сприяє якісному загоєнню ран у хворих з ускладненими формами СДС.

Ключові слова: *багата тромбоцитами плазма, синдром діабетичної стопи, особливості процесів репарації.*

O.V. Pasichnyk, T.I. Tamm, O.V. Danilova, M.S. Popov

RESULTS OF TREATMENT OF RAS BY USING MULTI PLASMA THROMBOCYTIC IN PATIENTS WITH SYRAIN DIABETIC STOP

The paper presents the results of treatment of 58 patients with neuropathic and mixed SDS with the presence of wounds on the foot using topical BTP. It has been established that blood cells have a beneficial effect on the pathomorphosis of a wound, stimulating the development of granulation tissue, the source of which is type I collagen and ordered neoangiogenesis. Due to this, the formation of a full-fledged connective tissue and a full-fledged layer of the epithelium, contributing to quality wound healing in patients with complicated forms of SDS.

Keywords: *platelet-rich plasma, diabetic foot syndrome, features of reparation processes.*

Надійшла до редакції 14.02.2019

Контактна інформація

Пасічник Олександр Васильович – старший лаборант кафедри хірургії і проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380509030237.

E-mail: drpasechnyk@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-4199-0114.

Тамм Тамара Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії і проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380506379002.

E-mail: tamm_ti@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-6372-2092.

Данилова Ольга Вікторівна – лікар-хірург Харківського міського центру «Діабетична стопа» на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» Харківської міської ради.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, просп. Московський, 197.

Тел.: +380509570679.

E-mail: oldad765@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-0253-6058.

Попов Максим Сергійович – завідувач хірургічним відділенням № 3 КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» Харківської міської ради.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, просп. Московський, 197.

Тел.: +380958022935.

E-mail: Maхutake@yandex.ru.

ORCID: 0000-0002-7731-4281.

doi: 10.35339/ekm.2019.01.05

УДК 575.174.015.3:616.853-056

Л.М. Таниура¹, О.Ю. Пилипець¹, Є.О. Таниура², Д.В. Третьяков¹

¹ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА СУР2С19 У ДІТЕЙ З ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ЕПІЛЕПСІЯМИ

Проведено фармакогенетичне дослідження 83 дітей з фармакорезистентними епілепсіями віком від 11 місяців до 18 років. За допомогою алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), визначали поліморфізми гена СУР2С19 (СУР2С19*1, СУР2С19*2). Алель СУР2С19*2 нами зафіксований у 33 (39,76 %) пацієнтів. У 5-х (15,15 %) з них носійство генотипу СУР2С19*2 виявлено в комбінації з іншими поліморфізмами генів (СУР2С9*2, СУР2С9*3, СУР3А4*1В). Поліморфізм СУР2С19*2 в обстежуваних нами пацієнтів зустрічався достовірно частіше ніж в українських та інших європейських популяціях.

Ключові слова: діти, епілепсії, фармакорезистентність, генетичне тестування, ізоферменти цитохрому Р450 – СУР2С19.

Вступ

Вивчення етіопатогенетичних особливостей епілепсій дитячого віку, поліпшення ефективності їх лікування залишається надзвичайно актуальним і до кінця не вирішеним завданням, яке стоїть перед фахівцями. На сьогодні основним методом терапії епілепсій в усьому світі є медикаментозний. Однак, незважаючи на синтез нових, більш безпечних антиепілептичних препаратів з різним механізмом дії, близько 30 % пацієнтів, хворих на епілепсію, ніколи не досягають ремісії [1–3].

Свої *особливості* мають *захворювання* на епілепсію дитячого віку [4]:

- пацієнти вимушені довгий час лікуватись, інколи все життя, а особливо при фармакорезистентних епілепсіях;

- згідно наших досліджень, більшість дітей мають ті чи інші соматичні захворювання, які та їх лікування впливають на ефективність фармакотерапії та/або збільшують вірогідність виникнення непередбачуваних сторонніх реакцій.

Їх терапія:

- у більшості випадків вибір антиепілептичних препаратів (АЕП) залежить від форми епілепсії і часто не має альтернативи;

- фармакорезистентні епілепсії потребують застосування політерапії (лікування за допомогою декількох АЕП, від 2-х до 4-х) у зв'язку з неефективністю монотерапії;

- деякі АЕП можна застосовувати тільки з певного віку;

- непередбачувані ефекти, коли пацієнти з однаковими формами захворювання по-різному реагують на один і той же лікарський засіб, що збільшує час підбору АЕП;

- виникнення побічних реакцій у деяких пацієнтів при застосуванні середніх терапевтичних або навіть низьких доз антиепілептичних препаратів;

- дозування, яке може суттєво відрізнитись від прийнятих стандартів і бути індивідуально оптимальним у різних пацієнтів [5–7].

Сучасні дослідження підтверджують, що індивідуальна фармакологічна відповідь залежить від багатьох чинників, таких як: стать, вік, супутні захворювання, шкідливі звички, особливості харчування. Однак, більшість (50 %) непередбачуваних фармакологічних відповідей (розвиток небажаних побічних реакцій, недостатня ефективність) залежить від генетичних особливостей пацієнта [8]. Спадкова

© Л.М. Таниура, О.Ю. Пилипець, Є.О. Таниура, Д.В. Третьяков, 2019

індивідуальна чутливість до лікарських препаратів (ЛП) пов'язана з такими основними характеристиками, як фармакокінетика (адсорбція, розподілення, метаболізм, виведення) та фармакодинаміка [9–10].

Активне вивчення генетичних особливостей пацієнтів, які отримують антиепілептичні препарати (АЕП), почалось тільки з 70-х років минулого століття. За цей період проведено велику кількість фармакогенетичних досліджень, які вказують, що чутливість до АЕП у великій мірі залежить від їх метаболізму за допомогою ферментів цитохрому P450, які каталізують першу фазу біотрансформації лікарських засобів [11].

У людини в основному 3 класи цитохрому P450 (CYP1, CYP2, CYP3) відповідають за більшість процесів біотрансформації лікарських засобів. В кожному класі виділяють підкласи А, В, С, D, Е. В межах кожного підкласу ізоформи позначають порядковим номером. Наприклад, CYP2C19 – 19-й за порядком цитохром підкласу «С», класу «2».

Розрізняють алелі гена CYP2C19 із зниженою активністю – це так звані «повільні» алелі CYP2C19*2 (rs4244285) та CYP2C19*3 (rs4986893) [12]. Саме з такими генетичними особливостями людського організму найбільш часто пов'язують виникнення несприятливих реакцій на прийом АЕП. Носійство «повільних» алельних варіантів CYP2C19*2, CYP2C19*3 асоціюють із уповільненою біотрансформацією більшості АЕП у печінці: вальпроату, карбамазепіну, топірамату, фенітоїну, окскарбазепіну, діазепаму, фенобарбіталу, примідону [13].

Мета дослідження – з'ясувати у пацієнтів дитячого віку з фармакорезистентними епілепсіями частоту, з якою зустрічається поліморфізм ізоферментів цитохрому P450 – CYP2C19*2 (с.681G>A) («повільні» метаболізатори).

Матеріал і методи

Нами було проаналізовано результати обстеження 83 пацієнтів (дітей та підлітків), із них: 49 (59,04 %) хлопчиків; 34 (40,96 %) дівчаток, віком від 11 місяців до 18 років, середній вік дітей (9,09±7,23) років. Діти страждають на тяжкі, рефрактерні до лікування форми епілепсії, коли, незважаючи на застосування моно-, а потім і політерапії (прийом від 1-го до 4-х АЕП), довготривалий підбір антиепілептичних препаратів, епілептичні напади продовжують повторюватись. Термін захворювання від 7 місяців до 17 років. Всі обстежені

пацієнти – мешканці України, слов'яни, знаходяться під спостереженням фахівців ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Попередньо було отримано письмову згоду батьків на проведення даного дослідження. Дослідження було дозволено комітетом з етики ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Основним в нашому дослідженні був *генетичний метод*.

Усім дітям було проведено генетичні дослідження в лабораторії епігенетики «Діаген» (м. Київ), ліцензійний код 40784010, наказ № 1009 від 24.05.2018 року, методом алель-специфічної ПЛР з подальшою візуалізацією продуктів ампліфікації в агарозному гелі. Виділення ДНК зі свіжих зразків крові проводили фенолхлороформним методом. За допомогою алель-специфічних праймерів проводили визначення однонуклеотидного поліморфізму NM_000769.1:c.681G>A. Візуалізацію отриманих продуктів ампліфікації проводили у 2 % агарозному гелі в присутності етидію броміда.

У зв'язку з тим, що поліморфізм CYP2C19*3 переважно зустрічається серед азіатів, нами проводились дослідження лише алелей поліморфізму CYP2C19*2.

Статистичну обробку результатів (встановлення достовірності відмінностей між групами) проводили з використанням критерію χ^2 -квадрат, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед обстежуваних пацієнтів у 33 (39,76 %) встановлено носійство алеля CYP2C19*2, асоційованого з уповільненим метаболізмом АЕП внаслідок синтезу ферменту зі зниженою активністю. У 5-х (15,15 %) з 33-х (носійство алеля CYP2C19*2 поєднувалось з іншими поліморфізмами генів (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). Таке поєднання додатково сповільнює метаболізм препаратів антиепілептичної дії.

Порівняльний аналіз отриманих результатів з популяційними дослідженнями представлено в *табл. 1*.

Отримані дані представлені на *рис. 1*.

Таким чином, частота носійства алеля CYP2C19*2 серед наших пацієнтів з високим ступенем достовірності перевищує показники, отримані для всіх країн Європи, Південної Америки та Близького Сходу і достовірно не відрізняється від популяційних показників країн Далекого Сходу. Особливо слід відзначити достовірно вищу частоту поліморфізмів у по-

Таблиця 1. Порівняння частоти носійства алеля CYP2C19*2 з даними популяційних досліджень

Країна (регіон), рік дослідження	Кількість обстежень	% носійства алеля CYP2C19*2	Достовірність відмінностей з власними даними	Літературне джерело
Італія, 2004	360	20,56	p<0,001	[14]
Греція, 2007	283	13,07	p<0,001	[15]
Словенія, 2003	129	16,28	p<0,001	[16]
Туреччина, 1999	404	11,88	p<0,001	[17]
Македонія, 2014	184	14,13	p<0,001	[18]
Швеція, 1995	160	23,13	p<0,01	[19]
Росія, 2003	290	11,38	p<0,001	[20]
Іран, 2007	200	25,00	p<0,05	[21]
Саудівська Аравія, 2013	201	11,44	p<0,001	[22]
Корея, 1996	103	21,36	p<0,01	[23]
Китай, 2017	6686	31,06	p>0,05	[24]
Японія, 1996	186	29,03	p>0,05	[25]
В'єтнам, 2007	165	24,24	p>0,05	[26]
Таїланд, 2013	1051	35,11	p>0,05	[27]
Малайзія, 2004	142	27,46	p>0,05	[28]
Мексика, 2006	346	9,83	p<0,001	[29]
Болівія, 2005	778	7,80	p<0,001	[30]
Україна (південно-західний регіон), 2011	122	20,49	p<0,01	[31]
Україна (різні регіони), 2014	918	21,13	p<0,001	[32]

рівнянні з даними, які було отримано у двох доволі масштабних українських дослідженнях, проведених в різних регіонах країни. Ці відмінності є значними – частота поліморфізму CYP2C19*2 в нашому дослідженні перевищує показники загальної популяції України майже у 2 рази, що, на наш погляд, відображає особливості, які є характерними саме для пацієнтів з епілепсіями.

Саме з цієї точки зору значущим було проведення порівняння між показниками, отриманими в ході нашого дослідження, з результатами інших досліджень поліморфізмів гена CYP2C19 у дітей з резистентними епілепсіями та епілепсіями з більш доброякісним перебігом.

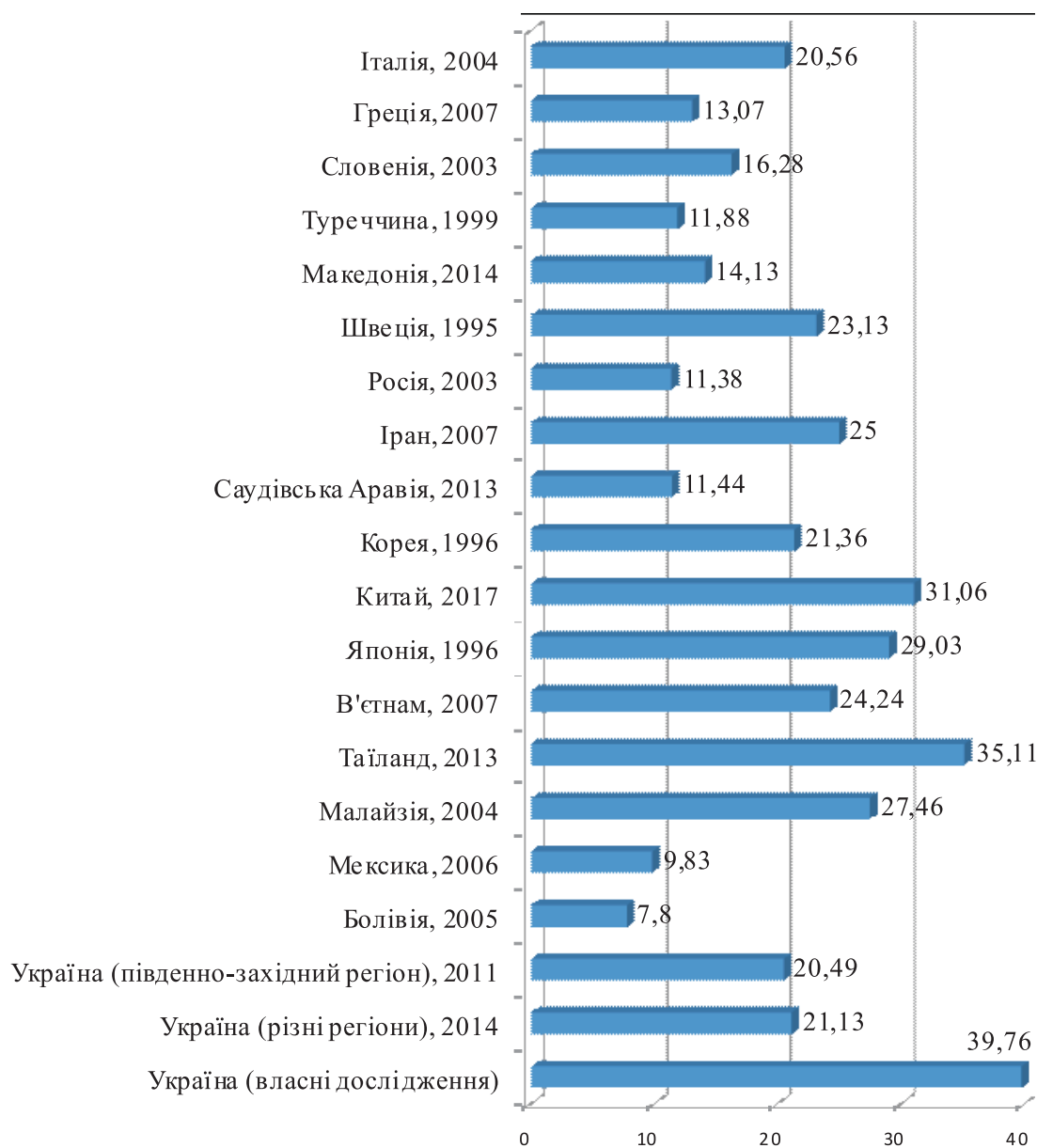
Зіставлення цих даних представлено у табл. 2.

Під час статистичної обробки представлених даних визначили, що серед пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, частота генотипу, який обумовлює уповільнений метаболізм (CYP2C19*2) є достовірно вищою (p<0.05), ніж за даними представлених майже ідентичних за дизайном робіт. Ці відмінності, можливо, обумовлюються особливостями відбору пацієнтів (включення пацієнтів з псевдорезистентністю або з більш доброякісним перебігом епілепсії).

Сторонні небажані реакції (найчастіше з боку нервової системи та шлунково-кишкового тракту) зафіксовані нами достовірно частіше

Таблиця 2. Поліморфізми гена CYP2C19 у дітей з епілепсіями

Країна, автори, рік	Генотипи										Достовірність відмінностей
	*1/*1		*1/*2		*1/*3		*2/*2		Всього		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Туреччина, М. Sanbes Seven et al., 2013 [33]	98	74,00	31	23,00	-	-	3	2,00	132	100,0	(p<0,05)
Росія, Гузева О.В., 2014 [34]	65	75,58	20	23,26	-	-	1	1,16	86	100,0	(p<0,05)
Власні дані, 2018	50	60,24	33	39,76	-	-	-	-	83	100,0	-



■ % носійства алелі CYP2C19*2

Співставлення частоти поліморфізму CYP2C19*2

($p < 0.05$) у дітей, хворих на фармакорезистентні епілепсії з наявністю генотипу CYP2C19*2. З огляду на останні дослідження [35], встановлено, що ізоферменти CYP2C19 метаболізують наступні АЕП: карбамазепін, солі вальпроєвої кислоти, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, топірамат, фелбамат. За необхідності призначення саме цих лікарських засобів, необхідно враховувати не тільки присутність поліморфізму гена CYP2C19*2, а й наявність

або відсутність інших мутацій генів, що кодують ферменти системи цитохрому P450 та вплив АЕП (можливі індуктори чи інгібітори) на ферменти метаболізму.

Виявлення у дитини з епілепсією генотипів, які впливають на метаболізм АЕП, дає можливість з великою вірогідністю прогнозувати рефрактерність до лікування, формування фармакорезистентних форм захворювання. Оптимізація протисудомного лікування повин-

на враховувати не тільки форму епілепсії, тип епілептичного нападу, вік дитини, гендерну приналежність, супутні захворювання, а й генетичні особливості пацієнта, зокрема метаболізм АЕП, який проходить за допомогою ізоферментів системи цитохрому P450.

Висновки

1. Носійство алельного варіанту CYP2C19*2 серед дітей, хворих на рефрактерні до лікування епілепсії, зустрічається дуже часто і сягає 40 %, що майже удвічі перевищує частоту в загальній українській ($p < 0,01$) та інших європейських ($p < 0,01$) популяціях.

2. Наявність «повільних» алелей, зокрема CYP2C19*2, у дітей з епілепсіями додатково впливає на ефективність та безпечність те-

рапії, сприяючи формуванню резистентних форм захворювання.

3. Висока частота, з якою зустрічається поліморфізм ізоферменту CYP2C19*2 у дітей з рефрактерними до лікування епілепсіями, вимагає впровадження фармакогенетичних тестів у клінічну практику з їх обов'язковим проведенням не тільки дітям з фармакорезистентністю, а й вже на етапі дебюту захворювання задля запобігання формування фармакорезистентності.

4. Виявлені генетичні мутації дозволяють не тільки завчасно прогнозувати фармакологічну відповідь на різні АЕП, а й індивідуально підбирати терапію і таким чином підвищувати ефективність та безпечність лікування.

Література

1. Alexopoulos Andreas V. Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation / V. Andreas Alexopoulos // *Epileptology*. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 38–42.
2. Kwan P. Drug resistant epilepsy / P. Kwan, S. Schachter, M. Brodie // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (10). – P. 919–926.
3. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? / E. Perucca // *CNS Drugs*. – 1998. – Vol. 10 (3). – P. 171–179.
4. Guerrini R. Epilepsy in children / R. Guerrini // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 367 (9509). – P. 499–524.
5. Panayiotopoulos C. P. The epilepsies: seizures, syndromes and management / C. P. Panayiotopoulos // Chipping Norton: Bladon Medical Publishing. – 2005. – 541 p.
6. Kwan P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M. J. Brodie // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342 (5). – P. 314–319.
7. Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients / E. Hauser, M. Freilinger, R. Seidl [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 201–204.
8. Franciotta D. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs / D. Franciotta, P. Kwan, E. Perucca // *Curr. Opin. Neurol.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 144–149.
9. Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
10. Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms / M. Ingelman-Sundberg // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 369 (1). – P. 89–104.
11. Miners J. O. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism / J. O. Miners, D. J. Birkett // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 45 (6). – P. 525–538.
12. Lewis D. F. 57 varieties: the human cytochromes P450 / D. F. Lewis // *Pharmacogenomics*. – 2004. – Vol. 5 (3). – P. 305–318.
13. Steinlein O. K. Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis / O. K. Steinlein // *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 382 (2). – P. 109–118.
14. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population / M. G. Scordo, A. P. Caputi, C. D'Arrigo [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2004. – Vol. 50 (2). – P. 195–200.
15. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population / K. Arvanitidis, G. Ragia, M. Iordanidou [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 419–426.
16. Herman Darja. Genetic polymorphism of cytochromes p450 2c9 and 2c19 in Slovenian / Darja Herman, Vita Dolzan, KatjaBreskvar // *Population zdravestn.* – 2003. – Vol. 72. – P. 347–351.
17. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population / A. S. Ayacioglu, C. Sachse, M. D. Atilla Bozkurt [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 66. – P. 185–192.

18. Distribution of the most common genetic variants associated with a variable drug response in the population of the Republic of Macedonia Balkan / A. Kapedanovska Nestorovska, K. Jakovski, Z. Naumovska [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 5–14.
19. Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: Comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype / M. Chang, M. L. Dahl, G. Tybring [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 1995. – Vol. 5. – P. 358–363.
20. Polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. Mrozikiewicz [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59 (4). – P. 303–312.
21. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population / N. Zand, N. Tajik, A. S. Moghaddam [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34 (1–2). – P. 102–105.
22. *Saeed L. H.* Genotype-Phenotype analysis of CYP2C19 in healthy Saudi individuals and its potential clinical implication in drug therapy / L. H. Saeed, A. Y. Mayet // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1497–1502.
23. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population / H. K. Roh, M. L. Dahl, G. Tybring [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 1996. – Vol. 6. – P. 547–551.
24. Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphisms in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China / Z. Zhong, J. Hou, B. Li [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 6186–6192.
25. *Kubota T.* Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in a next ended Japanese population / T. Kubota, K. Chiba, T. Ishizaki // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 60. – P. 661–666.
26. Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations / S. S. Lee, S. J. Lee, J. Gwak [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2007. – Vol. 29. – P. 455–459.
27. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors / C. Sukasem, R. Tunthong, M. Chamnanphon [et al.] // *Pharmgenomics Pers. Med.* – 2013. – Vol. 6. – P. 85–91.
28. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects / Y. S. Yang, L. P. Wong, T. C. Lee [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 58 (3). – P. 332–335.
29. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study / H. R. Luo, R. E. Poland, K. M. Lin, Y. J. Wan // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80. – P. 33–40.
30. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study / H. V. Bravo-Villalta, K. Yamamoto, K. Nakamura [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 61. – P. 179–184.
31. *Кресюн В. Й.* Поліморфізм гену цитохрому-450 2C19 на південному заході України / В. Й. Кресюн, П. Б. Антоненко // *Запорожский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36–38.
32. *Левкович Н. М.* Характеристика генетичної структури населення України за поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків / Н. М. Левкович, Н. Г. Горовенко // *Фактори експериментальної еволюції організмів.* – 2014. – Т. 14. – С. 208–211.
33. The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children / Mehmet Seven, Bahadır Batar, Selin Unal [et al.] // *Molecular Diagnosis & Therapy.* – 2014. – Vol. 18 (2). – P. 229–236.
34. *Гузева О. В.* Клиническое значение исследования полиморфизма генов детоксикации системы р450 сур2с9 и сур2с19 у детей с эпилепсией / О. В. Гузева, Е. Н. Имянитов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2013. – Т. 5 (3). – С. 17–23.
35. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism / M. Garcia, I. A. Feria-Romero, H. Fernando-Serrano, D. Escalante-Santiago // *Frontiers in bioscience.* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 377–386.

References

1. Alexopoulos Andreas V. (2013). Pharmacoresistant epilepsy: Definition and explanation. *Epileptology*, vol. 1 (1), pp. 38–42.
2. Kwan P. (2011). Drug resistant epilepsy. *N Engl J Med*, vol. 365 (10), pp. 919–926.
3. Perucca E. (1998). Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined?, *CNS Drugs*, vol. 10 (3), pp. 171–179.
4. Guerrini R. (2006). Epilepsy in children. *The Lancet*, vol. 367 (9509), pp. 499–524.

5. Panayiotopoulos C.P. (2005). *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Chipping Norton: Blandon Medical Publishing, 541 p.
6. Kwan P. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, vol. 342 (5), pp. 314–319.
7. Hauser E. (1996). Prognosis of childhood epilepsy in newly referred patients. *J Child Neurol*, vol. 11, pp. 201–204.
8. Franciotta D. (2009). Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr. Opin. Neurol*, vol. 22 (2), pp. 144–149.
9. Kukes V.G. (2017). *Klinicheskaya farmakogenetika [Clinical pharmacology]* pod red. V.G. Kukes, D.A. Sycheva. – M.: GEOTAR-Media, 1024 p. [in Russian].
10. Ingelman-Sundberg M. (2004). Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, vol. 369 (1), pp. 89–104.
11. Miners J.O. (1998). Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 45 (6), pp. 525–538.
12. Lewis D.F. (2004). 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics*, vol. 5 (3), pp. 305–318.
13. Steinlein O.K. (2010). Gene polymorphisms and their role in epilepsy treatment and prognosis. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, vol. 382 (2), pp. 109–118.
14. Scordo M.G. (2004). Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res*, vol. 50 (2), pp. 195–200.
15. Arvanitidis K. (2007). Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol*, vol. 21, pp. 419–426.
16. Herman Darja. (2003). Genetic polymorphism of cytochromes p450 2c9 and 2c19 in Slovenian. *Population zdrav vestn*, vol. 72, pp. 347–351.
17. Aynacioglu A.S. (1999). Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*, vol. 66, pp. 185–192.
18. Kapedanovska Nestorovska A. (2015). Distribution of the most Common Genetic Variants Associated with a Variable Drug Response in the Population of the Republic of Macedonia Balkan. *J Med Genet*, vol. 17 (2), pp. 5–14.
19. Chang M. (1995). Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: Comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics*, vol. 5, pp. 358–363.
20. Gaikovitch E. (2003). Polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, vol. 59 (4), pp. 303–312.
21. Zand N. (2007). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 34 (1–2), pp. 102–105.
22. Saeed L.H. (2013). Genotype-Phenotype analysis of CYP2C19 in healthy Saudi individuals and its potential clinical implication in drug therapy. *Int J Med Sci*, vol. 10, pp. 1497–1502.
23. Roh H.K. (1996). CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics*, vol. 6, pp. 547–551.
24. Zhong Z. (2017). Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphism in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China. *Med Sci Monit*, vol. 23, pp. 6186–6192.
25. Kubota T. (1996). Genotyping of S-mephenytoin 4?-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther*, vol. 60, pp. 661–666.
26. Lee S.S. (2007). Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations. *Ther. Drug Monit*, vol. 29, pp. 455–459.
27. Sukasem C. (2013). CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med*, vol. 6, pp. 85–91.
28. Yang Y.S. (2004). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects. *Br J Clin Pharmacol*, vol. 58 (3), pp. 332–335.
29. Luo H.R. (2006). Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin. Pharmacol. Ther*, vol. 80, pp. 33–40.
30. Bravo-Villalta H.V. (2005). Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 61, pp. 179–184.

31. Kresyun V.Y., Antonenko P.B. (2011). Polimorfizm henu tsytokhromu-450 2S19 na pivdenomu zakhodi Ukrainy [Polymorphism of the cytochrome gene P450 2C19 in southwest Ukraine]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*. vol. 13, № 6, pp. 36–38 [in Ukrainian].

32. Levkovych N.M., Gorovenko N.G. (2014). Kharakterystyka henetychnoyi struktury naseleण्या Ukrainy za polimorfnyy variantamy heniv systemy detoksykatsiyi ksenobiotyktiv [Characteristics of the genetic structure of the population of Ukraine for polymorphic variants of the genes of the xenobiotic detoxification system]. *Faktory eksperymentalnoyi evolyutsiyi orhanizmiv – Factors of experimental evolution of organisms*, vol. 14, pp. 208–211 [in Ukrainian].

33. Seven Mehmet. (2014). The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children. *Molecular Diagnosis & Therapy*, vol. 18 (2), pp. 229–236.

34. Guzeva O.V., Imyanitov Ye. N. (2013). Klinicheskoye znacheniye issledovaniya polimorfizma genov detoksikatsii sistemy P450 CYP2C9 i CYP2C19 u detey s epilepsiyey [Clinical significance of studying genetic polymorphism of the P450 CYP2C9 and CYP2C19 detoxifying enzyme genes in epileptic children]. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya – Epilepsia and paroxysmal conditions*, vol. 5 (3), pp. 17–23 [in Russian].

35. Garcia M., Feria-Romero I. A., Fernando-Serrano H., Escalante-Santiago D. (2014). Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism. *Frontiers in bioscience*, vol. 6 (2), pp. 377–386.

Л.Н. Таницура, Е.Ю. Пилипец, Е.А. Таницура, Д.В. Третьяков

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 У ДЕТЕЙ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ

Проведено фармакогенетическое исследование 83-х детей с фармакорезистентными эпилепсиями в возрасте от 11 месяцев до 18 лет. С помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР), определяли полиморфизмы гена CYP2C19 (CYP2C19*1/CYP2C19*2). Аллель CYP2C19*2 нами зафиксирована у 33 (39,76 %) пациентов. У 5 (15,15 %) из них носительство генотипа CYP2C19*2 выявлено в комбинации с другими полиморфизмами генов (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). Полиморфизм CYP2C19*2 у обследованных нами пациентов встречается достоверно чаще, чем в украинской и других европейских популяциях.

Ключевые слова: дети, эпилепсии, фармакорезистентность, генетическое тестирование, изоферменты цитохрома P450 – CYP2C19.

L.M. Tantsura, O.Yu. Pylypets, Ye.O. Tantsura, D.V. Tretiakov

STUDY OF CYP2C19 GENE POLYMORPHISMS IN CHILDREN WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY

A pharmacogenetic study of 83 children with pharmacoresistant epilepsy aged from 11 months to 18 years was conducted. Using an allele specific polymerase chain reaction (PCR), polymorphisms of the CYP2C19 gene (CYP2C19*1/CYP2C19*2) were determined. The CYP2C19*2 allele was recorded in 33 (39.6 %) patients. In 5 (15.15 %) of them, the carrier of the genotype CYP2C19*2 was in combination with other gene polymorphisms (CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP3A4*1B). The comparison of the frequency of CYP2C19*2 polymorphism in the patients we examined with population studies in Ukraine and other European countries showed that they were significantly more frequent in children with pharmacoresistant epilepsy.

Keywords: children, epilepsy, pharmacological resistance, genetic testing, cytochrome P450 isoenzymes – CYP2C19.

Надійшла до редакції 18.02.2019

Контактна інформація:

Таницура Людмила Миколаївна – доктор медичних наук, завідувача відділом дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380503010394.

E-mail: _tantsura@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-7537-431X.

Пилипець Олена Юріївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380503437299.

E-mail: pelya_71@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-3471-0145.

Танцура Євген Олександрович – асистент кафедри загальної практики відділення сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, площа Свободи, 4.

Тел.: +380505984070.

E-mail: _tantsura@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-4060-3159.

Третяков Дмитро Володимирович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380675793524.

E-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-1112-5752.

ТЕРАПІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.06

УДК 616. 12-009-058.84-073

В.М. Погорєлов¹, Н.Д. Телегіна¹, А.О. Жерновенков², К.М. Соханевич¹¹*Харківський національний медичний університет*²*Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2***ЕНДОТЕЛІАЛЬНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПРИ СТЕНОКАРДІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ**

Обстежено 45 хворих на хронічне легеневе серце зі стабільною стенокардією напруги ІІІ ФК. Всі хворі отримували комплексну терапію з включенням пентоксифіліну у дозі 600 мг на добу, а 25 пацієнтів основної групи до цієї терапії додатково отримували амлодипін бесилат у кількості 10 мг на добу. Вивчали показники гемодинаміки, динаміку зміни оксиду азоту, ендотеліну-1, цитокинів, агрегації тромбоцитів. Після лікування відзначалось зниження рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлини – α , агрегаційної здатності тромбоцитів, підвищення інтерлейкіну-4 та оксиду азоту. Отримана позитивна лабораторно-клінічна динаміка була більш виражена в основній групі, ніж в групі порівняння.

Ключові слова: *хронічне легеневе серце, стабільна стенокардія напруги, ендотелій-судинна дисфункція, пентоксифілін+амлодипін бесилат.*

Вступ

Зниження ефективної циркуляції крові у малому колі кровообігу (МКК) хворих на хронічні обструктивні захворювання легень на тлі чергового загострення запалення призводять до підвищення середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА), тоді як підвищення СТЛА є одним із факторів ризику формування хронічного легеневого серця (ХЛС) зі структурно-метаболическими змінами в ендотелію коронарних судин [1–6]. Зміни гемодинаміки в МКК призводять до порушення гемостазу вже на ранніх стадіях легеневої гіпертензії. В свою чергу запалення сприяє порушенню рівноваги між протромбогенними (тромбоксан) і антитромбогенними (простациклін) факторами, що викликає підвищення ризику розвитку мікроангіотромбозу в МКК. Відомо також, що підвищення рівня ендотеліну-1 та інших медіаторів спонукають до порушення функції ендотелію коронарних судин з розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності [3–4, 7–8]. Наявність цієї проблеми зумовлює необхідність вивчення впливу комбінації пентоксифіліну та амлодипіну бесилату у складі основних лікарських

засобів лікування стабільної стенокардії напруги на тлі ХЛС.

На цей час відомо, що у відкритому клінічному дослідженні лікування стабільної стенокардії пентоксифіліном супроводжувалось підвищенням толерантності до фізичного навантаження, зменшенням частоти та інтенсивності проявів ангінального синдрому, що надало можливість зменшувати прийом нітратів. Тому у терапії хворих на ХЛС з ангінальним синдромом, поряд з основними лікарськими засобами застосування комбінації периферичних вазодилаторів пентоксифіліну й антагоніста кальцію третього покоління – амлодипіну бесилату (вазотал), на наш погляд, є обґрунтованим та дуже важливим. В останні роки було доведено, що пентоксифілін в дозі 400 мг 3 рази на добу поліпшує мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, пригнічує фосфодіестеразу, підвищує вміст циклічного 3,5-АМФ у клітинах судин гладеньких м'язів і тромбоцитах, АТФ в еритроцитах, що призводить до вазодилатації, зниження загального периферичного судинного опору, збільшення систолічного та хвилинного об'єму серця без значної зміни частоти серцевих скорочень

(ЧСС). Пентоксифілін має протизапальну та антиоксидантну дію, що пов'язано зі зниженням активності нейтрофілів, тобто, активовані нейтрофіли генерують супероксид опосередковано НАДФН – оксидази. Крім цього, у хворих на ішемічну хворобу серця пентоксифілін спонукає до зниження плазмового рівня цитокінів (ЦК), таких, як фактор некрозу пухлини (ФНП- α) та інтерлейкінів-1 (ІЛ-1) і ІЛ-6, що підтверджується 6-ти місячним рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням [7, 9].

Антагоніст кальцію – амлодипін бесилат розширює коронарні судини як в незмінених, так і в ішемічно порушених зонах міокарда. Вазодилатація коронарних судин спонукає до підвищення вмісту кисню в клітинах міокарда хворих з ХОЗЛ та попереджує коронароспазм. Крім того, він розширює периферичні артерії та знижує післянавантаження на серце на протязі 24 годин. Зниження післянавантаження на серце супроводжується зниженням підвищених витрат енергії та зменшенням потреби у кисні. Тобто в умовах стенокардії напруги він дуже швидко, потужно знижує рівень ендотеліну-1 та підсилює синтез оксиду азоту (NO), покращує реологічні властивості крові у хворих ХОЗЛ зі стабільною стенокардією [3, 4, 10, 11]. В останні роки доведено, що амлодипін бесилат спричиняє вивільнення NO ендотелієм і модулює метаболізм колагену в позаклітинному матриксі, що гальмує утворення або прогресування атеросклеротичної бляшки. В дослідженні SAMELOT у пацієнтів з ІХС амлодипін гальмував або припиняв прогресування атеросклерозу. Перелічені механізми, клінічні ефекти пентоксифіліну й амлодипіну направлені на підвищення еластичності судин та фібринолітичної дії [1, 3, 7, 10]. Така спорідненість клініко-фармацевтичних ефектів у пентоксифіліну й амлодипіну бесилату, на наш погляд, є доцільна та дає нам можливість застосовувати ці лікарські засоби у комплексній терапії стабільної стенокардії на тлі ІХС.

Мета дослідження – оцінка ефективності застосування комбінації пентоксифіліну з амлодипіном бесилату у комплексній терапії хворих зі стабільною стенокардією на тлі ХЛС.

