



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МОЗ УКРАЇНИ

# СУЧАСНІ

# МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**The innovations technologies in rehabilitation  
of the antiterrorist operation victims**

**Стан мікроциркуляції нижніх кінцівок у хворих  
на сепсис зі змішаною формою  
ускладненого синдрому діабетичної стопи**

**Прогноз перебігу бронхіальної астми у дорослих  
в залежності від поліморфізму  
896A/G гену TLR4, 2258G/A гену TLR2**

## ОГЛЯДИ

**Застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні  
функціональних розладів біліарної системи**

**Критерії відбору хворих на трансплантацію серця  
(Лист очікування)**



**Державний заклад**  
**«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**  
**ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**  
**Міністерства охорони здоров'я України»**

**90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ**



*Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.*

*Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,  
професор Никоненко О. С.*

ISSN 2072-9367

№ 3 (34), 2017

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році  
Ресстраційне свідоцтво  
КВ №14053-3024Р  
від 19.05.2008 р.

**Засновник:**  
ДЗ «Запорізька медична  
академія післядипломної освіти  
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства  
освіти і науки України  
06.03.2015 № 261  
журнал включено до Переліку  
наукових фахових видань  
України, в яких можуть  
публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора  
і кандидата наук

Рекомендовано  
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО  
МОЗ України»  
Запоріжжя

Протокол № 6 від 18.09.2017 р.

**Адреса для листування:**  
Редакція журналу  
«Сучасні медичні технології»  
69096 м. Запоріжжя,  
бул. Вінтера, 20,  
Тел/факс: (061) 289-80-82  
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та  
викладення фактів у статтях  
несуть автори, за зміст рекламних  
матеріалів — рекламодавці.  
Передрук опублікованих статей  
можливий за згодою редакції  
та з посиланням на джерело

# СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад  
«Запорізька медична академія післядипломної освіти  
Міністерства охорони здоров'я України»

**Головний редактор:** Никоненко О. С. (Запоріжжя)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Заступник головного редактора:** Шаповал С. Д.

Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Леонов В. Л. (Томск, Росія)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Мішалов В. Г. (Київ)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Гусаков О. Д. (Запоріжжя)	Просветов Ю. В. (Запоріжжя)
Запорожан В. М. (Одеса)	Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)
Калінін Р. Є. (Рязань, Росія)	Русин В. І. (Ужгород)
Лаврик А.С. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Коваленко В. М. (Київ)	Фомін П. Д. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Кошля В. І. (Запоріжжя)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)
Лазоришинець В. В. (Київ)	

© «Сучасні медичні технології», 2017  
www.mmt.zmapo.edu.ua

**Секретарі:** Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

**Відповідальний секретар:** Каширін В. О.

## Зміст

- 4 Оригінальні дослідження**
- 4 Вплив ендотоксинів грамнегативних бактерій на клітинні фактори вродженого імунітету у інфертильних чоловіків  
*Воронцова Л. Л., Кривохацька Ю. О., Коваленко В. А., Дуб М. І., Журавльова М. Є., Міхеев О. О.*
- 11 Оценка стрессового ответа у онкологических больных после колоректальных операций при разных способах обезболивания  
*Завгородний А. А., Гриценко С. Н.*
- 16 Інноваційні технології в реабілітації постраждалих в антитерористичній операції  
*Ковальова О. В., Ковальова О. В., Малярєнко Ю. В.*
- 20 Діагностичні можливості МРТ в оцінці стану хребцевого каналу при метастатичних ураженнях  
*Мягков О. С., Семенов О. С., Наконечний С. Ю.*
- 24 Стратегія протизапальної терапії у пацієнток із доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників  
*Шаповал О. С.*
- 29 Аудиологический скрининг детей грудного возраста  
*Шевлюк П. П., Гусаков А. Д., Захарчук С. М., Курочкина Т. И.*
- 35 Злоякісні новоутворення гортані в Україні (2001–2016)  
*Хоролець О. В.*
- 40 Стан мікроциркуляції нижніх кінцівок у хворих на сепсис зі змішаною формою ускладненого синдрому діабетичної стопи  
*Шаповал С. Д., Трибушний О. В., Савон І. Л.*
- 45 Сучасна онкоепідемічна ситуація та своєчасність виявлення злоякісних новоутворень у Києві  
*Кравченко В. В.*
- 53 Прогноз перебігу бронхіальної астми у дорослих в залежності від поліморфізму 896A/G гену TLR4, 2258G/A гену TLR2  
*Ляховська Н. В., Сакевич В. Д., Ляховський В. І., Капустник Ю. О.*
- 58 Показники ендогенної інтоксикації та метаболізму NO у хворих на псоріаз з супутньою маласезійною інфекцією  
*Веретельник К. О., Федотов В. П.*
- 64 Огляди**
- 64 Застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів біліарної системи  
*Бабич В. Л.*
- 71 Хірургічні методи лікування термінальної стадії серцевої недостатності  
*Танський В. Г.*
- 76 Критерії відбору хворих на трансплантацію серця (Лист очікування)  
*Танська О. О.*
- 83 Клінічні випадки**
- 83 Врожденный гипотиреоз. Важность постановки диагноза в первые сутки заболевания  
*Черевко В. В., Сенаторова А. В.*
- 87 Методологічні інструменти дослідника**
- 87 Компьютерные технологии статистического анализа биомедицинской информации (Часть третья – корреляционный анализ)  
*Леонов В. П., Томашевский А. В., Каширин В. А.*

## Contents

<b>4</b>	<b>Original research</b>
4	Endotoxins of gram-negative bacteria affect cellular factors of infertile men's innate immunity <i>Vorontsova L. L., Kryvohatskaya Yu. O., Kovalenko V. A., Dub M. I., Zhuravlova M. Ye., Mikheev O. O.</i>
11	The stress response evaluation in patients with colon cancer after colorectal operations with different methods of anesthesia <i>Zavhorodnii O. O., Gritsenko S. M.</i>
16	The innovations technologies in rehabilitation of the antiterrorist operation victims <i>Kovaleva O. V., Kovalyova A. V., Maliarenko Yu. V.</i>
20	Diagnostic possibilities MRT in the estimation of the state of vertebral channel at mts defeats <i>Miagkov O. S., Sementsov O. S., Nakonechniy S. Yu.</i>
24	Strategy of anti-inflammatory therapy in patients with ovarian benign tumour-like formations <i>Shapoval O. S.</i>
29	Audiological screening of breast age children <i>Shevlyuk P. P., Gusakov A. D., Zakharchuk S. M., Kurochkina T. I.</i>
35	The larynx malignant neoplasms in Ukraine (2001–2016) <i>Horolets O. V.</i>
40	Microcirculation state of the lower limbs in patients with sepsis and mixed form of complicated diabetic foot syndrome <i>Shapoval S. D., Tribushniy O. V., Savon I. L.</i>
45	Modern onkoepidemiological situation and timeliness of diagnosis of malignant neoplasms in Kiev <i>Kravchenko V. V.</i>
53	The forecast of bronchial asthma current at adults in polymorphism dependence in 896A/G gene TLR4 and 2258A/G gene TLR2 <i>Lyakhovska N. V., Sakevich V. D., Lyakhovsky V. I., Kapustnik Yu. O.</i>
58	Endogen intoxication indices and NO metabolism in patients with psoriasis with concomitant malassezia infection <i>Veretelnyk K. A., Fedotov V. P.</i>
<b>64</b>	<b>Review</b>
64	Application of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system <i>Babich V. L.</i>
71	Surgical methods of treatment of the terminal stage of heart failure <i>Tanskyi V. G.</i>
76	Patients' criteria selecting for heart transplantation (Expectation list) <i>Tanska O. O.</i>
<b>83</b>	<b>Clinical cases</b>
83	Congenital hypothyroidism – the importance of diagnosis in the first day of disease <i>Cherevko V. V., Senatorova A. V.</i>
<b>87</b>	<b>Methodological tools of the researcher</b>
87	Computer technologies of statistical analysis of biomedical information (Part Three – Correlation Analysis) <i>Leonov V. P., Tomashevskiy O. V., Kashirin V. O.</i>

*Л. Л. Воронцова, Ю. О. Кривохацька, В. А. Коваленко, М. І. Дуб, М. Є. Журавльова, О. О. Міхєєв*  
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна

*L. L. Vorontsova, Yu. O. Kryvohatskaya, V. A. Kovalenko, M. I. Dub, M. Ye. Zhuravlova, O. O. Mikheev*  
SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ВПЛИВ ЕНДОТОКСИНІВ ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ НА КЛІТИННІ ФАКТОРИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ІНФЕРТИЛЬНИХ ЧОЛОВІКІВ

### Endotoxins of gram-negative bacteria affect cellular factors of infertile men's innate immunity

#### Резюме

Незважаючи на досягнуті успіхи, чоловіче безпліддя і досі залишається складною патологією для діагностики. Перспективним напрямком з вивчення патогенезу порушень чоловічої репродуктивної функції є дослідження впливу ендотоксинів грамнегативних бактерій на стан клітинної ланки вродженого імунітету у чоловіків з порушеннями репродуктивної функції.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив ендотоксину грамнегативних бактерій на стан фагоцитарної ланки імунної системи у чоловіків з порушеннями фертильності еякуляту.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено у 54 чоловіків у віці від 20 до 45 років, які були розділені на 3 групи. Першу (контрольну) групу склали 20 здорових чоловіків без порушень репродуктивної системи. До другої групи увійшли 19 чоловіків із зниженою фертильністю еякуляту. Третю групу склали 15 чоловік з відсутніми фертильними властивостями еякуляту.