Матеріал і методи

У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №2 під нашим спостереженням перебували 45 хворих ХЛС з стабільною стенокардією напруги III ФК. Середній вік хворих складав (54 \pm 6) років. Всі хворі отримували основні лікарські засоби і пентоксифілін в дозі 600 мг на добу. Хворі основної – 2-ї групи (25 чоловік) до цієї терапії отримували амлодипін бесилат 10 мг на добу.

Рівень ендотеліну-1, цГМФ і ЦК: ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4, ФНП- α визначали імуноферментним методом. Оксид азоту визначали за модифікованим методом, запропонованим О.М. Ковальовою зі співавторами (2007). Для оцінки агрегаційної властивості тромбоцитів проводили оптичну агрегатометрію та оцінювали ступінь (%), час (хв) і швидкість агрегації тромбоцитів (%/хв). Індуктором агрегації тромбоцитів був аденозиндифосфат (АДФ), колаген, тромбін. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки та СТЛА оцінювали за допомогою ЕхоКГ та доплерЕхоКГ.

Оцінку вірогідності даних проводили за допомогою критерію Стьюдента, середні величини виражали у вигляді $M\pm m$. Статистично вірогідною вважали різницю за величини показника ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

У всіх хворих і, особливо у хворих 2-ї (основної) групи, яким додаткового до пентоксифіліну включали амлодипін бесилат, зменшувались частота, інтенсивність і тривалість болю у серці, що, на наш погляд, пов'язано з підвищенням синтезу оксиду азоту, який безпосередньо впливав на медіатори ендотелію коронарних судин та призводив до їх вазодилатації. Поліпшення клінічних проявів захворювання супроводжувалось підвищенням рівня цГМФ, NO та зниженням рівня ендотеліну-1 у крові обох груп спостереження, але більш виражені клінічні зміни відмічались у 2-й групі зі стабільною стенокардією напруги на тлі ХЛС (рис. 1).

Поліпшення клінічних і функціональних проявів захворювання та зниження тиску в легеневій артерії супроводжувалось змінами профілю ЦК (рис. 2).

В сироватці крові хворих в групах спостереження до лікування було виявлено дисбаланс профілю ЦК, тоді як після проведеного лікування відмічалось вірогідне зниження ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α і підвищення ІЛ-4, що свідчить на користь того, що проведена терапія спонукала до пригнічення імунно-запальної відповіді у хворих на стабільну стенокардію на тлі ХЛС. Позитивна лабораторно-клінічна динаміка в цих групах супроводжувалась зниженням підвищеної на початку функціональної активності тромбоцитів (рис. 3).

Позитивні лабораторні зміни, представлені на рис. 1–3, переконливо свідчать на користь того, що терапія основними лікарськими засобами на тлі пентоксифіліну й пентоксифіліну + амлодипіну бесилату позитивно впливала та відновлювала функцію ендотелію судин у хворих на стабільну стенокардію на тлі ХЛС. Підтвердженням цього є позитивні зміни показників СТЛА та

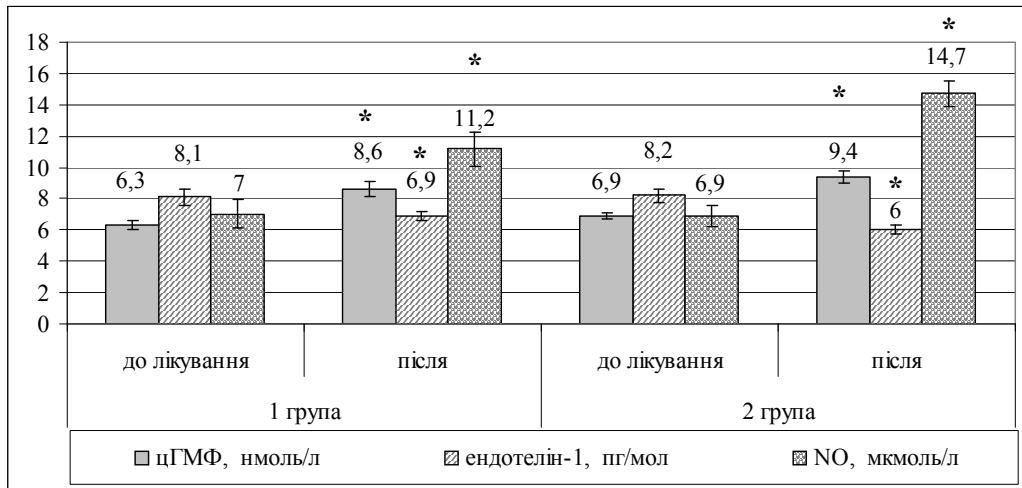


Рис. 1. Динаміка змін цГМФ, ендотеліну-1 і NO у сироватці крові хворих на стенокардію на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліну й пентоксифіліну + амлодипіну бесилату
Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні в порівнянні з даними до лікування (рис. 1–4).

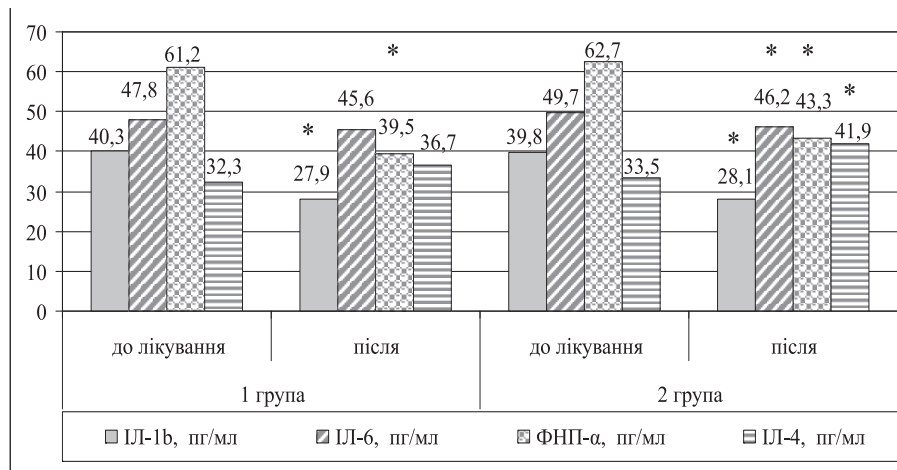


Рис. 2. Динаміка змін ЦК у сироватці крові хворих на стенокардію на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліну й пентоксифіліну + амлодипіну бесилату

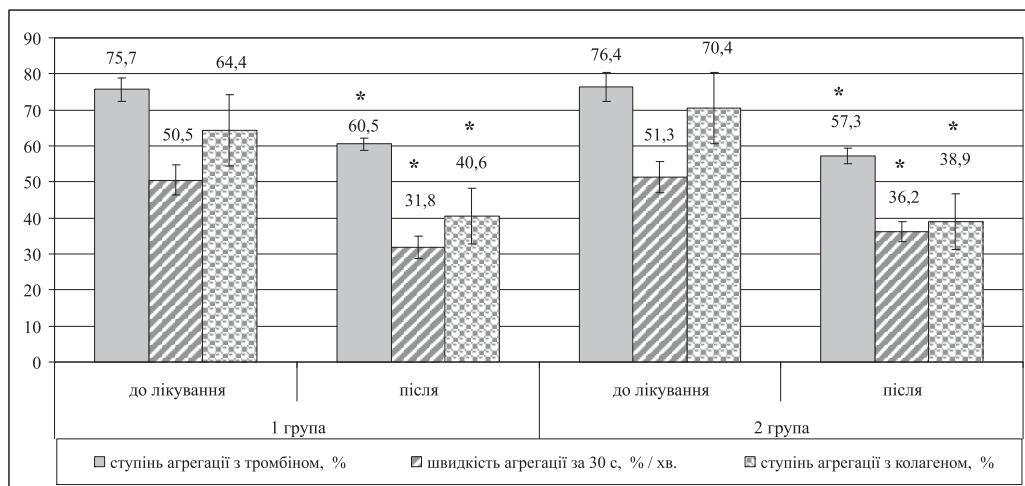


Рис. 3. Динаміка змін АДФ і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у сироватці крові хворих на стенокардію на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліну й пентоксифіліну + амлодипіну бесилату

відсотка ФВ ЛШ, особливо у 2-й групі спостереження (рис. 4).

Таким чином, представлені на рис. 1–4 цифрові дані свідчать на користь того, що

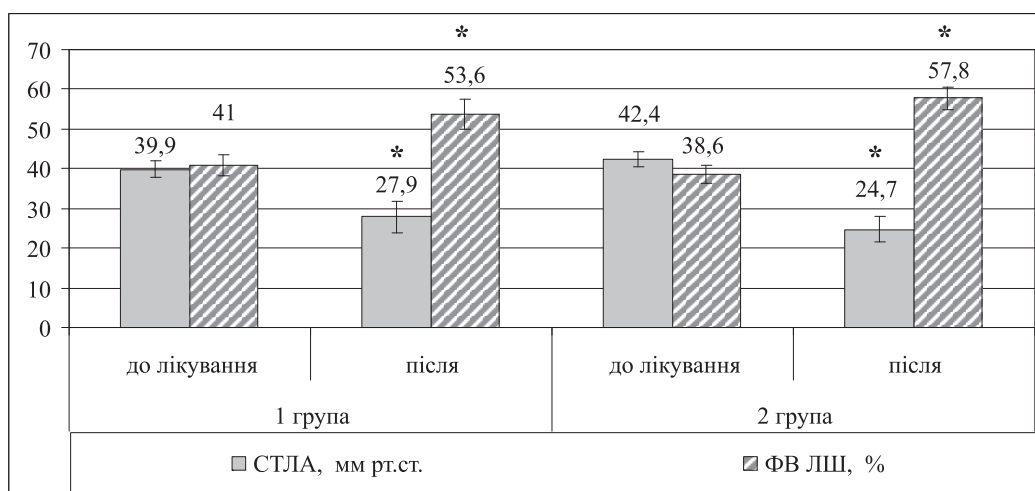


Рис. 4. Динаміка змін СТЛА та відсотка ФВ ЛШ у хворих на стенокардію на тлі ХЛС під впливом пентоксифіліну й пентоксифіліну + амлодипіну бесилату

проведена терапія основними лікарськими засобами на тлі комбінації пентоксифіліну + амлодипіну бесилату свої впливи реалізує через механізми дилатації судин та підсилення дезагрегаційних властивостей крові та зниження СТЛА у хворих на стабільну стенокардію на тлі ХЛС.

Висновки

1. В результаті лікування хворих на стабільну стенокардію на тлі ХЛС комбінацією пентоксифіліну 600 мг й амлодипіну бесилату 10 мг виявлено вірогідне підвищення концентрації оксиду азоту, зниження синтезу ендотеліну-1, агрегації тромбоцитів, що спонукало до відновлення структури та функції судин.

Література

1. *Алешина Р. М.* Хроническое легочное сердце при бронхолегочных заболеваниях: определение, механизмы патогенеза, возможности диагностики и лечения / Р. М. Алешина // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 3. – С. 33–44.
2. *Кароли Н. А.* Формирование хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров, В. А. Сергеева // Клиническая фармакология кровообращения. – 2007. – № 4. – С. 26–34.
3. *Кривенко В. В.* Основні кардіоваскулярні чинники впливу на показники якості життя у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічною хворобою / В. В. Кривенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, Вип. 1 (99). – С. 117–120.
4. Особенности клинико-функционального состояния миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями легких / И. М. Фуштей, С. Л. Подсевакина, А. И. Паламарчук, О. В. Ткаченко // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 85–88.
5. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension / Н. Chen, Т. De Marco, Е. А. Kobashigawa [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 608–616. DOI: 10.1183/09031936.00161410
6. *Testa U.* Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / U. Testa, G. Pannitteri, G.L. Condorelli // J. Cardiovasc Med. – 2008. – № 9. – P. 1190–1221. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283117d37
7. Влияние эритроцитов и лейкоцитов на чувствительность тромбоцитов к антиагрегантной терапии / Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков, Е. Г. Попов // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный Консилиум». – 2007. – № 16. – С. 64.
8. *Lang I. M.* The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / I. M. Lang, P. Dorfmueller, A. Vonk Noordegraaf // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2016. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 215–221. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS

9. Доказанная эффективность пентоксифиллина в лечении пациентов с цереброваскулярной патологией: обзор статьи ведущих специалистов в области биохимии М. Ф. McCarty и кардиологии J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio, США // Практична ангіологія. – 2017. – № 1 (76). – С. 42–46.

10. Мостовой Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, тактика лікування / Ю. М. Мостовий, Л. В. Распутіна // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 23.

11. Взаимосвязь между хроническими обструктивными заболеваниями легких и ишемической болезнью сердца, место в терапии антагонистов кальция / В. Н. Погорелов, Н. Д. Телегина, В. В. Брек [и др.] // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2016. – № 3 (72). – С. 64–67.

References

1. Aleshina R.M. (2011). Khronicheskoe legochnoe serdtse pri bronkholegochnykh zabolevaniyakh: opredelenie, mekhanizmy patogeneza, vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [Chronic pulmonary heart in bronchopulmonary diseases: definition, pathogenesis mechanisms, diagnostic and treatment options]. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya – Clinical immunology. Allergology. Infectology*, № 3, pp. 33–44 [in Russian]. Available from: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-640/> Hronicheskoe-legochnoe-serdtse-pri-bronkholegochnykh-zabolevaniyakh-opredelenie-mekhanizmy-patogeneza-vozmozhnosti-diagnostiki-i-lecheniya.

2. Karoli N.A., Rebrov A.P., Sergeeva V.A. (2007). Formirovanie khronicheskogo legochnogo serdtsa u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Formation of chronic pulmonary heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya farmakologiya krovoobrashcheniya – Clinical pharmacology of blood circulation*, № 4, pp. 26–34 [in Russian]. Available from: https://cfc-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=913&ID=17104

3. Kryvenko V.V. (2013). Osnovni kardiovaskuliarni chynnyky vplyvu na pokaznyky yakosti zhyttia u khvorykh z poiednanyim perebihom khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen ta hipertoničnoiu khvoroboiu [Major cardiovascular factors of influence on quality of life indicators in patients with a combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Visnyk problem biologii i medycyny – Bulletin of problems biologii i medicine*, vol. 2, issue 1(99), pp.117–120 [in Ukrainian].

4. Fushtey I.M., Podsevakhina S.L., Palamarchuk A.I., Tkachenko O.V. (2008). Osobennosti kliniko-funktsional'nogo sostoyaniya miokarda u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i khronicheskimi zabolevaniyami legkikh [Clinical-functional state of the myocardium in patients with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Krovoobih ta hemostaz – Blood circulation and hemostasis*, № 3, pp. 85–88 [in Russian]. Available from: http://circhem.org.ua/journal/j-2008_3.pdf

5. Chen H., De Marco T., Kobashigawa E.A., Katz P.P., Chang V.W., Blanc P.D. (2011). Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, № 38, pp. 608–616. DOI: 10.1183/09031936.00161410

6. Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L. (2008). Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J. Cardiovasc Med*, № 9, pp.1190–1221. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283117d37.

7. Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A., Sumarokov A.B., Popov E.G. (2007). Vliyanie eritrotsitov i leykotsitov na chuvstvitel'nost' trombocitov k antiagregantnoy terapii [The effect of erythrocytes and leukocytes on the sensitivity of platelets to antiplatelet therapy]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Kliniko-laboratornyy Konsilium» – Scientific and practical journal «Clinical Laboratory Consilium»*, № 16, p. 64 [in Russian].

8. Lang I.M., Dorfmuller P., Vonk Noordegraaf A. (2016). The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 13, Suppl 3, pp. 215–221. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.

9. Dokazannaya effektivnost' pentoksifillina v lechenii patsientov s tserebrovaskulyarnoy patologiei: obzor stat'i vedushchikh spetsialistov v oblasti biokhimii M. F. McCarty i kardiologii J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio, USA [Proven efficacy of pentoxifylline in the treatment of patients with cerebrovascular disease: review of an article by leading biochemistry experts M. F. McCarty and Cardiology J. H. O'Keefe, J. J. DiNicolantonio, USA] (2017). *Praktichna angiologiya – Practical angiology*, № 1 (76), pp. 42–46 [in Russian]. Available from: [https://angiology.com.ua/ru-issue-article-671\(2017\)](https://angiology.com.ua/ru-issue-article-671(2017)).

10. Mostovoi Yu.M., Rasputina L.V. (2010). Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen ta arterialna hipertenzia: osoblyvosti klinichnoho perebihu, taktyka likuvannia [Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: features of clinical course, treatment tactics]. *Ukrainskiy pulmonologichnyi zhurnal – Ukrainian pulmonologist magazine*, №1, p. 23 [in Ukrainian]. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/10/pdf10-1/23.pdf>

11. Pogorelov V.N., Telegina N.D., Brek V.V., Balagova L.P., Maslova E.P., Vasilevskiy K.A. (2016). Vzaimosvyaz' mezhdru khronicheskimi obstruktyvnymi zabolevaniyami legkikh i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa, mesto v terapii antagonistov kal'tsiya [Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease, the place in therapy of calcium antagonists]. *Ekspyrymentalna i klinichna medycyna – Experimental and Clinical Medicine*, №3 (72), pp. 64–67 [in Russian]. Available from: <http://journals.uran.ua/index.php/2414-4517/article/download/117998/112246>

В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегіна, А.А. Жерновенков, К.М. Соханевич

ЭНДОТЕЛИЙ-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ СТЕНОКАРДИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ

Обследовано 45 больных с хроническим легочным сердцем со стабильной стенокардией напряжения III ФК. Все больные получали комплексную терапию с включением пентоксифиллина в суточной дозе 600 мг, а 25 больным (основной группы) к этой терапии дополнительно включали амлодипин бесилат в количестве 10 мг в сутки. Изучали показатели гемодинамики, динамику оксида азота, эндотелина-1, цитокинов, агрегации тромбоцитов. После лечения отмечалось снижение уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- β , агрегационной способности тромбоцитов, повышение интерлейкина-4 и оксида азота. Положительная лабораторно-клиническая динамика была более выражена в основной группе, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, стабильная стенокардия напряжения, эндотелий-сосудистая дисфункция, пентоксифиллин + амлодипин бесилат.

V.M. Pogorelov, H.D. Telegina, A.O. Zhernovenkov, K.M. Sokhanevich

ENDOTHELIAL-IMMUNOLOGIC RELATIONSHIP IN STENOCARDIA AND ITS CORRECTION AT PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART

There were examined 45 patients with chronic pulmonary heart and stable exertional angina pectoris of III functional class. All of them were treated by complex therapy included pentoxifyllin in a dose of 600 mg per day, 25 of them (main group) in addition received amlodipine besilat. The rates of hemodynamics, nitric oxide, endotheline-1, cytokines and platelet aggregation were investigated. After treatment defined decrease rate of endotheline-1, interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- β , platelet aggregation capacity and increase of interleukin-4 and nitric oxide. The more positive laboratory-clinical dynamics were in the main group.

Keywords: chronic pulmonary heart, stable exertional angina pectoris, endothelium-vascular dysfunction, pentoxifyllin+amlodipine besilat.

Надійшла до редакції 06.02.2019

Контактна інформація

Погорелов Віктор Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +380672847750.

E-mail: Shvets@hte.vl.net.ua.

ORCID: 0000-0002-5980-8130.

Телегіна Ніна Дмитрівна – кандидат медичних наук, професор, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +380577327479.

E-mail: Shvets@hte.vl.net.ua.

ORCID: 0000-0001-5215-195X.

Жерновенков Андрій Олексійович – завідувачий відділенням ревматології Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2,

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Фейербаха, 13а.

Тел.: +380577327479.

E-mail: Shvets@hte.vl.net.ua.

Соханевич Катерина Максимівна – студентка 5 курсу I-го медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380660733272.

E-mail: katty.sokhanevich@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-6752-224X.

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.07

УДК 616.12-008-056.257-001-031.14-083.98

В.В. Кучерявченко, Ю.В. Волкова, К.Ю. Шарлай
Харківський національний медичний університет

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ Й КАРДІОСПЕЦИФІЧНИХ МАРКЕРІВ ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ПІДВИЩЕНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА

Метою нашої роботи був аналіз функціонального стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів при травматичній хворобі у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла за допомогою системного багатофакторного аналізу. Аналіз математичних моделей стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів у всіх групах хворих визначив, що досліджуваний процес носить закономірний характер з періодами нестабільності стану серцево-судинної системи у відповідь на отримані ушкодження тим виразніше, чим більше у пацієнтів індекс маси тіла на момент надходження до стаціонару.

Ключові слова: кардіоспецифічні маркери, травматична хвороба, системний багатофакторний аналіз, підвищений індекс маси тіла, політравма.

Вступ

Відомо, що тканини відповідають на ушкодження запальною реакцією з різноманітними біохімічними зсувами, що змінюють ферментативну активність тканин і середовища, а також впливають на кисневе забезпечення тканин, в тому числі й міокарда [1]. Саме тому, дослідження кардіоспецифічних маркерів, а також ферментів, є невід'ємною частиною у визначенні клініко-патогенетичних аспектів перебігу травматичної хвороби (ТХ) у хворих з підвищеним індексом маси тіла (ПІМТ) [2–3].

При вивченні динаміки кардіальних міоглобінів – тропонінів Т і І, діагностичну цінність тропоніну Т визначають при оцінці величини ішемії міокарда. Відомо, що його піковий рівень обернено пропорційний індексу рухливості стінки, фракції викиду лівого шлуночка, що вимірюється за допомогою двомірної ехокардіографії і контрастної вентрикулографії [4–5].

Найбільш часто зміст тропоніну Т підвищується у хворих зі змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу на ЕКГ, які є передвісниками несприятливого результату у хворих з нестабільною стенокардією [6–7]. Саме тому, вивчення динаміки показників кардіоспецифічних маркерів у хворих з ПІМТ на фоні

політравми та їх вплив на тяжкість перебігу ТХ є актуальним, що зумовлює подальші дослідження у цьому напрямку.

Метою нашої роботи був аналіз функціонального стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів при травматичній хворобі у пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла.

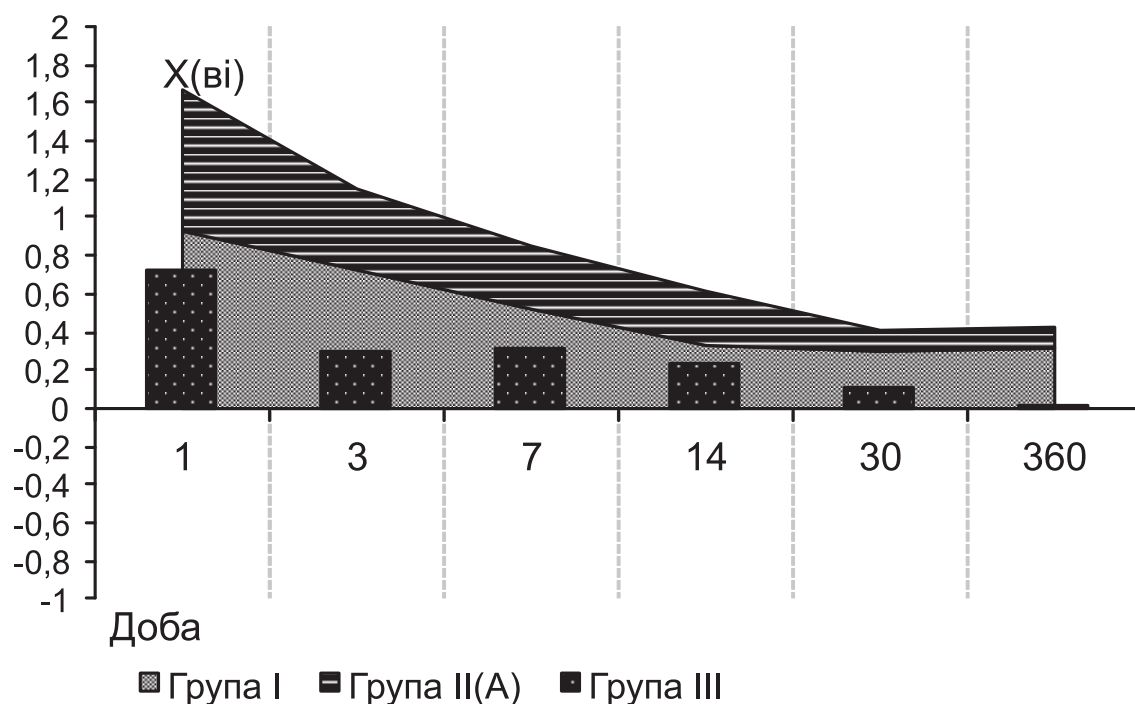
Матеріал і методи

За допомогою системного багатофакторного аналізу в результаті вивчення динаміки 5-ти провідних показників функціонального стану ферментативної активності та маркерів ушкодження м'язів і міокарда, що були розраховані на підставі 1 344 бланків аналізів у 224 хворих з ПІМТ з політравмою, що характеризували дану функціональну систему у термін від однієї доби до 1 року з моменту отримання ушкоджень, були визначені інтегральні показники (табл. 1) і побудовані математичні моделі стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів (рисунк). Порівняльний аналіз цих показників дозволив визначити як наявність загальних закономірностей, так і певні особливості, характерні для даних хворих в залежності від ІМТ на момент отримання пацієнтами політравми.

© В.В. Кучерявченко, Ю.В. Волкова, К.Ю. Шарлай, 2019

Таблиця 1. Динаміка інтегральних показників (Хві) стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів у хворих з ПІМТ з травматичною хворобою

Доба	Інтегральний показник $X_{\text{ві}} \pm \sigma_{\text{ві}}$ у хворих групи I	Інтегральний показник $X_{\text{ві}} \pm \sigma_{\text{ві}}$ у хворих групи II	Інтегральний показник $X_{\text{ві}} \pm \sigma_{\text{ві}}$ у хворих групи III
1-ша	$0,9296 \pm 0,0083$	$0,7344 \pm 0,0061$	$0,7162 \pm 0,0029$
3-тя	$0,7244 \pm 0,0037$	$0,4292 \pm 0,0048$	$0,3017 \pm 0,0044$
7-ма	$0,5182 \pm 0,0071$	$0,3237 \pm 0,0064$	$0,3090 \pm 0,0051$
14-та	$0,3341 \pm 0,0058$	$0,2723 \pm 0,0081$	$0,2348 \pm 0,0073$
30-та	$0,3026 \pm 0,0042$	$0,1003 \pm 0,0056$	$0,1026 \pm 0,0041$
360-та	$0,3118 \pm 0,0031$	$0,1108 \pm 0,0042$	$0,0034 \pm 0,0023$



Математична модель функціонального стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів при травматичній хворобі у хворих з ПІМТ

Результати та їх обговорення

Аналіз математичної моделі стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів у хворих з ПІМТ з травматичною хворобою визначив певні закономірності змін функціонального стану в різні строки та особливості реагування системи в залежності від ІМТ пацієнтів кожної із груп (табл. 1, рисунок).

Так поза залежністю від ІМТ при надходженні інтегральні показники мали позитивні значення з максимальними цифрами за весь період обстеження, $X_{\text{ві}} = 0,9296 \pm 0,0083$, $X_{\text{ві}} = 0,7344 \pm 0,0061$ і $X_{\text{ві}} = 0,7162 \pm 0,0029$ у групах I, II і III відповідно.

У подальшому була зафіксована однакова динаміка інтегрального показника з 1-го по 30-й дні перебування у стаціонарі в усіх хворих, при цьому у пацієнтів з ІМТ 30,0 – 39,9 кг/м² і

ІМТ $\geq 40,0$ кг/м² цифри ($X_{\text{ві}}$) були майже ідентичними. На амбулаторному візиті на 360-ту добу спостереження даний показник навпаки різко відрізнявся у групах постраждалих, і, якщо у пацієнтів з ІМТ $\leq 29,9$ кг/м² він перебував на одному рівні з 14-ї доби протягом цілого року, то у групі III на 360-ту добу спостереження він впав майже до 0, $X_{\text{ві}} = 0,0034 \pm 0,0023$, що свідчило про виснаження адаптаційних можливостей функціонування серцевого м'язу і наявність схильності до виникнення ускладнень.

Стосовно вивчення впливу вагових коефіцієнтів на стан ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів у хворих з ІМТ $\leq 29,9$ кг/м² при політравмі (група I) показники розташувалися так (табл. 2–6): МВ-КФК, ЛДГ-1. Так протягом усього періоду спостереження даних пацієнтів значущими виявили-

Таблиця 2. Коефіцієнти впливу показника ЛДГ-1 у хворих з ПІМТ з ТХ

Доба обстеження	Групи		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м ²)	II (ІМТ 30,0–39,9 кг/м ²)	III (ІМТ≥40,0 кг/м ²)
1-ша	49,34	52,01	186,43
3-тя	83,16	45,11	169,26
7-ма	29,51	70,43	221,16
14-та	10,26	32,54	121,93
30-та	35,08	16,03	49,64
360-та	30,17	41,29	28,15

Таблиця 3. Коефіцієнти впливу показника МВ-КФК у хворих з ПІМТ з ТХ

Доба обстеження	Групи		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м ²)	II (ІМТ 30,0–39,9 кг/м ²)	III (ІМТ≥40,0 кг/м ²)
1-ша	10,29	54,08	49,43
3-тя	81,49	88,17	96,43
7-ма	15,37	23,12	31,46
14-та	21,29	21,07	18,49
30-та	44,12	17,06	45,02
360-та	32,81	44,67	181,29

Таблиця 4. Коефіцієнти впливу показника тропоніну T у хворих з ПІМТ з ТХ

Доба обстеження	Групи		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м ²)	II (ІМТ 30,0–39,9 кг/м ²)	III (ІМТ≥40,0 кг/м ²)
1-ша	26,03	100,49	126,15
3-тя	22,49	88,43	244,03
7-ма	18,23	45,08	178,11
14-та	34,71	39,22	94,21
30-та	56,08	44,16	49,02
360-та	54,17	200,26	256,41

Таблиця 5. Коефіцієнти впливу показника тропоніну I у хворих з ПІМТ з ТХ

Доба обстеження	Групи		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м ²)	II (ІМТ 30,0–39,9 кг/м ²)	III (ІМТ≥40,0 кг/м ²)
1-ша	8,43	12,27	13,01
3-тя	10,26	11,08	9,43
7-ма	7,29	10,72	18,77
14-та	9,13	9,74	24,26
30-та	8,02	19,31	27,63
360-та	7,01	8,26	10,44

Таблиця 6. Коефіцієнти впливу показника АСТ у хворих з ПІМТ з ТХ

Доба обстеження	Групи		
	I (ІМТ до 29,9 кг/м ²)	II (ІМТ 30,0–39,9 кг/м ²)	III (ІМТ≥40,0 кг/м ²)
1-ша	20,09	48,43	61,43
3-тя	14,31	100,27	184,26
7-ма	22,17	88,34	222,07
14-та	15,46	12,78	113,41
30-та	19,43	26,03	44,81
360-та	10,27	16,41	21,04

ся лише цифри ЛДГ-1 (83,16) і МВ-КФК (81,49) на 3-тю добу перебування у стаціонарі.

У свою чергу, динаміка вагових коефіцієнтів у групі II, ІМТ 30,0 – 39,9 кг/м² була дещо більш напруженою – за значущістю показники розташувалися так (табл. 2, 3, 4, 5, 6): тропонін Т, МВ-КФК, АСТ, ЛДГ-1.

Отже, протягом першого тижня після отримання травматичних ушкоджень хворими групи II найбільший вплив на стан ферментативної активності й кардіоспецифічність мав тропонін Т на 1-шу (100,49), 3-тю добу (88,43), МВ-КФК на 1-шу (54,08) і 3-тю (88,17) добу, ЛДГ-1 на 7-му (70,43) і АСТ на 3-тю (100,27) і 7-му (88,34) добу хвороби.

В подальшому у постраждалих з ІМТ 30,0 – 39,9 кг/м² важливим визначився лише факт підвищеного вагового коефіцієнта лише у показника тропоніну Т на 360-ту добу спостереження під час амбулаторного візиту і складав (200,26).

У свою чергу, в групі III за коефіцієнтами досліджувані фактори розподілились таким чином: ЛДГ-1, АСТ, тропонін Т, МВ-КФК. Так, під час раннього періоду ТХ найбільший вплив

на клінічну картину перебігу ТХ у пацієнтів з ІМТ $\geq 40,0$ кг/м² при політравмі здійснювали ЛДГ-1 – (186,43; 169,26; 221,16; 121,93) – на 1-шу, 3-тю, 7-му та 14-ту добу відповідно; АСТ – (184,26; 222,07; 113,41) – на 3-тю, 7-му та 14-ту добу перебування у стаціонарі; тропонін Т – (126,15; 244,03); 178,11; 94,21) на 1-шу, 3-тю, 7-му й 14-ту добу лікування; МВ-КФК – (96,43) на 3-тю добу проведення інтенсивної терапії. На 30-ту добу не було виявлено значущого впливу вагових коефіцієнтів. Через рік після отримання пацієнтами групи III політравми значення мали МВ-КФК (181,29) і тропонін Т (256,41).

Висновки

Під час аналізу математичних моделей стану ферментативної активності й кардіоспецифічних маркерів в усіх групах хворих визначили, що досліджуваний процес носить закономірний характер з періодами нестабільності стану серцево-судинної системи у відповідь на отримані ушкодження і тим вираженіший, чим більше у пацієнтів ІМТ на момент надходження до стаціонару.

Література

1. Characteritics and thirty day out comes of emergency department patients with elevated creatinekinase / В. E. Grunau, R. Pourvali, M. O. Wiens, A. Levin, J. Li, E. Grafstein et al. // *Acad Emerg Med.* – 2014. – № 21 (6). – С. 631–636.
2. Матвеева С. А. Лактатдегидрогеназа и глюкоза крови: особенности взаимосвязей у мужчин с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / С. А. Матвеева, И. В. Матвеева // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2016. – № 2. – С. 102–103.
3. Чернявська І. В. Профіль чинників ризику серцево-судинних захворювань при ішемічній хворобі серця в осіб із нормальним і порушеним вуглеводним обміном / І.В. Чернявська // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2015. – № 8 (72). – С. 83–87.
4. Парахонский А. П. Патогенез клинических проявлений синдрома эндогенной интоксикации / А.П. Парахонский // *Заметки ученого.* – 2015. – Т. 1. – № 1–1 (1). – С. 188–195.
5. Loss of mitochondrial pyruvate carrier 2 in the liver leads to defects in gluconeogenesis and compensation via pyruvate alanine cycling / K.S McCommis, Z. Chen, X. Fu, W. G McDonald, J. R Colca, R. F Kletzien et al. // *CellMetab.* – 2015. – № 22. – С. 682–694.
6. Han T. S., Lean M. Ej. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / T.S. Han, M.Ej. Lean // *Cardiovascular Disease.* – 2016. – № 5. – P. 1–13.
7. Хрусталёв В. В. Использование активности лактатдегидрогеназы в клинической диагностике / В. В. Хрусталев, А. С. Гончар // *Молодой ученый.* – 2015. – №7. – С. 40–42. – URL <https://moluch.ru/archive/87/17010/>

References

1. Grunau В.Е., Pourvali R., Wiens M.O., Levin A., Li J., Grafstein E., et al. (2014). Characteritics and thirty day out comes of emergency department patients with elevated creatinekinase. *Acad Emerg Med.*, vol. 21 (6), pp. 631–636.
2. Matveeva S.A., Matveeva I.V. (2016). Laktatdegidrogenaza i glyukoza krovi: osobennosti vzaimosvyazey u muzhchin s ishemicheskoy boleznью serdtsa i saharnym diabetom 2 tipa [Lactate dehydrogenase and blood glucose: features of interconnections in men with coronary heart disease and type 2 diabetes]. *Yevraziyskiy kardiologicheskij zhurnal – Eurasian heart journal*, vol. 2, pp. 102–103 [in Russian].

3. Chernyavska I.V. (2015). Profil chynnykiv ryzyku sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan pry ishemichniy khvorobi sertsya v osib iz normalnym i porushenym vuhlevodnym obminom [A profile of risk factors for cardiovascular diseases in coronary heart disease in individuals with normal and abnormal carbohydrate metabolism]. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal – International Endocrinology Journal*. vol. 8 (72), pp. 83–87 [in Ukrainian].

4. Parahonskiy A.P. (2015). Patogenez klinicheskikh proyavleniy sindroma endogennoy intoksikatsii [Pathogenesis of clinical manifestations of endogenous intoxication syndrome]. *Zametki uchenogo – Scientist notes*, vol. 1, № 1–1 (1), pp. 188–195 [in Russian].

5. McCommis K. S., Chen Z., Fu X., McDonald W.G., Colca J.R., Kletzien R.F et al. (2015). Loss of mitochondrial pyruvate carrier 2 in the liver leads to defects in gluconeogenesis and compensation via pyruvate alanine cycling. *CellMetab.*, vol. 22, pp. 682–694.

6. Han T.S., Lean M.Ej. (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Cardiovascular Disease*, vol. 5, pp. 1–13.

7. HrustalYov V.V. (2015). Ispolzovanie aktivnosti laktatdegidrogenazy v klinicheskoy diagnostike [Use of lactate dehydrogenase activity in clinical diagnosis]. *Molodoy ucheniy – Young scientist*, vol. 7, pp. 40–42. URL <https://moluch.ru/archive/87/17010/>.

В.В. Кучерявченко, Ю.В. Волкова, Е.Ю. Шарлай

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

Целью нашей работы был анализ функционального состояния ферментативной активности и кардиоспецифических маркеров при травматической болезни у пациентов с повышенным индексом массы тела с помощью системного многофакторного анализа. Анализ математических моделей состояния ферментативной активности и кардиоспецифических маркеров во всех группах больных определил, что исследуемый процесс носит закономерный характер с периодами нестабильности состояния сердечно-сосудистой системы в ответ на полученные повреждения тем отчетливее, чем больше у пациентов индекс массы тела на момент поступления в стационар.

Ключевые слова: кардиоспецифические маркеры, травматическая болезнь, системный многофакторный анализ, повышенный индекс массы тела, политравма.

V.V. Kucheryavchenko, Yu.V. Volkova, K.Yu. Sharlai

FUNCTIONAL CONDITION OF ENZYMATIVE ACTIVITY AND CARDIOSPECIFIC MARKERS IN TRAUMATIC DISEASE IN PATIENTS WITH IMPROVED BODY MASS INDEX

The purpose of our work was to analyze the functional state of enzyme activity and cardiospecific markers in traumatic disease in patients with an increased body mass index using systemic multivariate analysis. Analysis of mathematical models of the state of enzymatic activity and cardiospecific markers in all groups of patients determined that the process under study is regular with periods of instability of the state of the cardiovascular system in response to the injuries received the more clearly the greater the patient's body mass index at the time of admission to the hospital.

Keywords: cardiospecific markers, traumatic disease, systemic multivariate analysis, increased body mass index, polytrauma.

Надійшла до редакції 08.02.2019

Контактна інформація

Кучерявченко Валерій Вікторович – кандидат медичних наук, асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380951502947.

E-mail: vvk@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-9360-8258.

Волкова Юлія Вікторівна – доктор медичних наук, завідувач кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380953196463.

E-mail: dryu.volkova@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-6248-3576.

Шарлай Катерина Юріївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380638541962.

E-mail: sharlaik@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-1930-8289.

ПСИХІАТРІЯ, НАРКОЛОГІЯ ТА МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.08

УДК 613.861:616.895:613.816

*К.Д. Гапонов**Харківська медична академія післядипломної освіти***ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКОВОГО КОПІНГОВОГО РЕПЕРТУАРУ
У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ З РІЗНИМ РІВНЕМ
ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ**

З метою розуміння шляхів модифікації існуючих терапевтичних і реабілітаційних стратегій з урахуванням обтяжливості дії стресу на специфіку поведінкового репертуару у осіб, залежних від алкоголю, в ході роботи було проведено аналіз особливостей копінг-стратегій у хворих з різним рівнем психосоціального стресу. Встановлено, що у пацієнтів з алкогольною залежністю (АЗ) копінг-репертуар є деформованим, що не забезпечує належний адаптаційний і стрес-протективний ресурс індивіда, та є одним із патогенетичних індивідуально-поведінкових чинників розвитку АЗ. Закономірності розподілу поведінкових стратегій практично не мають специфічності у хворих на АЗ різних соціальних груп, проте, встановлені особливості їх розподілу у пацієнтів в залежності від рівня психосоціального стресу: зі зростанням стресового навантаження, використання конструктивних стратегій зменшується, а неконструктивних – збільшується. Враховуючи встановлений факт, що вираженість розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, лінійно асоційована з вираженістю психосоціального стресу, який випробовують хворі, можна стверджувати, що з деструктивною трансформацією копінг-поведінкового репертуару асоційовано відбувається потягнення клінічної симптоматики АЗ, та навпаки. Виявлені закономірності повинні враховуватись при розробці лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів осіб, що страждають на АЗ.

Ключові слова: *алкогольна залежність, психосоціальний стрес, копінг-поведінка.*

Вступ

За констатацією експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку в світі помирає близько 3,3 мільйона людей внаслідок зловживання алкоголем, що складає майже 5 % від усіх летальних випадків. Отже, проблема поширеності алкогольної залежності (АЗ) є вкрай актуальною на сьогодні не тільки для України, а й для всього світу [1]. Однак, якщо середній світовий показник вживання алкогольних напоїв складає 6,1 літрів на особу на рік, то в Україні цей показник становить, за різними даними, від 11 до 13,9 літрів на рік, що є шостим показником у світі [2]. Щороку в Україні від зловживання алкоголю помирає близько 40 тис. осіб, серед яких 25,0 % випадків – це летальні алкогольні отруєння, пов'язані зі вживанням спиртних напоїв підпільного виготовлення; 25,0 % – сер-

цеві напади, причиною яких є непомірне вживання алкоголю; 50,0 % припадає на інші захворювання і нещасні випадки, що відбулись через вживання алкоголю [3]. Крім того, спеціалісти фіксують наявність зв'язку між рівнем вживання алкоголю та збільшенням правових проблем внаслідок вчинення правопорушень у стані алкогольного сп'яніння, а також поширеністю в суспільстві соціально-стресових розладів [4–8].

Взаємозв'язок між наявністю стресового навантаження та вживанням алкоголю підтверджено великою кількістю досліджень зі значною доказовою базою і визначено усіма науковими школами та напрямками [9–12]. Між тим, незважаючи на очевидну необхідність, накопичення цих знань не призвело поки що до розуміння того, яким чином, використовуючи нові знання, можна вплинути на змен-

шення шкоди від вживання алкоголю та ефективність лікування АЗ у осіб, що переживають надзначний стрес. Враховуючи системний взаємовплив двох зазначених феноменів, підходи до лікування АЗ із коморбідними постстресовими станами мають базуватись на біопсихосоціальних засадах, а існуючі терапевтичні й реабілітаційні стратегії повинні бути суттєво модифіковані з урахуванням вектору дії стресу на формування й перебіг АЗ.

Мета роботи – визначити специфіку копіngu як стрижневої характеристики, яка формує поведінковий репертуар особистості, у хворих на АЗ з різним рівнем психосоціального стресу, для розуміння шляхів модифікації існуючих терапевтичних і реабілітаційних стратегій з урахуванням обтяжуючої дії стресу та коморбідних психопатологічних феноменів на формування й перебіг АЗ.

Контингент і методи дослідження

Дослідження було здійснено на базі КНПХОР «Обласний наркологічний диспансер» протягом 2014–2018 рр., де за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики й деонтології було обстежено 312 чоловіків, хворих на АЗ: 107 комбатантів, які мали досвід участі у бойових діях на Сході України в якості учасників Антитерористичної операції та Операції об'єднаних сил; 89 вимушено переміщених осіб з тимчасово окупованих районів Донецької та Луганської області; та 116 осіб – мешканців м. Харкова і Харківської області, які не були комбатантами або вимушено переміщеними особами.

Дослідження проводилось за допомогою клініко-психопатологічного, психометричного, психодіагностичного й статистичного методів. Діагностику АЗ здійснювали за допомогою клініко-психопатологічного методу згідно діагностичних критеріїв МКХ-10 [13] та психометричного – з використанням тесту AUDIT (для виявлення розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголю та визначенням ступеня небезпечності його вживання) [14]. Вираженість психосоціального стресу оцінювали за одноименною шкалою Л. Рідера [15]. Копінговий репертуар досліджували за допомогою опитувальника «Контрольний перелік способів подолання» («Ways of Coping Checklist»), розробленого С. Фолкман і Р. Лазарусом, адаптованого Т.Л. Крюковою, Е.В. Куфтяк у вигляді «Опитувальника способів долаючої поведінки» [16].

Статистико-математичний аналіз включав формування описової статистики, а аналіз роз-

біжностей було здійснено з використанням точного критерію Фішера та критерію хі-квадрат Пірсона.

Результати та їх обговорення

На початку дослідження у кожній з категорій обстежених нами було виділено по три групи: зі слабкою, помірною та важкою вираженістю психосоціального стресу. Респондентів відбирали до груп з низькою, помірною та важкою вираженістю психосоціального стресу на підставі аналізу результатів обстеження за шкалою психосоціального стресу Л. Рідера [15]: у разі, якщо показник за цією шкалою перебував у межах до 0,99 балів, обстежуваного відносили до групи з низьким рівнем стресу; у разі, якщо показник перебував у межах від 1,00 до 1,99 балів, обстежуваного відносили до групи з помірним рівнем стресу; у разі, якщо показник перевищував 1,99 бала – до групи з важким рівнем стресу.

Відносно низький рівень психосоціального стресу зустрічався у 2 (1,9 %) комбатантів (група К1), 9 (10,1 %) переселенців (група П1) і 24 (20,7 %) місцевих мешканців (група М1), [середній показник по групі (0,62±0,21) бала]. Помірний рівень стресу було виявлено у 29 (27,1 %) комбатантів (група К2), 22 (24,7 %) переселенців (група П2) й 33 (28,4 %) місцевих мешканців (група М2) [середній показник (1,39±0,30) бала]. Важкий рівень стресового навантаження встановлено у 76 (71,0 %) комбатантів (група К3), 58 (65,2 %) переселенців (група П3) та 59 (50,9 %) міських мешканців (група М3) [середній показник (2,47±0,38) бала]. Розбіжності при порівнянні середньої вираженості психосоціального стресу в даних групах були статистично значущими ($p < 0,01$).

Середні показники вираженості психосоціального стресу у осіб різних соціальних груп склали: серед комбатантів – (2,24±0,63) бала; переселенців – (2,03±0,72) бала; місцевих мешканців – (1,68±0,78) бала (розбіжності були статистично значущі при порівнянні груп комбатантів і місцевих та переселенців і місцевих, $p < 0,01$).

Вираженість клінічних проявів АЗ також виявилась неоднорідною серед обстежених та була асоційована з рівнем психосоціального стресу: у осіб з легким стресом середній показник за AUDIT виявився (15,17±2,32) бала, з помірним реагуванням на стрес – (21,53±1,99) бала, важким – (31,51±6,35) бала (розбіжності статистично значущі при порівнянні всіх груп між собою $p < 0,01$). Середня вираженість АЗ серед комбатантів становила (30,43±7,31)

бала, переселенців – (28,60±7,78) бала, місцевих мешканців – (25,43±8,19) бала [розбіжності статистично значущі при порівнянні комбатантів і місцевих $p < 0,01$, переселенців і місцевих $p < 0,01$].

Дослідження особливостей розподілу напруженості та використання копінгового репертуару, визначеного за допомогою методики «Опитувальник способів долаючої поведінки» Р. Лазаруса і С. Фолкман, дозволило виділити специфіку як серед хворих різних соціальних груп (табл. 1), так і респондентів з різним рівнем психосоціального стресу (табл. 2).

Дані (табл. 1) свідчать про те, що, в цілому при вибірці хворих на АЗ, загальним трендом щодо розподілу вираженості окремих копінг-механізмів, виявлено зниження напруженості використання таких поведінкових стратегій, як *планомірне вирішення проблеми* (середня вираженість між комбатантами (56,1±14,9) бала, переселенцями (49,6±15,2) бала, місцевими (51,0±13,4) бала; умовна норма (67,8±0,6) бала) і *позитивна переоцінка* (середня вираженість між комбатантами (43,9±11,3) бала, переселенцями (37,1±13,8) бала, місцевими (43,9±10,4) бала; умовна нор-

Таблиця 1. Кількісні показники вираженості стратегій подолання у хворих на АЗ різних соціальних груп (середній бал±т)

Показник	Рівень психосоціального стресу			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	легкий	помірний	тяжкий			
Комбатанти						
Конфронтаційний копінг	25,00±3,96	43,45±10,71	61,56±15,92	<0,01	0,024	<0,01
Дистанціювання	36,10±3,96	53,85±12,88	67,77±12,41	>0,05	<0,05	<0,01
Самоконтроль	76,20±13,44	76,87±13,74	48,74±8,60	>0,05	<0,05	<0,01
Пошук соціальної підтримки	69,45±11,81	65,33±20,54	47,36±9,98	>0,05	<0,05	<0,01
Прийняття відповідальності	62,50±29,42	72,99±18,17	44,18±15,08	>0,05	>0,05	<0,01
Втеча-унікнення	27,05±8,84	43,24±10,54	59,06±12,50	>0,05	<0,05	<0,01
Планування вирішення проблеми	77,75±23,55	40,60±12,60	49,78±8,83	<0,05	<0,05	<0,01
Позитивна переоцінка	61,90±13,44	39,24±10,15	30,64±10,33	<0,05	<0,05	<0,01
Вимушені переселенці						
Конфронтаційний копінг	39,51±20,30	44,17±16,75	62,26±14,37	>0,05	<0,01	<0,01
Дистанціювання	46,30±23,57	52,54±18,61	63,80±19,42	>0,05	<0,05	<0,01
Самоконтроль	63,49±24,52	70,14±3,92	51,23±10,92	>0,05	>0,05	<0,01
Пошук соціальної підтримки	55,56±22,73	58,33±17,96	53,45±15,81	>0,05	>0,05	>0,05
Прийняття відповідальності	56,48±21,57	56,82±17,56	51,15±18,11	>0,05	>0,05	>0,05
Втеча-унікнення	37,49±13,17	42,42±15,13	57,04±13,11	>0,05	<0,01	<0,01
Планування вирішення проблеми	50,02±20,43	49,74±13,78	49,05±13,22	>0,05	>0,05	>0,05
Позитивна переоцінка	39,16±14,64	39,61±15,23	32,43±11,48	>0,05	>0,05	>0,05
Місцеві мешканці						
Конфронтаційний копінг	37,73±18,76	41,58±16,08	53,77±14,46	<0,05	<0,01	<0,01
Дистанціювання	38,65±20,09	48,48±12,05	64,61±9,67	<0,01	<0,01	<0,01
Самоконтроль	78,17±12,94	71,86±3,64	54,47±6,92	<0,01	<0,01	<0,01
Пошук соціальної підтримки	68,75±20,19	66,49±15,25	52,83±8,67	>0,05	<0,01	<0,01
Прийняття відповідальності	77,78±18,34	60,59±17,09	55,65±11,11	<0,01	<0,01	>0,05
Втеча-унікнення	30,20±7,18	38,64±11,63	55,79±9,47	<0,01	<0,01	<0,01
Планування вирішення проблеми	55,32±19,00	39,72±12,12	58,02±9,07	<0,01	>0,05	<0,01
Позитивна переоцінка	56,75±12,24	42,42±10,67	32,44±8,32	<0,01	<0,01	<0,01

ма (56,1±0,5) бала) та дещо підвищена напруженість за стратегією *дистанціювання* (середня вираженість між комбатантами (52,6±11,6) бала, переселенцями (54,2±20,5) бала, місцевими (50,5±13,9) бала; умовна норма (49,4±0,6) бала). У переселенців з АЗ також відмічено зниження здатності до *пошуку соціальної підтримки* (середня вираженість (55,8±18,8) бала; умовна норма (62,8±0,6) бала) та *прийняття відповідальності* (середня вираженість (54,8±19,1) бала; умовна норма (62,9±0,7) бала).

Серед пацієнтів з різним рівнем стресового навантаження всередині кожної групи відмічено збільшення напруженості за *конфронтацією, дистанціюванням і втечею–*

уникненням у хворих з важким рівнем психосоціального стресу, незалежно від соціальної групи. До того ж, у комбатантів і переселенців з важким стресом встановлено зниження напруженості стратегії *самоконтролю*.

Дослідження розподілу напруженості копінг-механізмів у хворих на АЗ, в залежності від випробуваного ними психосоціального стресу, показало такі результати (табл. 2).

Як видно з табл. 2, загальний тренд розподілу напруженості копінг-механізмів у хворих на АЗ в залежності від випробуваного ними психосоціального стресу можна сформулювати наступним чином: для конструктивних варіантів копінгу (самоконтроль, пошук соціальної підтримки, прийняття відповідаль-

Таблиця 2. Кількісні показники вираженості стратегій подолання у хворих на АЗ з різним рівнем психосоціального стресу (середній бал±m)

Показник	Рівень психосоціального стресу			p 1–2	p 1–3	p 2–3
	Легкий (n=35)	Помірний (n=84)	Тяжкий (n=193)			
Конфронтаційний копінг	K1 25,00±3,96	K2 43,45±10,71	K3 61,56±15,92	<0,01	<0,05	<0,01
	П1 39,51±20,30	П2 44,17±16,75	П3 62,26±14,37	>0,05	<0,01	<0,01
	M1 37,73±18,76	M2 41,58±16,08	M3 53,77±14,46	<0,05	<0,01	<0,01
	Σ=34,08±14,34	Σ=43,06±14,58	Σ=59,19±14,91	<0,01	<0,01	<0,01
Дистанціювання	K1 36,10±3,96	K2 53,85±12,88	K3 67,77±12,41	>0,05	<0,05	<0,01
	П1 46,30±23,57	П2 52,54±18,61	П3 63,80±19,42	>0,05	<0,05	<0,01
	M1 38,65±20,09	M2 48,48±12,05	M3 64,61±9,67	<0,01	<0,01	<0,01
	Σ=40,35±15,87	Σ=51,62±14,51	Σ=65,39±13,83	<0,01	<0,01	<0,01
Самоконтроль	K1 76,20±13,44	K2 76,87±13,74	K3 48,74±8,60	>0,05	<0,05	<0,01
	П1 63,49±24,52	П2 70,14±3,92	П3 51,23±10,92	>0,05	>0,05	<0,01
	M1 78,17±12,94	M2 71,86±3,64	M3 54,47±6,92	<0,01	<0,01	<0,01
	Σ=72,62±16,96	Σ=72,95±7,10	Σ=51,48±8,81	<0,05	<0,01	<0,01
Пошук соціальної підтримки	K1 69,45±11,81	K2 65,33±20,54	K3 47,36±9,98	>0,05	<0,05	<0,01
	П1 55,56±22,73	П2 58,33±17,96	П3 53,45±15,81	>0,05	>0,05	>0,05
	M1 68,75±20,19	M2 66,49±15,25	M3 52,83±8,67	>0,05	<0,01	<0,01
	Σ=64,58±18,24	Σ=63,38±17,91	Σ=51,21±11,48	>0,05	<0,01	<0,01
Прийняття відповідальності	K1 62,50±29,42	K2 72,99±18,17	K3 44,18±15,08	>0,05	>0,05	<0,01
	П1 56,48±21,57	П2 56,82±17,56	П3 51,15±18,11	>0,05	>0,05	>0,05
	M1 77,78±18,34	M2 60,59±17,09	M3 55,65±11,11	<0,01	<0,01	>0,05
	Σ=65,58±23,11	Σ=63,47±17,61	Σ=50,32±14,76	<0,05	<0,01	<0,01
Втеча-уникнення	K1 27,05±8,84	K2 43,24±10,54	K3 59,06±12,50	>0,05	<0,05	<0,01
	П1 37,49±13,17	П2 42,42±15,13	П3 57,04±13,11	>0,05	<0,01	<0,01
	M1 30,20±7,18	M2 38,64±11,63	M3 55,79±9,47	<0,01	<0,01	<0,01
	Σ=31,58±9,73	Σ=41,43±12,43	Σ=57,29±11,69	<0,01	<0,01	<0,01
Планування вирішення проблеми	K1 77,75±23,55	K2 40,60±12,60	K3 49,78±8,83	<0,05	<0,05	<0,01
	П1 50,02±20,43	П2 49,74±13,78	П3 49,05±13,22	>0,05	>0,05	>0,05
	M1 55,32±19,00	M2 39,72±12,12	M3 58,02±9,07	<0,01	>0,05	<0,01
	Σ=61,03±20,99	Σ=43,35±12,83	Σ=52,28±10,37	<0,01	>0,05	<0,01
Позитивна переоцінка	K1 61,90±13,44	K2 39,24±10,15	K3 30,64±10,33	<0,05	<0,05	<0,01
	П1 39,16±14,64	П2 39,61±15,23	П3 32,43±11,48	>0,05	>0,05	>0,05
	M1 56,75±12,24	M2 42,42±10,67	M3 32,44±8,32	<0,01	<0,01	<0,01
	Σ=52,60±13,44	Σ=40,42±12,01	Σ=31,83±10,04	<0,01	<0,01	<0,01

ності, планування вирішення проблеми, позитивна переоцінка) має місце тенденція зменшення кількісних показників паралельно зростанню важкості психосоціального стресу і, відповідно, потяженню АЗ, тоді як для неконструктивних копінг-стратегій (конфронтація, дистанціювання, втеча-уникнення) притаманною є зворотна закономірність: зі зростанням важкості стресу та вираженості АЗ їх кількісні значення збільшуються.

Отже, можемо стверджувати, що зі збільшенням чутливості до стресового навантаження та прогресуванням АЗ, у хворих відбувалась деструктивна трансформація копінг-поведінкового репертуару:

– підвищення напруженості *конфронтації* проявлялось посиленням імпульсивності й непослідовності в поведінці, зростанням станів збудження, афективного й агресивного реагування, дезорганізацією планомірної розумової діяльності;

– збільшення напруженості за *дистанціюванням* призводило до анозогнозії стосовно алкогольних проблем та їх соціальних наслідків;

– зростання напруженості за стратегією *втечі-уникнення* підвищувало сенситивність до стану перманентної внутрішньої напруги, що індуціювало бажання зняти її за допомогою прийому алкоголю, проте, відсутність спроб осмислення ситуації та відсутність будь-якої діяльності щодо її зміни, призводило до формування порочного кола взаємної обтяженості обох феноменів;

– зменшення напруженості *самоконтролю* було свідомством втрати керування над проблемною ситуацією, зокрема, та власним життям, взагалі, що, на тлі надмірної її напруженості у осіб з легким та помірним рівнем стресу,

розцінювалось нами як підтвердження наявності патогенетичної ланки прогресування АЗ внаслідок невдалої спроби придушення емоційного реагування і гіперконтролю на більш легких етапах її розвитку;

– зниження здатності до *пошуку соціальної підтримки* зумовлювало формування відчуття самотності й покинутості, беззахисності перед життєвими труднощами та фрустрації потреби у зовнішньому прийнятті, захисті й допомозі;

– низька здатність до *прийняття відповідальності* призводила до підвищення інтенсивності відчуття провини з депресивним відтінком, розгубленості й пригніченості, формування стану безпорадності та бажанням викликати поблажливості до себе з боку оточуючих;

– зниження напруженості стратегії *планування вирішення проблеми* було свідомством відсутності здатності та ресурсу щодо активної позиції у спробі усвідомлення та пошуку способів вирішення проблеми;

– зменшення здатності до *позитивної переоцінки* обумовлювала відсутність спроб переосмислення себе, своїх відносин і життєвих цінностей, що сприяло погіршенню психічного стану та потяженню афективної тривожно-депресивної складової клінічної картини АЗ.

Аналіз рівня напруженості за окремими поведінковими стратегіями довів наступне (табл. 3–10). Так, за результатами аналізу рівня напруженості конфронтаційного копінгу обстежені хворі розподілилися наступним чином (табл. 3).

Як видно з табл. 2, більшості комбатантів були притаманні помірні рівні напруженості конфронтаційного копінгу, за винятком хворих з

Таблиця 3. Розподіл за рівнями напруженості конфронтаційного копінгу у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	2	100,0	5	17,2	3	3,9	10	9,3
Середній	0	0,0	23	79,3	50	65,8	73	68,2
Високий	0	0,0	1	3,4	23	30,3	24	22,4
Вимушені переселенці								
Низький	4	44,4	5	22,7	2	3,4	11	12,4
Середній	4	44,4	13	59,1	41	70,7	58	65,2
Високий	1	11,1	4	18,2	15	25,9	20	22,5
Місцеві мешканці								
Низький	16	66,7	8	24,2	6	10,2	30	25,9
Середній	5	20,8	21	63,6	50	84,7	76	65,5
Високий	3	12,5	4	12,1	3	5,1	10	8,6

легким психосоціальним стресом, у яких виявлено лише легкий рівень напруженості (рис. 1).

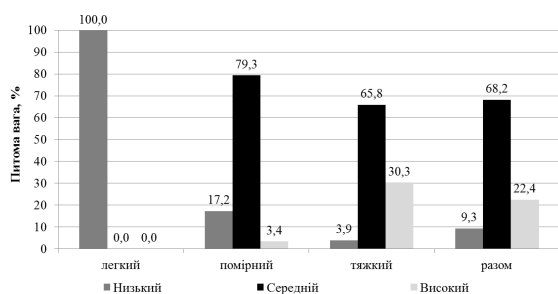


Рис. 1. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості конфронтаційного копіngu

У вимушених переселенців при помірно та тяжкому рівні стресу також домінували помірні рівні напруженості конфронтаційного копіngu, однак, у хворих з легким рівнем представлені всі три рівні, найменш вираженим з них був легкий (рис. 2).

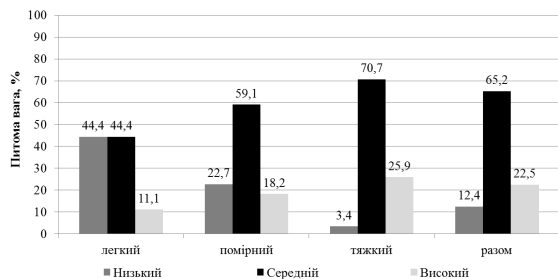


Рис. 2. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості конфронтаційного копіngu

У місцевих мешканців з легким рівнем стресу переважав низький рівень конфронтаційного копіngu, а в решті групи – помірний, особливо виражений в групі з тяжким стресом (рис. 3).

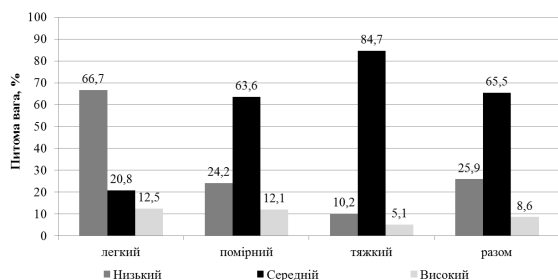


Рис. 3. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості конфронтаційного копіngu

Під час аналізу особливостей розподілу обстеженого контингенту за рівнями напруженості дистанціювання були виявлені складні тенденції (табл. 4). Загалом, обстеженому

контингенту був притаманний середній рівень дистанціювання.

У комбатантів з легким стресом однаково часто виявлялись низький і середній рівні напруженості дистанціювання, а з тяжким стресом – середні та високі; в групі з помірним рівнем стресу домінував середній рівень дистанціювання (рис. 4).

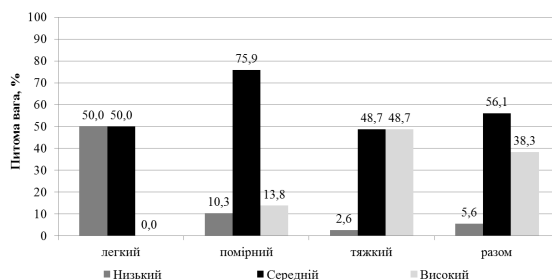


Рис. 4. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості дистанціювання

У вимушених переселенців рівень дистанціювання зростав зі збільшенням тяжкості психосоціального стресу (рис. 5).

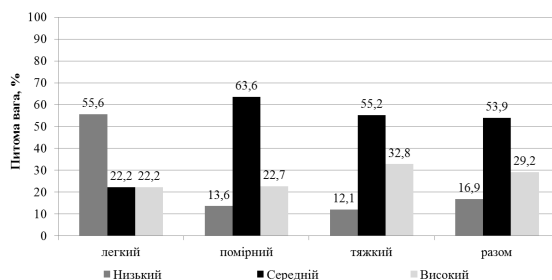


Рис. 5. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості дистанціювання

У місцевих мешканців також виявлена тенденція до збільшення рівнів дистанціювання паралельно зростанню тяжкості стресу (рис. 6).

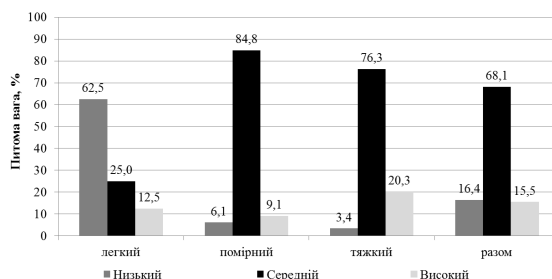


Рис. 6. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості дистанціювання

Дослідження особливостей напруженості самоконтролю виявило тенденцію до переважання середніх рівнів цього виду копіngu у хворих з легким психосоціальним і помірним стресом.

Таблиця 4. Розподіл за рівнями напруженості дистанціювання у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	1	50,0	3	10,3	2	2,6	6	5,6
Середній	1	50,0	22	75,9	37	48,7	60	56,1
Високий	0	0,0	4	13,8	37	48,7	41	38,3
Вимушені переселенці								
Низький	5	55,6	3	13,6	7	12,1	15	16,9
Середній	2	22,2	14	63,6	32	55,2	48	53,9
Високий	2	22,2	5	22,7	19	32,8	26	29,2
Місцеві мешканці								
Низький	15	62,5	2	6,1	2	3,4	19	16,4
Середній	6	25,0	28	84,8	45	76,3	79	68,1
Високий	3	12,5	3	9,1	12	20,3	18	15,5

сом, і низьких – у хворих з тяжким стресом (табл. 5).

У комбатантів з легким стресом були однаково виражені низький і середній рівні са-

У місцевих мешканців, так само, як і у вимушених переселенців, при легкому і помірному стресі домінував середній рівень самоконтролю, а при тяжкому – низький (рис. 9).

Таблиця 5. Розподіл за рівнями напруженості самоконтролю у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	1	50,0	3	10,3	60	78,9	64	59,8
Середній	1	50,0	26	89,7	16	21,1	43	40,2
Вимушені переселенці								
Низький	1	11,1	6	27,3	44	75,9	51	57,3
Середній	8	88,9	16	72,7	14	24,1	38	42,7
Місцеві мешканці								
Низький	5	20,8	4	12,1	38	64,4	47	40,5
Середній	19	79,2	29	87,9	21	35,6	69	59,5

моконтролю, з помірним – домінував середній, а з тяжким – низький (рис. 7).

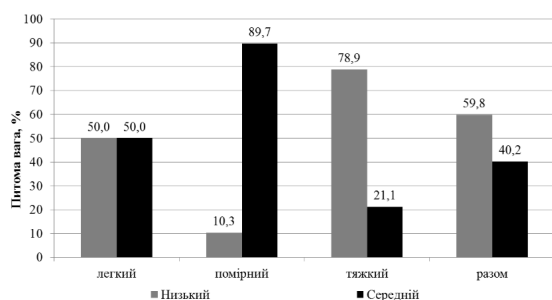


Рис. 7. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості самоконтролю

У вимушених переселенців з легким і помірним стресом переважав середній рівень самоконтролю, а з тяжким – низький (рис. 8).

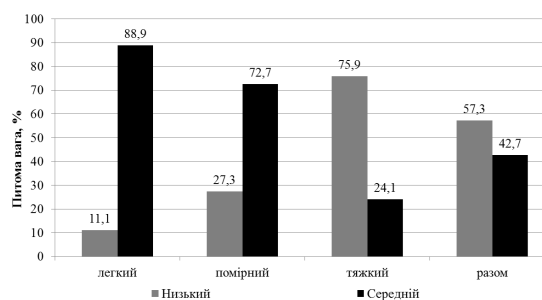


Рис. 8. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості самоконтролю

Вивчення особливостей пошуку соціальної підтримки виявило, що хворим з легким рівнем психосоціального стресу більш притаманні середні та високі його рівні, з помірним – високі, а з тяжким – середні (табл. 6).

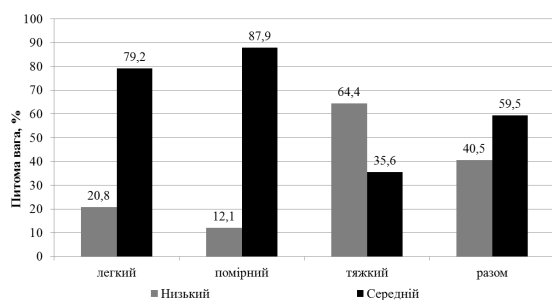


Рис. 9. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості самоконтролю

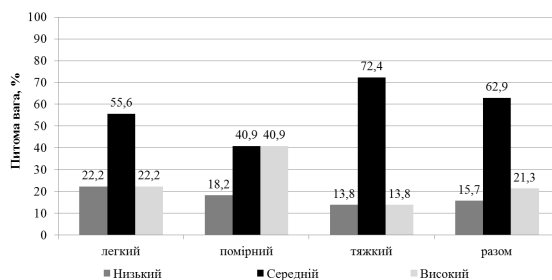


Рис. 11. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості пошуку соціальної підтримки

Таблиця 6. Розподіл за рівнями напруженості пошуку соціальної підтримки у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	0	0,0	4	13,8	15	19,7	19	17,8
Середній	1	50,0	4	13,8	59	77,6	64	59,8
Високий	1	50,0	21	72,4	2	2,6	24	22,4
Вимушені переселенці								
Низький	2	22,2	4	18,2	8	13,8	14	15,7
Середній	5	55,6	9	40,9	42	72,4	56	62,9
Високий	2	22,2	9	40,9	8	13,8	19	21,3
Місцеві мешканці								
Низький	4	16,7	4	12,1	1	1,7	9	7,8
Середній	5	20,8	5	15,2	56	94,9	66	56,9
Високий	15	62,5	24	72,7	2	3,4	41	35,3

У комбатантів з легким стресом однаково часто виявляли високий та середній рівні пошуку соціальної підтримки, з помірним – переважав високий рівень, а з тяжким – середній (рис. 10).

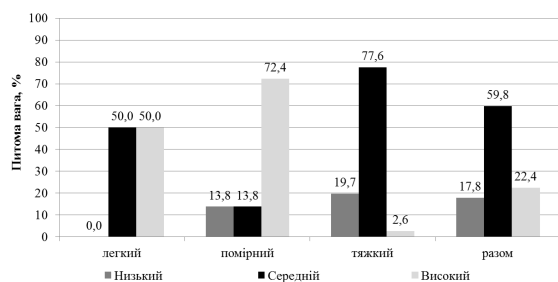


Рис. 10. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості пошуку соціальної підтримки

Вимушеним переселенцям переважно був притаманний середній рівень пошуку соціальної підтримки (рис. 11).

У місцевих мешканців з легким та помірним стресом частіше виявляли високий рівень пошуку соціальної підтримки, а з тяжким – середній (рис. 12).

Прийняття відповідальності виявлялось переважно на середньому рівні, ця тенденція

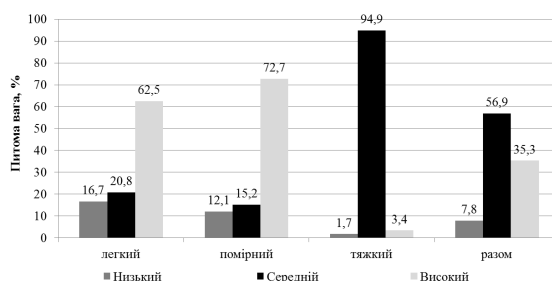


Рис. 12. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості пошуку соціальної підтримки

була більш притаманна місцевим мешканцям, і меншою – комбатантам і вимушеним переселенцям (табл. 7).

У комбатантів з легким стресом однаково часто виявлявся низький і середній рівні прийняття відповідальності, з помірним – домінував середній, а з тяжким – низький рівень (рис. 13).

У вимушених переселенців переважав середній рівень прийняття відповідальності (рис. 14).

Аналогічна тенденція була виявлена у місцевих мешканців (рис. 15).