Усім чоловікам було проведено комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ, та оцінку стану фагоцитарної ланки імунної і ендотоксин-антиендотоксинової систем.

**Результати дослідження.** В результаті проведеного дослідження стану ендотоксин-антиендотоксинової системи виявлено, що у чоловіків з безпліддям має місце ендотоксинова агресія, яка змінює гострий характер (при значному зниженні фертильності еякуляту) на хронічний (при повній відсутності фертильних властивостей еякуляту). Зміни показників вродженої ланки імунної системи, що спостерігаються у безплідних чоловіків

#### Abstract

Despite progress achieved, male infertility is remains a relevant and challenging pathology for diagnosis. A promising direction of investigation of the pathogenesis of disorders of male reproductive function is defining the study of the influence of endotoxins of gram-negative bacteria on the state of the cellular level of innate immunity in males with reproductive function disorders.

**Purpose.** Research the endotoxins of gram-negative bacteria on the state of phagocytic link of immune system in men with fertile damages in ejaculate.

**Materials and methods.** 54 men aged from 20 to 45 years have been submitted to the studies. The first group (control one) consists of 20 healthy men damages free in reproductive system; they had 1–2 children aged 1–2 years. 19 men with decreased fertility in ejaculate were in the second group. 15 men whose ejaculate was lacking in fertile properties have been included in the third group. All men have been submitted to complex study including spermogram analysis according to recommendations of WHO and assessment of condition in phagocytic link of immune and endotoxin-antiendotoxin systems.

**Results and discussion.** As a result of the studying condition of endotoxin-antiendotoxin system it has been revealed that endotoxin aggression occurs in infertile men it transforms acute character (in considerable decreasing ejaculate fertility) into chronic one (in absolute lack of fertile properties in ejaculate). Changes for indices of immune system link damaged indicate increasing tension, that, obviously, assumes

свідчать про зростання напруги, що, вочевидь, вказує на наявність альтернативних факторів (зокрема, грамнегативних бактерій), які сприяють, в свою чергу, порушенню сперматогенезу.

**Висновки.** Ендотоксина агресія, і зокрема хронічна, є важливою ланкою патогенезу чоловічого безпліддя, в той час як висока концентрація ЛПС сприяє активації фагоцитарної ланки імунної системи, вочевидь, компенсаторного характеру.

**Ключові слова:** вроджений імунітет, ендотоксин, чоловіче безпліддя.

*alternative available agents (in particular, gram-negative bacteria), which further damages of spermatogenesis.*

**Conclusions.** *It is possible to assume, that endotoxin aggression, in particular, chronic one is an important link for pathogenesis of male infertility, though high concentrations in LPS potentiate immune phagocytic link, obviously, as compensator.*

**Keywords:** *endotoxin, innate immune system, male infertility.*

## ВСТУП

Згідно статистики, в нашій країні близько 15% пар, що знаходяться в шлюбі, мають проблеми з зачаттям дитини [1]. Раніше увагу було сконцентровано на оцінці фертильності жінки, а в світлі останніх даних літератури вважається, що в 20–30% випадків безпліддя цілком залежить від порушення запліднюючої здатності чоловіка і близько 30% випадків пов'язано з наявністю як чоловічого, так і жіночого фактору. Виходячи з цього, стає очевидним, що приблизно в половині випадків порушень фертильності мова йде про чоловічий фактор безпліддя [2].

Найбільш значущим дослідженням у діагностиці чоловічого безпліддя вважається спермограма. Однак, результати дослідження не завжди надійні: результати проведених досліджень свідчать, що фертильність була збережена навіть при відхиленнях показників спермограми від норми, в той час, як безпліддя може спостерігатись і в чоловіків з нормоспермією [3]. Причини, що призводять до зниження фертильних властивостей еякуляту, ще й досі до кінця не з'ясовані і чоловіче безпліддя залишається складною патологією для діагностики [4].

На думку деяких авторів, одним із факторів порушення фертильності вважають інфекційно-запальні процеси різних відділів уrogenетального тракту [5]. Незаперечним є й той факт, що для розвитку інфекційного процесу необхідні певні умови – неспроможність основних ланок імунної системи, однак, їхній вклад у розвиток патології часто недооцінюється [6, 7].

В останні роки накопичується все більше даних про ключову роль імунної системи у розвитку патології чоловічих статевих органів, однак, стан фагоцитарної ланки імунної системи залежно від типів порушень фертильності вивчений недостатньо, а отримані дані досить суперечливі [8, 9].

Відомо, що сперматогенез є одним із найбільш динамічних процесів в організмі, що робить його вкрай чутливим до дії пошкоджувальних агентів як ендогенного, так і екзогенного генезу [10]. Одну з провідних ролей у формуванні синдрому ендогенної інтоксикації відіграє саме ендотоксин (ЕТ) грамнегативних бактерій, що володіє виключно високою біологічною активністю і від-

носиться до числа найбільш сильних екзогенних модуляторів імунної реактивності [11]. Основна патофізіологічна дія ЕТ опосередковується індукцією викиду цілого ряду ендогенних медіаторів запалення, що синтезуються в основному клітинами мієло-моноцитарного ряду [12]. Активовані під впливом ЕТ нейтрофіли і макрофаги звільняють в навколишнє середовище значну кількість вільних радикалів, які забезпечують подальшу дестабілізацію біологічних мембран і, відповідно, потенціювання цитотоксичного ефекту бактеріальних токсинів [13].

Таким чином формується, так зване, «порочне» коло, де, з одного боку, порушення біоценозу сприяє пригніченню місцевого імунітету, а з іншого – на тлі зниженого імунного захисту, виникають умови, для реалізації патогенного впливу коменсалів, що в свою чергу, ще більше посилює імунну неспроможність організму [14, 15].

І все ж механізм дії бактеріальних ЛПС або ендотоксинів на імунну систему досить складний і до кінця в даний час не вивчений.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив ендотоксину грамнегативних бактерій на стан фагоцитарної ланки імунної системи у чоловіків з порушеннями фертильності еякуляту.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено у 54 чоловіків у віці від 20 до 45 років, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні, що погоджена комітетом з біоетики ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» і у відповідності з етичними та морально-правовими вимогами Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Всі чоловіки були розділені на 3 групи. Першу (контрольну) групу склали 20 здорових чоловіків без порушень репродуктивної системи, які мали 1–2 дітей у віці від 1 до 5 років. До другої групи увійшли 19 чоловіків із зниженою фертильністю еякуляту. Третю групу склали 15 чоловік з відсутніми фертильними властивостями еякуляту. Чоловіки другої і третьої групи пере-

бували у бездітному шлюбі від 1 до 15 років.

Кожному пацієнту було проведено мікробіологічне дослідження еякуляту згідно Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебных учреждений». При проведенні бактеріологічного дослідження еякуляту у чоловіків 2 та 3 груп було виявлено бактеріоспермію, обумовлену грамположитивною та грамнегативною флорою.

Усім чоловікам було проведено комплексне дослідження, що включало аналіз спермограми за рекомендаціями ВООЗ [16] та оцінку стану фагоцитарної ланки імунної і ендотоксин-антиендотоксинової систем.

Оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів крові проводили за методикою, заснованій на визначенні поглинальної та перетравлюючої їхньої здатності через 30 і 120 хв після преінкубації з добовою культурою штаму *Staphylococcus epidermidis* [17]. Кислородозалежний метаболізм нейтрофілів (НСТ-тест) та функціональний резерв клітин (стимульований НСТ-тест) оцінювали за здатністю клітин до відновлення нітросинього тетразолію за М. Є. Вікманом, А. Н. Маянським [18].

Визначення сумарної концентрації ендотоксину (ЕТ) в системному кровотоці проводили з використанням «Мікро-ЛАЛ-тесту». Для оцінки гуморальної ланки антиендотоксинового імунітету визначали титри антитіл до гліколіпіду (At до ГЛП) та загального антигену ентеробактерій (At до ЗАЕ) методом «СОІС-ІФА».

Статистична обробка отриманих кількісних даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.). Статистичні розбіжності порівнюваних показників встановлювали з використанням критерію серій Вальда-Вольфовица, при рівні значущості 0,05.

Аналізовані дані представлені як «медіана та інтерквартильний розмах»: Me (RQ = UQ – LQ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене нами мікробіологічне дослідження еякуляту показало, що у спектрі мікроорганізмів, що виділялися з проб безплідних чоловіків, були присутні як грамположитивні, так і грамнегативні бактерії (*E. coli*, *Ent. faecalis*, *S.*, *Str* – як коагулагонегативні, так і коагулагопозитивні), а також грибки роду *Candida*. Порівняльний аналіз мікробіоценозу еякуляту чоловіків з безпліддям свідчив, що у чоловіків другої групи (із зниженою фертильністю еякуляту) в 80% випадків була висіяна умовно патогенна флора, представлена *Ent. Faecalis*, *S. haemolyticus* в концентраціях від  $10^2$  до  $10^6$  КУО/мл, *S. albicans* –  $10^3$  КУО/мл

та *S. epidermidis* – скудний ріст. Тоді як у чоловіків третьої групи (з відсутніми фертильними властивостями еякуляту) висіяна флора була представлена *Str. mitis* –  $10^6$  КУО/мл, *S. epidermidis* –  $10^4$  КУО/мл, *S. haemolyticus* –  $10^4$  КУО/мл, *E. coli* –  $10^7$  КУО/мл, *Klebsiella pneumonia* –  $10^4$  КУО/мл.