Щодо механізму копінгу втеча – уникнення, то при легкому та помірному рівнях стресу

Таблиця 7. Розподіл за рівнями напруженості прийняття відповідальності у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	1	50,0	5	17,2	46	60,5	52	48,6
Середній	1	50,0	24	82,8	30	39,5	55	51,4
Вимушені переселенці								
Низький	4	44,4	9	40,9	21	36,2	34	38,2
Середній	5	55,6	13	59,1	37	63,8	55	61,8
Місцеві мешканці								
Низький	4	16,7	10	30,3	20	33,9	34	29,3
Середній	20	83,3	23	69,7	39	66,1	82	70,7

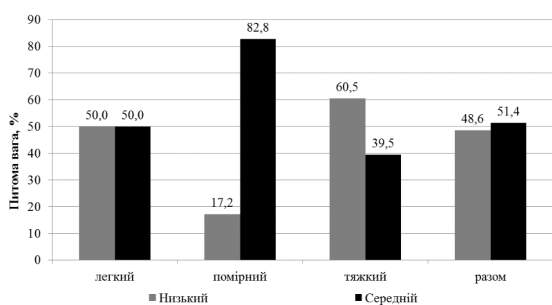


Рис. 13. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості прийняття відповідальності

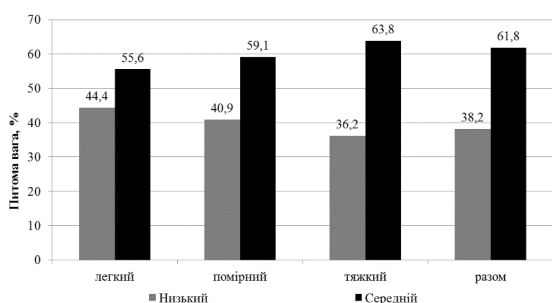


Рис. 14. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості прийняття відповідальності

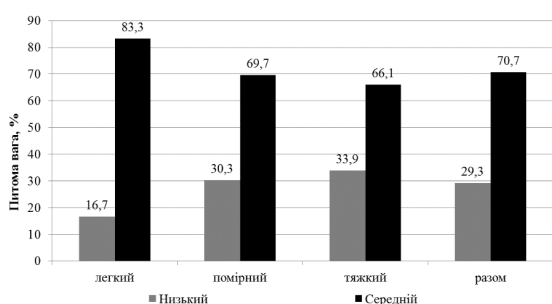


Рис. 15. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості прийняття відповідальності

У комбатантів виявлено складний характер розподілу, в залежності від важкості стресу (рис. 16).

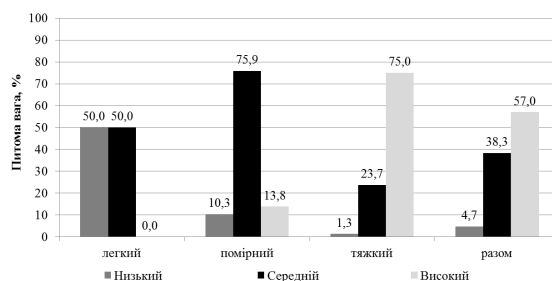


Рис. 16. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості копінгу «втеча–уникнення»

У вимушених переселенців з легким і помірним стресом переважав середній рівень, а з тяжким – високий (рис. 17).

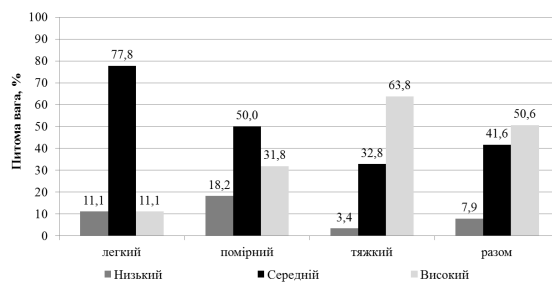


Рис. 17. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості копінгу «втеча–уникнення»

У місцевих мешканців з легким стресом домінував високий рівень даного копінгу, а з помірним і тяжким – середній (рис. 18).

Під час аналізу особливостей напруженості копінг-механізму планування вирішення проблеми було виявлено тенденцію до зменшення рівня цієї стратегії зі зростанням важкості стресу (табл. 9).

Зазначена тенденція була виявлена у комбатантів (рис. 19).

су переважав середній його рівень, а при тяжкому – високий (табл. 8).

Таблиця 8. Розподіл за рівнями напруженості копінгу втеча–уникнення у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	1	50,0	3	10,3	1	1,3	5	4,7
Середній	1	50,0	22	75,9	18	23,7	41	38,3
Високий	0	0,0	4	13,8	57	75,0	61	57,0
Вимушені переселенці								
Низький	1	11,1	4	18,2	2	3,4	7	7,9
Середній	7	77,8	11	50,0	19	32,8	37	41,6
Високий	1	11,1	7	31,8	37	63,8	45	50,6
Місцеві мешканці								
Низький	11	45,8	3	9,1	2	3,4	16	13,8
Середній	12	50,0	26	78,8	13	22,0	51	44,0
Високий	1	4,2	4	12,1	44	74,6	49	42,2

Таблиця 9. Розподіл за рівнями напруженості планування вирішення проблеми у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	0	0,0	12	41,4	7	9,2	19	17,8
Середній	1	50,0	16	55,2	68	89,5	85	79,4
Високий	1	50,0	1	3,4	1	1,3	3	2,8
Вимушені переселенці								
Низький	2	22,2	4	18,2	11	19,0	17	19,1
Середній	6	66,7	16	72,7	46	79,3	68	76,4
Високий	1	11,1	2	9,1	1	1,7	4	4,5
Місцеві мешканці								
Низький	6	25,0	18	54,5	2	3,4	26	22,4
Середній	14	58,3	14	42,4	50	84,7	78	67,2
Високий	4	16,7	1	3,0	7	11,9	12	10,4

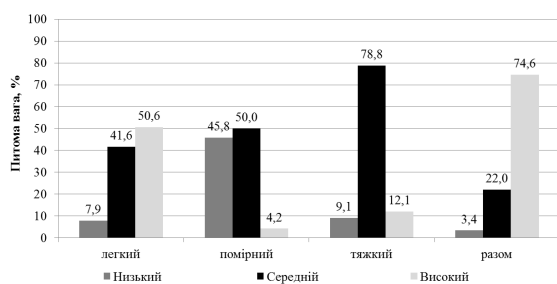


Рис. 18. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості копінгу втеча–уникнення

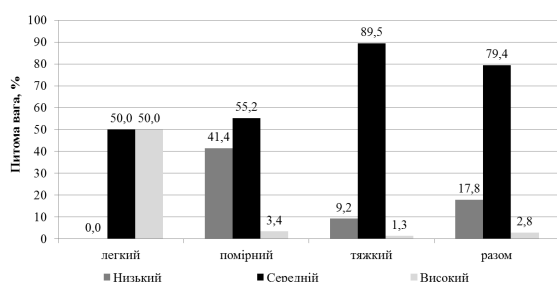


Рис. 19. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості планування вирішення проблеми

У вимушених переселенців також виявлено тенденцію до збільшення рівня даного копінгу зі збільшенням важкості стресу (рис. 20).

У місцевих мешканців тенденції були більш складними: найменші рівні вираженості даного копінгу виявились притаманні хворим з помірним рівнем стресу (рис. 21).

Аналогічні тенденції були характерні також для копінг-стратегії позитивної переоцінки (табл. 10).

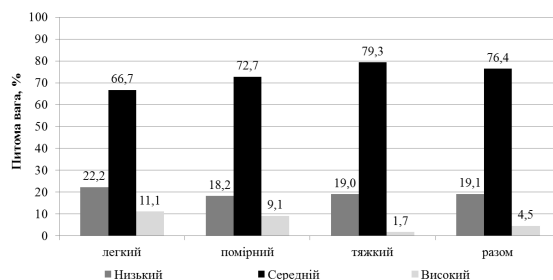


Рис. 20. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості планування вирішення проблеми

Таблиця 10. Розподіл за рівнями напруженості позитивної переоцінки у хворих на АЗ різних соціальних груп та різним з рівнем психосоціального стресу

Рівень напруженості копінгу	Рівень психосоціального стресу							
	легкий		помірний		тяжкий		разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбатанти								
Низький	0	0,0	6	20,7	35	46,1	41	38,3
Середній	1	50,0	21	72,4	40	52,6	62	57,9
Високий	1	50,0	2	6,9	1	1,3	4	3,7
Вимушені переселенці								
Низький	3	33,3	8	36,4	16	27,6	27	30,3
Середній	4	44,4	13	59,1	41	70,7	58	65,2
Високий	2	22,2	1	4,5	1	1,7	4	4,5
Місцеві мешканці								
Низький	2	8,3	5	15,2	21	35,6	28	24,1
Середній	12	50,0	26	78,8	37	62,7	75	64,7
Високий	10	41,7	2	6,1	1	1,7	13	11,2

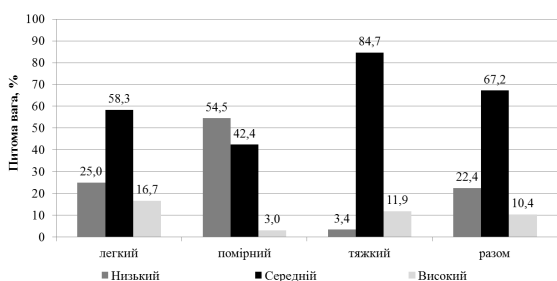


Рис. 21. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості планування вирішення проблеми

У комбатантів з легким стресом були однаково поширені середній та високий рівні даного копінгу, з помірним і тяжким – переважав середній рівень (рис. 22).

У вимушених переселенців найбільшою виявилась питома вага середнього рівня, при цьому спостерігалась тенденція до зростання цього рівня паралельно з важкістю психосоціального стресу (рис. 23).

У місцевих мешканців також переважав середній рівень позитивної переоцінки, у хво-

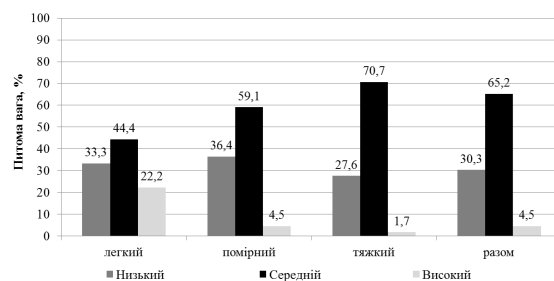


Рис. 23. Розподіл вимушених переселенців за рівнями напруженості позитивної переоцінки

рих з легким стресом значною також була питома вага високого рівня, а з тяжким – низького (рис. 24).

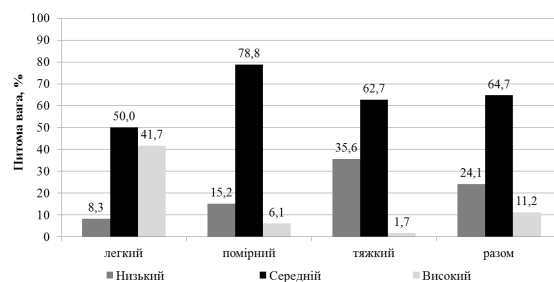


Рис. 24. Розподіл місцевих мешканців за рівнями напруженості позитивної переоцінки

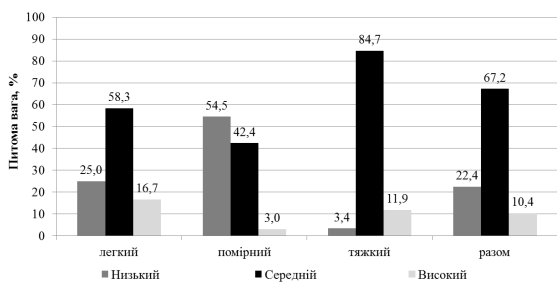


Рис. 22. Розподіл комбатантів за рівнями напруженості позитивної переоцінки

Висновки

У хворих на АЗ копінговий репертуар є деформованим, що не забезпечує належний адаптаційний і стрес-протективний ресурс індивіда, та є одним з патогенетичних індивідуально-поведінкових чинників розвитку АЗ.

Загальним трендом щодо розподілу вираженості окремих копінг-механізмів у хворих на АЗ різних соціальних груп та з різним рівнем стресу, є зниження напруженості використання таких поведінкових стратегій, як планомірне

вирішення проблеми і позитивна переоцінка, та дещо підвищена напруженість за стратегією дистанціювання.

Закономірності розподілу поведінкових стратегій практично не мають специфічності у хворих на АЗ різних соціальних груп (окрім зниження здатності до пошуку соціальної підтримки та прийняття відповідальності у вимушених переселенців), проте, встановлені особливості їх розподілу у пацієнтів в залежності від рівня психосоціального стресу.

Розподіл напруженості копінг-механізмів у пацієнтів з АЗ демонструє як лінійну, так і зворотнєлінійну асоційованість з рівнем психосоціального стресу, що випробовують хворі: зі зростанням стресового навантаження використання конструктивних стратегій (самоконтроль, пошук соціальної підтримки, прийняття відповідальності, планування вирішення проблеми, позитивна переоцінка) зменшується, а неконструктивних (конфронтація, дистанціювання, втеча – уникнення) – збільшується.

Враховуючи встановлений факт, що вираженість розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, лінійно асоційована з вираженістю психосоціального стресу, який випробовують хворі, можна стверджувати, що з деструктивною трансформацією копінг-поведінкового репертуару асоційовано відбувається

потягнення клінічної симптоматики АЗ, та навпаки.

З огляду на участь копінг-механізмів і стресового навантаження у розвитку й прогресуванні АЗ, ідентифікація первинності впливу кожного з них на даний процес, є складною. Можна припустити, що в даному випадку мова йде про стрижнево-патопластичний механізм взаємодії цих феноменів: визначальне викривлення копінг-репертуару обумовлювало підвищену стрес-вразливість, що сприяло виникненню стресової дезадаптації з усім спектром патологічних проявів і наслідків синдрому психоемоційної напруги, що мало предикторно-тригерний ефект і потенціювало дію інших патогенетичних чинників розвитку і прогресування АЗ, що, в свою чергу, призводило до посилення стресового навантаження та подальшого зниження адаптивного копінг-ресурсу.

Враховуючи викладені результати, перспективою подальших досліджень є створення системи таргетно персоніфікованих лікувально-реабілітаційних і профілактичних заходів, з урахуванням стрижнево-патопластичної дії механізму взаємодії копінгу і психосоціального стресу в процесі розвитку і прогресування АЗ, і впровадження її в існуючу комплексну систему надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на АЗ.

Література

1. Alcohol: Key facts // <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> 21 September 2018.
2. Сочинська С. За рівнем споживання алкоголю Україна – шоста у світі. 11.07.2018. [Електронний ресурс] // <https://wz.lviv.ua/news/374076>.
3. Психічне здоров'я на перехідному етапі: результати оцінювання та рекомендації для інтеграції охорони психічного здоров'я в систему первинної медичної допомоги та громадські платформи в Україні. Public Disclosure Authorized: Міжнародний медичний корпус за підтримки групи Світового Банку, 2018. – 141 с.
4. Шувера О. В. Судово-фармацевтичні основи удосконалення заходів протидії при алкогольній залежності (F 10.2): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 / О. В. Шувера. – НМАПО ім. П.Л.Шупика, 2017. – 24 с.
5. Palmisano M. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders / M. Palmisano, S. C. Pandey // Alcohol. – 2017. – May. – Vol. 60. – P. 7–18.
6. Марута Н. О. Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання / Н. О. Марута, М. В. Маркова // Український вісник психоневрології. – 2015. Т. 23, вип. 3 (84). – С. 21–28.
7. Маркова М. В. Постстресові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми / М. В. Маркова, П. В. Козира // Медична психологія. – 2015. – № 1 (37). – С. 8–13.
8. Информационно-психологическая война как макросоциальный стрессовый фактор развития дезадаптивных состояний у гражданского населения: патогенетическая модель и основы психокоррекции / М. В. Маркова, А. Р. Марков, Н. К. Агишева, С. А. Мартиненко // Психиатрия, психотерапия, клиническая психология. – 2017. – № 4. – С. 534–546.
9. Becker H. C. Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption // Alcohol Research. – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 448–458.

10. Cadet J. L. Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications / J. L. Cadet // *Molecular Neurobiology*. – 2016. – Vol. 53 (1). – P. 545–560.
11. Гапонов К. Д. Алкогольна залежність і соціальний стрес: біохімічні, нейрофізіологічні і психосоціальні механізми взаємовпливу / К. Д. Гапонов // *Український вісник психоневрології*. – 2018. – Т. 26, вип. 1 (94). – С. 104–109.
12. Гапонов К. Д. Алкогольна залежність в умовах соціального стресу: епідеміологічні, клінічні і лікувальні аспекти / К. Д. Гапонов // *Український вісник психоневрології*. – 2016. – Т. 24, вип. 4 (89). – С. 54–60.
13. Карманное руководство к МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) [сост. Дж. Э. Купер; под ред. Дж. Э. Купера / пер. с англ. Д. Полтавца]. – К.: Сфера, 2000. – 416 с.
14. AUDIT: the alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary care / T. F. Babor, J. C. Higgins-Biddle, J. B. Saunders, M. G. Monteiro // WHO, Geneva. – 2001. – 28 p.
15. Спосіб діагностики клінічної специфіки і прогнозу перебігу алкогольної залежності у осіб з різним психотравматичним досвідом і рівнем психосоціального стресу / І. К. Сосін, К. Д. Гапонов, О. Ю. Гончарова, М. В. Маркова // *Інформаційний лист МОЗ України № 249–2018*. – 4 с.
16. Lasarus R., Folkman S. Stress, appraisal and coping. NY: Springer, 1984.
17. Крюкова Т. Л., Куфтяк Е. В. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) / Т. Л. Крюкова, Е. В. Куфтяк // *Журнал практического психолога*. – 2007. – № 3. – С. 93–112.

References

1. Alcohol: Key facts // <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> 21 September 2018.
2. Sochins'ka S. (11.07.2018). Za rivnem spozhyvannya alkoholyu Ukrayina – shosta u sviti [By the level of alcohol consumption Ukraine is the sixth largest in the world]. Retrieved from // <https://wz.lviv.ua/news/374076> [in Ukrainian].
3. Psykhichne zdorov'ya na perekhidnomu etapi: rezul'taty otsynyuvannya ta rekomendatsiyi dlya intehratsiyi okhorony psykhichnoho zdorov'ya v systemu pervynnoyi medychnoyi dopomohy ta hromadski platformy v Ukrayini [Mental Health at a Transition: Evaluation Results and Recommendations for the Integration of Mental Health into the Primary Health Care System and Public Platforms in Ukraine] (2018). Public Disclosure Authorized: *Mizhnarodnyy medychnyy korpus za pidtrymky hrupy Svitovoho Banku – Public Disclosure Authorized: International Medical Corps with the support of the World Bank Group*, 141 p. [in Ukrainian].
4. Shuvera O.V. (2017). Sudovo-farmatsevtichni osnovy udoskonalennya zakhodiv protydyi pry alkohol'niy zalezhnosti (F 10.2) [Forensic and Pharmaceutical Foundations of Improvement of Measures to Resist Under Alcohol Dependence (F 10.2)]. *Author's abstract. dis for the sciences. Degree Candidate farm Sciences: special 15.00.01*, NMAPO them. PL Shupika [in Ukrainian].
5. Palmisano M., Pandey S.C. (2017). Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*, May, vol. 60, pp. 7–18.
6. Maruta N.O., Markova M.V. (2015). Informatsiyno-psykhologichna viyna yak novyy vyklyk suchasnosti: stan problemy ta napryamky yiyi podolannya [Information-psychological war as a new challenge for the present: the state of the problem and the direction of overcoming it]. *Ukrayins'kyi visnyk psykhonevrolohiyi – Ukrainian Bulletin of Psychoneurolog*, vol. 23, № 3 (84), pp. 21–28 [in Ukrainian].
7. Markova M.V., Kozyra P.V. (2015). Post-stresovi dezadaptivni stany na tli sotsial'nykh zmin: analiz problemy [Post-stress deadaptive states on the background of social changes: problem analysis]. *Medychna psykhologiya – Medical psychology*, № 1 (37), pp. 8–13 [in Ukrainian].
8. Markova M.V., Markov A.R., Agisheva N.K., Martinenko S.A. (2017). Informatsionno-psykhologicheskaya voyna kak makrosotsial'nyy stresovyy faktor razvitiya dezadaptivnykh sostoyaniy u grazhdanskogo naseleniya: patogeneticheskaya model' i osnovy psikhokorreksii [Information-psychological warfare as a macrosocial stress factor in the development of maladaptive states in the civilian population: pathogenetic model and psycho-correction basis]. *Psikhiatriya, psikhoterapiya, klinicheskaya psikhologiya – Psychiatry, psychotherapy, clinical psychology*, № 4, pp. 534–546 [in Russian].
9. Becker H.C. (2012). Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol Research*, vol. 34 (4), pp. 448–458.

10. Cadet J.L. (2016). Epigenetics of stress, addiction, and resilience: therapeutic implications. *Molecular Neurobiology*, vol. 53 (1), pp. 545–560.
11. Gaponov K.D. (2018). Alkohol'na zalezhnist' i sotsial'nyy stres: biokhimichni, neyrofiziologichni i psykhosotsial'ni mekhanizmy vzayemovplyvu [Alcohol dependence and social stress: biochemical, neurophysiological and psychosocial mechanisms of mutual influence]. *Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 26, № 1 (94), pp. 104–109 [in Ukrainian].
12. Gaponov K.D. (2016). Alkohol'na zalezhnist' v umovakh sotsial'noho stresu: epidemiologichni, klinichni i likuval'ni aspekty [Alcohol dependence in conditions of social stress: epidemiological, clinical and medical aspects]. *Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, vol. 24, № 4 (89), pp. 54–60 [in Ukrainian].
13. Cooper J.E. (Eds.) (2000). *Karmannoye rukovodstvo k MKB-10: Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv (s glossariyem i issledovatel'skimi diagnosticheskimi kriteriyami)* [Pocket Guide to ICD-10: Classification of Mental and Behavioral Disorders (with a glossary and research diagnostic criteria)]. (Per. from ang. D. Poltavets), K.: Sphere, 416 p. [in Russian].
14. Babor T. F., Higgins-Biddle J. C., Saunders J. B., Monteiro M. G. (2001). AUDIT: the alcohol use disorders identification test. Guidelines for use in primary care. WHO, Geneva, 28 p.
15. Sosin I.K., Gaponov K.D., Goncharova O.Yu., Markova M.V. Sposib diahnostryky klinichnoyi spetsyfyky i prohnozu perebihu alkohol'noyi zalezhnosti u osib riznym psykhotraumatychnym dosvidom i rivnem psykhosotsial'noho stresu. [Method of diagnostics of clinical specificity and prognosis of the course of alcohol dependence in people with different psychotraumatic experiences and levels of psychosocial stress]. *Informatsiynyy lyst MOZ Ukrayiny № 249–2018* – Information letter of the Ministry of Health of Ukraine No. 249-2018, 4 p. [in Ukrainian].
16. Lasarus R., Folkman S. (1984). Stress, appraisal and coping. NY: Springer.
17. Kryukova, T.L., Kuftyak, E.V. (2007). Oprosnik sposobov sovladaniya (adaptatsiya metodiki WCQ) [A coping survey questionnaire (adaptation of the WCQ methodology)]. *Zhurnal prakticheskogo psikhologa – Journal of a Practical Psychologist*, vol. 3, pp. 93–112 [in Russian].

К.Д. Гапонов

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО КОПИНГОВОГО РЕПЕРТУАРА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Для понимания путей модификации существующих терапевтических и реабилитационных стратегий с учетом отягчающего действия стресса на специфику поведенческого репертуара у лиц, зависимых от алкоголя, в ходе работы был проведен анализ особенностей копинг-стратегий у больных с различным уровнем психосоциального стресса. Установлено, что у пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) копинговый репертуар является деформированным, что не обеспечивает надлежащий адаптационный и стресс-протективный ресурс индивида, и является одним из патогенетических индивидуально-поведенческих факторов развития АЗ. Закономерности распределения поведенческих стратегий практически не имеют специфичности у больных АЗ различных социальных групп, однако, установлены особенности их распределения у пациентов в зависимости от уровня психосоциального стресса: с ростом стрессовой нагрузки использование конструктивных стратегий уменьшается, а неконструктивных – увеличивается. Учитывая установленный факт, что выраженность расстройств, связанных с употреблением алкоголя, линейно ассоциирована с выраженностью психосоциального стресса, который испытывают больные, можно утверждать, что с деструктивной трансформацией копингового поведенческого репертуара ассоциировано происходит утяжеление клинической симптоматики АЗ, и наоборот. Выявленные закономерности должны учитываться при разработке лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий лиц, страдающих АЗ.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, психосоциальный стресс, копинг-поведение.

К.Д. Гапонов

PECULIARITIES OF BEHAVIORAL COPING REPERTOIRE IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE WITH DIFFERENT LEVELS OF PSYCHOSOCIAL STRESS

In order to understand the ways of modification of existing therapeutic and rehabilitation strategies taking into account the burdensome stress effects on the specifics of the behavioral repertoire in individuals addicted to alcohol, in the course of the work, an analysis of the features of the coping strategies in patients with different levels of psychosocial stress was conducted. It has been established that in patients with alcohol dependence, the coping repertoire is deformed, which does not provide the proper adaptation

and stress-protective resource of the individual, and is one of the pathogenetic individual and behavioral factors of the development of alcohol dependence. The patterns of the distribution of behavioral strategies practically have no specificity in patients with alcohol dependence of different social groups increases. Taking into account the established fact that the severity of alcohol-related disorders is linearly associated with the severity of psychosocial stress experienced by patients, it can be stated that the destructive transformation of the coping behavioral repertoire is associated with the strain of clinical symptoms of alcohol dependence, and vice versa. The revealed peculiarities should be taken into account when developing treatment, rehabilitation and preventive measures for persons suffering from alcohol dependence.

Keywords: *alcohol dependence, psychosocial stress, coping behavior.*

Надійшла до редакції 11.02.2019

Контактна інформація

Гапонов Костянтин Дмитрович – кандидат медичних наук, головний лікар КНП ХОР «Обласний наркологічний диспансер», доцент кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380506692966.

E-mail: kostiantyn1807@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-2835-1027.

doi: 10.35339/ekm.2019.01.09

УДК 616.314-76:159.944.4:303.62

І.В. Янішен, О.В. Мовчан

Харківський національний медичний університет

ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ ЯК ФАКТОРУ, ЩО ВПЛИВАЄ НА ВИКОРИСТАННЯ ПОВНИХ ЗНІМНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ПРОТЕЗІВ

Вимірювання тривожності як властивості особистості має дуже важливе значення, тому що вона багато в чому обумовлює поведінку суб'єкта. Певний рівень тривожності – природна і обов'язкова особливість активної діяльної особистості. У кожної людини існує свій оптимальний, або бажаний рівень тривожності – це так звана корисна тривожність. Оцінка людиною свого стану в цьому відношенні є для неї істотним компонентом самоконтролю і самовиховання.

Пацієнтам з відсутністю зубів (часткове, повне), які мають зубні протези і користуються ними, притаманні помірна особистісна й реактивна тривожність, а пацієнтам з відсутністю зубів (часткове, повне), що мають зубні протези, але не користуються ними, властиві висока особистісна й реактивна тривожність.

Отже, ефективність ортопедичного лікування пацієнта значною мірою буде залежати від того, наскільки лікарем-стоматологом-ортопедом будуть враховані не тільки індивідуальні особливості, але й його психосоматичний статус. Лікаря-стоматологу-ортопеду окрім «протезного» досвіду треба знати та вміти використовувати психологічні тести.

Ключові слова: повні знімні пластинкові протези, адгезивний матеріал, фіксація протезів, психоемоційне напруження, стрес в ортопедичній стоматології.

Вступ

При виготовленні протезів на беззубі щелепи у осіб похилого віку на перший план висувають проблему адаптації пацієнтів до повних знімних пластинкових протезів. Нерідко у пацієнтів є велика кількість повних знімних пластинкових протезів, якими вони не можуть користуватись, незважаючи на сучасні методи їхнього виготовлення [1–2].

Іноді, через недолік часу, при насиченому клінічному прийомі, лікар-ортопед не має можливості провести необхідну психологічну підготовку пацієнта щодо особливостей користування повними знімними пластинковими протезами, що значно подовжує й ускладнює період адаптації до них [3].

Концепція ортопедичного лікування пацієнтів похилого віку повинна включати різні види лікування для того, щоб виготовити необхідний протез, що задовольняє індивідуальну психологію пацієнта.

Відновлення повноцінних зубних рядів забезпечує високу якість життя, тому що знімає обмеження стосовно такого найважливішого фактору комфортного життя, як харчування; вони впливають на загальний стан організму й травну систему, зокрема, мають велике значення для створення зовнішнього вигляду пацієнта [4].

Сукупність зовнішніх факторів, конституція пацієнта та його психотип, продуктивні розлади, викликані супутніми захворюваннями, мають значний вплив на наявність або відсутність непереносимості зубних протезів, на період адаптації до них [5]. Найбільші труднощі виникають при протезуванні пацієнтів з повною відсутністю зубів на нижній щелепі, особливо з високим ступенем атрофії, що можна спостерігати в 30–35 % випадків, і безуспішною психоемоційною підготовкою до знімних протезів – близько 5,7–8,2 % випадків [6].

Однією з причин дезадаптації є виникнення симптому печії в порожнині рота. За даними

© І.В. Янішен, О.В. Мовчан, 2019

авторів, саме ортопедичне лікування є безпосередньою причиною виникнення неприємних відчуттів і дискомфорту в 38,9 % випадків [7].

Важливим моментом процесу лікування є якісне виготовлення протезів, яке в більшості випадків має вирішальне значення. Так, за даними літератури, тільки у 35 % пацієнтів виявляють симптоми непереносимості зубних протезів, у інших дискомфорт зубних протезів викликано порушенням технологічних моментів виготовлення [8]. Недотримання технології виготовлення протезів, порушення процесів полімеризації або неправильне обрання конструкції призводить до розвитку травматичних і алергічних стоматитів [9].

Вимірювання тривожності самооцінки має дуже важливе значення, особливо при формулюванні особистісної поведінки суб'єкта. Кожна людина має свій оптимальний, або придбаний рівень тривожності. Істотним компонентом самоконтролю і самовиховання – є оцінка людиною свого стану.

Високотривожні особи схильні сприймати загрозу для своєї самооцінки й життя в широкому діапазоні ситуацій. Їм необхідно перенести акцент із зовнішніх вимог, категоричності, великого значення у формулюванні завдань на осмислене розуміння діяльності та конкретне планування підзадач.

Для низькотривожних людей, навпаки, потрібно пробуджувати активність, підкреслювати мотиваційні компоненти діяльності, викликати інтерес, висвітлювати почуття відповідальності у вирішенні певних завдань [10].

Шкала тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) є інформативним способом самооцінки рівня тривожності на даний час (реактивна тривожність (РТ), як стан) та (особистісна тривожність (ОТ), як стійка характеристика людини). Цю шкалу було розроблено Ч.Д. Спілбергером і адаптовано Ю.Л. Ханіним [11–12].

Мета дослідження: вивчення самооцінки тривожності пацієнтів з повними знімними пластинковими протезами, як фактору непереносимості зубних протезів, на період адаптації до них.

Матеріал і методи

Дослідження реактивної і особистісної тривожності, з використанням шкали Ч.Д. Спілбергера, нами було проведено у 30 осіб (15 чоловіків та 15 жінок) у віці від 20 до 50 років з інтактною зубощелепною системою і практично здорових; у 30 пацієнтів (15 чоловіків та 15 жінок) у віковому періоді 45–59 років (се-

редній вік) з частковою адентією та у 30 пацієнтів (15 чоловіків та 15 жінок) у віці 45–59 років з повною адентією, а також в порівняльній групі з 30-ма пацієнтами (15 чоловіків та 15 жінок) у віковому періоді 60–74 роки (похилий вік) з повною адентією.

Пацієнтам пропонують 40 тверджень. До кожного твердження додають 4 варіанти відповіді. Уважно прочитавши твердження, пацієнти вибирають найбільш правильну відповідь.

Під час аналізу результатів самооцінки тривожності слід мати на увазі, що загальний бал для кожної з двох шкал може перебувати у діапазоні від 20 до 80 балів. При цьому треба мати на увазі те, що чим вище підсумковий показник, тим вище рівень тривожності (реактивної або особистісної). При інтерпретації показників можна використовувати наступні оцінки тривожності: до 30 балів – низька, 31–44 бали – помірна; 45 і більше – висока.

Показники РТ і ОТ підраховують за формулами:

$$РТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35,$$

де $\Sigma 1$ – сума закреслених цифр на бланку за пунктами шкали 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18; $\Sigma 2$ – сума інших закреслених цифр за пунктами 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

$$ОТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35,$$

де $\Sigma 1$ – сума закреслених цифр на бланку за пунктами шкали 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40; $\Sigma 2$ – сума інших закреслених цифр за пунктами 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Результати та їх обговорення

Показник особистісної тривожності склав – (18,5±2,1) балів, а саме: у чоловіків – (19,3±2,2) балів, у жінок – (18,7±2,0) балів ($p > 0,5$), показник реактивної тривожності склав (15,6±1,7) балів, а саме: у чоловіків (15,1±1,6) балів, у жінок (16,0±1,8) балів ($p > 0,5$). За цими даними можна зробити висновок, що практично здоровим пацієнтам у віковому періоді від 20 до 50 років з інтактними зубними рядами, здоровим пародонтом і ортогнатичним прикусом притаманна низька реактивна та особистісна тривожність.

Отже, практично здорові пацієнти, які не мають стоматологічних проблем, не вважають хворобу зубів і тканин пародонта серйозним захворюванням. Відсутність проблем, пов'язаних з патологією органів і тканин порожнини рота, не сприяє розвитку психоемоційного напруження.

У пацієнтів вікового діапазону 45–59 років (середній вік) з частковою адентією, показ-

ник особистісної тривожності склав – (33,7±2,8) балів, а саме: у чоловіків (34,8±2,2) балів і у жінок (33,2±2,6) балів ($p>0,5$), а реактивної тривожності – (35,9±3,1) балів, а саме: (36,9±2,5) балів у чоловіків і (36,1±3,0) балів у жінок ($p>0,5$).

У пацієнтів вікового діапазону 45–59 років з повною адентією показники особистісної та реактивної тривожності відповідно дорівнювали: (49,9±4,7) балів і (52,3±5,1) балів. Відмінностей між середніми значеннями чоловіків і жінок не знайдено ($p>0,5$).

Що стосується вікового діапазону 60–74 роки (похилий вік) осіб, які мають знімні протези (часткові, повні), але не користуються ними, їх психоемоційне напруження оцінювалось як висока ступінь тривожності (46 і більше балів за шкалою Ч.Д. Спілберга): особистісна тривожність – (49,9±5,3) балів і реактивна тривожність – (52,3±4,7) балів. Середні величини у чоловіків і жінок були практично рівнозначними ($p>0,5$) (таблиця, рисунок).

Рівень реактивної і особистісної тривожності з використанням шкали Ч.Д. Спілбергера

Віковий період	Особистісна тривожність		Реактивна тривожність		p=
	Чоловіки (n=15)	Жінки (n=15)	Чоловіки (n=15)	Жінки (n=15)	
20–50 років	19,3±2,2	18,7±2,0	15,1±1,6	16,0±1,8	
Середнє значення (M±m)	18,5±2,1		15,6±1,7		p>0,5
45–59 років (середній вік)	34,8±2,2	33,2±2,6	36,9±2,5	36,1±3,0	
Середнє значення (M±m)	33,7±2,8		35,9±3,1		p>0,5
60–74 роки (похилий вік)	41,7±3,9	51,9±5,7	42,9±4,1	55,3±5,7	
Середнє значення (M±m)	49,9±5,3		52,3±4,7		p>0,5

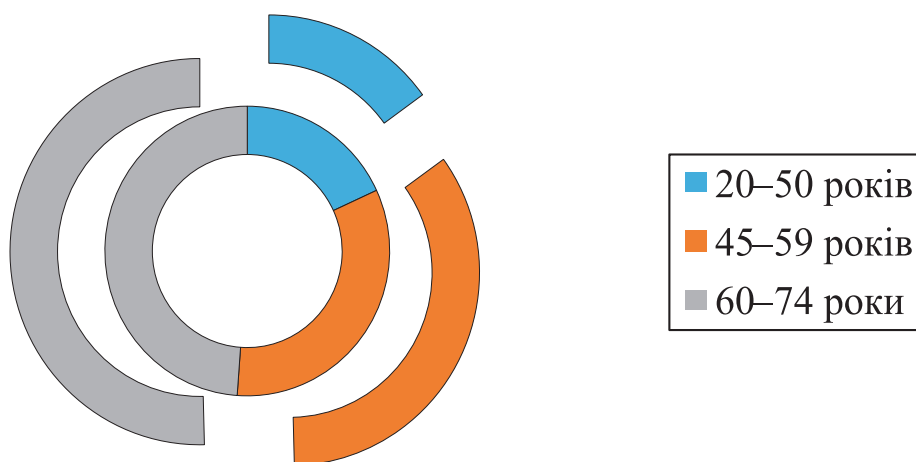
Із наведених даних можна побачити, що пацієнтам з частковою адентією притаманна помірна тривожність (31–45 балів) за шкалою Ч.Д. Спілбергера, а пацієнтам з повною адентією – висока тривожність (46 і більше балів).

У віковому періоді 60–74 роки (похилий вік), у осіб, які мають зубні протези та користуються ними (часткові, повні) психоемоційне напруження характеризувалось такими значеннями: особистісна тривожність (помірна) – (41,7±3,9) балів. Практично рівнозначні величини як у чоловіків, так і у жінок ($p>0,5$); реактивна тривожність (помірна) – (42,9±4,1) балів. Відмінностей між значеннями чоловіків і жінок не знайдено ($p>0,5$).