Зважаючи на те, що якоїсь однозначної інформації стосовно впливу змін мікробіоценозу на фертильні властивості еякуляту за результатами мікробіологічних досліджень нам встановити не вдалося, окрім, самого факту наявності змін. З іншого боку, враховуючи відомі дані, що виявлені асоціації бактерій володіють здатністю до зниження неспецифічної реактивності, що, в свою чергу, нерідко призводить до хронізації запального процесу, подальшій дисемінації мікстинфекції та, вочевидь, розвитку безпліддя, представляло інтерес більш поглиблене вивчення впливу бактеріальної інфекції, і зокрема стану ендотоксин-антиендотоксинової системи, на чоловічий репродуктивний потенціал.

Дослідження ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків другої групи виявило значне збільшення концентрації ЕТ в загальному кровотоці на 1079% відносно контрольної групи (табл. 1). Відзначена тенденція до збільшення титрів At до ГЛП та At до ЗАЕ на 11% і 8% по відношенню до показників контролю відповідно. Таким чином, у чоловіків другої групи зростання рівня ЕТ відбувалось на тлі підвищення активності гуморальної ланки антиендотоксинового імунітету, що, вочевидь, свідчить про розвиток гострої ЕА у даної групи чоловіків.

Аналіз ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків третьої групи виявив суттєве збільшення концентрації ЕТ майже в 25 раз (на 2389%) відносно контрольної групи. Рівень At до ГЛП та At до ЗАЕ був знижений на 40% і 25% відносно контрольної групи відповідно. Таким чином, у чоловіків третьої групи виявлено суттєве зростання рівня ЕТ в загальному кровотоці, на тлі різкого зниження активності гуморальної ланки антиендотоксинового імунітету, що свідчить про розвиток хронічної ЕА у даній групі чоловіків.

При вивченні показників функціонально-метаболічного статусу нейтрофілів і моноцитів (табл. 2) у чоловіків зі зниженою фертильністю еякуляту (друга група) в порівнянні з контрольними значеннями було виявлено зниження функціональної активності нейтрофілів (ФІН) як на 30 хв, так і на 120 хв на 13% і 9% відповідно, що в останньому випадку є статистично недостовірним, але клінічно значущим. Поглинальна здатність нейтрофілів на 30 хв відповідала контрольним показникам, в той час як перетравлююча здатність нейтрофілів була підвищена на 27% відносно значень контрольної групи.



Таблиця 1

## Стан ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків з різними видами порушення фертильності еякуляту Me (RQ = UQ – LQ)

Показник, одиниці вимірювання	Концентрація ЕТ, Еу/ml	Титр антигін до ГЛШ, у.о.	Титр антигін до ЗАЕ, у.о.
Група 1 (n = 20)	0,19 (0,21 – 0,18 = 0,03)	195,2 (196,1 – 193,9 = 2,2)	389,4 (389,8 – 388,9 = 0,9)
Група 2 (n = 19)	2,24* (2,34 – 1,98 = 0,36)	216,0 (218,4 – 213,8 = 4,6)	421,1* (424,7 – 419,3 = 5,4)
Група 3 (n = 15)	4,73* (4,80 – 4,43 = 0,37)	116,9* (120,6 – 112,2 = 8,4)	291,2* (300,4 – 289,6 = 10,8)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно контрольної групи

Таблиця 2

## Стан функціонально-метаболического статусу нейтрофілів і моноцитів у чоловіків з різними видами порушення фертильності еякуляту Me (RQ = UQ – LQ)

Показник, одиниця вимірювання	1 група (n = 20)	2 група (n = 19)	3 група (n = 15)
ФІН на 30 хв, %	58 (74 – 29 = 45)	50,5 (59,0 – 41,0 = 18)	48* (52 – 38 = 14)
ФЧН на 30 хв, у.о.	1,8 (6,5 – 1,3 = 5,2)	1,85 (3,0 – 1,4 = 1,6)	1,5*,** (1,8 – 1,3 = 0,5)
ФІН на 120 хв, %	50 (68 – 29 = 39)	45,5 (52,0 – 40,0 = 12)	54 (57 – 39 = 18)
ФЧН на 120 хв, у.о.	1,3 (3,1 – 1,1 = 2,0)	1,7* (2,2 – 1,2 = 1,0)	1,5** (1,8 – 1,3 = 0,5)
ФІМ на 30 хв, %	28 (30 – 20 = 10)	29 (45 – 24 = 21)	30 (30 – 22 = 8)
ФЧМ на 30 хв, у.о.	1,4 (1,7 – 1,0 = 0,7)	1,5 (1,9 – 0,9 = 1,0)	1,7 (1,7 – 1,0 = 0,7)
ФІМ на 120 хв, %	20 (25 – 16 = 9)	24,5 (54,0 – 20,0 = 34)	28* (35 – 24 = 11)
ФЧМ на 120 хв, у.о.	1,1 (1,5 – 0,8 = 0,7)	1,3 (3,1 – 0,7 = 2,4)	1,5* (1,7 – 1,0 = 0,7)
НСТсп, у.о.	1,2 (1,3 – 1,0 = 0,3)	1,5 (1,9 – 0,7 = 1,2)	1,1 (1,5 – 1,0 = 0,5)
НСТст, у.о.	1,4 (1,5 – 1,0 = 0,5)	1,8* (2,2 – 0,7 = 1,5)	1,1 (1,4 – 0,9 = 0,5)

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно контрольної групи; \*\* –  $p < 0,05$  відносно 2 групи

Функціональна активність моноцитів (ФІМ) на 30 хв у чоловіків другої групи відповідала значенням контрольної групи. ФІМ на 120 хв перевищував контрольні дані на 22%. Поглинальна та перетравлююча здатність моноцитів були підвищені на 7% (що є статистично недостовірним, але клінічно значущим) та на 18% відносно контрольних показників відповідно.

Нами було також проведено вивчення особливостей розвитку функціонування фагоцитуючих клітин, показником яких є НСТ-тест. Спонтанний НСТ-тест відображає ступінь функціонального подразнення фагоцитуючих клітин. Стимульований НСТ-тест характеризує потенційну активність фагоцитуючих клітин і розгля-

дається як біохімічний критерій їх готовності до завершення фагоцитозу. При цьому в більшій мірі це відноситься до блокади вироблення кислородозалежних бактерицидних факторів. При проведенні досліджень у чоловіків другої групи нами встановлено підвищення активності фагоцитуючих клітин як у спонтанному НСТ-тесті на 25%, так і стимульованого НСТ-тесту на 29% по відношенню до показників здорових чоловіків.

Таким чином, у чоловіків зі зниженою фертильністю, фагоцитарне число нейтрофілів і моноцитів як на стадії поглинання, так і на стадії перетравлення свідчать про завершеність фагоцитозу. Підвищені показники НСТ-тесту свідчать про стан напруги неспецифічної ланки

імунної системи.

При проведенні дослідження функціонально-метаболического статусу нейтрофілів і моноцитів у чоловіків з відсутньою фертильністю еякуляту (третья група) виявлено зниження функціональної активності нейтрофілів на 30 хв на 17%, в той час як на 120 хв вона перевищувала на 8% показники контрольної групи, що в останньому випадку є статистично недостовірним, але клінічно значущим. Поглинаюча здатність нейтрофілів була зниженою на 17%, а перетравлююча перевищувала на 15% значення контрольної групи.

Функціональна активність моноцитів на 30 хв у чоловіків третьої групи практично не змінювалась, тоді як на 120 хв вона перевищувала показники контролю на 40%. Поглинаюча і перетравлююча здатності моноцитів були підвищеними. Так ФЧМ на 30 хв перевищувало значення контрольної групи на 21%, а ФЧМ на 120 хв – на 36% відповідно.

Відмічено зниження показників як спонтанного НСТ-тесту на 8% (що є статистично недостовірним, але клінічно значущим), так і стимульованого НСТ-тесту на 21% у чоловіків третьої групи відносно контролю.

Таким чином, вивчення фагоцитарної системи у чоловіків з відсутньою фертильністю еякуляту виявило активацію як нейтрофільної, так і моноцитарної ланок імунної системи, вочевидь компенсаторну, на тлі дефіциту функціонально-метаболического резерву нейтрофілів.

Виходячи з результатів наших досліджень представляється можливим припустити, що

основний вплив на активацію фагоцитарної ланки імунної системи чинять значно підвищені концентрації ЛПС у загальному кровотоці.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження стану ендотоксин-антиендотоксинової системи виявлено, що у чоловіків з безпліддям має місце ендотоксинові агресія, яка змінює гострий характер (при значному зниженні фертильності еякуляту) на хронічний (при повній відсутності фертильних властивостей еякуляту).

2. Зміни показників вродженої ланки імунної системи, що спостерігаються у чоловіків зі зниженою або відсутньою фертильністю еякуляту свідчать про зростання напруги, що, вочевидь, вказує на наявність альтернативних факторів (зокрема, грамнегативних бактерій), які сприяють, в свою чергу, порушенню сперматогенезу.

3. Можна припустити, що ендотоксинова агресія, і зокрема хронічна, є важливою ланкою патогенезу чоловічого безпліддя, в той час як висока концентрація ЛПС сприяє активації фагоцитарної ланки імунної, вочевидь, компенсаторного характеру.