Отже, ефективність ортопедичного лікування пацієнта значною мірою буде залежати від того, наскільки лікар стоматолог-ортопед буде враховувати не тільки індивідуальні особливості, а й його психосоматичний статус (тип нервової системи – сангвінік, флегматик, холерик, меланхолік). Лікар стоматолог – ортопед окрім «протезного» досвіду повинен знати і вміти використовувати психологічні тести.

Висновки

Спираючись на представлені дані, щодо пацієнтів з відсутністю зубів (часткове, повне), які мають зубні протези та не користуються ними, можна зазначити, що їм притаманна помірна особистісна та реактивна тривожність,



Рівень реактивної та особистісної тривожності з використанням шкали Ч.Д. Спілбергера

а пацієнтам з відсутністю зубів (часткове, повне), що мають зубні протези, але не користуються ними, властива висока особистісна та реактивна тривожність. Щодо спогадів наявних шкалою самооцінки про візит до ліка-

ря-стоматолога (терапевта, хірурга, ортопеда), під кінець стоматологічних втручань (лікування, видалення, протезування) то вони мають різне сприйняття, а звідси й відмінності ступеня психоемоційного напруження.

Література

1. Вплив адгезивних кремів для фіксації повних знімних пластинкових протезів на слизову оболонку ротової порожнини / М. М. Рожко, Р. І. Вербовська, С. Б. Герашенко та ін. // Галиц. лікар. вісн. – 2014. – Т. 21, № 2. – С. 73–77.
2. *Кривенко В.І.* Якість життя як ефективний об'єктивний критерій діагностики та лікування у сучасній медицині / В. І. Кривенко, Т. Ю. Гріненко, І. С. Качан // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 91–96.
3. *Ибрагимов Б.Х.* Эффективность современных фиксирующих средств у лиц, пользующихся съёмными пластиночными протезами / Б.Х. Ибрагимов, З.А. Назаров // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2012. – № 2. – С. 14–17.
4. *Бойчук Ю.Д.* Людина як космопланетарний та біопсихосоціальний феномен // Вісник ХНПУ імені Г.С. Сковороди «Філософія». – Харків: ХНПУ, 2013. – Вип. 40, ч. І. – С. 51–67.
5. *Павленко А. В.* Реабилитация стоматологических больных при значительной атрофии альвеолярного отростка в боковых участках верхней челюсти / А. В. Павленко, И. В. Чуганский, Р. Р. Илык, А. Shterenberg // Современная стоматология. – 2009. – № 1. – С. 83–85.
6. Покращення процесу адаптації до знімних конструкцій зубних протезів у хворих на ішемічну хворобу серця / Н.О. Рябушко, В.М. Дворник, І.В. Павліш та ін. // Український стоматологічний альманах. – 2016. – № 3. – Т. 2. – С. 62–65.
7. *Нідзельський М.Я.* Аналітичний огляд реакцій тканин ротової порожнини на знімні зубні акрилові протези при їх користуванні / М.Я. Нідзельський, Л. Р. Криничко // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 8–11.
8. Деякі аспекти клінічних і лабораторних етапів виготовлення повних знімних протезів при несприятливих умовах до протезування: Навчальний посібник / за ред. проф. О.Б. Белікова / О.Б. Беліков, Р.А. Левандовський, В.Д. Шуклін [та ін.]. – Чернівці, Полтава, Івано-Франківськ. – 2012. – 240 с.
9. Порівняльна характеристика рівня залишкового мономеру в базисах знімних протезів із акрилових пластмас, виготовлених за різними технологіями полімеризації / М.Я. Нідзельський, В.Ю. Давиденко, Г.М. Давиденко та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2 (2). – С. 45–48.
10. *Батаршев А.В.* Базові психологічні властивості і самовизначення особистості: практичний посібник з психологічної діагностики. – СПб.: Мова, 2015. – С. 44–49.
11. Діагностики емоційно-морального розвитку / Ред. і упоряд. І.Б. Дерманова. – СПб.: Видавництво «Річ», 2012. – С. 124–126.
12. Сінгер М.Т. Культурні серед нас / М. Т. Сінгер, Д. Лаліч // Журнал практичного психолога. – 2014. – № 6. – С. 11–71.

References

1. Rozhko M.M., Verbovs'ka R.I., Gerashchenko S.B., Divnich T.Ya. (2014). Vpliv adgezivnih kremiv dlya fiksacii povnih znimnih plastinkovih proteziv na slizovu obolonku rotovoi porozhnini [Influence of adhesive creams for fixation of complete removable plate dentures on the mucous membrane of the oral cavity]. *Galic. likar. visn. – Galits. doctor. visn.*, vol. 21, № 2, pp. 73–77 [in Ukrainian].
2. Krivenko V.I., Grinenko T.Yu., Kachan I.C. (2011). Yakist' zhittya yak effektivnij ob'ektivnij kriterij diagnostiki ta likuvannya u suchasnij medicini [Quality of life as an effective objective criterion for diagnosis and treatment in modern medicine]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, vol. 13, No 6, pp. 91–96 [in Ukrainian].
3. Ibragimov B.Kh., Nazarov Z.A. (2012). Effektivnost' sovremennyh fiksiruyushchih sredstv u lic, pol'zuyushchihsia s'emnymi plastinchnymi protezamin [Efficiency of modern fixative devices in persons using removable plastic prostheses]. *Nauchno-prakticheskij zhurnal TIPPМК – Scientific-practical journal TIPPМК*, № 2, pp. 14–17 [in Russian].

4. Bojchuk Yu.D. (2013). Lyudina yak kosmoplanetarnij ta biopsihosocial'nij fenomen [Man as a cosmoplanetary and biopsychosocial phenomenon]. *Visnik HNPU imeni G.S. Skovorodi «Filosofiya» – Herald of KhNPU named after GS Pans «Philosophy»*. Kharkiv: KhNPU, vol. 40, part I, pp. 51–67 [in Ukrainian].
5. Pavlenko A.V., Chugansky I.V., Ilyk R.R., Shterenberg A. (2009). Reabilitaciya stomatologicheskikh bol'nyh pri znachitel'noj atrofii al'veolyarnogo otrostka v bokovyh uchastkah verhnej chelyusti [Rehabilitation of dental patients with significant atrophy of the alveolar process in the lateral portions of the upper jaw]. *Sovremennaya stomatologiya – Modern dentistry*, № 1, pp. 83–85 [in Russian].
6. Ryabushko N.O., Dvornik V.M., Pavlish I.V., Balya G.M. (2016). Pokrashchennya procesu adaptacii do znimnih konstrukcij zubnih proteziv u hvorih na ishemichnu hvorobu sercyu [Improvement of the process of adaptation to removable denture structures in patients with coronary heart disease]. *Ukrains'kij stomatologichnij al'manah – Ukrainian Dental Almanac*, № 3, vol. 2, pp. 62–65 [in Ukrainian].
7. Nidzelsky M.Ya., Krinichko L. R. (2010). Analitichnij oglyad reakcij tkanin rotovoi porozhnini na znimni zubni akrilovi protezi pri ih koristuvanni [Analytical review of reactions of tissues of the oral cavity on removable acrylic dentures during their use]. *Problemi ekologii ta medicini – Problems of ecology and medicine*, vol. 14, №. 3, pp. 8–11 [in Ukrainian].
8. Belikov O.B., Lewandowski R.A., Shuklin V.D. et al. (2012). *Deyaki aspekti klinichnih i laboratornih etepiv vigotovlennya povnih znimnih proteziv pri nespriyatlivih umovah do protezuvannya [Some aspects of clinical and laboratory ethics for the manufacture of complete removable prostheses under adverse conditions prior to prosthetics]*. O.B. Belikova (Ed.). Chernivtsi – Poltava – Ivano-Frankivsk, 240 p. [in Ukrainian].
9. Nidzelsky M.Ya., Davydenko V.Yu., Davydenko G.M., Kuznetsov V.V., Sokolovskaya V.M. (2014). Porivnyal'na charakteristika rivnya zalishkovogo monomeru v bazisah znimnih proteziv iz akrilovih plastmas, vigotovlenih za riznimi tekhnologiyami polimerizacii [Comparative characteristics of the level of residual monomer in the bases of removable prostheses made of acrylic plastics, manufactured according to different polymerization technologies]. *Visnik problem biologii i medicini – Bulletin of Biology and Medicine*, vol. 2 (2), pp. 45–48 [in Ukrainian].
10. Batarshchuk A.V. (2015). *Bazovi psihologichni vlastivosti i samoviznachennya osobistosti: Praktichnij posibnik z psihologichnoi diagnostiki [Basic psychological properties and self-determination of personality: Practical manual on psychological diagnostics]*. SPb.: Mova, pp.44–49 [in Ukrainian].
11. Dermanova I.B. (Eds.). (2012). Diagnostiki emocijno-moral'nogo rozvitku [Diagnosis of emotional and moral development]. SPb.: Vidavnicтво «Rich», pp. 124–126 [in Ukrainian].
12. Singer M.T., Lalich D. (2014). Kul'ty sered nas [Cults among us]. *Zhurnal praktichnogo psihologa – Journal of practical psychologist*, № 6. pp. 11–71 [in Ukrainian].

И.В. Янишен, О.В. Мовчан

ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ КАК ФАКТОРА ВЛИЯЮЩЕГО НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛНЫХ СЪЕМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ

Измерение тревожности как свойства личности особенно важно, так как это свойство во многом обуславливает поведение субъекта. Определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной деятельной личности. У каждого человека существует свой оптимальный или желательный уровень тревожности – это так называемая полезная тревожность. Оценка человеком своего состояния в этом отношении является для него существенным компонентом самоконтроля и самовоспитания.

Пациентам с отсутствием зубов (частичное, полное), которые имеют зубные протезы и пользуются ими, присущи умеренная личностная и реактивная тревожность, а пациентам с отсутствием зубов (частичное, полное), имеющих зубные протезы, но не пользующихся ими, присущи высокая личностная и реактивная тревожность.

Следовательно, эффективность ортопедического лечения пациента в значительной степени будет зависеть от того, насколько в полной мере врачом-стоматологом-ортопедом будут учтены не только индивидуальные особенности, но и его психосоматический статус. Врачу-стоматологу-ортопеду кроме «протезного» опыта надо знать и уметь использовать психологические тесты.

Ключевые слова: полные съемные пластиночные протезы, адгезивный материал, фиксация протезов, психоэмоциональное напряжение, стресс в ортопедической стоматологии.

I.V. Yanishen, O.V. Movchan

ASSESSMENT OF PSYCHO-EMOTIONAL STRESS AS A FACTOR AFFECTING THE USE OF COMPLETE REMOVABLE PLASTIC DENTURES

Measuring anxiety as a person's property is especially important, because this property largely determines the behavior of the subject. A certain level of anxiety is a natural and obligatory feature of an active active personality. Every person has his or her optimal or desired level of anxiety – this is the so-called useful anxiety. A person's assessment of his position in this regard is for him an essential component of self-control and self-education.

Patients with a lack of teeth (partial, full), having dentures and using them, have moderate personality and reactive anxiety, and patients with a lack of teeth (partial, complete) having dentures, but not using them, are characterized by high personal and reactive anxiety.

Consequently, the effectiveness of the patient's orthopedic treatment will largely depend on the extent to which the dentist's orthopedic physician will be able to take into account not only the individual characteristics but also his psychosomatic status. The dentist-orthopedist, in addition to the «prosthetic» experience, must know and be able to use psychological tests.

Keywords: *complete removable plastic dentures, adhesive material, fixation of prostheses, psycho-emotional stress, stress in prosthetic dentistry.*

Надійшла до редакції 24.01.2019

Контактна інформація

Янішен Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61202, м. Харків, пр. Перемоги, 51.

Тел.: +380506405742.

E-mail: super_orto@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-4278-5355.

Мовчан Ольга Володимирівна – асистент кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61202, м. Харків, пр. Перемоги, 51.

Тел.: +380630523030.

E-mail: _movchan_@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-3036-4246.

РЕАБІЛІТАЦІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.10

УДК 616_036.85

*І.М. Чернишова¹, О.В. Луценко², А.В. Данильчук¹, О.М. Костінська¹**¹УкрНДІ протезування, протезобудування та відновлення працездатності, м. Харків**²Харківський національний медичний університет***ЕРГОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ОСІБ З ІНВАЛІДНІСТЮ**

Оцінювали ефективність курсу ерготерапії за розробленою програмою для пацієнтів з неврологічними захворюваннями (наслідками інсульту, спінальною травмою, ДЦП). Програма включала вправи для розробки функцій верхніх кінцівок, заняття на роботизованих системах, метод біологічного зворотнього зв'язку, фізіотерапевтичні заходи та методики побутової адаптації. Оцінку функцій верхніх кінцівок дорослих з паралітичним ураженням м'язів проводили за допомогою тесту Френчай та Vox and Bloc test, у дітей з органічним ураженням центральної нервової системи застосовували міжнародну систему MACS. Результати досліджень підтверджують ефективність проведення заходів ерготерапії в комплексній реабілітації хворих з нейроортопедичною патологією та необхідність включення цих заходів у протокол медичної допомоги та медичної реабілітації цього контингенту хворих.

Ключові слова: ерготерапія, неврологічні хворі, ДЦП.

Вступ

Кількість людей з функціональними обмеженнями в Україні постійно зростає. В структурі інвалідності по захворюваннях 20 % становлять ураження опорно-рухової системи та наслідки неврологічних захворювань, які призводять значною мірою до обмеження функціональних можливостей людини в побуті та самообслуговуванні. Травматичне пошкодження опорно-рухового апарату та неврологічний дефіцит суттєво впливають на незалежність життя людини. Ці проблеми вирішує ерготерапія, яка є необхідною складовою сучасної моделі реабілітації людей всіх вікових груп. Спеціалісти з ерготерапії є ключовими поставачальниками реабілітаційних послуг для осіб з порушенням функцій верхніх кінцівок та опорно-рухового апарату в цілому. Для максимізації незалежності пацієнта та мінімізації впливу нейро-м'язової патології на їх повсякденне життя, вкрай важливо застосовувати в практичній роботі ерготерапевта найбільш ефективні та дієві засоби компенсації порушень і мотивації пацієнтів у напрямку досягнення незалежності в побуті та в суспільстві [1–6].

Мета даної роботи – вивчити вплив курсу ерготерапії за розробленою програмою на функціональні можливості верхніх кінцівок пацієнтів з паралітичним ураженням м'язів після гострого порушення мозкового кровообігу і спинномозкової травми та дітей з церебральним паралічем (ДЦП).

Матеріал і методи

Для реалізації поставленої мети в клініці УкрНДІ протезування створено кабінет з ерготерапії та кімнати для побутової адаптації (кухня, житлова кімната), які оснащені реабілітаційним обладнанням. Індивідуальна програма реабілітації включала: первинну оцінку функціонального стану пацієнта, складання програми реабілітації та проведення процедур, оцінювання результатів втручання. Для фіксування кінцівки в фізіологічному положенні, а також для розробки рухів в суглобах, пацієнтів забезпечували ортезами системами різних конструкцій.

Для всіх хворих складали карти динамічного спостереження з внесенням даних тестування (до і після курсу реабілітації) та програми реабілітації. Курс реабілітації проводи-

ли у декілька етапів. Так, на етапі первинного тестування проводили дослідження проблем пацієнтів, які викликані порушенням функції верхніх кінцівок, оцінку можливостей та рівня функціонування пацієнта в повсякденній діяльності шляхом інтерв'ю з пацієнтом та його родиною, спостереження за пацієнтом при виконанні вправ із застосуванням шкал та тестів. В клінічній практиці застосовували тести, які відповідають Міжнародній класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF) і здатні оцінювати категорії: «функція тіла» (Body function), «активність» (Activity) та «участь» (Participation), мають валідність і надійність та рекомендовані Європейською федерацією ерготерапевтів (COTЕК) до застосування в практичній роботі [7].

Курс ерготерапії протягом 3–4 тижнів включав: методики для розвинення функції кисті (різні види захвату, утримання предметів), методики побутової адаптації (навчання навикам особистої гігієни, навикам одягання, приймання їжі, підвищення мобільності в суспільстві, методикам навчання продуктивної діяльності, навчання грі та активному відпочинку). Для підвищення ефективності реабілітаційного процесу в комплексному лікуванні застосовували фізіотерапевтичні процедури: лікувальну гімнастику, масаж, озокеріто-парафінові аплікації. Із сучасних технологій реабілітації пацієнтам нейроортопедичного профілю застосовували системи з функціональним біоуправлінням, засновані на біологічному зворотному зв'язку, які дозволяють здійснити спрямовану корекцію рухових функцій з активним контролем за правильністю виконання потрібного руху («Амбліокор», «Nirvana», «Hand of Норе» та ін.) [9].

Результати та їх обговорення

За даною програмою реабілітації пройшли лікування 50 хворих, з них: 19 (38 %) пацієнтів з наслідками інсульту, 9 (18 %) – зі спинномозковою травмою на шийному рівні, 22 (44 %) дитини з ДЦП. У дитячій групі перебували діти з ДЦП віком від 5 до 14 років, з них 14 дівчаток та 8 хлопчиків. У дорослій групі – люди віком від 22 до 70 років, з них 10 жінок та 18 чоловіків.

Хворих з ураженням верхніх кінцівок після перенесеного інсульту та хронічною спинномозковою травмою (ХСМТ) тестували за тестами Френчай [8] і Vox and Bloc Test [10, 11]. При первинному тестуванні хворих з наслідка-

ми інсульту за тестом Френчай результати були наступними: 1 бал – 3 людини, 2 бали – 10 чоловік, 3 бали – 5 чоловік та 4 бали – 1 людина, що в середньому склало (2, 5±1,5) балів. Дані тесту Vox and Bloc були наступні: до 10 кубиків – 4 (21 %) чоловіка (низький рівень), 10–20 кубиків – 11 (58 %) чоловік (середній рівень), більше 20 кубиків – 4 (21%) людини (високий рівень). Для можливості статистичної оцінки матеріалу ми додали рівень функціональної підготовки за тестом Vox and Bloc.

При первинному тестуванні хворих з наслідками СМТ результати були гіршими. За тестом Френчай: 1 бал – 5 чоловік, 2 бали – 2 людини, 3 бали – 2 людини, що в середньому склало (1,6±1,4) бали.

За тестом Vox and Bloc: до 10 кубиків (низький рівень) – 7 (78 %) чоловік, більш 10 кубиків (середній рівень) – 2 (22 %) людини.

Дітей з ДЦП тестували за MACS (Manual ability classification system – Системи класифікації функції руки) [12] та отримали наступні дані: з I рівнем (легким) порушення функції верхньої кінцівки була 1 (4 %) дитина, з II рівнем – 8 (36 %) дітей, з III рівнем – 9 (41 %) хворих та с IV рівнем (тяжким) – 4 (19 %) дитини.

Оцінювання результатів втручання проводилось шляхом повторного тестування, результати досліджень представлені в таблиці.

При повторному тестуванні хворих з наслідками інсульту за тестом Френчай отримали покращення результатів, в середньому, на 1,3±0,2 бала. За даними тесту Vox and Bloc – всі пацієнти збільшили свої результати; пацієнти з високим рівнем виконання тесту склали найбільшу групу (53 %); зменшилась кількість хворих з низьким рівнем виконання тесту з 21 до 4 %.

Повторне тестування хворих з наслідками ХСМТ показало гірші результати: дані обстеження за тестом Френчай збільшились, в середньому, тільки на (0,9±0,5) балів. За тестом Vox and Bloc результат суттєво не змінився.

При повторному тестуванні дітей з ДЦП за MACS отримані позитивні результати: кількість дітей з тяжким рівнем порушення функції зменшилась з 19 до 4 %, кількість дітей з I, II та III рівнями збільшилась на 6 % кожний.

Після курсу ерготерапії пацієнти були забезпечені відповідними ортезами на верхню кінцівку, конструкція яких сприяла закріпленню досягнутих результатів та продовженню даного курсу лікування, а також отримали рекомендації щодо продовження методики

*Функціональні результати курсу реабілітації пацієнтів
з порушенням функції верхніх кінцівок*

Група	Тести	Результати тестування		
		до курсу	після курсу	
Інсульт	Френчай (бал)	2,5±1,5	3,8±1,7	
	Box and Bloc (кількість пацієнтів) низький рівень	4 (21%)	2 (10%)	
	середній рівень	11 (58%)	7 (37%)	
	високий рівень	4 (21%)	10(53%)	
ХСМТ	Френчай (бал)	1,6±1,4	2,5±1,9	
	Box and Bloc (кількість пацієнтів) низький рівень	7 (78%)	6 (67%)	
	середній рівень	2 (22%)	3 (33%)	
	високий рівень	0	0	
ДЦП	MACS (кількість пацієнтів)	I рівень	1 (4%)	2 (10%)
		II рівень	8 (36%)	9 (41%)
		III рівень	9 (41%)	10(45%)
		IV рівень	4 (19%)	1 (4%)

тренування побутових навичок в домашніх умовах із застосуванням допоміжних засобів за призначенням.

Висновки

Таким чином, проведений курс ерготерапії, спрямований на відновлення та покращення функції верхніх кінцівок, дозволив пацієнтам поліпшити функції схвату, спритності та координації, досягти більшої незалежності в побуті, що підтверджено даними тестування та сприяло зниженню ступеня обмеження життєді-

яльності в суспільстві та покращенню якості життя в цілому. Проведені дослідження підтверджують ефективність проведення заходів ерготерапії в комплексній реабілітації хворих з втраченими можливостями верхньої кінцівки та необхідність її включення в протокол медичної реабілітації цього контингенту хворих.

Пошук нових методів відновлення втрачених рухових функцій людини є перспективним напрямком в ерготерапії та фізичній реабілітації в цілому.

Література

1. Мальцев С. Б. Развитие эрготерапии в России / С. Б. Мальцев // Комплексная реабилитация больных и инвалидов. – 2008. – № 2–3. – Режим доступа: <http://rehab4.blog.ru>.
2. Ковальчук В. В. Медицинские и социальные аспекты восстановительного лечения больных после инсульта / В. В. Ковальчук, А. А. Скоромец // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 3. – С. 25–30.
3. Эрготерапия в реабилитации неврологических пациентов / М. Н. Мальцева, А. А. Шмонин, Е. В. Мельникова, Г. Е. Иванова // Consilium Medicum. – 2016. – № 18 (2.1) – С. 59–60.
4. Kielhofner G. Conceptual foundations of occupational therapy practice. – Edition 4. – 2009. – 352 p.
5. Mooney M., Ireson C. Occupational therapy in orthopaedics and trauma. – 2009. – 285 p.
6. Rodger S. Occupation-centered Practice with Children. A Practical Guide for Occupational Therapists. – 2010. – 370 p.
7. Методи оцінки функції руки при неврологічній патології. Огляд літератури / В. І. Козявкін, О. О. Кочмар, М. Б. Гасюк, О. А. Матюшенко, А. Д. Кушнір // Міжнародний неврологічний журнал. – 2018. – №1 (95). – С. 14–25.
8. Baude M. Intra- and interrater reliability of the Modified Frenchay Scale to measure active upper limb function in hemiparetic patients / M. Baude [et al.] // Ann Phys Rehabil Med. – 2016. – 59 p.
9. Солодова Е. Л. Современные технологии реабилитации детей дошкольного возраста с церебральным параличом: автореферат дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.51 «Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия» / Е. Л. Солодова. – Санкт-Петербург, 2007. – 19 с.
10. Mathiowetz V. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity / V. Mathiowetz, G. Volland [et al.] // Am. J. Occup. Ther. – 1985. – № 39 (3160243). – P. 386–391.
11. Східноєвропейська академія дитячої інвалідності. Тест «Кубики в коробці». Режим доступу: <http://www.Eeacd.Org/uk/node/118>.

12. Система класифікації функції руки в дітей із церебральним паралічем: українська версія / О. О. Качмар, В. І. Козьявкін, Т. Б. Волошин [та ін.] // Журнал неврології ім. Маньковського. – 2016. – № 2 (4). – С. 31–34.

References

1. Maltsev S.B. (2008). Razvitiye ergoterapii v Rossii [Development of occupational therapy in Russia]. *Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh i invalidov – Complex rehabilitation of patients and disabled people*, № 2–3. Retrieved from: <http://rehab4.blog.ru> [in Russian].
2. Kovalchuk V.V., Skoromecz A.A. (2008). Meditsinskiye i sotsial'nyye aspekty vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh posle insulta [Medical and social aspects of rehabilitation treatment of patients after a stroke] *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny – Bulletin of restorative medicine*, № 3, pp. 25–30 [in Ukraine].
3. Maltseva M.N., Shmonin A.A., Melnikova E.V., Ivanova G.E. (2016). Ergoterapiya v reabilitatsii neurologicheskikh patsiyentov [Ergotherapy in the rehabilitation of neurological patients]. *Consilium Medicum*, № 2, pp. 59–60 [in Russian].
4. Kielhofner G. (2009). Conceptual foundations of occupational therapy practice. – *Edition 4*. – 352 p.
5. Mooney M., Ireson C. (2009). Occupational therapy in orthopaedics and trauma. – 285 p.
6. Rodger S. (2010). Occupation-centered Practice with Children. *A Practical Guide for Occupational Therapists*. – 370 p.
7. Koziavkin V.I., Kochmar O.O., Gasyuk M.B., Matyushenko O.A., Kushnir A.D. (2018). Metody otsinky funktsiyi ruky pry nevrolohichniy patolohiyi. Ohlyad literatury [Methods of assessment of hand function in neurological pathology. Literature review]. *Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal – International neurological journal*, vol. 1 (95), pp. 14–25 [in Ukraine].
8. Baude M. et al. (2016) Intra- and interrater reliability of the Modified Frenchay Scale to measure active upper limb function in hemiparetic patients. *Ann Phys Rehabil Med.*, 59 p.
9. Solodova E.L. (2007). Sovremennyye tekhnologii reabilitatsii detey doshkol'nogo vozrasta s tserebral'nym paralichom [Modern technologies for the rehabilitation of preschool-age children with cerebral palsy]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Sankt-Peterburg [in Russian].
10. Mathiowetz V., Volland G. Jayaprakash K., Khalaf H., Bengtsson T. (1985). Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. *Am. J. Occup. Ther.* № 39 (3160243), pp. 386–391.
11. Kachmar O.O., Koziavkin V.I., Voloshin T.B. et.al. (2016). Systema klasyfikatsiyi funktsiyi ruky v ditey iz tserebral'nym paralichem: ukrayins'ka versiya [System of classification of hand function in children with cerebral palsy: Ukrainian version]. *Zhurnal nevrolohiyi im. Man'kovsk'oho – Journal of Neurology Mankovsky*, № 2 (4), pp. 31–34 [in Ukraine].

И.Н. Чернышова, Е.В. Луценко, А.В. Данильчук, О.Н. Костинская

ЭРГОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЛИЦ С ИНВАЛИДНОСТЬЮ

Оценивали эффективность курса эрготерапии по разработанной программе для пациентов с неврологическими заболеваниями (последствиями инсульта, спинальной травмы, ДЦП). Программа включала методики разработки функций верхних конечностей, занятия на роботизированных системах, методы биологической обратной связи, физиотерапевтические мероприятия и методики бытовой адаптации. Оценку функций верхних конечностей взрослых пациентов с паралитическим поражением мышц проводили с помощью теста Френчай и Box and Bloc, у детей с органическим поражением центральной нервной системы использовали международную систему MACS. Результаты исследований подтверждают эффективность проведения эрготерапии в комплексной реабилитации больных с нейроортопедической патологией и необходимость ее включения в протокол медицинской помощи и медицинской реабилитации этого контингента больных.

Ключевые слова: эрготерапия, неврологические больные, ДЦП.

I.M. Chernyshova, O.V. Lutsenko, A.V. Danilchuk, O.M. Kostinskaya

ERGOTHERAPY IN COMPLEX REHABILITATION OF PERSONS WITH DISABILITIES

The effectiveness of the course of ergotherapy was evaluated according to the developed program for patients with neurological diseases (stroke, spinal cord injury, children with cerebral palsy). The program included exercises to develop the function of the upper limb, classes on robotized systems, a biofeedback method, physiotherapy and methods of household adaptation. Evaluation of the function of the upper limbs of adults with paralytic muscle damage was performed using the Frenchay test and the Box and

Bloc test; in children with organic lesions of the central nervous system, the international system MACS was used. The results confirm the effectiveness of ergotherapy interventions in the comprehensive rehabilitation of patients with neuroorthopedic pathology and the need for its inclusion in the protocol of medical care and medical rehabilitation of this cohort of patients.

Keywords: *ergotherapy, neurological patients, cerebral palsy.*

Надійшла до редакції 04.02.2019

Контактна інформація

Чернишова Ірина Миколаївна – кандидат медичних наук, завідувача відділенням реабілітації УкрНДІ протезування, протезобудування та відновлення працездатності.

Адреса: Україна, 61051, м. Харків, вул. Клочківська, 339.

Тел.: +380577255977.

E-mail: risp@ukrpost.net.

ORCID: 0000-0002-2903-3880.

Луценко Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380572339310.

E-mail: evlook@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-7141-0662.

Данильчук Алла Володимирівна – науковий співробітник УкрНДІ протезування, протезобудування та відновлення працездатності.

Адреса: Україна, 61051, м. Харків, вул. Клочківська, 339.

Тел.: +380577255977.

E-mail: risp@ukrpost.net.

ORCID: 0000-0001-9182-9903.

Костінська Оксана Миколаївна – молодший науковий співробітник, УкрНДІ протезування, протезобудування та відновлення працездатності.

Адреса: Україна, 61051, м. Харків, вул. Клочківська, 339.

Тел.: +380577255977.

E-mail: risp@ukrpost.net.

ORCID: 0000-0001-5952-2055.

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.11

УДК [616.98:579.842.15:578.825.12]-053.2-036

*С.М. Букій, О.М. Ольховська**Харківський національний медичний університет***КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ШИГЕЛЬОЗУ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ**

Проведено аналіз клініко-параклінічних особливостей шигельозу у 72 дітей, хворих на шигельоз середньої тяжкості, в залежності від наявності або відсутності інфікування цих дітей цитомегаловірусом (ЦМВ). Встановлено, що шигельоз у дітей, інфікованих ЦМВ, перебігає переважно у формі ентероколіту, супроводжується більш високими цифрами температурної реакції тіла в дебюті хвороби, гіперемією задньої стінки ротоглотки, лімфоаденопатією, гепатомегалією, ознаками паренхіматозної реакції печінки. У цих дітей реєструють триваліші строки регресії клінічних симптомів – пролонгацію збереження лихоманки і порушення загального стану, диспепсичні явища, абдомінальний синдром, триваліше збереження ознак гепатомегалії, що призводить до збільшення строків перебування хворих у стаціонарі та є одним із факторів розвитку нозокоміальної інфекції.

Ключові слова: діти, шигельоз, клініка, цитомегаловірус.

Вступ

Незважаючи на зростання ролі вірусних агентів в якості збудників діарей, шигели залишаються одними із провідних бактеріальних чинників ураження шлунково-кишкового тракту у дітей, особливо в країнах, які розвиваються. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі кожного року реєструють понад два мільярди випадків захворювань на кишкові інфекції (КІ) [1–2], серед яких, хворі на шигельоз складають 35–80 %, з них 60–75 % – діти [3–4]. Кожного року на планеті близько мільйона хворих на шигельоз помирає, 70 % з них – діти перших шести років життя [5–6]. За останні роки в Україні має місце тенденція щодо зниження кількості зареєстрованих випадків шигельозної інфекції: у 2016 – 913 випадків (2,14 на 100 тис.); 2017 – 979 випадків (2,3 на 100 тис.); у 2018 – 835 випадків (1,97 на 100 тис.). У той же час, серед дітей кількість випадків шигельозу на 100 тис. населення залишається високою: у 2017 році – 9,57; у 2018 – 7,67 [7].

Отже, шигельозна інфекція серед дітей в Україні є актуальною і розповсюдженою патологією і представляє серйозну медико-со-

ціальну проблему [8–9]. На клінічні прояви шигельозної інфекції можуть впливати багато факторів – патогенність збудника, імунний стан та вік дитини, супутня патологія [10]. Відомо, що герпес-вірусна інфекція має широку епідемічну розповсюдженість. В останні десятиріччя серед дитячого населення зростає кількість інфікованих цитомегаловірусом (ЦМВ). Інфікування ЦМВ серед дітей коливається в межах від 40 до 95 % [11]. Як правило, найчастіше інфікування відбувається в перші роки життя, що може призводити до змін імунної відповіді організму. Дисбаланс у роботі імунної системи інфікованих ЦМВ не може не вплинути на перебіг основного захворювання, в тому числі й шигельозу [12].

В доступній літературі, даних щодо особливостей впливу інфікування ЦМВ на перебіг шигельозу у дітей небагато, а результати цих досліджень є суперечливими. Одні науковці говорять про збільшення ризику розвитку більш тяжкого клінічного перебігу захворювання, тривалішу регресію клініко-лабораторних показників хворих на шигельоз дітей, інфікованих ЦМВ, а інші науковці, навпаки, вважають, що інфікування ЦМВ суттєво не

© С.М. Букій, О.М. Ольховська, 2019

впливає на перебіг основного захворювання [13–14]. Вище зазначене свідчить про доцільність вивчення впливу інфікування дітей ЦМВ на перебіг шигельозу.

Мета дослідження – вивчення особливостей клініко-параклінічних проявів шигельозу в дітей, інфікованих ЦМВ.

Матеріал і методи

Спостереження проводилось на базі Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Під наглядом знаходилось 72 дитини віком від 3 до 7 років, які перебували на лікуванні в стаціонарі з діагнозом шигельоз середньої тяжкості. Діагноз було підтверджено клініко-анамнестичними даними, бактеріологічними та серологічними методами. Усіх хворих обстежували на наявність ЦМВ-інфекції, методом імуноферментного аналізу (ІФА) – визначали антитіла класу IgM та IgG до ЦМВ в сироватці крові, а присутність ЦМВ у секретах хворих – методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Також проводили дослідження методом ІФА з метою виключення інфікування дітей іншими герпес-вірусами.

Для проведення порівняльного аналізу, хворих дітей було розподілено на дві групи: основну групу склали 38 дітей, хворих на шигельоз та інфікованих ЦМВ; контрольну групу – 34 дитини, хворі на шигельоз (моноінфекція). Групи були подібними за віком ($5,46 \pm 1,06$) і

($4,86 \pm 1,16$) років відповідно, ($p > 0,05$) і статтю. Статистичне опрацювання отриманих показників обчислювали за допомогою програми Excel і Statistica 7,0.

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз основних показників дітей в групах спостереження виявив схожість клінічних проявів шигельозу в дебюті захворювання (табл. 1).

В обох групах хвороба починалась гостро з підвищення температури тіла, симптомів інтоксикації, болю у животі, діареї. В той же час були виявлені окремі відмінності клінічних проявів шигельозу в залежності від наявності супутнього інфікування. При надходженні до стаціонару підвищення температури тіла відмічалось у 91,67 % дітей (92,11 і 91,18 % відповідно) в групах; проте в основній групі, реєстрували дещо вищі її показники ($38,81 \pm 0,38$)°C проти ($37,8 \pm 0,25$)°C відповідно, ($p < 0,05$). В дебюті шигельозу у хворих, інфікованих ЦМВ, достовірно частіше реєстрували гіперемію задньої стінки ротоглотки (26–68,42 %) проти (15–44,12 %), ($t \geq 2,0$). При цьому частота гіперемії ротоглотки була значно вищою у порівнянні з частотою симптому блювання у хворих основної групи, тобто наявність гіперемії не можна було пояснити блюванням у хворих.

При об'єктивному обстеженні, у хворих основної групи вірогідно частіше виявляли

Таблиця 1. Основні клінічні прояви шигельозу у дітей, (абс, %)

Симптом		Основна група (n=38)		Група контролю (n=34)	
		Абс.	%	Абс.	%
Підвищення температури тіла	Усього	35		31	
	у межах субфебрильних цифр	12		15	
	у межах фебрильних цифр	23	60,52	16	47,06
Прояви інтоксикації		31		32	
Порушення апетиту		27		31	
Гіперемія задньої стінки ротоглотки		26	68,42	15	44,12*
Нашарування язика		28		30	
Блювота		18		12	
Збільшення лімфовузлів шийної групи		25	65,79	11	32,35*
Діарея		37		30	
Наявність домішок у випорожненнях	слизу	30		29	85,29
	неперетравленої їжі	26	68,42	20	58,82
	крові	3	7,90	8	23,53*
Пальпація живота	біль у навіколопупковій ділянці	19	50,00	10	29,41*
	біль у нижніх відділах	29		20	
	спазмована сигма	12	31,57	18	52,94*
Здуття живота		12		8	
Біль під час дефекації		22	57,89	27	79,41
Гепатомегалія		21	55,26	10	29,41*

Примітка.* – вірогідність ознаки, $t \geq 2,0$.

збільшення лімфовузлів шийної групи (25–65,79 %) проти (11–32,35 %), ($t \geq 2,0$). Нами не виявлено вірогідної різниці щодо частоти реєстрації таких ознак, як: інтоксикаційний синдром, зниження апетиту, нашарування язика, блювота, розлади кишківника, ($t \leq 2,0$). У хворих на моноінфекцію вірогідно частіше визначали наявність патологічних домішок у калових масах у вигляді прожилок крові, ($t \geq 2,0$). У хворих основної групи мала місце тенденція до збільшення кількості випадків наявності неперетравленої їжі у випорожненнях, але ця різниця була не вірогідною, ($t \leq 2,0$). Відмінності виявлено щодо переважної локалізації болю при пальпації живота. У хворих на моноінфекцію біль локалізувався у нижніх відділах живота та в ділянці сигмоподібної кишки, яка була спазмована. За наявності інфікування ЦМВ, шигельоз у дітей супроводжується локалізацією болю переважно в навколопупкової зоні та нижніх відділах живота ($t \geq 2,0$). Глибока пальпація виявляла збільшення печінки вірогідно частіше у хворих на шигельоз і інфікованих ЦМВ ($t \geq 2,0$).

При додатковому лабораторно-інструментальному обстеженні хворих, виявлено відмінності окремих показників в групах спостереження. Нейтрофіліоз із зсувом формули вліво (24–63,16 %) проти (28–82,35 %) в групах, і прискорення ШОЕ (26–68,42 %) проти (30–88,24 % відповідно) в групах, в загальному аналізі крові частіше реєстрували у хворих на моноінфекцію, ($t \geq 2,0$).

Результати співставлення даних копрологічного дослідження у дітей, хворих на шигельоз, на тлі ЦМВ інфікування і без нього (табл. 2).

За даними копроцитограми, у більшості хворих (23–60,53%) дітей основної та (29–85,29%) дітей групи контролю, мали місце прояви колітичного синдрому. Але у хворих без інфіку-

вання ЦМВ частіше виявляли лейкоцити і еритроцити ($t \geq 2,0$), в той час, як у хворих основної групи наряду з ознаками коліту визначали наявність клітковини та крохмалю, ($t \geq 2,0$). Останнє свідчить про залучення до запального процесу не тільки слизової оболонки товстої кишки, але й тонкого кишківника хворих на шигельоз дітей, інфікованих ЦМВ.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини вірогідно частіше виявляло у хворих основної групи збільшення розмірів печінки з підвищенням ехогенності її паренхіми (23–60,53 %) проти (11–32,35 % відповідно) в групах, ($t \geq 2,0$), ознаки спленомегалії (8–21,05 %) проти (2–5,88 %).

Нами проаналізовано строки тривалості основних клінічних симптомів шигельозу в групах дослідження (табл. 3).

У хворих на шигельоз та інфікованих ЦМВ дітей вірогідно тривалішими були строки збереження лихоманки, порушення загального стану, зниження апетиту, довше зберігалась дисфункція кишківника, абдомінальний біль і патологічні домішки у випорожненнях, ознаки гепатомегалії, ($p < 0,05$). Ультразвукове дослідження засвідчило збереження паренхіматозної реакції печінки на момент виписки зі стаціонару у 10 дітей основної групи (26,32 %), тоді як в групі контролю таких змін не реєстрували. Повільніша регресія клінічних симптомів у хворих основної групи призводила до більш тривалого перебування цих хворих в умовах стаціонару, ($p < 0,05$).

Таким чином, перебіг шигельозу у дітей, інфікованих ЦМВ, характеризується більш виразною температурною реакцією в дебюті захворювання, гіперемією задньої стінки ротоглотки, реакцією шийних лімфовузлів, абдомінальним синдромом із локалізацією болю частіше в навколопупкової зоні та нижніх відді-

Таблиця 2. Показники копрограми хворих, (абс., %)

Показники	Основна група (n=38)		Група контролю (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
Лейкоцити	23	60,53	29	85,29*
Еритроцити	4	10,51	10	29,41*
Слиз	37	97,37	34	100,0
Епітеліальні клітини	27	71,05	30	88,24
Рослинна клітковина	19	50,00	10	29,41*
Неперетравлена клітковина	15	39,47	8	23,53
М'язові волокна	7	18,42	5	14,71
Нейтральний жир	10	26,32	4	11,77
Крохмаль	13	34,21	5	14,71*

Примітка.* – вірогідність ознаки, $t \geq 2,0$.

Таблиця 3. Тривалість основних клінічних симптомів шигельозу, ($M \pm m$, доба)

Симптом	Основна група, (n=38)	Група контролю, (n=34)
	$M \pm m$	$M \pm m$
Підвищення температури тіла	5,72±0,46	4,27±0,23*
Порушення самопочуття	4,16±0,44	3,01±0,32*
Зниження апетиту	3,21±0,47	2,03±0,30*
Блювання	2,84±0,35	2,13±0,16
Діарея	6,41±0,52	4,42±0,43*
Патологічні домішки у випорожненнях	4,32±0,41	2,86±0,37*
Біль у животі	4,12±0,75	2,33±0,32*
Здуття живота	3,74±0,37	3,04±0,41
Біль під час дефекації	2,93±0,23	1,87±0,34
Гепатомегалія	9,52±1,18	6,24±0,96*
Перебування у стаціонарі	10,78±0,35	9,38±0,52*

Примітка.*– вірогідність ознаки, $p < 0,05$.

лах живота; гепатомегалією і паренхіматозною реакцією тканини органу. Ознаки інтоксикаційного, діарейного і абдомінального синдромів достовірно довше реєстрували у хворих на шигельоз дітей, інфікованих ЦМВ.

На нашу думку, виявлені клінічно-параклінічні особливості шигельозу у інфікованих ЦМВ дітей можуть стати аргументом щодо створення раннього діагностичного алгоритму наявності фонового інфікування. Останнє надасть можливість удосконалити шляхи терапії хворих, інфікованих ЦМВ, в дебюті шигельозу.

Висновки

1. Інфікування дітей ЦМВ впливає на клінічні прояви та тривалість збереження окремих симптомів шигельозу.

2. До клініко-лабораторних відмінностей шигельозу у дітей, інфікованих ЦМВ, відносять високі цифри температурної реакції тіла в дебюті хвороби, ентероколітичну форму, гіперемію задньої стінки ротоглотки, лімфаденопатію, гепатомегалію, ознаки паренхіматозної реакції печінки.

3. Перебіг шигельозу у дітей, інфікованих ЦМВ, характеризується тривалішими строками регресії клінічних симптомів – пролонгацією збереження лихоманки і порушеного стану, диспепсичних явищ, абдомінального синдрому, збереженням ознак гепатомегалії, що призводить до збільшення строків перебування хворих у стаціонарі, що є одним із факторів розвитку нозокоміальних інфекцій.

Література

1. Жаркова Т.С. Спосіб діагностики варіанта перебігу шигельозу у дітей раннього віку / Т.С. Жаркова, С.В. Кузнецов // Здоров'я ребенка. – 2010. – № 2. – С. 132–133.
2. Крамарев С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей / С.А. Крамарев // Здоров'я ребенка. – 2013. – № 3. – С. 117–122.
3. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО). Острая диарея / Г.Б. Матейко, М.М. Осипчук, О.Л. Цимбаліста та ін. // [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.omge.org/globalguidelines/guide01/guideline1.htm>.
4. Епідеміологія / А.М. Андейчин, З.П. Василичин, Н.О. Виноград та ін. / за ред. І.П. Колеснікової. – Вінниця, 2012. – 570 с.
5. Курлан Н.Ю. Спосіб лікування дітей віком 1-3 років, хворих на шигельоз та інфікованих *Helicobacter Pylori* / Н.Ю. Курлан, О.М. Ольховська // Актуальна інфектологія. – 2017. – №1 (2). – С. 41–47.
6. Епідемічна ситуація з шигельозу у Харківській області / Н.Ю. Гужва, І.В. Червань, С.А. Мінакова та ін. // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16–18 квітня 2014 р. / М.В. Погорелов. – Суми : СумДУ, 2014. – С. 124.
7. Шадрин О.Г. Спосіб оцінки тяжкості запального процесу у дітей з хронічною діареєю / О.Г. Шадрин, А.Б. Сороколетова, Т.С. Брюзгіна // Здоров'я ребенка. – 2014. – № 2. – С. 108–112.
8. Терещенко С.Ю. Хроническая инфекция *Helicobacter pylori* у детей: современное состояние проблемы / С.Ю. Терещенко // Педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 60–65.
9. Queiroz D.M. Children's antidiarrheal oral liquid / D.M. Queiroz, A.M. Rocha, J.E. Crabtree // Gut Microbes. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 491–495.

10. Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in school-age children residing in Porto Torres Sardinia, Italy / M. Dore, G. Franciulli, P. Tomasi et al. // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 369–373.
11. Kit and method for detecting HCMV (human cytomegalovirus) / Tan Xiaoli, Zhang Jiandong, Dou Yaling, Li Zhixin // *Infection disease*. – 2009. – Vol. 171, № 5. – P. 1643–1646.
12. Novel polymavirus associated with diarrhea in children / C.F. Arias., P. Isa et al. // *Digestive diseases and sciences*. – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 467–474.
13. Clinical consequences of *Helicobacter pylori* infection in children and its relation with the response of the gastric mucosa to the infection / M. Camorlinga-Poncea, L. Mucoza, E. et al. // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 2–7.
14. *Walter Mark R. Methods and Compositions for Cytomegalovirus IL-10 Protein* / R. Walter Mark, A. Barry Peter // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 36–43.

References

1. Kuznyecov S.V., Zharkova T.S. (2010). Sposib diagnostiki varianta perebigu shigelozu u ditej rannogo viku [The method of diagnosis of the variant of shigellosis in young children]. *Zdorove rebenka – Child health*, № 2, pp. 132–133 [in Ukrainian].
2. Kramarev S.A. (2013). Lechenie ostryh kishhechnyh infekcij u detej [Treatment of acute intestinal infections in children]. *Zdorove rebenka – Child health*, № 3, pp. 117–122 [in Russian].
3. Prakticheskie rekomendacii Vsemirnoj gastroenterologicheskoy organizacii (VGO). Ostraya diareya [Practical recommendations of the World Gastroenterological Organization (VGO). Acute diarrhea.] [*Elektronnij resurs*] – Rezhim dostupa: <http://www.omge.org/globalguidelines/guide01/guideline1.htm> [in Russian].
4. Andejchin A.M., Vasilishin Z.P., Vinograd N.O. et al. (2012). *Epidemiologiya [Epidemiology]*. I.P. Kolesnikova (Ed.). Vinnicya. p. 570 [in Ukrainian].
5. Kurlan N.Yu., Olhovska O.M. (2017). Sposib likuvannya ditej vikom 1–3 rokiv, hvorih na shigeloz ta infikovanih *Helicobacter Pylori* [Method of treatment for children 1–3 years of age with shigellosis and infected by *Helicobacter Pylori*]. *Aktualnaya infektologiya – Current infectology*, № 1 (2), pp. 41–47 [in Ukrainian].
6. Guzhva N.Yu., Chervan I.V., Minakova S.A. (2014). Epidemichna situaciya z shigelozu u Harkivskij oblasti [The epidemic situation with shigellosis in Kharkiv region]. *Aktualni pitannya teoretichnoyi ta praktichnoyi medicini: zbirnik tez dopovidej II Mizhnarodnoyi naukovopraktichnoyi konferenciyi studentiv ta molodih vchenih, m. Sumi, 16–18 kvitnya – Topical issues of theoretical and practical medicine: a collection of abstracts of the 2nd International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists*. Sumy, April 16–18, p. 124 [in Ukrainian].
7. Shadrin O.G., Sorokolyetova A.B., Bryuzgina T.S. (2014). Sposib ocinki tyazhkosti zapal'nogo procesu u ditej z hronichnoyu diareyeyu [A method for assessing the severity of inflammation in children with chronic diarrhea]. *Zdorove rebenka – Child health*, № 2, pp. 108–112 [in Ukrainian].
8. Tereshenko S.Yu. (2013). Hronicheskaya infekciya *Helicobacter pylori* u detej: sovremennoe sostoyanie problemy [Chronic *Helicobacter pylori* infection in children: the current state of the problem]. *Pediatrics – Pediatrics*, № 1, pp. 60–65 [in Russian].
9. Queiroz D.M., Rocha A.M., Crabtree J.E. (2014). Children's antidiarrheal oral liquid, *Gut Microbes*, vol. 4, № 6, pp. 491–495.
10. Dore M., Franciulli G., Tomasi P. et al. (2012). Gastrointestinal symptoms and *Helicobacter pylori* infection in school-age children residing in Porto Torres Sardinia, Italy, *Helicobacter*, vol. 17, № 5, pp. 369–373.
11. Xiaoli Tan, Jiandong Zhang., Yaling Dou., Zhixin Li. (2009). Kit and method for detecting HCMV (human cytomegalovirus), *Infection disease*, vol. 171, № 5, pp. 1643–1646.
12. Arias C.F., Isa P. et al. (2013). Novel polymavirus associated with diarrhea in children. *Digestive diseases and sciences*, vol. 56, № 2, pp. 467–474.
13. Camorlinga-Poncea M., Mucoza L. et al. (2014). Clinical consequences of *Helicobacter pylori* infection in children and its relation with the response of the gastric mucosa to the infection. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*, vol. 71, № 1, pp. 2–7.
14. Walter Mark R., Barry Peter A. (2012). Methods and Compositions for Cytomegalovirus IL-10 Protein. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, № 4, pp. 36–43.

С.Н. Букий, О.Н. Ольховская

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

Проведен анализ клинико-параclinical показателей у 72 детей, больных шигеллезом средней тяжести, в зависимости от наличия или отсутствия инфицирования этих детей цитомегаловирусом (ЦМВ).

Установлено, что шигеллез у детей, инфицированных ЦМВ, протекает преимущественно в форме энтероколита, сопровождается более высокими цифрами температурной реакции тела в дебюте болезни, гиперемией задней стенки ротоглотки, лимфоаденопатией, гепатомегалией, признаками паренхиматозной реакции печени. У этих детей регистрируются более длительные сроки регрессии клинических симптомов – пролонгация сохранения лихорадки и нарушенного общего состояния, диспепсических явлений, абдоминального синдрома, длительное сохранение признаков гепатомегалии, что приводит к увеличению сроков пребывания больных в стационаре и является одним из факторов развития нозокомиальной инфекции.

Ключевые слова: дети, шигеллез, клиника, цитомегаловирус.

S.N. Bukij, O.N. Olkhovskaya

CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF SHIGELLOSIS IN CHILDREN INFECTED WITH CYTOMEGALOVIRUS

The analysis of clinical and paraclinical features of shigellosis in 72 children with moderate shigellosis, depending on the presence or absence of infection of these children with cytomegalovirus (CMV).

It has been established that shigellosis in children infected with CMV occurs mainly in the form of enterocolitis and is accompanied by much high body temperatures at the onset of the disease, hyperemia of the posterior wall of the oropharynx, lymphadenopathy, hepatomegaly and signs of parenchymatous reactions of the liver. In these children, it takes longer for clinical symptoms to regress. There is lengthened fever and impaired general condition, as well as, dyspeptic symptoms, abdominal syndrome and prolonged signs of hepatomegaly. All of which lead to an increase in hospital stay, which is one of the factors of nosocomial infection

Keywords: children, shigellosis, clinical manifestations, cytomegalovirus.

Надійшла до редакції 04.02.2019

Контактна інформація

Букий Сергій Миколайович – аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61162, м. Харків, просп. Героїв Сталінграду 160.

Тел.: +380966513638.

E-mail: serejbukij@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-1165-5611.

Ольховська Ольга Миколаївна – доктор медичних наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61162, м. Харків, просп. Героїв Сталінграду 160.

Тел.: +380951931244.

E-mail: onixol@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-1549-853X.

УРОЛОГІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.12

УДК 616.71-008.82:577.118:616.61-78

*Т.Л. Валковская**Харьковский национальный медицинский университет
Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии
им. В.И. Шаповала, г. Харьков***ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ
И КОНЦЕНТРАЦИИ ОСТЕОПОНТИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ
МЕТОДОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА**

Проведено изучение частоты кальцификации брюшного отдела аорты и роли плазменной фракции остеопонтин в её развитии, а также взаимосвязи между степенью нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 5-й Д стадии на перитонеальном диализе. Выявлено, что кальцификация брюшного отдела аорты встречается у 73,3 % пациентов данной группы. Предикторами развития сосудистой кальцификации является возраст больных и длительность диализной терапии. С прогрессированием степени сосудистой кальцификации наблюдается ухудшение показателей костно-минерального обмена в виде статистически достоверного увеличения уровней сывороточного фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и паратиреоидного гормона. Концентрация остеопонтин в плазме крови коррелирует со степенью тяжести кальцификации брюшной аорты и может быть маркером сосудистой кальцификации у диализных пациентов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, костно-минеральный обмен, остеопонтин, сосудистая кальцификация.

Введение

Риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с 5-й Д стадией хронической болезни почек (ХБП) превышает таковой в общей популяции примерно в 3–30 раз [1]. При этом степень сосудистой кальцификации является одной из основных причин и независимых предикторов неблагоприятного исхода. Показана чёткая взаимосвязь между нарушением минерального обмена, потерей минеральной плотности кости и скоростью прогрессирования сосудистой кальцификации (СК) как в общей популяции, так и больных с ХБП [2]. СК – это патологический процесс, характеризующийся утолщением и потерей эластичности мышечной артериальной стенки в результате отложения солей кальция и фосфора в медиальной и (или) интимальной оболочке сосудов. Кальцификация сосудов часто ассоциируется со старением, но при

терминальной уремии этот процесс приобретает злокачественный характер. Исследователями последних лет показано, что при ХБП развитие СК ассоциировано с гиперкальциемией, гиперфосфатемией, адинамической болезнью кости и вторичным гиперпаратиреозом [3]. При этом изучение патогенетических механизмов СК и поиск её новых маркеров продолжается. Установлено, что костные клетки принимают непосредственное участие в патологических изменениях функции и структуры сосудов вследствие эктопического остеогенеза с участием специфических костных протеинов, экспрессирующихся в стенке сосудов. В связи с этим представляет интерес остеопонтин (ОП), костный сиалопротеин, главный неколлагеновый матриксный белок костей, который экспрессируется в минерализованных тканях. Негативная роль ОП в кальцификации медиа была описана у паци-

© Т.Л. Валковская, 2019

ентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе (ГД) [4]. В экспериментальных условиях S. Sakurabayashi–Kitade и соавторы показали, что содержание ОП в интима и меди артерий подвергается up-regulation после воздействия альдостерона и ангиотензина II. Авторы исследования полагают, что ОП обуславливает пролиферацию гладкомышечных клеток и деградацию эластической мембраны меди артерий, что рассматривается как одна из начальных стадий васкулярного ремоделирования [5].

Таким образом, ОП является перспективным для изучения маркером, который принимает участие в процессах сосудистой перестройки, а его вклад в развитие сосудистого кальциноза при ХБП достаточно неоднозначен, до настоящего времени окончательно не установлен и продолжает изучаться.

Цель исследования – определение частоты кальцификации брюшного отдела аорты (КБА) и изучение роли плазменной фракции ОП в её развитии, а также взаимосвязи между степенью нарушения фосфорно-кальциевого обмена, интенсивностью процессов СК и уровнем ОП у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) методом перитонеального диализа (ПД).

Материал и методы

Исследование проводилось в отделении нефрологии и перитонеального диализа Областного медицинского клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. Заместительную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) в исследуемой группе получали 45 пациентов (33 мужчины и 13 женщин) в возрасте от 19 до 71 года, средний возраст – (45 ± 10) лет. Критерии исключения: инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, стабильная стенокардия напряжения, сердечная недостаточность 3–4 функциональные классы (ФК), острые инфекционные процессы какой-либо этиологии на протяжении последних 3 месяцев, онкологические заболевания. Этиология ХБП представлена: хроническим гломерулонефритом – 65,8%; хроническим пиелонефритом – 2,6%; поликистозом почек – 15%; диабетической нефропатией – 12,6%; гипертонической болезнью – 1,1%. Суммарный Kt/v – 2.31 ± 0.46 . Длительность ЗПТ от 13 месяцев до 9 лет [(5.0 ± 0.5) лет]. ПАПД проводился в режиме 4–5 обменов за сутки с интервалом в 4–6 часов. Больные использовали диализные растворы «дианил» с содержанием Ca^{++}

1,25 ммоль/л и «экстранил» с содержанием Ca^{++} 1,75 ммоль/л.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Оценивался уровень кальция (Ca), фосфора (P) сыворотки крови, кальциево-фосфорное произведение (Ca P), щелочной фосфатазы (ЩФ). Методом иммуноферментного анализа в условиях лаборатории ОМКЦУН им. В.И. Шаповала определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), ОП на основе набора Human Osteopontin Platinum ELISA в соответствии с протоколами производителей.

Для выявления СК использовали различные диагностические методы – неинвазивные (ультразвуковое исследование сосудов и клапанов сердца, рентгенография) и инвазивные (коронаро- и ангиография). «Золотым» стандартом для выявления СК считают компьютерную томографию с оценкой по шкале Agatston, однако такого рода обследование диализных пациентов могут позволить себе только клиники с высоким уровнем оснащённости, поскольку этот вид диагностики остаётся дорогостоящим. Методика оценки кальцификации брюшного отдела аорты (КБА), определённой с помощью латерального абдоминального снимка, предложенная L. Kauppi et al. (1997), может выступать реальной альтернативой компьютерной томографии. Учитывая вышеизложенное, больным, включённым в исследование, было выполнено рентгенологическое исследование – обзорная рентгенография брюшной полости в боковой проекции в области L1 – L4 с зоной захвата не менее 4 см кпереди от позвоночного столба для оценки КБА. Проводили оценку степени тяжести кальцификации на уровне каждого отдельного сегмента (с первого по четвёртый поясничный позвонок), передней и задней стенки аорты, а также суммировался общий балл кальцификации (максимальный суммарный балл кальцификации был равен 24). Выраженность процесса оценивалась от 0 до 3 баллов.

Результаты

КБА в исследуемой нами группе встречалась с частотой 73,3%. Выраженность КБА варьировалась от 1 до 23 баллов. Средний балл кальцификации составил $7,23 \pm 5,40$. Для проведения анализа различий по уровню изучаемого биологического маркера в плазме крови – ОП, нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различной степенью сосудистой кальцификации, все участники исследования были разделены на 4 груп-

Таблиця 1. Шкала кальцифікації по баллам

Баллы	Характеристика изменений
0	Кальцинаты отсутствуют
1	Мелкие отдельные кальцинаты, занимающие менее 1/3 протяжённости стенки аорты на уровне отдельного позвонка
2	1/3 – 2/3 стенки кальцинированы
3	>2/3 протяжённости стенки аорты повреждены кальцификацией

пы (табл. 2). В 1-ю группу вошли пациенты с ХБП 5-й Д стадии без КБА (n=18), во 2-ю – пациенты с выраженностью КБА (от 1 до 4) баллов (n=12), в 3-ю – (от 5 до 15) баллов (n=6) и 4-ю группу с КБА (от 16 до 24) баллов (n=9).

КБА был $4,64 \pm 4,60$, а среди пациентов с уровнем P выше $1,77$ ммоль/л – $6,78 \pm 5,26$. При изучении фосфорно-кальциевой производной наблюдалась тенденция, аналогичная фосфатемии: повышение показателя Са_р по мере нарастания выраженности КБА.

Таблиця 2. Показатели кальций-фосфорного обмена в зависимости от степени выраженности КБА

Показатель	1-я группа без КБА (n=18)	2-я группа КБА (1–4 балла) (n=12)	3-я группа КБА (5–15 баллов) (n=6)	4-я группа КБА (16–23 балла) (n=9)	p
Возраст, лет	$42,1 \pm 9,7$	$46,9 \pm 7,7$	$48,9 \pm 11,3$	$52,3 \pm 11,6$	$p \leq 0,001$
Продолжительность диализной терапии, мес.	54 ± 7	59 ± 4	64 ± 9	68 ± 7	$p \leq 0,001$
P, ммоль/л	$1,7 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,6$	$p \leq 0,05$
Са, ммоль/л	$2,1 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,2$	$p \geq 0,05$
Са × P, ммоль ² /л ²	$4,30 \pm 0,99$	$5,20 \pm 0,78$	$5,96 \pm 1,01$	$7,15 \pm 1,17$	$p \leq 0,05$
ПТГ пг/мл	$268,0 \pm 21,7$	$497,0 \pm 33,7$	$524,00 \pm 16,88$	$951,0 \pm 92,6$	$p \leq 0,05$
ОП нг/мл	$89,0 \pm 24,4$	$119,7 \pm 18,4$	$254,00 \pm 29,3$	$289,0 \pm 50,3$	$p \leq 0,05$

При сравнении клинических и лабораторных параметров диализных больных нами не было выявлено связи КБА с нозологией первичного заболевания и полом. Получена прямая зависимость выраженности КБА от возраста – с увеличением возраста пациентов росла выраженность КБА ($p < 0,001$). С помощью корреляционного анализа было обнаружено, что более выраженный КБА присутствовал у пациентов с большей длительностью диализной терапии ($p < 0,001$).

Исследуя особенности кальциево-фосфорного гомеостаза у пациентов, получающих ПАПД, было выявлено ухудшение их показателей с прогрессированием СК. Гиперфосфатемия усугублялась по мере нарастания выраженности КБА и достигала максимальных значений у пациентов 4-й группы. Так, уровень сывороточного фосфата (P) в этой группе больных статистически достоверно превышал аналогичный показатель в 1-й и 2-й группах в 1,47 и 1,41 раза соответственно ($P \leq 0,05$). Среди пациентов, P крови которых был выше $1,77$ ммоль/л, имеется тенденция к увеличению степени индекса КБА. Так, при показателях P ниже $1,77$ ммоль/л средний балл

Взаимосвязь между уровнем кальция (Са) пациентов и индексом КБА была статистически малозначимой. Однако у пациентов с Са ниже $2,5$ ммоль/л средний индекс КБА составил $6,18 \pm 4,60$, при показателях Са выше $2,5$ ммоль/л индекс КБА был $8,76 \pm 5,30$.

Уровень ПТГ у пациентов 4-й группы (кальцификация 16–24 балла) имел тенденцию к более высоким значениям ($640,07 \pm 367,11$) и был выше, чем во 2-й и 1-й группах в 2,08 и 3,54 раза соответственно ($p \leq 0,05$).

Анализ различий, в уровне изучаемого биологического маркера в плазме крови у пациентов с различной степенью поражения брюшного отдела аорты показал, что у больных 4-й группы ОП оказался достоверно выше в 2,41 и 3,25 раза, чем у пациентов 2-й и 1-й групп соответственно ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

Сосудистая кальцификация встречается значительно чаще у пациентов с ХБП, чем в общей популяции. По данным, полученным М. Kalpakian и соавт. [6], распространённость кальцификации коронарных артерий пациентов с ХБП в додиализный период составила 40 % по сравнению с 5–13 % в общей популяции,

при недавно начатом диализе 64 % и при длительном применении диализа 83 %. В связи с тем, что ведущей причиной летальных исходов среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, является кардиоваскулярная патология, во многом обусловленная внеоссальной кальцификацией, крайне важно раннее выявление и её количественная оценка. Брюшная аорта является одной из наиболее чувствительных сосудистых областей, причём возможна оценка степени кальциноза с помощью простого рентгенологического метода. В нашем исследовании КБА был обнаружен у 73,3 % больных. По данным различных авторов, к инициации процесса кальцификации и ускоренному его развитию ведут различные причины. Среди наших пациентов получена прямая зависимость выраженности КБА от возраста ($p \leq 0,001$), что отмечено и в ряде зарубежных исследований [7]. В общей популяции возраст также является предиктором сосудистой кальцификации. У больных, получающих диализную терапию, этот процесс возникает на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции и протекает ускоренно. Корреляции КБА с нозологической формой заболевания почек и полом не было, что согласуется с результатами Fernandes-Reyes и соавт. [8]. Длительность диализного лечения по нашим сведениям оказалась значимым фактором, связанным с выраженностью КБА ($p \leq 0,001$) и обусловлено, очевидно, длительной экспозицией факторов риска сердечно-сосудистой патологии у данной категории пациентов, что подтверждают данные ряда исследований [9–10].

Проведённый межгрупповой анализ в обследованной группе показал, что при нарастании выраженности КБА у пациентов были более выражены нарушения фосфорно-кальциевого обмена (высокий уровень P и производство $\text{Ca} \times \text{P}$), явления гиперпаратиреоза. Гиперпаратиреоз, как было показано в ряде работ, способствует прогрессированию кальциноза аорты и эктопической кальцификации [3, 8]. В нашей работе выявлена прямая зависимость между сывороточной концентрацией ПТГ и тяжестью КБА. Известно, что при этом состоянии ускоряется ремоделирование костей, усиливается резорбция из них Ca и P, что ведёт к повышению их концентрации в сыворотке крови и способствует кальцификации сосудов и мягких тканей.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали различия в концентрации изучаемого биомаркера – ОП в зависимости

от степени КБА. Пациенты с уровнем кальцификации 16–24 балла имели тенденцию к более высоким значениям ОП в крови. Обсуждая представленные данные, следует обратить внимание и на ряд экспериментальных и клинических исследований, доказавших важную роль ОП в процессах регуляции кальцификации артериальной стенки. Так, установлена ассоциация между содержанием ОП, с одной стороны, и жёсткостью сосудистой стенки, выраженностью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки – с другой [4]. Концентрация ОП позитивно коррелирует с риском развития артериальной окклюзии и тромбоза [11]. В ходе экспериментальных исследований доказано отсутствие ОП в «здоровых» сосудах, однако он в избытке обнаруживается в кальцифицированных артериях и экспрессируется после баллонного повреждения артерии.

Таким образом, выявленная положительная корреляционная связь между плазменной фракцией ОП и степенью КБА может свидетельствовать о том, что этот протеин является маркером сосудистой кальцификации у диализных пациентов.

Выводы

1. Распространённость сосудистой кальцификации на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа по данным рентгенографии брюшного отдела аорты составила 73,3 %.

2. Предикторами развития сосудистой кальцификации является возраст больных и длительность диализной терапии.

3. С прогрессированием степени СК наблюдается ухудшение показателей костно-минерального обмена в виде статистически достоверного увеличения уровней сывороточного фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и ПТГ.

4. Концентрация ОП в плазме крови коррелирует со степенью тяжести КБА и может быть маркером сосудистой кальцификации у диализных пациентов.

5. Визуализирующее исследование (рентгенография брюшного отдела аорты) представляет кумулятивный результат длительной предшествовавшей экспозиции факторов риска. Биохимические маркеры (ОП) оценивают риск кальцификации, которому подвержен данный пациент в момент исследования, поэтому комплексный подход диагностических мероприятий у данной категории пациентов позволяет индивидуализировать лечебный процесс.

References

1. Di Lullo L., House A., Gorini A., Santoboni A., Russo D., Ronco C. (2015). Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart. Fail. Rev.*, May, № 20 (3), pp. 259–272.
2. Goodman W.G., London G., Amann K. et al. (2004). Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney. Dis.*, № 43, pp. 572–579.
3. Giachelli C. (2004). Vascular calcification mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.*, № 15, pp. 2959–2964.
4. Barreto D.V., Lenglet A., Liabeuf S. et al. (2011). Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.*, № 117 (4), pp. 363–372.
5. Sakurabayashi-Kitade S., Aoka Y., Nagashima H. et al. (2009). Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II over-producing transgenic mice. *Atherosclerosis*, № 206 (1), pp. 54–60.
6. Kalpakian M.A., Mehrotra R. (2007). Vascular calcification and disordered mineral metabolism in dialysis patients. *Seminars in dialysis*, № 20 (2), pp. 139–143.
7. Demirci M., Ozkahya M., Asci G. et al. (2009). The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, № 29 (20), pp. 15–17.
8. Fernandez-Reyes M.J., Auxiliadora Bajo M., Robles P. et al. (1995). Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.*, № 10 (11), pp. 2090–2095.
9. Niu Q., Zhao H., Wu B. et al. (2019). Study on the Prevalence of Vascular Calcification in Different Types of Arteries and Influencing Factors in Maintenance Peritoneal Dialysis Patients. *Blood. Purif.*, № 30, pp. 1–9.
10. Nitta K., Hanafusa N., Okazaki M., Komatsu M., Kawaguchi H., Tsuchiya K. (2018). Association Between Risk Factors Including Bone-Derived Biomarkers and Aortic Arch Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney. Blood. Press. Res.*, № 43 (5), pp. 1554–1562.
11. Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. (2009). Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.*, № 11 (3), pp. 206–213.

T.L. Valkovska

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СУДИННОЇ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ ОСТЕОПОНТИНУ В ПЛАЗМІ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ НА ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ МЕТОДОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

Проведено вивчення частоти кальцифікації черевного відділу аорти та ролі плазмової фракції остеопонтину в її розвитку, а також взаємозв'язку між ступенем порушення фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5-ї стадії на перитонеальному діалізі. Виявлено, що кальцифікація черевного відділу аорти зустрічається у 73,3 % пацієнтів цієї групи. Предикторами розвитку судинної кальцифікації є вік хворих і тривалість діалітичної терапії. З прогресуванням ступеня судинної кальцифікації спостерігається погіршення показників кістково-мінерального обміну у вигляді статистично достовірного збільшення рівнів сироваткового фосфору, фосфорно-кальцієвого добутку і паратиреоїдного гормону. Концентрація остеопонтину в плазмі крові корелює зі ступенем тяжкості кальцифікації черевної аорти і може бути маркером судинної кальцифікації в діалітичних пацієнтах.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, кістково-мінеральний обмін, остеопонтин, судинна кальцифікація.

T.L. Valkovskaya

ASSOCIATION OF VASCULAR CALCIFICATION AND OSTEOPONTIN CONCENTRATION IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY BY PERITONEAL DIALYSIS

The study of the frequency of calcification of the abdominal aorta and the role of the plasma fraction of osteopontin in its development and the relationship between the degree of violation of phosphorus-calcium metabolism in patients with chronic kidney disease stage 5 on peritoneal dialysis. It was found that calcification of the abdominal aorta occurs in 73.3 % of patients in this group. Predictors of vascular calcification is the age of patients and the duration of dialysis. With the progression of the degree of vascular calcification observed deterioration of bone mineral metabolism in the form of statistically significant

increase in serum phosphorus, phosphorus-calcium product and parathyroid hormone. The plasma concentration of osteopontin correlates with the severity of abdominal aortic calcification and may be a marker of vascular calcification in dialysis patients.

Keywords: *chronic kidney disease, peritoneal dialysis, bone mineral metabolism, osteopontin, vascular calcification.*

Надійшла до редакції 19.02.2019

Контактна інформація

Валковська Тетяна Леонідівна – аспірант кафедри урології, нефрології та андрології імені професора А.Г. Подреза Харківського національного медичного університету. Лікар-нефролог відділення нефрології та перитонеального діалізу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, пр. Московський, 195.

Тел.: +380990158588.

E-mail: t.valkovskaya@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-7067-6856.

ОНКОЛОГІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.13

УДК 616.006.6:615.849

*Н.В. Красносельский¹, Л.И. Симонова¹, Т.С. Завадская²,
Е.С. Пушкарь¹, В.З. Гертман¹*

*¹ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков*

²Медицинский центр «Життя-Київ», г. Киев

**МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Исследовано изменение гормонального гомеостаза, гемопоэза и патоморфоза опухоли у 152 больных раком молочной железы ($T_2N_0M_0$ и $T_3N_1M_0$). Больным основной группы проводили от 5 до 10 сеансов внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). После полного курса ВЛОК (10 сеансов) наблюдалась девитализация опухолевой паренхимы (уменьшение объемной доли жизнеспособных клеток на 30 %); восстановление гемопоэза и гормонального гомеостаза, что свидетельствует о местном и системном лечебном эффекте ВЛОК.

Ключевые слова: *внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), реабилитация, рак молочной железы.*

Введение

В современной медицинской науке одной из актуальнейших задач является сохранение и восстановление физиологического гомеостаза, нарушенного тем или другим видом патологии. У онкологических больных, особенно на поздних стадиях развития онкологического процесса, а тем более у онкобольных, подвергающихся воздействию ионизирующей радиации в лечебных целях, выявляются изменения во всех звеньях регуляции гомеостаза с нарушением функционирования основных жизненно-важных систем организма.

Отдельные способы и методы лечения, как правило, оказывают симптоматические эффекты, с улучшением или восстановлением целевых показателей, поэтому важным условием терапевтического лечения патологии с системными нарушениями гомеостаза является комплексное лечебное воздействие на весь организм как целостную систему.