4. Визначення стану ендотоксин-антиендотоксинової системи у чоловіків з порушеннями репродуктивної функції є необхідною складовою комплексного обстеження, яка може дозволити удосконалити діагностику чоловічого безпліддя та сприяти розробленню патогенетичнообґрунтованої тактики лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Горпинченко І. І., Нуріманов К. Р., Сайдакова Н. О. Чоловіче безпліддя в Україні: статистика та тенденції // Здоров'я чоловіка. – 2012. – № 4. – С. 132–141.
2. Чадаев В. Е., Козуб Н. И., Мироненко М. В. Мужское бесплодие: современные аспекты // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 79–82.
3. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome // Human Reproduction. – 2010. – № 25. – С. 1594–1608.
4. Ціпоренко С. Ю., Лоскутова І. В. Субпуляційний склад лейкоцитів сперми та його вплив на морфогенез сперматозоїдів у чоловіків з урогенітальною інфекцією залежно від фертильності // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – № 4. – С. 120–123.
5. Badalyan R. R., Fanarjyan S. V., Aghajanyan I. G. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis // Andrologia. – 2003. – № 35, (5). – С. 263–265.
6. Бухарин О. В., Кузьмин М. Д., Иванов Ю. В. Роль микробного фактора в патогенезе мужского бесплодия // Журнал микробиологии. – 2000. – № 2. – С. 106–110.
7. Кулаков В. И., Сухих Г. Т., Ванко Л. В. Иммунология репродукции // Вестник РАМН. – 1999. – № 4. – С. 44–48.
8. Ціпоренко С. Ю. Вплив Імунокорекції на запальний процес урогенітального тракту у чоловіків з безпліддям // Фізіологічний журнал. – 2013. – № 59, (6). – С. 72–80.
9. Божедомов В. А. Николаева М. А., Голубева Е. Л. Проблемы диагностики иммунологической причины мужского бесплодия // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 81–89.
10. Галимов С. Н., Амиров З. К., Галимова Е. Ф. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факторы и гипотезы // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 19–22.
11. Anikhovskaya A. N., Oparina O. N., Yakovleva M. M. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome // Human Physiology. – 2006. – № 32, (2). – С. 200–203.

12. Bierhaus A., Chen J. B., Liliensiek B. LPS and cytokine-activated endothelium // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2000. – № 26, (5). – С. 571–587.

13. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В. Состояние антирадикальной защиты клеток в динамике бактериального эндотоксикоза и возможности их медикаментозной коррекции // *Фундаментальные исследования.* – 2007. – № 11. – С. 55–58.

14. Габидуллин З. Г., Ахтариева А. А., Тюгунов М. М. Взаимодействие бактерий семейства Энтеробактерии с антигенпрезентирующими клетками иммунной системы // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2009. – № 4, (5). – С. 78–86.

15. Тарковский И. С. Эволюция взглядов на

проблему оппортунистических инфекций // Национальные дни лабораторной медицины России: Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика», 2015. – М., 2015. – С. 70.

16. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [4th ed.]. New York: Cambridge University Press, 1999. – 128 p.

17. Фримель Н. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1984. – 472 с.

18. Виксман М. Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань: Казанский НИИЕМ, 1979. – 21 с.

#### REFERENCE

1. Gorpynchenko I. I., Nurimanov K. R., Sajdakova N. O. (2012) Choloviche bezplidya v Ukraini: statystyka ta tendencyi [Male infertility in Ukraine: statistics and trends]. *Zdorove muzhchiny*, no 4, pp. 132–141.

2. Chadaev V. E., Kozub N. I., Mironenko M.V. (2007) Muzhskoe besplodie: sovremennyye aspekty [Male infertility: contemporary aspects]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, no 4, pp. 79–82.

3. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. (2010) Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. *Human Reproduction*, no 25, pp. 1594–1608.

4. Ciporenko S. Yu., Loskutova I. V. (2012) Subpopulyacijnij sklad lejkocytiv spermy ta jogo vplyv na morfogenez spermatozoidiv u cholovikiv z urogenital noyu infekciyeyu zalezno vid fertylnosti [Leukocyte subpopulation composition of sperm and its impact on morphogenesis of sperm in men with urogenital infections depending on the fertility]. *Ukrayinskyj zhurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi*, vol. 47, no 4, pp. 120–123.

5. Badalyan R. R., Fanarjyan S. V., Aghajanyan I. G. (2003) Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia*, vol. 35, no 5, pp. 263–265.

6. Buharin O. V., Kuzmin M. D., Ivanov Yu. B. (2000) Rol mikrobnogo faktora v patogeneze muzhskogo besplodiya [The role of microbial factor in the pathogenesis of male infertility]. *Zhurnal mikrobiologii*, no 2, pp. 106–110.

7. Kulakov V. I., Suhij G. T., Vanko L. V. (1999) Immunologiya reproduktsii [Immunology of reproduction]. *Vestnik RAMN*, no 4, pp. 44–48.

8. Tsiporenko S. (2013) Vpliv imunokorekcii na zapalniy proces urogenitalnogo traktu u cholovikiv z bezplidnyam [Influence of immunocorrection on

the inflammatory process of the urogenital tract in men with infertility]. *Fiziologichnij zhurnal*, vol. 59, no 6, pp. 72–80.

9. Bozhedomov V., Nikolaeva M., Golucheva E. (2007) Problemy diagnostiki immunologicheskoy prichiny muzhskogo besplodiya [Problems of diagnostic of immunological causes of male infertility]. *Problemy reproduktsii*, no 2, pp. 81–89.

10. Galimov S. N., Amirov Z. K., Galimova E. F. (2005) «Krizis spermatozoida» i tehnogennoe zagryaznenie okruzhayushey sredy: faktory i gipotezy [«Sperm crisis» and technogenic pollution: the factors and hypotheses]. *Problemy reproduktsii*, no 2, pp. 19–22.

11. Anikhovskaya A. N., Oparina O. N., Yakovleva M. M. (2006) Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of general adaptation syndrome. *Human Physiology*, vol. 32, no 2, pp. 200–203.

12. Bierhaus A., Chen J., Liliensiek B. (2000) LPS and cytokine-activated endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 26, no 5, pp. 571–587.

13. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В. (2007) Состояние антирадикальной защиты клеток в динамике бактериального эндотоксикоза и возможности их медикаментозной коррекции [Status antiradical defense cells in the dynamics of bacterial endotoxemia and the possibility of their drug correction]. *Fundamentalnyie issledovaniya*, no 11, pp. 55–58.

14. Gabidullin Z. G., Ahtarieva A. A., Tuygunov M. M. (2009) Vzaimodeystvie bakteriy semeystva Enterobacteriaceae s antigenprezentiruyuschimi kletkami immunnoy sistemy [The interaction of bacteria of the family Enterobacteriaceae with antigen-presenting cells of the immune system]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, vol. 5, no 4, pp. 78–86.

15. Tarkovskiy I. S. (2015) Evolyutsiya

vzglyadov na problemu opportunisticheskikh infektsiy [Evolution of views on the problem of opportunistic infections]. Natsionalnyie dni laboratornoy meditsinyi Rossii: Rossiyskiy kongress laboratornoy meditsinyi «Laboratornaya meditsina i klinicheskaya praktika», 2015 g., M. (in Russia).

16. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction [4th ed.]. New York: Cambridge University Press, 1999, (in USA).

17. Frimel N. (1984) Immunologicheskie metodyi [Immunological methods]. M.: Meditsina, (in Russia).

18. Viksman M. E., Mayanskiy A. N. (1979) Sposob otsenki funktsionalnoy aktivnosti neytrofilov cheloveka po reaktsii vosstanovleniya nitrosinego tetrazoliya: metod. rekomendatsii [A method for evaluating the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitro blue tetrazolium: method. recommendations]. Kazan: Kazanskiy NIIEM, (in Russia).

*Стаття надійшла до редакції 18.10.2017*

*А. А. Завгородний, С. Н. Гриценко*

*ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»  
Запорожье, Украина*

*A. A. Zavorodnii, S. N. Gritsenko*

*SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zahorizhzhia, Ukraine*

## ОЦЕНКА СТРЕССОВОГО ОТВЕТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

### The stress response evaluation in patients with colon cancer after colorectal operations with different methods of anesthesia

#### Резюме

Хирургическое вмешательство вызывает множественные и значительные изменения гемостаза, в том числе нейроэндокринные нарушения. В ответ на хирургическую травму происходит активация адренергических структур, что повышает уровень циркулирующих в крови катехоламинов, таких как адреналин и норадреналин. На наш взгляд, наиболее мощным стресс-лимитирующим действием обладают методы обезболивания, включающие в себя непрерывную эпидуральную аналгезию. Применение продленной эпидуральной аналгезии в послеоперационном периоде является фактором ограничения стрессовой реакции организма на хирургическую травму и позитивно влияет на результаты хирургического лечения.

Обследовано 102 больных с опухолями толстого кишечника. Исследуемая группа ( $n = 49$ ) получила непрерывную продленную эпидуральную аналгезию в составе мультимодальной аналгезии. Контрольная группа ( $n = 53$ ) обезболена нестероидными противовоспалительными препаратами совместно с опиатами. Мониторинг концентрации глюкозы в крови, экскрецию катехоламинов (адреналин, норадреналин) мочой и показателям гемодинамики (среднее АД, ЧСС).

Экскреция норадреналина и адреналина на третьи сутки после операции у больных в контрольной группе более чем на 100% превышала показатели больных исследуемой группы ( $p = 0,0041$  и  $p = 0,0038$ , соответственно). Показатель среднего АД в исследуемой группе был ниже на 10% ( $p = 0,0036$ ), а пульс реже на 11% ( $p = 0,0049$ ),

#### Abstract

Surgical intervention causes numerous significant changes in hemostasis, including neuroendocrinal disorders. In response to surgical trauma, adrenergic structures tend to be activated increasing the level of catecholamines, such as epinephrine and norepinephrine, circulating in the blood. In our opinion, the anesthesia approaches including continuous epidural analgesia have the most powerful stress-limiting action. The applying of extended epidural analgesia in the postoperative period is a factor limiting the stress reaction of the body to surgical trauma and positively affecting the results of surgical treatment.

The 102 patients with large intestine tumors were examined. Patients after surgical treatment were taken to the intensive care unit. The study group ( $n = 49$ ) received continuous extended epidural analgesia as part of multimodal analgesia. The control group ( $n = 53$ ) was anesthetized with non-steroidal anti-inflammatory drugs together with opiates. We evaluated such criteria like the terms of the peristalsis appearance and the beginning of the probe feeding, as well as the duration of stay in the intensive care unit.

Excretion of norepinephrine and epinephrine on the third day after the operation in the control group was significantly higher by more than 100%, in comparison with the study group ( $p = 0,0041$  and  $p = 0,0038$ ). Mean arterial pressure in the study group was lower by 10%, in comparison with the control group ( $p = 0,0035$ ). A heart rate in the study group was less by 11% among the patients in

в сравнении с аналогичными показателями у больных контрольной группы).

**Ключевые слова:** продленная непрерывная эпидуральная аналгезия, стресс-реакция, катехоламины, глюкоза, колоректальный рак.

*the control group in comparison with the control group ( $p = 0,0049$ ).*

**Keywords:** prolonged continuous epidural analgesia, stress reaction, catecholamines, glucose, colorectal cancer.

## ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационный период после обширных хирургических вмешательств всегда сопровождается болью, а также множеством дисфункций различных органов и систем организма. На современном этапе развития медицины неспособность адекватного лечения боли, считается признаком непрофессионального медицинского обслуживания, неэтичной медицинской практики и нарушением фундаментальных прав человека [1]. Но хирургическое вмешательство вызывает множественные и значительные изменения гемостаза [2, 3], в том числе и нейроэндокринные нарушения [4]. Эти изменения возникают в результате повреждения тканей, анестезии и боли [5]. В зависимости от тяжести состояния пациента и объема выполненного хирургического вмешательства, могут проявляться различные нежелательные эффекты, начиная от повышенной восприимчивости пациента к инфекции, проблемам с заживление раны, развитием синдрома системного воспалительного ответа и вплоть до полиорганной дисфункции [6, 7].

В ответ на хирургическую травму происходит активация адренергических структур, что повышает уровень циркулирующих в крови катехоламинов, таких как адреналин и норадреналин. Альфа-адреностимуляция подавляет выработку инсулина поджелудочной железой. Одновременно в сыворотке крови возрастает уровень глюкозы [8].

Уменьшить стресс-реакцию оперируемого пациента помогает послеоперационная аналгезия. С появлением новых препаратов и более совершенных и безопасных способов их введения появляются и новые возможности в терапии боли [9]. На наш взгляд, наиболее мощным стресс-лимитирующим действием обладают методы обезболивания, включающие в себя непрерывную эпидуральную аналгезию [10]. Применение продленной эпидуральной аналгезии (ЭА) в послеоперационном периоде является фактором ограничения стрессовой реакции организма на хирургическую травму и позитивно влияет на результаты хирургического лечения [11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить выраженность гормонального ответа на стрессовый эффект колоректальных операций у онкологических больных, в условиях различных вариантов послеоперационной аналгезии путем определения уровня глюкозы крови и катехоламинов в моче (адреналин, норадреналин).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Запорожского областного клинического онкологического диспансера проведено исследование 102 больных с опухолями толстой кишки, которые дали согласие на участие в исследовании, а также отвечали критериям включения в исследование: отсутствие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, наличие подтвержденной злокачественной опухоли толстой кишки и ее резектабельность.

Критерии исключения: наличие у больных тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, противопоказания к применению эпидуральной аналгезии (в исследуемой группе, где применяли вышеуказанную методику), наличие у больных аллергических реакций на местные анестетики (в исследуемой группе, где применяли местные анестетики), несогласие больных.

Изучили уровень глюкозы крови, катехоламинов в моче (адреналин, норадреналин), а также гемодинамические показатели (Ср. АД, ЧСС).

Проведено сравнение этих показателей у больных, оперированных по поводу опухолей толстой кишки и обезболенных по разным методикам. Контрольную группу ( $n = 53$ ) обезболили нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) – (декскетопрофен 50 мг в/м 3 раза в сутки) совместно с опиатами (раствор морфина гидрохлорид 1% в/м 1–3 раза в сутки). Исследуемая группа ( $n = 49$ ) получила пролонгированную непрерывную эпидуральную анальгезию (0,125% раствор бупивакаина 8 мл/час) в составе мультимодального обезболивания (декскетопрофен 50 мг в/м 1–2 раза в сутки, парацетамол 1000 мг в/в капельно 1 раз в сутки). Катетеризацию эпидурального пространства проводили на уровне T8–T11 по методике «потери сопротивления», использовали иглы Туохи 18 размера. Ориентирами служили углы лопаток (уровень Th7). После пункции медленно вводили 10–20 мл физиологического раствора, что снижает риск травматизации сосудов эпидурального пространства при введении катетера, который очень медленно проводили на 5 см в краниальном направлении. Тест-доза 2,5 мл 0,5% раствора бупивакаина и фиксация катетера. В послеоперационном периоде переходили на непрерывное введение 0,125% раствора бупивакаина со скоростью 8 мл в час. Исследования провели в первые трое суток после операции.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием компьютерных про-

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

грамм пакета STATISTICA (StatSoft Statistica v.10). Статистическую значимость сравниваемых показателей с нормальным распределением, которое определялось по критерию Шапиро-Уилка, устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента для средних величин и F-критерия Фишера для дисперсии (с внесением поправки Бонферрони), при распределении отличным от нормального применялся критерий Вилкоксона. Анализируемые данные представлены как «среднее  $\pm$  стандартное отклонение» ( $M \pm s$ ), уровень значимости  $p = 0,05$ .

Выявлены определенные различия содержания уровней глюкозы, адреналина и норадреналина у пациентов исследуемой и контрольной групп. Концентрация глюкозы в плазме крови пациентов исследуемой группы и группы сравнения оставалась в пределах референтных значений (табл. 1).

Экскреция катехоламинов мочой в исследуемой группе варьировалась в пределах референтных значений: адреналин 15–35 мкг/сутки, норадреналин 20–50 мкг/сутки (табл. 2).

Таблица 1

Динамика показателей концентрации глюкозы в периферической крови (ммоль/л) больных с опухолями толстой кишки после хирургических вмешательств ( $M \pm s$ )

Группа	Период наблюдения (сутки)			p-level		
	1	2	3	1–2 сутки	1–3 сутки	2–3 сутки
Контрольная (n = 53)	6,03 $\pm$ 0,015	5,87 $\pm$ 0,018	5,96 $\pm$ 0,011	0,0097	0,0063	0,0117
Исследуемая (n = 49)	5,61 $\pm$ 0,012	5,23 $\pm$ 0,11	5,18 $\pm$ 0,013	0,0089	0,0072	0,0104
p-level	0,018	0,014	0,0211			

Таблица 2

Динамика показателей экскреции катехоламинов (мкг/сут) в моче больных исследуемых групп ( $M \pm s$ )

Группа	Первые сутки		Третьи сутки		p-level	
	Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин		
Контрольная (n = 53)	54,47 $\pm$ 0,32	86,14 $\pm$ 0,35	21,56 $\pm$ 0,22	47,88 $\pm$ 0,32	0,0176	0,0215
Исследуемая (n = 49)	38,26 $\pm$ 0,18	47,46 $\pm$ 0,27	10,14 $\pm$ 0,11	23,47 $\pm$ 0,18	0,0203	0,0318
p-level относительно нормы	0,0256	0,0197	0,0284	0,0168		

Экскреция адреналина в первые сутки послеоперационного периода у пациентов исследуемой группы составляла 38,26  $\pm$  0,18 мкг/сут, что практически в пределах нормы, а в контрольной группе 54,47  $\pm$  0,32 мкг/сут. На 3-и сутки после операции экскреция адреналина значительно снизилась, но в контрольной группе более чем на 100% выше, в сравнение с исследуемой группой.

Экскреция норадреналина в первые сутки послеоперационного периода у пациентов исследуемой

группы составляла 47,46  $\pm$  0,27 мкг/сут. В контрольной группе его содержание практически в 2 раза выше и составляла 86,14  $\pm$  0,35 мкг/сут. На 3-и сутки после операции уровни норадреналина снизились вдвое, но в контрольной группе он выше более чем на 100%, в сравнение с исследуемой группой: 47,88  $\pm$  0,32 мкг/сут. и 23,47  $\pm$  0,18 мкг/сут., соответственно).