В настоящее время в систему здравоохранения Украины внедрено новое медицинское научно-практическое направление «Физи-

ческая реабилитационная медицина», определяющая использование высокоэффективных лечебных физических факторов, среди которых повышенный интерес представляет лазерная или фототерапия с использованием лазерного излучения низкой интенсивности в оптическом диапазоне.

В убедительных клинко-экспериментальных исследованиях отмечено одновременное позитивное воздействие фотолазерной терапии на разных уровнях физиологических систем и органов человека. Это связано с тем, что лазерное излучение инициирует ответ организма как единой целостной системы благодаря наличию механизмов генерализации и усиления [1–2].

Системные положительные эффекты фототерапии отмечались при использовании как наружных (экстракорпоральных), так и внутренних (интракорпоральных) методов лазерной терапии [3].

При воздействии лазерного излучения непосредственно на кровь происходит поглощение светового кванта фоточувствительной

биомолекулой (акцептором). В крови в роли первичных фотоакцепторов, поглощающих излучение красного цвета (630–640 нм), выступают в первую очередь порфирины, молекулы ферментов-антиоксидантов (супероксиддисмутазы (СОД), каталаза, церулоплазмин), а также ферменты дыхательной цепи митохондрий – флавопротеины и цитохромы [4].

После первичной резонансной абсорбции энергии кванта света наступают конформационные перестройки макромолекул со структурно-функциональными и биохимическими изменениями с последующими изменениями активности ключевых ферментов тканевого метаболизма и микроархитектоники клеточных мембран [5].

Все это определяет многогранное терапевтическое действие внутрисосудистого лазерного облучения крови с развитием большого комплекса лечебных эффектов – антиоксидантного [6]; трофико-регенераторного, противоотечного [7]; противовоспалительного, противоболевого и восстановления микроциркуляции [8]; антимикробного [9]; иммуномодулирующего [10]; дезинтоксикационного [11]; с восстановлением гемостаза [12]; с нормализацией эндокринной и ферментативной систем [12].

Указанные эффекты лечебного действия внутрисосудистого лазерного излучения, а также отсутствие стимулирующего влияния на опухолевый процесс и генетические изменения, в том числе онкогенного характера, определили возможность использования лазерных лечебных технологий в клинической онкологии на разных стадиях лечения и реабилитации больных онкологического профиля [13].

Цель данного исследования – изучение влияния внутрисосудистой фотолазерной терапии на местные и системные лечебные эффекты у онкологических больных.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 152 больных раком молочной железы (РМЖ) II–III стадий ($T_2N_0M_0$ и $T_3N_1M_0$).

В динамике оценивали клинические данные, определяли патоморфоз опухоли, показатели гормонального гомеостаза и гемопоэза.

Внутрисосудистую фототерапию или внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) осуществляли с помощью гелий-неонового лазера ($\lambda - 632,8$ нм) с выходной мощностью лазерного излучения на торце световода 5 мВт, дозой облучения 10 Дж/см². Больным, в послеоперационный период, назначали от 5

до 10 ежедневных сеансов ВЛОК, до начала и окончания которых проводили клинические и лабораторные исследования. Рассчитывали продолжительность ВЛОК по формуле объема циркулирующей крови (ОЦК) (в мл) = МК, где М – масса тела, а К – коэффициент (для женщин 60). Для достижения эффекта облучали не менее 20 % ОЦК. Учитывая, что средняя скорость кровотока в кубитальной вене составляет 30мл/мин, продолжительность сеансов ВЛОК составляла 30 минут.

Содержание кортизола аденкортикотропного гормона (АКТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстриола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина определяли иммуноферментным методом согласно инструкциям к наборам «Biomerica» (США).

Лечебный патоморфоз опухоли молочной железы, индуцированный внутрисосудистой фототерапией, определяли по объемной доле жизнеспособных опухолевых клеток (ОДЖОК) методом [15].

Подсчет клеточных элементов в периферической крови и содержание гемоглобина проводили в соответствии с унифицированными общепринятыми методиками [16].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0». Для определения достоверности полученных данных использовали точный метод Фишера, t-критерий Стьюдента, метод максимально достоверной оценки для малых выборок, непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса при сравнении средних данных изучаемых групп. Достоверность отличий между средними значениями показателей принималась при уровне значения $p > 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изменений показателей гормонального гомеостаза после проведения курса ВЛОК представлены в *табл. 1*.

После проведения лазерной терапии отмечалась активация деятельности гипофизарно-надпочечниковой системы за счет повышения уровня кортикотропина при отсутствии повышения содержания кортизола в плазме крови. Нормализация показателей ФСГ и ЛГ в виде снижения уровня ФСГ и увеличения ЛГ не только свидетельствует о признаках нормализации гормонального гомеостаза, но и определяет положительный прогноз.

Прогностическим показателем для прогрессирования опухолевого роста является факт снижения ФСГ (фоллитропина) в плаз-

Таблица 1. Результаты изменений показателей гормонального гомеостаза после проведения курса ВЛОК

Этап исслед.	Кол-во больных	АКТГ, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	ФСГ МЕ/л	Эстриол, нмоль/л	ЛГ МЕ/л	Прогестерон, нмоль/л	Пролактин мМЕ/л
до ВЛОК	84	97,3±9,7	444,3±38,7	54,2±4,8	0,50±0,02	26,2±0,1	4,2±0,6	314,8±39,2
после ВЛОК	84	134,4±9,4	418,6±21,0	24,9±2,4	1,6±0,1	34,5±4,2	14,5±2,2	347,6±55,0
*P		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание. *P – достоверность различий между показателями на этапах исследования до и после ВЛОК.

ме крови, что способствовало перераспределению между фракциями эстрогенов в пользу менее активного эстриола в отношении стимулирующей опухолевого роста.

Резкое увеличение концентрации прогестерона на фоне отсутствия роста уровня пролактина и увеличения эстриола также благоприятно сказывается на течении опухолевого процесса [14–15].

В процессе осуществления ВЛОК отмечены также изменения показателей гемопоэза (табл. 2).

Количественная микроскопическая оценка лечебного патоморфоза рака молочной железы (РМЖ) индуцированного ВЛОК представлена в табл. 3.

Приведенные в таблице данные убедительно свидетельствуют о развитии девитализации опухолевых клеточных комплексов паренхимы.

Выраженность антибластомного эффекта зависела от количества сеансов внутрисосудистого лазерного облучения крови. После 3–5 сеансов ВЛОК объемная доля жизнеспособ-

Таблица 2. Показатели гемопоэза на этапах ВЛОК

Этап исследования	Кол-во больных	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты	Лимфоциты
До лазерного облучения крови	84	$3,8 \cdot 10^{12}/л \pm 0,5$	128г/л±16	$4,2 \cdot 10^9/л \pm 0,6$	28,7%±3,5
После лазерного облучения крови	84	$4,9 \cdot 10^{12}/л \pm 0,4$	138г/л±11	$5,7 \cdot 10^9/л \pm 0,6$	29,2%±0,05
*P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание. *P – достоверность различий между показателями на этапах исследования до и после лазерного облучения крови.

Таблица 3. Показатели содержания объемной доли жизнеспособного опухолевого эпителиального компонента после применения ВЛОК

Группа	Вид лечения	ОДЖОК, %	P
1	Контроль (операция*)	50,1±4,8	
2	ВЛОК (3–5 сеансов) + операция	41,4±2,8	P1-2>0,05
3	ВЛОК (10 сеансов) + операция	35,5±4,2	P1-3<0,05
			P2-3>0,05

Примечание. *хирургическое удаление молочной железы по Холстеду.

До внутрисосудистого облучения крови у наблюдаемых больных раком молочной железы содержание лейкоцитов и эритроцитов было пониженным и находилось на уровне нижней границы нормы. После проведения курса ВЛОК количество указанных форменных элементов достоверно ($p < 0,05$) увеличивалось с параллельным ростом уровня гемоглобина.

ных опухолевых клеток хотя и уменьшалась в среднем на 17 %, но была недостоверна по отношению к контрольной группе ($p > 0,05$). При 10-сеансном курсе ВЛОК наблюдалось развитие достоверного антибластомного эффекта с уменьшением объемной доли жизнеспособных опухолевых клеток на 30 % ($p > 0,05$) по отношению к контролю). Следовательно,

курс ВЛОК (10 сеансов) способствовал девитализации существенного объема опухолевой паренхимы.

Выводы

Таким образом, внутрисосудистая фототерапия оказывает выраженный как системный, так и местный эффект. Системный эффект ВЛОК проявляется в виде нормализации гормонального гомеостаза с восстановлением уровня его показателей, что определяет регрессивную тенденцию в развитии опу-

холи, а также способствует восстановлению гемопоэза по показателям форменных элементов периферической крови. Местный лечебный эффект в виде девитализации опухолевых клеточных комплексов свидетельствует о местном антибластомном действии ВЛОК.

ВЛОК является современным неинвазивным методом, позволяющим за короткий срок активировать и повысить общую резистентность больных, что дает основание рекомендовать его для предоперационной подготовки.

Литература

1. *Бриль Г. Е.* Некоторые методологические аспекты изучения биологических эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения / Г. Е. Бриль // Фотобиология и фотомедицина. – 2007. – № 1–2. – С. 5–13.
2. *Silveira P. C.* Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy / P. C. Silveira, E. L. Streck, R. A. Pinho // J. Photochem. Photobiol. B: Biology. – 2007. – Vol. 86. – P. 279–282.
3. *Кузьмина И. Ю.* Современные аспекты лазеротерапии. / И. Ю. Кузьмина, Т. М. Краузе // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2 (12). – С. 106–110.
4. *Бриль Г. Е.* Гуанилатциклаза и NO-синтетаза – возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения / Г. Е. Бриль, А. Г. Бриль // Лазерная медицина. – 1997. – № 2 (1). – С. 39–42.
5. *Девятков Н. Д.* Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения / Н. Д. Девятков, С. М. Зубкова, И. Б. Лапрун // Успехи современной биологии. – 1987. – № 1 (103). – С. 31–43.
6. *Волтовская А. В.* Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных с ишемической болезнью сердца / А. В. Волтовская, В. С. Улащик, В. М. Филипович // Вопросы курортологии. – 2003. – № 3. – С. 22–25.
7. *Simunovic Z.* Wound healing of animal and human body sport and traffic accident injures using low-level laser therapy treatment / Z. Simunovic, A. D. Ivancov, A. Depolo // J. Clin. Laser. Med. Surg. – 2000. – № 2.(18). – P. 67–73.
8. *Странадко Е. П.* Фотодинамическая терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / Е. П. Странадко // Фотобиология и фотомедицина. – 2011. – № 2. – С. 14–19.
9. Мікробіологічне обґрунтування ефективності фотодинамічної терапії на експериментальній моделі інфікованої променевої виразки шкіри / Н. І. Скляр, Л. І. Сімонова-Пушкар, В. В. Саркіс-Іванова, В. З. Гертман // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Вип. 4(56). – частина 3. – С. 61–65.
10. *Чердынцева Н. В.* Влияние излучения лазера на парах меди на показатели системы иммунитета у больных с опухолями головы и шеи, получавших дистанционную электронную терапию / Н. В. Чердынцева, А. А. Кузнецова, М. Р. Мухаммедов // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 21–26.
11. *Устіянович О. С.* Досвід використання екстракорпоральних методів детоксикації в амбулаторних умовах / О. С. Устіянович, О. М. Клігуленко, Д. М. Станін та ін. // Матеріали I Української науково-практичної конференції з застосування еферентних методів терапії: «Біль, знеболювання та інтенсивна терапія». – Київ, 2007. – С. 52–53.
12. *Скляренко В. Г.* Экстракорпоральная гемокоррекция и квантовая терапия. Часть 1 / В. Г. Скляренко, Ю. Г. Шевченко. – Киев, 2004. – 160с.
13. *Овсянников В. А.* Безопасность лазерной терапии с точки зрения энергетической теории возникновения раковых заболеваний / В. А. Овсянников // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8 (1–2). – С. 76–85.
14. *Коваленко И. М.* Сравнительные гормон-ассоциированные и клинко-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом / И. М. Коваленко, Л. М. Берштейн // Вопросы онкологии. – 2017. – № 5. – С. 752–757.

15. Галахин К. А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К. А. Галахин, Е. Г. Курик. – Киев: Книга-плюс, 2000. – 160с.

16. Меньшиков В. Г. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 106–125.

References

1. Bril H.Ye. (2007). Nekotoryie metodologicheskiye aspekty izucheniia biologicheskikh effektov nizkointensivnoho lazernoho izlucheniia [Some methodological aspects of studying the biological effects of low-intensity laser radiation.]. *Fotobiologiya i fotomeditsina – Photobiology and photomedicine*, № 1–2, pp. 5–13 [in Russian].

2. Silveira P.C., Streck E.L., Pinho R.A. (2007). Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, vol. 86, pp. 279–282.

3. Kuzmina I.Yu., Krauze T.M. (2006). Sovremennyye aspekty lazeroterapii [Modern aspects of laser therapy]. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal – International Medical Journal*, № 2 (12), pp. 106–110 [in Russian].

4. Bril H.Ye., Bril A.H. (1997). Huanilattsyklaza i NO-sintetaza – vozmozhnyie pervichnyie aktseptory enerhii nizkointensivnoho lazernoho izlucheniia [Guanylate cyclase and NO-synthetase – possible primary energy acceptors of low-intensity laser radiation]. *Lazernaia meditsina – Laser Medicine*, № 2 (1), pp. 39–42 [in Russian].

5. Deviatkov N.D., Zubkova S.M., Laprun I.B. (1987). Fiziko-khimicheskiye mekhanizmy biologicheskoho deistviia lazernoho izlucheniia [Physico-chemical mechanisms of the biological action of laser radiation]. *Uspekhi sovremennoi biologii – Successes of Modern Biology*, № 1 (103), pp. 31–43 [in Russian].

6. Voltovskaia A.V., Ulashchik V.S., Filipovich V.M. (2003). Antioksidantnoie deistviie i terapevticheskaia effektivnost lazernoho oblucheniia krovi u bolnykh s ishemicheskoi bolezniiu serdtsa [Antioxidant effect and therapeutic efficacy of laser irradiation of blood in patients with coronary heart disease]. *Voprosy kurortologii – Questions of Balneology*, № 3, pp. 22–25 [in Russian].

7. Simunovic Z., Ivancov A.D., Depolo A. (2000). Wound healing of animal and human body sport and traffic accident injures using low-level laser therapy treatment. *J. Clin. Laser. Med. Surg.*, № 2 (18), pp. 67–73.

8. Stranadko Ye.F. (2011). Fotodinamicheskaia terapiia hnoino-vozpалitelnykh zabolevaniia miahkikh tkanei [Photodynamic therapy of purulent-inflammatory diseases of soft tissues]. *Fotobiologiya i fotomeditsina – Photobiology and Photomedicine*, № 2, pp. 14–19 [in Russian].

9. Skliar N.I., Simonova-Pushkar L.I., Sarkis-Ivanova V.V., Hertman V.Z. (2016). Mikrobiologichne obruntuvannia efektyvnosti fotodynamichnoi terapii na eksperymentalnii modeli infikovanoi promenevoi vyrazky shkiry [Microbiological substantiation of the effectiveness of photodynamic therapy on the experimental model of infected skin ulcer]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny – Actual Problems of Modern Medicine*, vol. 4 (56), part 3, pp. 61–65 [in Ukrainian].

10. Cherdyntseva N.V., Kuznetsova A.A., Mukhammedov M.R. (2002). Vliianiie izucheniia lazera na parakh medi na pokazateli sistemy immuniteta u bolnykh s opukholiami holovy i shei, poluchavshikh distantsionnuu elektronnuu terapiiu [The effect of studying copper vapor laser on the immune system parameters in patients with head and neck tumors who received remote electronic therapy]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal – Russian Oncology Journal*, № 1, pp. 21–26 [in Russian].

11. Ustiianovych O.S., Klihunenko O.M., Stanin D.M. et al. (2007). Dosvid vykorystannia ekstrakorporalnykh metodiv detoksykatsii v ambulatornykh umovakh [Experience of using extracorporeal methods of detoxification in outpatient settings]. *Proceedings from Bil, zneboliuvannia ta intensyvna terapiia: I Ukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z zastosuvannia eferentnykh metodiv terapii – Pain, Anesthesia and Intensive Care: I Ukrainian scientific and practical conference on the use of efferent therapies*. Kiev, pp. 52–53 [in Ukrainian].

12. Skliarenko V.H., Shevchenko Yu.H. (2004). *Ekstrakorporalnaia hemokorreksiia i kvantovaia terapiia. Chast 1 [Extracorporeal hemocorrection and quantum therapy. Part 1]*. Kiev, 160 p. [in Russian].

13. Ovsiannikov V.A. (2004). Bezopasnost lazernoi terapii s tochki zreniia enerheticheskoi teorii vznikoneniia rakovykh zabolevaniia [The safety of laser therapy in terms of the energy theory of cancer]. *Lazernaia meditsina – Laser medicine*, vol. 8 (1–2), pp. 76–85 [in Russian].

14. Kovalenko I.M., Bershtein L.M. (2017). Sravnitelnyie hormon-assotsiirovannyye i kliniko-morfologicheskyye osobennosti raka molochnoi zhelezy i endometriia u bolnykh, stradaiushchikh i ne

stradaiushchikh diabetom [Comparative hormone-associated and clinico-morphological features of breast and endometrial cancer in patients with and without diabetes]. *Voprosy onkologii – Oncology Issues*, № 5, pp. 752–757 [in Russian].

15. Halakhin K.A., Kurik Ye.H. (2000). *Lechebnyi patomorfoz zlokachestvennykh opukholei pishchevaritel'nogo trakta [Therapeutic pathomorphosis of malignant tumors of the digestive tract]*. Kiev: Kniha-plius, 160 p. [in Russian].

16. Menshikov V.H. (Eds.). (1987). *Laboratornyie metody issledovaniia v klinike: Spravochnik [Laboratory research methods in the clinic: a Handbook]*. Moscow: Meditsina, pp. 106–125 [in Russian].

M.V. Красносельський, Л.І. Сімонова, Т.С. Завадська, О.С. Пушкар, В.З. Гертман

МІСЦЕВІ Й СИСТЕМНІ ЛІКУВАЛЬНІ ЕФЕКТИ ВНУТРІШНЬОСУДИННОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Досліджено зміну гормонального гомеостазу, гемопоєзу і патоморфозу пухлини у 152 хворих на рак молочної залози ($T_2N_0M_0$ і $T_3N_1M_0$). Хворим основної групи проводили від 5 до 10 сеансів внутрішньовенного лазерного опромінення крові (ВЛОК). Після повного курсу ВЛОК (10 сеансів) спостерігалася девіталізація пухлинної паренхіми (зменшення об'ємної частки життєздатних клітин на 30 %); відновлення гемопоєзу та гормонального гомеостазу, що свідчить про місцевий та системний лікувальний ефект ВЛОК.

Ключові слова: внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК), реабілітація, рак молочної залози.

N.V. Krasnoselsky, L.I. Simonova, T.S. Zavadskaya, E.S. Pushkar, V.Z. Gertman

NATURAL AND SYSTEMIC TREATMENT EFFECTS OF INTRA-VASCULAR LASER THERAPY IN CANCER PATIENTS

The changes in hormonal homeostasis, hematopoiesis and pathomorphosis of the tumor were studied in 152 patients with breast cancer ($T_2N_0M_0$ and $T_3N_1M_0$). Patients of the main group received from 5 to 10 sessions of intravenous laser irradiation of blood (VLOK). After a complete course of VLOK (10 sessions), the devitalization of the tumor parenchyma was observed (decrease in the volume fraction of viable cells by 30%); restoration of hematopoiesis and hormonal homeostasis, indicating a local and systemic therapeutic effect of ILBL.

Keywords: intravenous laser blood irradiation (VLOK), rehabilitation, breast cancer.

Надійшла до редакції 18.12.2018

Контактна інформація

Красносельський Микола Вілєнович – доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380577255012.

E-mail: medrad20@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-5329-5533.

Сімонова Лариса Іванівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380675738592.

E-mail: patphysiologia_imr@ukr.net.

ORCID: 0000-0001-6136-3030.

Завадська Тетяна Станіславівна – головний лікар медичного центру «Життя-Київ», м. Київ.

Адреса: Україна, 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 74.

Тел.: +380992017435.

E-mail: zavadsky_solo@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-9001-8890.

Пушкар Олена Сергіївна – лікар-інтерн відділення ядерної медицини і променевої патології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380675738592.

E-mail: Lena.s.pushkar@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-9028-5422.

Гертман Віра Захарівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної онкології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків.

Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

ORCID: 0000-0003-1129-3518.

ГІНЕКОЛОГІЯ

doi: 10.35339/ekm.2019.01.14

УДК 618.11-006.2-031.14-008.6-085.27

*І.А. Качайло¹, І.А. Гузь^{1,2}, О.А. Ольховська³, У.Ю. Мороз¹, К.Л. Мороз⁴**¹Харківський національний медичний університет**²КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради**³КНП Харківської обласної ради «Обласний центр планування сім'ї та репродукції людини»**⁴КНП «Міська клінічна лікарня № 18» Харківської міської ради***ВИКОРИСТАННЯ ІНОЗИТОЛУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ**

Стаття присвячена сучасному методу лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) з використанням інозитулу. Показано, що застосування інозитулу при СПКЯ нормалізує не тільки метаболічні й гормональні показники, а й сприяє відновленню менструальної функції, покращенню роботи яєчників, функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та досягненню вагітності.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, інозитол, лікування.

Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – найбільш поширене ендокринне захворювання у жінок репродуктивного віку, що вражає близько 5–10 % жінок і характеризується інсулінорезистентністю (ІР), типовою полікістозною морфологією, двобічним збільшенням яєчників, наявністю ознак гіперандрогенії, порушенням жирового обміну (ПЖО) [1]. Це найпоширеніший чинник порушення менструальної, овуляторної й репродуктивної функції.

Незважаючи на багаторічні дослідження, етіологія цього розладу залишається значною мірою невідомою, хоча й визнається той факт, що порушення морфофункціонального стану яєчників, підвищення рівня андрогенів, ІР, а також генетичні й екологічні фактори відіграють певну роль в патофізіології цього синдрому [2].

Інсулін прямо та побічно стимулює текаклітини яєчників для виробництва й секреції андрогенів. Підвищений рівень глюкози, в свою чергу, пригнічує синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони та призводить до збільшення концентрації циркулюючих вільних андрогенів [3].

ІР властива жінкам з СПКЯ незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) [4]. Приблизно у 80 % тучних та у 30–40 % худорлявих жінок з СПКЯ через ІР розвивається гіперінсулінемія (ГІ) [5]. Оскільки зв'язок між ІР і СПКЯ був встановлений, кілька чутливих до інсуліну речовин, таких як метформін і тіазолідиндіони використовують при консервативному лікуванні цієї патології [6].

Інозитол є природним сенсibilізатором до інсуліну, метаболіти якого виступають у якості медіаторів дії інсуліну. Він також позитивно впливає на ІР, покращує дозрівання ооцитів, відновлює репродуктивну функцію при СПКЯ та відіграє важливу роль у лікуванні непліддя [7].

Таким чином, терапія, спрямована на зниження ІР, ГІ, нормалізацію рівня андрогенів та рівень глюкози в крові, може сприяти підвищенню ефективності лікування СПКЯ і репродуктивної системи у жінок.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебувало 68 пацієнток з СПКЯ, які звернулись за медичною допомогою у КНП Харківської обласної ради «Обласний центр планування сім'ї та репродукції людини» та ХКЛ №2 на залізнич-

ному транспорту Філії «Центр охорони здоров'я», і були розділені на 2 клінічні групи. У 1-шу увійшли 30 жінок, яким лікування даної патології проводилось за допомогою традиційної терапії, 2-гу групу склали 38 пацієнок, яким в комплексі проведеного традиційного лікування був використаний препарат інозитол.

У всіх жінок встановлено підвищення ГІ та ІР, у 100 % випадків були метаболічні порушення у вигляді ПЖО II–III ступеня.

Вік хворих у порівнюваних групах становив $(23,8 \pm 2,2)$ і $(24,6 \pm 1,3)$ роки. Первинне безпліддя відзначено в 100 % випадків протягом $(5,0 \pm 0,3)$ років. Високий інфекційний індекс відзначався у всіх пацієнок (хронічний тонзиліт, хронічний пієлонефрит, хронічні рецидивні запальні захворювання геніталій, перенесені пневмонії, часті гострі респіраторні вірусні інфекції, хронічна герпесвірусна інфекція).

У 82 % жінок, що знаходились під спостереженням, було діагностовано гіперандрогенію яєчникового генезу, а також гірсутизм (58 % випадків). Розміри яєчників збільшені за даними УЗД $(4 \times 5 \times 5,5 - 4,5 \times 5,2 \times 6)$ см. Термін початку менструацій склав в середньому від $(16,2 \pm 1,4)$ до $(17,1 \pm 1,1)$ років, порушення менструального циклу визначені у 100 % пацієнок, які проявлялись у вигляді ановуляторних циклів, оліго- або аменореї. Діагноз СПКЯ визначався на підставі критеріїв Світового Європейського товариства репродукції людини та ембріології й Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, Нідерланди, 2003). Для визначення ступеня ожиріння в усіх хворих розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за методом Брея: відношення маси тіла (в кг) до довжини тіла (в м), яка була зведена в квадрат, при цьому ІМТ від 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідав нормальній масі тіла, ІМТ від 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – надлишкової масі тіла, ІМТ від 30,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ і більше – ожирінню.

Пацієнткам 1-ї групи терапію проводили метформіном у дозуванні від 500 до 1500 мг на добу за наростаючою схемою: 1-й тиждень – 500 мг, 2-й тиждень – 1000 мг, з 3-го тижня – 1500 мг на добу протягом 6 місяців. На тлі лікування метформіном пацієнткам рекомендували дотримуватись раціонального збалансованого харчування.

Жінкам 2-ї групи, на тлі лікування метформіном, додатково призначали інозитол, в дозі 1 г (по 1 капсулі 2-3 рази на день), під час їжі, тривалістю 6 місяців.

Всім жінкам було проведено дослідження ліпідного спектра крові: (загальний холестерин, рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди, рівень гормонів крові до і після проведеної терапії, визначення базальних рівнів глюкози).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета Statistica 6 for Vista. У порівнюваних групах визначали середню арифметичну (М) і стандартну похибку середнього (m). Статистично значущим для всіх показників вважали критерій достовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Під впливом метформіну підвищується спорідненість рецепторів до інсуліну і змінюється їх конформація, стимулюються рецепторні й пострецепторні стадії передачі сигналу інсуліну. Метформін посилює кіназу активність і процеси фосфорилування інсулінових рецепторів [6]. Паралельно з цим посилюються ефекти інсуліну на транскрипцію, трансляцію і синтез фосфатидилинозитол-3-кінази, що призводить до збільшення поглинання глюкози печінковими, м'язовими та жировими клітинами [4].

Показники гормонального статусу пацієнок представлені в таблиці.

Динаміка вмісту деяких гормонів у пацієнок з СПКЯ

Показник	1-ша група, n=30		2-га група, n=38	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Прогестерон, нмоль/л	4,4±0,1	5,1±0,3	5,2±0,3	10,2±1,4*
ФСГ, моль/л	3,1±0,1	1,7±0,1	3,5±0,2	4,9±0,3*
ЛГ, ммоль/л	8,4±0,2	9,6±0,3	9,1±0,3	11,3±0,4*
ІР до інсуліну, мкОд/мл	22,4±1,5	19,2±1,4	22,1±1,9	7,1±0,2*
ЛГ/ФСГ	2,7±0,1	5,6±0,1	2,6±0,3	2,3±0,2*

Примітка.* достовірно в порівнянні з показником 1-ї групи, $p < 0,05$.

Вивчення гормонального статусу показало, що рівень прогестерону, ФСГ і ЛГ до лікування в обох групах пацієнок був знижений: прогестерон до лікування дорівнював ($4,4 \pm 0,1$) і ($5,2 \pm 0,3$) нмоль/л, у 1-й і 2-й групі відповідно, ФСГ – до лікування ($3,1 \pm 0,1$) і ($3,5 \pm 0,2$) ммоль/л, ЛГ – до лікування ($8,4 \pm 0,2$) і ($9,1 \pm 0,3$) ммоль/л, проте після комплексного лікування із застосуванням інозитолу показники гормонального статусу пацієнок 2-ї групи достовірно підвищувались і практично не відрізнялись від нормативних. Найбільш значущим стало те, що після застосування інозитолу в складі комплексної терапії СПКЯ, через 6 місяців спостерігалось зниження рівня ІР до інсуліну натще з ($22,1 \pm 1,9$) до ($7,1 \pm 0,2$) мкОД/мл ($p < 0,05$), в той час як достовірної зміни рівня глікемії в 1-й групі жінок не спостерігалось. Можливо тому, що під дією інозитолу зменшується активність ключових ферментів синтезу холестерину [7].

Результати обстеження через 6 місяців від початку лікування підтвердили значуще зниження в обох групах пацієнок рівня холестерину, тригліцеридів і нормалізацію рівня ЛПНЩ і ЛПВЩ, однак, у 2-й групі пацієнок достовірна нормалізація функції жирового обміну спостерігалась значно раніше, ніж в 1-й групі, і вже після 3-х місяців терапії досягла нормальних показників.

Треба відзначити, що застосування інозитолу у хворих на СПКЯ призводить до нормалізації чутливості до інсуліну (мабуть, внаслідок прямої дії інозитолу на вуглеводний і ліпідний обміни в комплексному лікуванні з метформіном), а також до нормалізації гормонального фону жінок. Інозітол знижує рівень глюкози в крові натще і після прийому їжі, а також рівень глікозильованого гемоглобіну,

підвищує толерантність до глюкози, не змінює секрецію інсуліну бета-клітинами острівців підшлункової залози, нормалізує ліпідний профіль плазми крові, стабілізує або зменшує масу тіла. Крім того, препарат добре переносився пацієнтами, побічних ефектів практично не відмічено.

Через 6 місяців після лікування у жінок 2-ї групи в 36 % випадків відбулось відновлення менструального циклу, проте овуляції на тлі 28-денного циклу спостерігались лише у 7 % пацієнок. Також, відзначено нормалізацію показників глюкози, у 65 % випадків – відсутність ГІ та ІР, у 72 % пацієнок відзначено двофазний менструальний цикл з підтвердженням овуляції за тестами функціональної діагностики та ультразвуковим дослідженням. Крім того, у 2-й групі пацієнок за три місяці, після проведеної терапії, у 5-ох (13,1 %) зареєстровано наявність вагітності.

При дослідженні гормонального фону відзначені зміни, особливо значущі у 2-й групі: нормалізація показників ЛГ і ФСГ, і, відповідно, співвідношення ЛГ/ФСГ. Ці ж зміни стосувались й прогестерону. Його рівень достовірно збільшився, з'явилися його коливання протягом циклу. За час використання препарату в 2-й групі відзначена також стабілізація маси тіла пацієнок (у 21 % випадків) та незначне її зниження.

Висновки

Отже, лікування СПКЯ інозитолом патогенетично обґрунтовано у пацієнок з ГІ та ІР. Включення цього препарату в комплексну терапію у хворих на СПКЯ на фоні ГІ та ІР сприяє більш ранньому відновленню функції гіпоталамо-гіпофізарної системи і досягненню вагітності.

Література

1. Руководство по эндокринной гинекологии / Под редакцией Е. М. Вихляевой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 768 с.
2. Михалевич С. И. Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: Учебное пособие. – Мн.: Беларуская навука, 2002. – 191 с.
3. Введение мио-инозитола положительно влияет на гиперинсулинемию и гормональные параметры у пациенток с избыточным весом с синдромом поликистозных яичников / А. Д. Дженаццани, С. Ланцони, Ф. Риккьери, В. М. Ясонни // Гинекологическая эндокринология. – 2008. – Т. 24. – № 3. – С. 139–146.
4. Роль добавок инозитола у пациенток с синдромом поликистозных яичников с инсулинорезистентностью, подвергающимся индукции овуляции в низких дозах гонадотропина / Дж. Морганте, Р. Орвието, А. Ди Сабатино и др. // Фертильность и бесплодие. – 2011. – Т. 95. – № 8. – С. 2642–2654.
5. Карломаньо Дж. Безопасность инозитола: клинические доказательства / Дж. Карломаньо, В. Унфер // Европейский обзор медицинских и фармакологических исследований. – 2011, Т. 15. – № 8. – С. 931–941.

6. Особенности и курс лактацидоза как следствие лечения метформином / А.М. Стругари, Дж. Ботнари, Л. Агорай и др. // *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. – 2013. – Т. 117. – № 4. – С. 1035–1042.

7. Метаболические и гормональные эффекты приема инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников: двойное слепое исследование / Д. Константинов, Дж. Миноцци, Ф. Миноцци, С. Гаральди // *Европейский обзор медицинских и фармакологических исследований*. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 105–112.

References

1. Vihlyayeva E.M. (Eds). (2000). *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii [Guide to Endocrine Gynecology]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo, 768 p. [in Russian].

2. Mihalevich S. I. (2002). *Preodolenie besplodiya. Diagnostika, klinika, lechenie [Overcoming infertility. Diagnosis, clinic, treatment]*. Minsk: Belaruskaya navuka, 191 p. [in Russian].

3. Dzhenatstani A.D., Lantsoni S., Rikkeri F., Yasonni V.M. (2008). Vvedenie mio-inozitola polozhitelno vliyaet na giperinsulinemiyu i gormonalnyie parametryi u patsientok s izbytochnym vesom s sindromom polikistoznyih yaichnikov [Introduction of myo-inositol has a positive effect on hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome]. *Ginekologicheskaya endokrinologiya – Gynecological endocrinology*, vol. 24, № 3, pp. 139–146 [in Russian].

4. Morgante Dzh., Orvieto R., Di Sabatino A., Musakko M., De Leo V. (2011). Rol dobavok inozitola u patsientok s sindromom polikistoznyih yaichnikov s insulinorezistentnostyu, podvergayuschimsya induktsii ovulyatsii v nizkih dozah gonadotropina [The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome with insulin resistance undergoing induction of ovulation in low doses of gonadotropin]. *Fertilnost i besplodie – Fertility and infertility*, vol. 95, № 8, pp. 2642–2654 [in Russian].

5. Karlomano Dzh., Unfer V. (2011). Bezopasnost inozitola: klinicheskie dokazatelstva [Safety of inositol: clinical evidence]. *Evropeyskiy obzor maditsinskih i farmakologicheskikh issledovaniy – European review of medicine and pharmacological research*, vol. 15, № 8, pp. 931–941 [in Russian].

6. Strugari A. M., Botnari Dzh., Agoray L., Grigoriu I. C., Butnari E. (2013). Osobennosti i kurs laktatsidoza kak sledstvie lecheniya metforminom [Features and course of lactic acidosis as a result of treatment with metformin]. *Revista Medico-Chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, vol. 117, № 4, pp. 1035–1042 [in Russian].

7. Konstantinov D., Minotstsi Dzh., Minotstsi F., Garaldi C. (2009). Metabolicheskie i gormonalnyie efektyi priema inozitola u zhenschin s sindromom polikistoznyih yaichnikov: dvoynoe slepoe issledovanie [The metabolic and hormonal effects of inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind study]. *Evropeyskiy obzor meditsinskih i farmakologicheskikh issledovaniy – European review of medical and pharmacological studies*, vol. 13, № 2, pp. 105–112 [in Russian].

И.А. Качайло, И.А. Гузь, О.А. Ольховская, У.Ю. Мороз, Е.Л. Мороз

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНОЗИТОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Статья посвящена современному методу лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с использованием инозитола. Показано, что применение инозитола при СПКЯ нормализует не только метаболические и гормональные показатели, но и способствует восстановлению менструальной функции, улучшению работы яичников, функции гипоталамо-гипофизарной системы и достижению беременности.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инозитол, лечение.

I.A. Kachaylo, I.A. Guz, O.A. Olkhovskaya, U.Yu. Moroz, E.L. Moroz

EMPLOYMENT OF INOSITOL IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The article is devoted to the modern method of treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) with the application of inositol. It is shown that the use of inositol in PCOS normalizes not only metabolic and hormonal parameters, but also helps restore menstrual function, improve ovarian function, as well as hypothalamic-hypophysial function and beginnings of pregnancy.

Keywords: polycystic ovary syndrome, inositol, treatment.

Надійшла до редакції 04.12.2018

Контактна інформація

Качайло Ірина Анатоліївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, лікар акушер-гінеколог першої категорії.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380679707196.

E-mail: irina.kachailo@ukr.net.

ORCID: 0000-0002-9892-4353.

Гузь Ірина Анатоліївна – доцент кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету, кандидат медичних наук, лікар першої категорії КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380504030318.

E-mail: Irinaguz23@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-6785-4903.

Ольховська Оксана Анатоліївна – лікар акушер-гінеколог вищої категорії КНП Харківської обласної ради «Обласний центр планування сім'ї та репродукції людини».

Адреса: Україна, 61002, м. Харків, вул. Алчевських, 47.

Тел.: +3805056625-34.

E-mail: oksana555olhovskaya@gmail.com.

ORCID: 0000-0003-3602-3055.

Мороз Уляна Юріївна – студентка 3 курсу 2 медичного факультету Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380965948757.

E-mail: morozulana519@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-4302-178X.

Мороз Катерина Леонідівна – лікар УЗД діагностики КНП «Міська клінічна лікарня № 18» Харківської міської ради.

Адреса: Україна, 61110, м. Харків, вул. Краснодарська, 104.

Тел.: +380506785453.

E-mail: katrin9199@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-3565-4058.

ГІГІЄНА

doi: 10.35339/ekm.2019.01.15

UDC 574.5:614.777

*M.I. Lytvynenko, O.I. Zaliubovska, M.G. Shcherban,
T.I. Tiupka, V.V. Zlenko, Yu.N. Avidzba
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine*

SCIENTIFIC RATIONALE OF MEASURES ON PREVENTION OF POLLUTION OF SURFACE WATER BODIES IN KHARKIV REGION

Today, in Kharkiv region, most of the surface water bodies as a result of man-made and anthropogenic loading have lost their natural purity and the ability to self-purify. One of the features of water resources of the region is that the rivers, which serve as the main sources of water supply, are also used as receivers of treated wastewater. In order to analyze the state of pollution of the aquifer of Kharkiv region during 2007–2016, laboratory studies of water of surface water reservoirs of the 1st and 2nd categories were conducted and summarized. The researchers have found that over the past 10 years the pollution of surface water bodies of the 1st category according to sanitary-chemical indicators is at the level of 4.5%, microbiological indicators – 14%, water pollution of reservoirs of the 2nd category is 20% and 12%, respectively. In order to prevent the occurrence of diseases of different etiology among the population of Kharkiv region, the source of which is the water factor, a set of methodical and practical measures that will contribute to the improvement of the surface water of the region has been developed.

Keywords: drinking water, laboratory tests, microbiological indicators, sanitary-chemical indicators, preventive measures.

Introduction

Ukraine's drinking water supply is almost 80% secured from surface sources. The ecological state of surface water bodies and the quality of water in them are the decisive factors of sanitary and epidemic well-being of the population. Potential reserves of surface waters of Ukraine are estimated at about 209.3 km³ per year, of which 25% is formed within the state. At the same time, the majority of river basins according to the hygienic classification of water bodies according to the degree of pollution can be attributed to polluted and very polluted ones [1–3].

Monitoring of water quality in surface water bodies shows that, despite some decline in industrial production in recent years and decrease, in this connection, discharge of waste water from the reservoir, on average, the state tends to deteriorate the ecological state of reservoirs of the 1st class water from which it is used for drinking needs and the 2nd class, which are

foreseen for sports, and used as recreation zones for sanitary-chemical and microbiological indicators [4].

Of particular concern is the state of the Dnipro river basin, which provides drinking water to more than 75% of the country's population.

Kharkov region has one of the most developed national economic complexes of Ukraine and borders on industrial regions of Donetsk and Lugansk region, Dnipropetrovsk region and the Russian Federation. The area of the oblast is 31.4 thousand km². It is located on the watershed of the river basins of Don (the river Siversky Donets) and the Dnieper River. There are 17 administrative districts that belong geographically to the basin of the Seversky Donets River within Kharkiv region, and there are 10 ones that belong to the Dnipro River basin. The region has an extremely low level of water supply – 1.8% of the total resources of Ukraine. Water resources of the region are formed due to atmospheric pre-

precipitation, local runoff, groundwater, as well as due to external influx from adjacent territories (transit water of Russia) [5–6].

At present, in Kharkiv region, a significant part of surface water bodies has lost its natural purity and suitability for self-purification, which indicates a significant man-made and anthropogenic load on the water recreational zones of the region [7–9].

The purpose of the study was to analyze the status of pollution of surface waters of Kharkiv region according to the laboratory research data for the development of scientific and practical and preventive measures aimed at improving the water supply of the population of Kharkiv region.

Materials and methods of research

During 10 years from 2007–2016, laboratory studies of water of surface water reservoirs of the 1st and 2nd category on the basis of institutions and establishments of the State Aviation Service were conducted and the results of existing researches for the specified period were summarized.

The study of the state of pollution of surface water of the reservoirs was evaluated in accordance with the existing normative documents, namely:

- «Sanitary rules and norms of protection of surface water from pollution» (SanPiN 4630-88);
- GOST 17.1.5.02-80 «Protection of nature. Hydrosphere Hygienic requirements for zones of recreation of water objects»;

- State sanitary rules of planning and development of human settlements, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 19, 1996 №. 173;

- DSTU 4808: 2007 «Sources of centralized drinking water supply. Hygienic and environmental requirements for water quality and selection rules»;

- State sanitary rules of planning and development of human settlements, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine №. 173.

Research results

The surface water resources of Kharkiv region are represented by rivers (867), lakes (583), reservoirs (56), rates (2538) and the Dnipro-Donbas channel [10].

One of the peculiarities of water resources is that the rivers, which serve as the main sources of water supply, are also used as sewage receivers. The problem of pure water remains the number one problem.

Protection of water resources is one of the most complex problems of water management. The surface runoff from the fields carries a large

amount of fertilizers and pesticides in the reservoir. The drainage of communal services from settlements is increasing significantly.

Every year the rivers of the region are subject to anthropogenic stress, which leads to a decrease in the ability of water bodies to self-purify and restore water quality.

The main source of pollution of the rivers in the city of Kharkiv is the discharging of untreated storm water, the lack of facilities for the purification of storm sewage in the city.

Improper cleaning of roads, streets, irregular cleaning of drainage wells leads to increased water pollution of rivers of the city. During the flood and the passage of ice, the water quality of the surface water drains considerably. Sediments of rivers are significant sources of secondary intake of microorganisms in water.

Insufficient power and efficiency of existing wastewater treatment facilities leads to a violation of the sanitary-chemical and hydrobiological regimes of rivers, lakes and other surface water bodies.

There are 155 wastewater treatment plants in the region, of which 89 have sewage disposal in open water (including through 78 releases of household sewage and 13 issues of industrial waste water).

Insufficiently purified waste water was discharged through 32 issues (including 29 issues of household and 3 issues of industrial waste water) from the reservoir. Also, up to 1.5 million m³ of crude surface drainage comes in through the 139 leaflets into the rivers of the region.

One of the reasons for the deterioration of the quality of water of surface water bodies is eutrophication – the increase in the pollution of recreational reservoirs by invasions of alien species, for example, various species of pistachios of the body-shaped (*Ristia stratiotes*) sections of the river Siversky Donets in Chuhuevsky, Pechenizsky and Zmiyivsky districts of Kharkiv region, and entering the reservoirs with natural drainage contaminated waters from the territory of settlements [10].

Over the past 10 years, according to the analysis of laboratory tests of surface water bodies of the 1st category for sanitary-chemical indicators, the percentage of samples exceeding the maximum permissible concentrations ranges from 1.5% in 2012 to 12.0% in 2010 and averages over 4.5%.

Over the past 10 years, according to the analysis of laboratory studies of surface water reservoirs of category I microbiological indicators, the

percentage of samples exceeding the maximum permissible concentrations ranges from 4.3% in 2016 to 27.4% in 2007 and averages over 14% (*tab. 1*).

In some years, significant deterioration of water quality according to sanitary-chemical and especially microbiological indicators was due to

indicators, the percentage of samples exceeding the maximum permissible concentrations ranges from 6.0% in 2009 to 25.5% in 2005 and averages over 12% (*tab. 2*).

However, as shown by the results of the research, the indicators of water pollution of the reservoirs of the 2nd category have no sharp

Table 1. The generalized data of research on the quality of water of surface water reservoirs of the 1st category of Kharkiv region in the period of 2007–2016 (percentage of samples with excess MAC)

Selection Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
The reservoirs of the 1 st category of Kharkiv region (the Seversky Donets river basin)										
Sanitary-chemical indexes	6,8%	4,0%	1,6%	12,0%	3,6%	1,5%	3,5%	6,9%	2,9%	2,4%
Microbiologic Indexes	27,4%	25,5%	12,0%	19,2%	18,2%	10,8%	11,2%	5,9%	4,6%	4,3%

accidents at the sewage treatment facilities of the districts of the region, which is confirmed by the analysis of official reports of the relevant structures (*fig. 1*).

Much worse quality of water is selected from surface waters of the 2nd category.

Over the past 10 years, according to the analysis of laboratory tests of surface water bodies of the 2nd category, according to sanitary-chemical indicators, the percentage of samples exceeding the maximum permissible concentrations ranges from 14.5% in 2013 to 25.0% in 2009 and averages over 20.0%.

Over the past 10 years, according to the analysis of laboratory studies of surface waters of the 2nd category, according to microbiological

changes, as it is established in the reservoirs of the 1st category. This is due to the fact that the main wastewater treatment facilities are the Siversky Donets River, which is a source of drinking water supply in Kharkiv region (*fig. 2*).

Discussion

By the scientists of Kharkiv National Medical University in order to prevent the contamination of surface water reservoirs of the 1st and 2nd categories as well as for the prevention of the morbidity of the population and improvement of the rest in the reservoirs which serve as areas of recreation:

– an ecological and hygienic component to the general scheme of use of water objects of the basin of the river Siversky Donets has been drawn up;

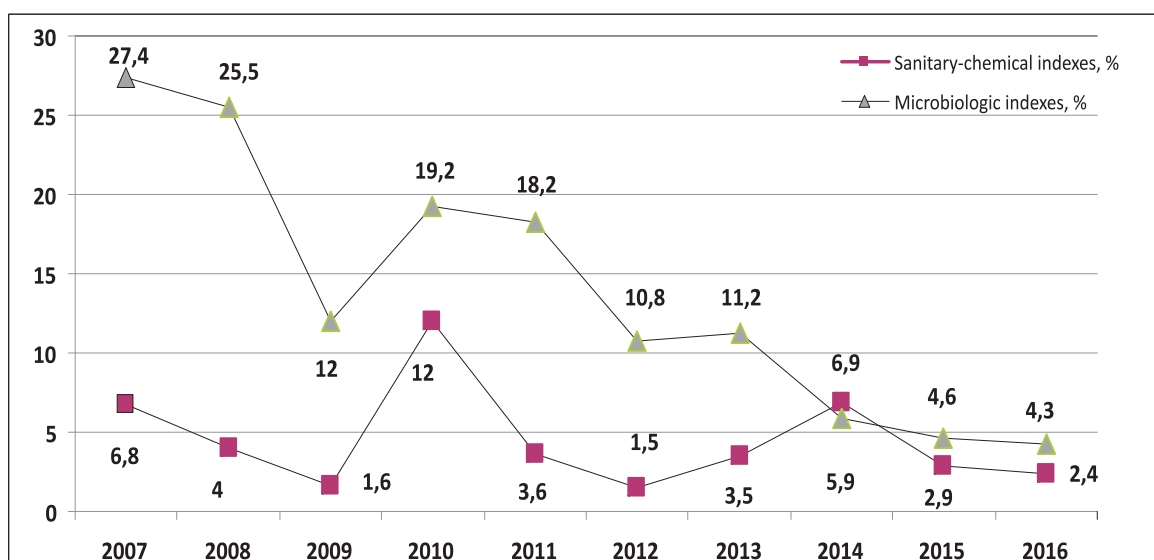


Fig. 1. Dynamics of changes in water quality indicators for surface water reservoirs of the 1st category in the period 2007–2016

Table 2. The generalized data of water quality studies of surface water reservoirs of the 2nd category of Kharkiv region in the period of 2007–2016 (percentage of samples with excess MAC)

Selection year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
The reservoirs of the 1st category of Kharkiv region (the Seversky Donets river basin)										
Sanitary-hemical indexes	19,9%	19,1%	25,0%	20,3%	23,5%	22,0%	14,5%	19,2%	18,6%	19,4%
Microbiologic Indexes	17,3%	13,3%	11,7%	12,9%	10,6%	11,3%	25,8%	12,4%	11,6%	12,5%

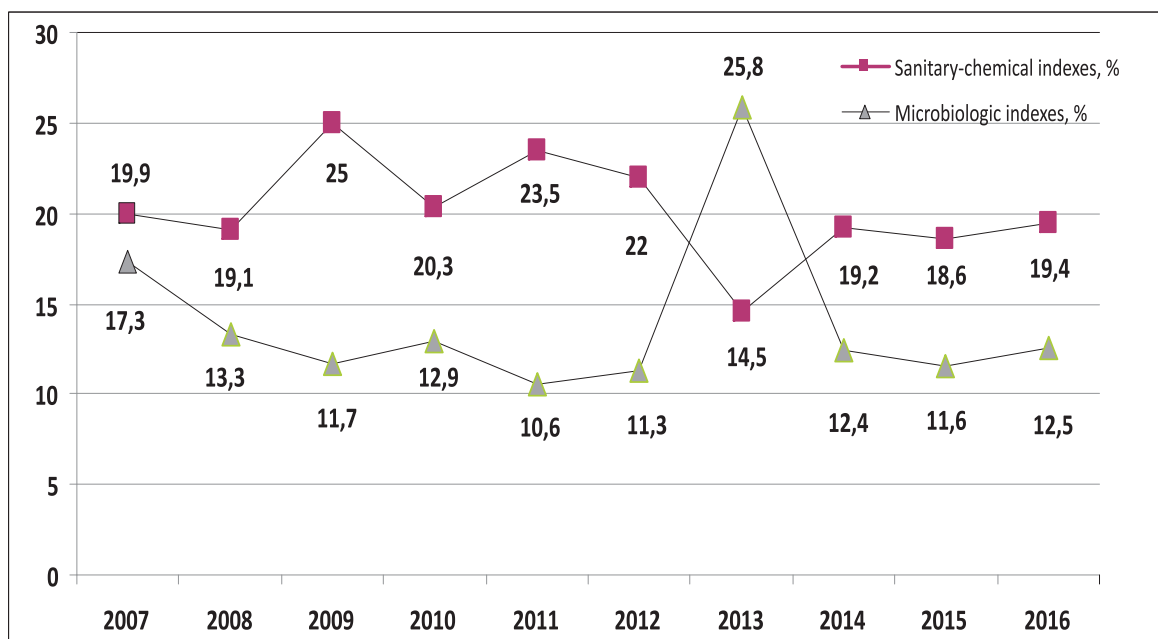


Fig. 2. Dynamics of changes in water quality indicators for surface water reservoirs of the 2nd category in the period 2007–2016

– an information sheet on scientific (scientific and technical) products intended for practical application in the field of healthcare «Method of assessment of the degree of medical and ecological stress in the area of the location of the water recreational zone» №. 76 – 2016 has been prepared;

– ecological-hygienic concept on public health protection in water recreation zones has been developed.

Today, the research materials have been submitted to obtain the Patent of Ukraine for the invention on how to determine the assessment of existing risk for both reservoirs and for public health.

In order to improve the sanitary and ecological state of surface reservoirs, the scientists of Kharkiv National Medical University have developed and implemented a set of preventive measures, the main of which are:

– conducting a thorough analysis of the causes of deterioration or improvement of the quality of water of open water bodies by the scientists;

– scientific substantiation of proposals for the implementation of measures to stop discharges of insufficiently cleaned and untreated sewage into the reservoir, disinfection of waste water (special attention is paid to the treatment facilities located in rural settlements);

– continuous monitoring of pollution levels of surface water bodies by organoleptic, physico-chemical, microbiological indicators, as well as on salts of heavy metals, pesticides, strontium and cesium;

– to ensure work with the media on informing the state of surface water and drinking water.

The aforementioned measures can be used for implementation in other regions of Ukraine, subject to the consideration of the specifics and features of the use of surface water bodies.

Conclusions

The researches have determined that for the last 10 years the pollution of surface water bodies of the 1st category in terms of sanitary-chemical indicators is at the level of 4.5%, microbiological indicators of 14%, water pollution of reservoirs of the 2nd category of 20% and 12% respectively.

It has been established that the main causes of pollution of surface water bodies are untreated

wastewater and a significant anthropogenic load on the surface reservoirs.

The scientists of Kharkiv National Medical University have developed a set of methodological and practical measures to prevent the emergence of diseases of different etiology, the source of which are water factors, introduced in the activities of scientific institutions and utilities in Kharkiv region, as well as in the educational process of higher educational institutions in Ukraine.

Література

1. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2015 році. – К.: Міністерство екології та природних ресурсів України, LAT & K, 2016. – 268 с.

2. Прокопов В. О. Стан та якість питної води централізованих систем водопостачання України в сучасних умовах (погляд на проблему з позицій гігієни) / В. О. Прокопов // Гігієна населених місць. – 2014. – № 64. – С. 56–67.

3. Андрусяк Н. С. Загальні підходи до оцінки водних ресурсів з метою їх туристсько-рекреаційного використання / Н. С. Андрусяк, Т. В. Морозова // Науковий вісник Чернівецького університету: зб. наук. пр. – Чернівці: ЧНУ, 2010. – Вип. 519–520: Географія. – С. 35–38.

4. Порівняльний аналіз стану рекреаційних водойм Харківської області за результатами санітарних та екологічних досліджень / М. Г. Щербань, М. І. Литвиненко, В. В. Гарник [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 6. – С. 62–66.

5. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Харківській області за 2016 рік // Державне управління охорони навколишнього природного середовища в Харківській області. – Харків, 2017.

6. Зінь Е. А. Регіональна економіка: Підручник. / Е. А. Зінь. – К.: «ВД Професіонал», 2007. – 528 с.

7. Коррекция концепции управления отходами в бассейне реки Северский Донец – трансграничного источника водоснабжения и главного рекреационного водоема Харьковской области / О. М. Касимов, Н. Г. Щербань, В. В. Мясоедов [и др.] // Экологический вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 11. – № 2. – С. 30–33.

8. Рибалова О. В. Аналіз екологічного стану басейну р. Сіверський Донець у межах Харківської області / О. В. Рибалова, Г. В. Коробкова, О. В. Козловська: збірник наукових статей ІХ Міжнародної науково-практичної конференції Екологічна безпека: проблеми і шляхи вирішення, 9–13 вересня 2013 р., м. Алушта. – Харків, 2013. – Т. 1. – С. 25–27.

9. Щербань М. Г. Еколого-гігієнічна оцінка потенційних джерел забруднення поверхневих вод в межах м. Харкова та області / М. Г. Щербань, В. В. М'ясоедов, М. О. Сидоренко [та ін.] // КАЗАНТИП-ЭКО-2011. Инновационные пути решения актуальных проблем базовых отраслей, экологии, энерго- и ресурсосбережения: сб. тр. XIX Междунар. науч.-практ. конф., 6–10 июня. 2011 г., Щелкино, АР Крым.: в 3 т. – Харьков: НТМТ, 2011. – Т. 3 / УкрГНТЦ «Енергосталь». – С. 265–269.

10. Екологічний атлас Харківської області / Державне управління охорони навколишнього природного середовища в Харківській області. – Х: видання 2-ге перероблене, 2005. – 80 с.

References

1. *Natsionalna dovid` pro stan dovkillya v Ukrayini u 2015 rotsi (2016). [National report on the state of the environment in Ukraine in 2015].* – К.: Ministerstvo ekolohiyi ta pryrodnykh resursiv Ukrayiny, LAT & K.; 268 p. [in Ukraine].

2. Prokopov V.O. (2014). Stan ta yakist pytnoyi vody tsentralizovanykh system vodopostachannya Ukrayiny v suchasnykh umovakh (pohlyad na problemu z tochyky zoru hihiyeny) [Status and quality of drinking water of centralized water supply systems of Ukraine in modern conditions (view of the problem from the standpoint of hygiene)]. *Hihiyena naselenykh mist` – Hygiene of inhabited places*, № 64, pp. 56–67 [in Ukraine].

3. Andrusyak N.S., Morozova T.V. (2010). Zahalnyi pidkhody do otsinky vodnykh resursiv z metoyu yikh turystsko-rekreatsiynoho vykorystannya (ohlyad) [General approaches to the assessment of water resources for their tourist-recreational use (review)]: *Naukovyy visnyk Chernivetskoho universytetu*:

zbirnyk naukovykh prats – Scientific Bulletin of Chernivtsi University: collection of scientific works, vol. 519–520: Geography. Chernivtsi, pp. 35–38. [in Ukraine].

4. Scherban M.H., Lytvynenko M.I., Harnik V.V., Melnyk L.M., Vasenko A.H. (2015). Porivnyalnyi analiz stanu rekreatsivnykh vodoym Kharkivskoyi oblasti za rezultaty sanitarno-ekolohichnykh doslidzhen [Comparative analysis of the status of recreational reservoirs of Kharkiv region by the results of sanitary and environmental studies]. *Odeskyi medychny zhurnal – Odesa Medical Journal*, № 6, pp. 62–66 [in Ukraine].

5. *Zvit pro stan dovkillya v Kharkivskiy oblasti na 2016 rik (2017)*. [Report on the state of the environment in Kharkiv region for 2016]. Derzhavnyy departament okhorony navkolyshnoho pryrodnoho seredovyshcha v Kharkivskiy oblasti. Kharkiv [in Ukraine].

6. Zin E.A. (2007). *Rehional`na ekonomika*. [Regional Economics]. K.: «D» Profesional, 528 p. [in Ukraine].

7. Kasymov O.M., Shcherban N.H., Myasoedov V.V., Kryvonis K.A., Lytvynenko N.I. (2015). Korrektirovka kontseptsii upravleniya otkhodami v bassejne reki Severskiy Donets – transgranichnogo istochnika vodosnabzheniya i glavnogo rekreatsionnogo vodoema Khar'kovskoy oblasti [Correction of the waste management concept in the Seversky Donets River Basin – a transboundary source of water supply and the main recreational reservoir of Kharkiv region]. *Ekologicheskii vestnik Severnogo Kavkaza – Ecological Bulletin of the North Caucasus*, vol. 11, № 2, pp.30–33 [in Russian].

8. Rybalova O.V., Korobkova H.V., Kozlovska A.V. (2013). Analiz ekolohichnoho stanu r. Siverskiy Donets u mezhakh Kharkivskoyi oblasti [Analysis of the ecological state of the river Siversky Donets in the boundaries of Kharkiv region]. *Zbirka naukovykh statey IX Mizhnarodnoyi naukovy-praktychnoyi konferentsiyi Ekolohichna bezpeka: problemy ta rishennya, 9-13 veresnya 2013 r., Alushta – Collection of scientific articles of the IX International Scientific and Practical Conference Ecological safety: Problems and Solutions, September 9–13, 2013, Alushta*. Kharkiv, vol. 1, pp. 25–27 [In Ukraine].

9. Shcherban M.H. (2011). Ekologo-gigiyenichna otsinka potentsiynykh dzherel zabrudnennya poverkhnevnykh vod v mezhakh Kharkova ta oblasti [Ecological-hygienic estimation of potential sources of pollution of surface waters within the limits of Kharkiv and the region] *KAZANTIP-EKO-2011. Innovatsionnye puti resheniya aktual'nykh problem bazovykh otrasley promyshlennosti, ekologii, energetiki i resursosberezheniya: sr. Trinadtsataya Mezhdunarodnaya nauchnaya praktika. Konf., 6–10 iyunya 2011, Shchelkino, Avtonomnaya Respublika Krym: v 3 t. – KAZANTIP-ECO-2011. Innovative ways of solving actual problems of basic industries, ecology, energy and resource saving: cb. tr Nineteenth International scientific practice. Conf., June 6–10, 2011, Shchyolkyno, Autonomous Republic of the Crimea: in 3 t.*, Kharkov: NTMT, T. 3 / UkrGSTC «Energostal», pp. 265-269 [in Ukraine].

10. Ekolohichnyy atlas Kharkivskoyi oblasti [Ecological atlas of Kharkiv region State administration]. (2005). *Derzhavne upravlinnya okhorony navkolyshnoho pryrodnoho seredovyshcha v Kharkivskiy oblasti, State administration of environmental protection in Kharkiv region*. Kharkiv: edition second processed, 80 p. [in Ukraine].

М.І. Литвиненко, О.І. Залюбовська, М.Г. Щербань, Т.І. Тюпка, В.В. Зленко, Ю.Н. Авідзба

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАХОДІВ З ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗАБРУДНЕННЯ ПОВЕРХНЕВИХ ВОДОЙМ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

На сьогодні у Харківській області більша частина поверхневих водоймищ внаслідок техногенного та антропогенного навантаження втратила природну чистоту та можливість до самоочищення. Однією із особливостей водних ресурсів регіону є те, що річки, які служать основними джерелами водопостачання, використовуються також у якості прийомників очищених стічних вод. З метою аналізу стану забруднення водоносного горизонту Харківської області протягом 2007–2016 років проведені та узагальнені лабораторні дослідження води поверхневих водойм I та II категорії.

Дослідженнями встановлено, що за останні 10 років забруднення поверхневих водойм I категорії за санітарно-хімічними показниками знаходиться на рівні 4,5 %, мікробіологічними показниками – 14 %, забруднення води водойм II категорії складає 20 та 12 % відповідно.

З метою профілактики серед населення Харківської області виникнення захворювань різної етіології, джерелом яких є водний фактор, розроблено комплекс методично-практичних заходів, які сприятимуть оздоровленню поверхневих водойм регіону.

Ключові слова: питна вода, лабораторні дослідження, мікробіологічні показники, санітарно-хімічні показники, заходи профілактики.

М.И. Литвиненко, А.И. Залюбовская, Н.Г. Щербань, Т.И. Тюпка, В.В. Зленко, Ю.Н. Авидзба
НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ЗАГРЯЗНЕНИЯ
ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

На сегодня в Харьковской области большая часть поверхностных водоемов в результате техногенной и антропогенной нагрузки потеряла естественную чистоту и возможность к самоочищению. Одной из особенностей водных ресурсов региона является то, что реки, которые служат основными источниками водоснабжения, используются и в качестве приемников очищенных сточных вод. С целью анализа состояния загрязнения водоносного горизонта Харьковской области в течение 2007–2016 годов проведены и обобщены лабораторные исследования воды поверхностных водоемов I и II категории.

Исследованиями установлено, что за последние 10 лет загрязнение поверхностных водоемов I категории по санитарно-химическим показателям находится на уровне 4,5 %, микробиологическим показателям – 14%, загрязнение воды водоемов II категории составляет 20 и 12 % соответственно.

С целью профилактики среди населения Харьковской области возникновения заболеваний различной этиологии, источником которых является водный фактор, разработан комплекс методически-практических мероприятий, которые будут способствовать оздоровлению поверхностных водоемов региона.

Ключевые слова: питьевая вода, лабораторные исследования, микробиологические показатели, санитарно-химические показатели, меры профилактики.

Надійшла до редакції 04.02.2019

Контактна інформація

Литвиненко Микола Ігоревич – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380962151148.

E-mail: kkl1@ukr.net.

ORCID: 0000-0003-1308-5034.

Залюбовська Ольга Іллівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

ORCID: 0000-0003-2165-6386.

Тюпка Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

ORCID: 0000-0002-4689-2062.

Щербань Микола Гаврилович – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНІЛ), помічник проректора з наукової роботи Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

ORCID: 0000-0002-4127-269X.

Зленко Віктор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, Харків, просп. Науки, 4.

ORCID: 0000-0001-8097-9690.

Авидзба Юлія Наліковна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

ORCID: 0000-0003-1591-9100.

ЮВІЛЕЇ

**НА ВАРТІ ДЖЕРЕЛ ВОДОПОСТАЧАННЯ
І ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ**

9 червня 2019 року святкує свій 80-річний ювілей доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ), помічник проректора з наукової роботи Харківського національного медичного університету **Щербань Микола Гаврилович**.

Після закінчення в 1963 році санітарно-гігієнічного факультету Харківського медичного інституту (ХМІ) Микола Гаврилович працював лікарем-епідеміологом Кустанайської обласної санепідстанції, а згодом – головним державним санітарним лікарем Кустанайського району Казахської РСР.

У 1966 році за запрошенням професора В.М. Жаботинського вступив до аспірантури на кафедрі комунальної гігієни ХМІ, яку закінчив із захистом кандидатської дисертації і поданням до Комітету з гігієнічної регламентації МОЗ України двох проектів офіційних державних гігієнічних нормативів на граничні рівні вмісту у воді водойм шкідливих для здоров'я населення хімічних речовин.

З 1969 р. працював асистентом, доцентом, завідувачем, професором кафедри комунальної гігієни та гігієни праці ХМІ.

З 1998 р. по теперішній час працює в Центральній науково-дослідній лабораторії (ЦНДЛ), в якій спочатку створює і очолює лабораторію медичної екології, з 2005 по 2012 р. – завідувач ЦНДЛ, а з 2012 р. – головний науковий співробітник.

Як гігієніст, педагог, науковець М.Г. Щербань формувався на кафедрі комунальної гігієни під впливом творчих ідей засновника кафедри академіка А.М. Марзєєва.

Під керівництвом засновника Харківської школи гігієнічного регламентування шкідливих хімічних сполук у воді водойм професора В.М. Жаботинського Щербань М.Г., починаючи з 1966 року, присвячує свою наукову діяльність вирішенню проблем санітарної охорони водойм, гігієнічного нормування, підвищення якості питної води, підготовки лікарських і наукових кадрів.

М.Г. Щербань вперше в Харківському медичному інституті створив на базі Центральної науково-дослідної лабораторії потужну кадрову й лабораторну базу гігієнічного профілю, завдяки якій в інституті була захищена низка докторських дисертацій.

Микола Гаврилович є співавтором наукових розробок з проблеми удосконалення методичних основ української системи гігієнічної регламентації хімічних сполук у воді водойм. Він керував і брав участь в науковому обґрунтуванні та розробці понад 150 офіційних державних гігієнічних нормативів України, що дозволило Харківській школі гігієнічного нормування увійти до складу провідних в Україні.

Під керівництвом М.Г. Щербаня виконано понад 38 науково-дослідних робіт з проблем охорони здоров'я населення у зв'язку з впливом на організм людини шкідливих чинників, оптимізації водопостачання регіонів України, проблем гігієнічної оцінки нових технологій водопідготовки, розробки гігієнічних нормативів та ін.

З 2010 р. М.Г. Щербань неодноразово був науковим керівником НДР ХНМУ пріоритетного фінансування МОЗ України.

Головним напрямком наукової діяльності М.Г. Щербаня є наукове обґрунтування і розробка комплексних гігієнічних заходів по оздоровленню басейну транскордонного джерела питного водопостачання Харківської, Донецької, Луганської, Белгородської і Ростовської областей річки



Сіверський Донець, яке розроблялось у творчій співдружності з НДІ проблем екології та органами санепідслужби.

М.Г. Щербанем було розроблено міжрегіональний і міждержавний адміністративно-гігієнічний методичний підхід як первинний етап практичного вирішення проблеми в умовах України, успішно апробований на прикладі інноваційного проекту, який на міжнародному конкурсі інноваційних проектів у 2014 році отримав Диплом «Кращий інноваційний проект у сфері медицини та охорони здоров'я».

Докторська дисертація Миколи Гавриловича присвячена справі життя й має назву «Наукове обґрунтування заходів з оздоровлення верхів'я ріки Сіверський Донець – основного джерела питного водопостачання населення південно-східного регіону України». Практичне значення цієї роботи полягало в науковому обґрунтуванні й розробці державних гігієнічних нормативів для 32 пріоритетних хімічних забруднювачів верхів'я річки Сіверський Донець.

Розробки М.Г. Щербаня захищені 12 патентами, впроваджені в державну програму оздоровлення басейну річки Сіверський Донець, а також використані при створенні та реалізації техніко-економічного обґрунтування реконструкції Харківського водопроводу. Надалі, в числі інших, розробки М.Г. Щербаня стали підставою для постанови Кабінету Міністрів України про виділення фінансування для реконструкції Харківських очисних водопровідних споруд на річці Сіверський Донець в селищі Кочеток.

Щербань М.Г. неодноразово був запрошений як експерт-гігієніст МОЗ СРСР і України для вирішення проблем, пов'язаних з інтенсивним забрудненням басейну Сіверського Дінця в районі міст Рубіжне, Белгорода та ін., а з 1975 по 1990 р. був науковим консультантом НДІ охорони вод (потім НДІ проблем екології), ТВО «Харківкомунпромвод», а також органів санепідслужби м. Харкова.

Результати досліджень та наукових розробок Щербаня М.Г. висвітлені в 450 публікаціях, 23 монографіях (у співавторстві), 12 навчальних посібниках, методичних рекомендаціях та інших програмних і експертних професійних документах.

На посаді завідувача ЦНДЛ керував виконанням фрагментів НДР з 18 докторських і 29 кандидатських дисертацій, підготував 4-х кандидатів медичних наук.

Щербань М.Г. постійно займає активну життєву позицію: обирався депутатом місцевих органів самоврядування, головою профкому співробітників Харківського медінституту, членом республіканської Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Гігієна навколишнього середовища», комісії з екології та охорони здоров'я населення при Харківській обласній державній адміністрації.

У 2013-му році його було обрано головою Ради ветеранів ХНМУ.

За багаторічну сумлінну працю, успішну підготовку лікарських і наукових кадрів, наукові досягнення, Щербань М.Г. нагороджений Грамотами Міністра охорони здоров'я України, знаком «Відмінник охорони здоров'я», грамотами ректора ХНМУ, знаком «Заслужений працівник ХНМУ», має звання «Заслужений професор ХНМУ» та ін.

За вагомий особистий внесок у забезпечення санітарно-епідемічного благополуччя населення м. Харкова Щербань М.Г. у 2014 році нагороджений Почесною грамотою виконкому Харківської міської ради.

Сьогодні діяльність Щербаня М.Г. присвячена розробці важливих науково-практичних і громадських напрямків.

Зокрема, будучи керівником НДР ХНМУ пріоритетного фінансування МОЗ України, Щербань М.Г., спільно з вченими кафедр клінічного профілю та кафедрою громадського здоров'я, розробляє проблему трансформації результатів експериментального вивчення поверхнево-активних сполук у клініко-екологічну концепцію і положення про нову екологічну патологію у людини в зв'язку зі зростаючим впливом детергентів на сферу проживання людини.

З 2013 року Щербань М.Г. активно працює над розвитком ветеранського руху як голова первинної ветеранської організації ХНМУ, учасники якої беруть активну участь в оптимізації виховної, навчальної та наукової роботи.

Ювіляр і нині сповнений сил і енергії, нових творчих планів. Побажаємо йому здоров'я, творчого натхнення і подальших успіхів у роботі та особистому житті!

Ректорат Харківського національного медичного університету

Вимоги до оформлення статей для публікації в журналі

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – 5–12 сторінок тексту, оглядової – до 18, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску, флешці, електронною поштою).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf та міститися в одному файлі. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора.

5. Текст статті має бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, в якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційне направлення від керівника установи (або іншої уповноваженої особи) та довідка про перевірку на плагіат.

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК;

Автори (ім'я, по батькові та прізвище, посада, звання);

Установа;

Назва статті;

Вступ (опис проблеми, яка вирішується у статті);

Аналіз літературних даних (посилання не тільки на роботи, які підкріплюють результати дослідження, а й на ті, які мають протиріччя; роботи, які підкреслюють наукову новизну проблеми);

Мета і завдання дослідження;

Матеріал і методи дослідження (має бути чітко описана система дослідження та шляхи отримання результатів);

Результати та їх обговорення (описується результат дослідження або експерименту; результати можуть бути подані за допомогою таблиць, діаграм, рисунків і обов'язково містити пояснювальну частину);

Висновки (порівнюються результати власного дослідження з результатами попередників, роз'яснюється, чим результати дослідження можуть бути корисними у даній галузі; як можна застосувати отримані результати в подальшому як у даній галузі, так і в інших; як отримані результати узагальнюють результати попередніх досліджень);

Перспективність подальших досліджень;

Список літератури (не менше 7 джерел у порядку згадування в тексті; якщо авторів більше чотирьох, вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Мінімум 50% посилань мають бути на літературні джерела, які були опубліковані не пізніше 10 років тому;

Список літератури, транслітерований англійськими літерами. Оформлюється відповідно до міжнародного стандарту;

Резюме із назвою і прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською. Ключові слова мають бути якомога більш інформативними.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка–Об'єкт–Equation), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення слід подавати в оригіналі й обов'язково окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з роздільною здатністю не менш ніж 300 dpi.

11. Текст статті й матеріали до неї повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Авторам необхідно повідомити такі дані: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail, реєстраційний номер ORCID.

Усі статті, подані в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коригувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. +38 (057) 707-73-00

e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net