Показатели гемодинамики (среднее АД, ЧСС) оценивали в первые трое суток послеоперационного периода (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей гемодинамики (АД, ЧСС) больных с опухолями толстой кишки после хирургических вмешательств ( $M \pm s$ )

Период наблюдения (сутки)	Группы (АД мм рт.ст)		p-level	Группы (ЧСС уд/мин)		p-level
	Контрольная (n = 53)	Исследуемая (n = 49)		Контрольная (n = 53)	Исследуемая (n = 49)	
1	108,0 $\pm$ 0,16	97,0 $\pm$ 0,13	0,0067	82,0 $\pm$ 0,14	70,0 $\pm$ 0,80	0,0042
2	102,0 $\pm$ 0,14	89,0 $\pm$ 0,10	0,0018	74,0 $\pm$ 0,10	68,0 $\pm$ 0,60	0,0026
3	102,0 $\pm$ 0,15	95,0 $\pm$ 0,90	0,0029	76,0 $\pm$ 0,11	68,0 $\pm$ 0,70	0,0031
p-level	0,0035			0,0049		

В среднем, показатель АД в исследуемой группе был ниже на 10%, в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,0035$ ). А ЧСС в исследуемой группе реже на 11% в сравнении с больными контрольной группы ( $p = 0,0049$ ).

Таким образом, в ходе сравнительного анализа между группами пациентов, отличающихся только методом послеоперационного обезболивания, выявлены статистически значимые различия по всем изученным показателям, характеризующим эндокринный ответ организма на колоректальные оперативные вмешательства. При использовании продленной эпидуральной аналгезии, экскреция мочой основных гормонов, определяющих стрессовый ответ организма на хирургическую агрессию, была значительно ниже, чем при аналгезии НПВС. В то же время уровень глюкозы оставался в допустимых пределах. Стабильный уровень катехоламинов в послеоперационном периоде предотвращал развитие и реализацию

стрессового ответа на тканевом уровне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокотравматичные колоректальные операции в условиях «обычных» методов послеоперационного обезболивания сопровождаются гипергликемией и повышенным содержанием катехоламинов в моче, что свидетельствует о выраженном изменении эндокринного статуса и вызывает развитие тяжелых послеоперационных осложнений. Вместе с тем подобные нарушения минимальны при проведении послеоперационной эпидуральной аналгезии. Патологическая оценка стрессового ответа организма путем определения в плазме крови уровня стрессовых гормонов может быть использована для определения клинической эффективности любого метода послеоперационного обезболивания и имеет большое практическое значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лесной И. И. Продленная эпидуральная аналгезия после оперативных вмешательств в хирургии и травматологии // Украинский журнал экстремальной медицины имени Г. О. Можая. – 2010 – том 11 – № 3 – С. 139–144.

2. Горобец Е. С. Мультиmodalная комбинированная анестезия при выполнении травматических хирургических вмешательств / М., 2011 – 28 с.

3. Лесной И. И. Сравнение эффективности двух подходов к аналгезии у хирургических больных в отделении интенсивной терапии // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012 – 7. – С. 71–79.

4. Kehlet H, Mythen M. Why is the surgical high-risk patient still at risk? // Br J Anaesth. – 2011. – vol. 106. – P. 289–291.

5. Глумчер Ф. С. Руководство по интенсивной терапии. / Ф. С. Глумчер, А. И. Трещинский, А. В. Беляев, М. В. Бондарь / Киев, 2015. – С. 56–81.

6. Kawasaki T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery / T. Kawasaki, M. Ogata, C. Kawasaki, et al // Br. J. Anaesth. – 2014 – vol. 59 – no. 6. – P. 196–203. [PubMed] doi: 10.1093/bja/ael334.

7. Grytcenko S. Multimodal Anesthesia/ Analgesia Model in Obese Patients Undergoing Open Abdominal Surgery. S. Grytcenko, S. Vorotyntsev, M. Grynovska / GSL Journal of Anesthesiology: Open Access 2017; 1:101.

8. Лесной И. И. Оцінка ефективності епідуральної анестезії та аналгезії з дексмететомидином при хірургічних втручаннях в онкопроктологі / Pain Medicine / Медицина боли. И. И. Лесной. К., 2016 (1), С. 61–66.

9. Nora Maria Moselli. Intraoperative Epidural Analgesia Prevents the Early Proinflammatory Response to Surgical Trauma. Results from a Prospective Randomized Clinical Trial of Intraoperative Epidural Versus General Analgesia. Nora Maria Moselli, Elisa Baricocchi, Dario Ribero / Annals of Surgical Oncology. October 2011, Volume 18, Issue 10, pp. 2722–2731. doi:10.1245/s10434-011-1700-9.

10. Завгородний А. А. Цитокиновый ответ после радикальных операций по поводу опухолей толстого кишечника // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2017. – № 5 (13). – С. 10–14.

11. Ishikawa M. Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries. M. Ishikawa, M. Nishioka, N. Hanaki, T. Miyauchi, Y. Kashiwagi, H. Ioki, et al // World J. Surg Oncol. – 2009. – Volume 12; 7: 7. Moscow, MEDpress-Inform (in Russia).

## REFERENCE

1. Lesnoy I. I. (2010) Prodlennaya epiduralnaya analgesia posle operativnykh vmeshatelstv v hirurgii i travmatologii [Prolonged epidural analgesia after surgical and traumatological operations]. Ukrainskii zhurnal eksperimentalnoy medicine imeni G. O. Mozhaeva, tom 11, no 3, pp. 139–144.

2. Gorobec E. S. (2011) Multimodalnaya

kombinirovannaya anesteziya pri vupolnenii travmatichnykh hirurgicheskikh vmeshatelstv [Multimodal anaesthesia in traumatic surgical operations], Moscow, (in Russia).

3. Lesnoy I. I. (2010) Sravneniye effektivnosti dvukh podkhodov k analgezii u khirurgicheskikh bol'nykh v otdelenii intensivnoy terapii.



[Comparison of the effectiveness of two approaches to analgesia in surgical patients in the intensive care unit]. *Ukrainskii zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medicine*, no 7, pp. 71–79.

4. Kehlet H, Mythen M. (2011) Why is the surgical high-risk patient still at risk? *Br J. Anaesth.*, vol. 106, pp. 289–291.

5. Glumcher F.S. (2015) *Rukovodstvo po intensivnoy terapii* [Guide to intensive care], Kiev (in Ukraine).

6. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C. et al (2014) Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*, vol. 59, no. 6, pp. 196–203. doi: 10.1093/bja/ael334.

7. Grytcenko S., Vorotyntsev S., Grynovska M. (2017) Multimodal Anesthesia/Analgesia Model in Obese Patients Undergoing Open Abdominal Surgery. *GSL Journal of Anesthesiology: Open Access*; 1:101.

8. Lesnoy I. I. (2016) Otsinka efektyvnosti epiduralnoyi anestezyi ta analhezyi z deksmedetomdynam pry khrurhchnykh

vtruchannyakh v onkoproktolohyi [Evaluating the effectiveness of epidural anesthesia and analgesia with dexmedetomidine in surgical interventions in the oncoproctology]. *Pain Medicine*, no. 1, pp. 61–66.

9. Moselli N. M, Baricocchi E., Ribero D. (2011) Intraoperative Epidural Analgesia Prevents the Early Proinflammatory Response to Surgical Trauma. Results from a Prospective Randomized Clinical Trial of Intraoperative Epidural Versus General Analgesia. *Annals of Surgical Oncology*, Vol. 18, Issue 10, pp. 2722–2731. doi:10.1245/s10434-011-1700-9.

10. Zavgorodnyy A. A. (2017) Tsitokinovyy otvet posle radikalnykh operatsiy po povodu opukholey tolstogo kishchnika [The cytokine response after radical operations in connection with tumors of the large intestine]. *Scientific Journal «Science Rise: Medical Science»*, vol. 13, no. 5, pp. 10–14.

11. Ishikawa M., Nishioka M., Hanaki N. et al (2009) Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries. *World J Surg Oncol.*, vol. 12; 7: 7.

*Стаття надійшла до редакції 25.09.2017*

**O. V. Kovaleva, A. V. Kovalyova<sup>1</sup>, Yu. V. Maliarenko<sup>1</sup>**

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>1</sup>Zaporozhian national technical university

Zaporizhzhia, Ukraine

**О. В. Ковальова, О. В. Ковальова<sup>1</sup>, Ю. В. Маляренко<sup>1</sup>**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Запоріжжя, Україна

<sup>1</sup>Запорізький національний технічний університет

Запоріжжя, Україна

## THE INNOVATIONS TECHNOLOGIES IN REHABILITATION OF THE ANTITERRORIST OPERATION VICTIMS

### Інноваційні технології в реабілітації постраждалих в антитерористичній операції

#### Резюме

**Мета дослідження.** Визначити можливості і доцільність застосування низькочастотних імпульсів при реабілітації пацієнтів з черепно-мозковою травмою та політравмою в умовах стаціонару.

**Матеріали та методи:** поранені ( $n = 30$ ) з 19 до 39 років (середній вік становив  $29,53 \pm 1,06$ ). В якості контрольної групи були досліджені 20 осіб, ідентичні за віком та характером пошкодження. (середній вік становив  $29,1 \pm 1,1$ ). Клінічно оцінювалась ефективність лікування за бальною шкалою (1 бал – мінімальна, 2 бали – помірна, 3 бали – виражена), оцінювалась інтенсивність болю, оцінювали дані електроенцефалографії.

**Результати і обговорення.** Проаналізовано походження та обставини виникнення черепно-мозкової травми. Оцінювалися дослідження, що підтверджують черепно-мозкову травму з акцентом на внутрішньочерепну гіпертензію, характер болю до і після лікування. У контрольній групі застосували класичну терапію (анальгетики, транквілізатори, проти судомні та діуретичні препарати), а в основній групі додатково використовували LEIT (20–30 хвилин при частоті 77 Гц).

**Висновки.** Застосування низькочастотного сигналу дозволило зняти больовий синдром і сприяло відновленню функції при травмах різної етіології. Визначено можливість використання низькочастотних імпульсів з метою адаптації організму до нових умов, щодо відновлення регуляторної здатності вегетативної нервової системи. Застосування LEIT сприяє усуненню придбаних патологічних умовнорефлекторних зв'язків, міо-

#### Abstract

The possibilities and expediency of using low-frequency pulses in the rehabilitation of patients with craniocerebral trauma and polytrauma in a hospital environment have been explored.

**Materials and methods.** The research object were wounded persons ( $n = 30$ ) from 19 till 39 years old (middle age was  $29.53 \pm 1.06$ ). As a control group, 20 people were examined, identical in age (mean age was  $29.1 \pm 1.1$ ) and type of injury. The clinical effectiveness of treatment, and pain intensity (1 – minimum, 2 – moderate, 3 – pronounced) was assessed on a numerical scale. Electroencephalography data were evaluated too.

**Results and discussion.** The origin and circumstances of the onset of craniocerebral trauma are analyzed. The studies confirming craniocerebral trauma with an emphasis on intracranial hypertension, the nature of pain before and after treatment were evaluated. In the control group, classical therapy (analgesics, tranquilizers, anticonvulsants, diuretics) was used, and in the main group LEIT was additionally used (20–30 minutes at a frequency of 77 Hz)

**Conclusions.** The neuro-adaptive low-frequency signal made it possible to relieve the pain syndrome and promote the restoration of function in injuries of various etiologies. The possibility of using low-frequency pulses to adapt the organism to new conditions, to restore the regulatory capacity of the autonomic nervous system has been determined.

The LEIT using contributes to the elimination of acquired pathological conditional reflex

фасціального синдрому, відчуття важкості в голові, внутрішньочерепної гіпертензії, головного болю, що позитивно впливає на якість і тривалість лікування, дозволяє знизити фармакологічне навантаження в період реабілітації. Запропонований метод доцільно використовувати в клінічній практиці в медично-оздоровчих установах.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, внутрішньочерепна гіпертензія, біль, нейроадаптивний низькочастотний сигнал, LEIT.

connections, myofascial syndrome, sensation of heaviness in the head, intracranial hypertension, headache, which positively affects the quality and duration of treatment, allows reducing the pharmacological load during the rehabilitation period. This method is expedient for using in clinical practice in health-improving institutions.

**Keywords:** Craniocerebral trauma, intracranial hypertension, pain, neuro-adaptive low-frequent impulse.

## INTRODUCTION

The humanitarian catastrophe provoked in Ukraine by neighbouring state, forces the best representatives of our country to take part in military operations. The saddest, that thus also perishes civilians. Women, children, old men suffer. Young able-bodied people should risk the life, health for the sake of the world and well-being of our planet, because Ukraine it only the beginning of aggression of the hostile state. In antiterrorist operation conditions it is necessary to apply a maximum efforts not only for life preservation which is priority at the state level, but also it is necessary to create conditions for a speedy recovery, possibility to return on service to the trained, skilled fighters. At newest technologies use possibility to keep not only working capacity, but also quality of wounded men life hereafter can be created.

Craniocerebral injury – one of the most frequent kinds of traumas, which meet in 30–50% cases of all traumatic damages [1, 2, 3]. Craniocerebral injury is a principal cause of death and physical inability of people under 45 years old and it gains

the lead in neurosurgical pathologies structure [1]. In a wartime the craniocerebral injury principal causes are various bullet and explosive wounds.

## PURPOSE OF STUDY

The aim of the work is to define possibility and expediency of neuroadaptive low-frequent impulse application at rehabilitation of patients with craniocerebral injury and polytrauma in hospital conditions.

Researches and treatments of wounded men were spent in military hospital conditions (Dnepropetrovsk region).

## MATERIALS AND METHODS

The research object were wounded persons ( $n = 30$ ) from 19 till 39 years old (middle age was  $29,53 \pm 1,06$ ). As a control group have been investigated 20 persons identical on age (middle age was  $29,1 \pm 1,1$ ) and sex, examined by electroencephalography in Dnipro city. Selection criteria have been defined on the basis of modern classification (Fig. 1).

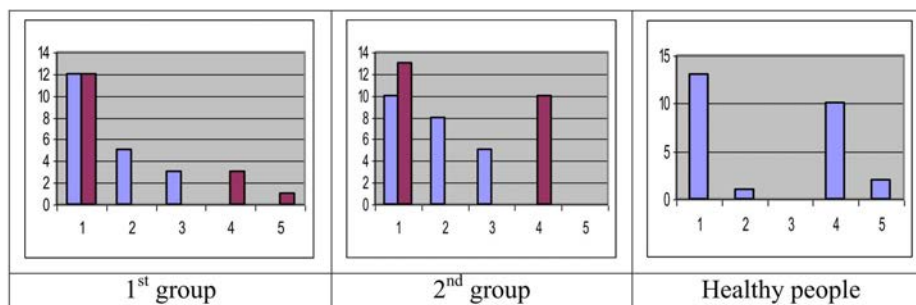


Fig. 1. Results of electroencephalography research (additional echo signals): 1 – are registering, 2 – are registering in a great number, 3 – are registering in a large amount, 4 – are registering not a lot, 5 – are registering moderate

By closed craniocerebral injury clinical forms brain concussion and a bruise of easy and moderate severity level were investigated. Presence of painful syndrome, weight in a head, neurologic

manifestations were obligatory criteria of patient's selection. 36,7% of wounded men had combined traumas (except craniocerebral injury, they had traumas of two or more organs and body parts).

## RESULTS AND DISCUSSION

The origin and circumstances of craniocerebral injury occurrence were analyzed. In hospital conditions the tool diagnostics confirming craniocerebral injury was spent. The big attention was given to studying of intracranial hypertension signs.

Pain character at craniocerebral injury and its estimation (on a numerical scale) before and after treatment were investigated [4]. At control chart drawing up the craniocerebral injury physiotherapeutic treatment expediency of is proved in using.

The basis of device LEIT application is that it has passed tests in many clinics in territory of Ukraine (Kharkov, Kiev, Nikolayev, Kherson, Berdyansk). It is certificated in Ukraine and is domestic working out. Scientific researches on neuroadaptive therapy

application are spent on the basis of Zaporozhye medical academy of post-graduate education (the 9th municipal hospital) [6, 7]. The basic techniques of physiotherapy application at trauma have been developed. Except craniocerebral injury classical therapy (analgesics, tranquilizers, anticonvulsive and diuretic preparations) in the basic group LEIT-therapy was applied (three paths, six points, on reflex arches, on zones, in the field of wounded body parts). The procedure lasted from 20 till 30 minutes at 77 Hz frequency [5, 6].

In hospital efficiency of treatment was estimated on the basis of clinical data dynamics. Intensity of a pain was estimated on a mark scale: 1 point – the minimum, 2 points – the moderate, 3 points – expressed.

Result of research is positive results in comparison with control group (tab. 1, fig. 2).

Table 1

Numerical scale of pain at patients with crania-cerebral injury

1 group			2 group	
1 <sup>st</sup> day of hospitalization	During the hour after procedure	In a three days	1 <sup>st</sup> day of hospitalization	In a three days
2,8 ± 0,12	1,3 ± 0,09	1,5 ± 0,09	2,7 ± 0,08	2,2 ± 0,05

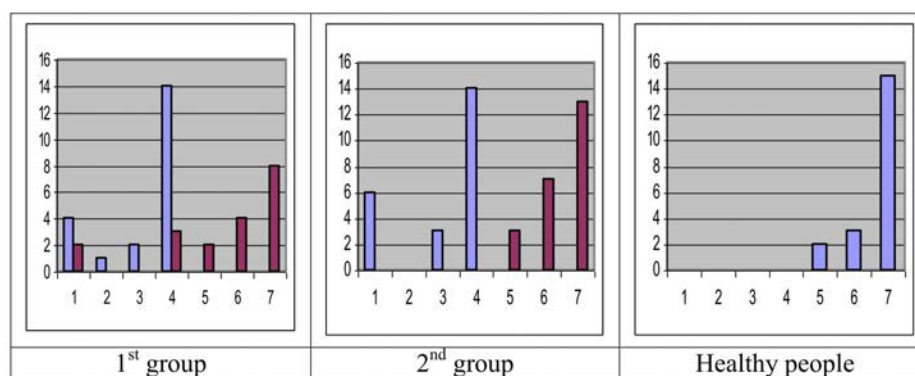


Fig. 2. The signs of intracranial hypertension: 1 – clinically apparent, 2 – easy clinically apparent, 3 – sharp clinically apparent, 4 – moderate clinically apparent, 5 – upper bound of norm, 6 – light, 7 – don't detected

## CONCLUSIONS

At treatment in hospital conditions with neuroadaptive signal application decongestion and painful syndrome removal, function restoration at various etiology traumas were observed.

Neuro-adaptive therapy application allows reducing treatment term and to improve its quality, allows reducing pharmacological loading in rehabilitation period.

Device application possibility for the purpose of human body adaptation to the new conditions is defined. Essential analgetic effect is retraced at LEIT therapy use.

Neuroadaptive therapy can be used at loss of consciousness, at faint, at shock, at asthenia symptoms.

LEIT promotes restoration of vegetative nervous system regulatory ability, promotes blood flow improvement in terminal vascular channel. This allows use this technique at edemas, bruises, hemorrhages in soft tissues of various geneses. LEIT application promotes elimination of myofascial syndrome (a spasm of skeletal muscles).

On the basis of the spent work recommendations about LEIT application, introduction certificates were made.

The offered method is expedient for using in clinical practice of medical-improving establishments. The program of sanatorium treatment and rehabilitation of military men victims in antiterrorist operation is made.

The given technique allows remove acquired

conditioned reflex connections. In such way conditioned reflexes as result of pathological process are eliminated, and the organism becomes opened for various traditional methods of influence. As the result treatment efficiency essentially raises. From our point of view the leading part in headache genesis (at craniocerebral injury) is an intracranial hypertension. Thanks to influence

of a low-frequency electric impulse in certain areas, conditions for adequate lymph drainage are created. During the procedure subjectively patients first of all notice, that weight in a head disappears, the headache essentially decreases, and in some cases it disappears in general. It is marked also positive dynamics at research of general neurologic symptomatology.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Победенный А. Л. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе // Украинський кардіологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 32–35.

2. Maas A. I. R. Нейротравма: актуальные рекомендации / A. I. R. Maas, M. Dearden, F. Servadei et al. // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 2 (15). – С. 132–140.

3. Steudel W. I. Epidemiology and prevention traumatic brain injury in Germany: new trends // Book of abstracts of ICRAN-2010. – St. Petersburg, Russia, 2010. – P. 24–25.

4. Edgar E. Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale // PAIN. – 1975. – vol. 1, iss. 4. – pp. 379–384.

5. Ковальова О. В. (2015) Вплив модульованого електричного струму на функціональний стан організму людини : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.13, Нац. ун-т ім. Тараса Шевченка, Київ, 20 с.

6. Ковалева О. В. Опыт лечения болевого синдрома в условиях травматологического отделения / О. В. Ковалева, Ю. А. Гордиенко, В. В. Строкань и др. // Актуальні питання медичної науки та практики: збірник наукових праць. – Запоріжжя, 2008. – Вип. 73. – Кн. 1, Т. 2. – С. 38–43.

7. Фуштей И. М. Лечение цефалгических форм гипертонических кризов / И. М. Фуштей, С. А. Поталов, О. В. Ковалева // Медицина неотложных состояний: специализированный научно-практический журнал. – 2006. – №2 (3). – С. 36–38.

#### REFERENCES

1. Pobedenyj A. L. (2011) Rasprostranennost i struktura cherepno-mozgovoj travmy v krupnom promyshlennom regione [The prevalence and structure of the craniocerebral trauma in a large industrial region] Ukrayinskij kardiologichnij zhurnal, no 3, pp. 32–35.

2. Maas A. I. R., Dearden M., Servadei F. et al. (2008) Nejrotravma: aktualnye rekomendatsii [Neurotrama: topical recommendations]. Meditsina neotlozhnyh sostoyanij, vol. 15, no 2, pp. 132–140.

3. Steudel W. I. (2010) Epidemiology and prevention traumatic brain injury in Germany: new trends (Book of abstracts). St. Petersburg (in Russia).

4. Edgar E. (1975) Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. PAIN, vol. 1, iss. 4, pp. 379–384.

5. Kovalova O. V. (2015) Influence of Modulated Electric Current on the Functional State of the Human Body (PhD), Kiev, National University n. a. T.G. Shevchenko.

6. Kovaleva O. V., Gordienko Yu. A., Strokan V. V. et al. (2008) Opyt lecheniya boleвого sindroma v usloviyah travmatologicheskogo otdeleniya [Experience in the treatment of pain syndrome in the conditions of the traumatology department] Aktualni pitannya medichnoyi nauki ta praktiki: zbirnik naukovih prats ZMAPO, vol. 73, book 1, part 2, pp. 38–43.

7. Fushtej I. M., Potalov S. A., Kovaleva O. V. (2006) Lechenie tsefalgicheskikh form gipertonicheskikh krizov [Treatment of cephalalgic forms of hypertonic crises] Meditsina neotlozhnyh sostoyanij: spetsializirovannyj nauchno-prakticheskij zhurnal, vol. 3, no 2, pp. 36–38.

*Стаття надійшла до редакції 27.06.2017*

О. С. Мязков, О. С. Семенов, С. Ю. Наконечний

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна

O. S. Miagkov, O. S. Sementsov, S. Yu. Nakonechniy

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ МРТ В ОЦІНЦІ СТАНУ ХРЕБЦЕВОГО КАНАЛУ ПРИ МЕТАСТАТИЧНИХ УРАЖЕННЯХ

### Diagnostic possibilities MRT in the estimation of the state of vertebral channel at mts defeats

#### Резюме

**Мета дослідження:** визначення вертебро-медулярного конфлікту і його ступеня у хворих з метастатичними компресійними переломами хребта шляхом застосування МРТ.

**Матеріал і методи дослідження:** було обстежено 50 хворих з метастатичними компресійними переломами хребта. Всім хворим проведена магнітно-резонансна томографія на апаратах з напруженістю магнітного поля 0,2Т, 0,36Т і 1,5Т. Для оцінки ступеня залучення просвіту спинномозкового каналу вивчали ступінь вертебро-медулярної конфлікту (ВМК): I ступінь – компресія жирової клітковини до дурального мішка; II ступінь – незначна деформація дурального мішка (до 25%); III ступінь – компресія дурального мішка до 1/4 розміру дурального мішка (до 50%); IV ступінь – компресія дурального мішка більш 1/4 дурального мішка (більше 50%).

**Результати:** ВМК I ступеня констатовано при МКП у 10% хворих, II – у 28%, III у 24% і IV ступеня у 36% хворих. III і IV ступеня ВМК склали 60%, що супроводжувалося відповідним дефіцитом неврологічної симптоматики аж до парезів.

**Висновки.** 1. МРТ обстеження дозволяє діагностувати ступінь вертебро-медулярного конфлікту. 2. При метастатичних компресійних переломах ступінь вертебро-медулярної конфлікту прогресивно збільшуються, аж до повної компресії просвіту каналу (36%), у порівнянні з такими при остеопорозі (7,4%). 3. При патологічних компресійних переломах хребта важкі ступені вертебро-медулярної конфлікту в 6 разів частіше зустрічаються при метастатичних переломах.

**Ключові слова:** метастатичний компресійний перелом хребта, вертебро-медулярний конфлікт, остеопенія, остеопороз.

#### Abstract

**Objective:** to determine the vertebral-medullary conflict and its degree in patients with metastatic compression fractures and metastatic spine using MRI.

**Material and methods:** Totally were examined 50 patients with metastatic compression fractures of the spine. All patients underwent magnetic resonance imaging on devices with magnetic fields 0,2T, 0,36T and 1,5T. To assess the degree of involvement of the lumen spinal canal studied the degree of vertebral-medullary conflict (WMC): I degree – compression of adipose tissue to the dural sac; Grade II – a slight deformation of the dural sac (25%); Grade III – compression of the dural sac up to 1/4 the size of the dural sac (50%); IV degree – compression of the dural sac more than 1/4 of the dural sac (over 50%).

**Results:** vertebral-medullary conflict I degree at acute osteoporotic compression fractures ascertained in 10% patients, II – in 28%, III in 24% and IV 36% patients. III and IV degrees of VMC were 60%, which was accompanied by a corresponding deficit of neurologic symptoms up to the paraparesis.

**Conclusions.** 1. MRT allows to define the degree of vertebral-medullary conflict. 2. With metastatic compression fractures, the degree of vertebral-medullary conflict progressively increases, up to the complete compression of the vertebral channel (36%), compared with those in osteoporosis (7,4%). 3. In pathological compression fractures of the spine, severe degrees of vertebral-medullary conflict are six times more often in metastatic fractures.

**Keywords:** metastatic compression vertebral fracture, vertebral-medullary conflict, osteopenia, osteoporosis.

## ВСТУП

Вертебро-медулярний конфлікт (ВМК) – струс, забиття або компресія спинного мозку і його структур. Другою по частоті причиною розвитку патологічних компресійних переломів хребців є пухлинне ураження [1, 2, 3]. Актуальність цієї проблеми підтверджують дані Кассар-Пуллічіно (2009), які відзначали, що частота параплегії, викликані пухлинним ураженням хребта, становить 8,5 на 100000, у той час як при травмі хребта тільки 3–5 на 100000 [4].

За останні роки в Україні спостерігається чітка тенденція до збільшення захворюваності пухлинами всіх основних локалізацій. Україна та Росія (згідно з даними ВООЗ) входять у трійку світових лідерів за смертністю від онкологічних захворювань [5].

Спузяк Р. М. [6] довів, що у хворих з метастатичним ураженням хребта причиною болювого синдрому за даними рентгенологічного дослідження (рентгенографія + КТ) є не тільки деструктивні зміни в хребцях, але й стеноз хребцевого каналу, обумовлений патологічною компресією або поширенням пухлинного процесу в просвіт хребцевого каналу [7]. Автор встановив, що площа хребцевого каналу стабільно зменшується при збільшенні ступеня компресії й визиває зростання болювого синдрому при патологічних переломах хребців. У зв'язку з вдосконалюванням хірургічних технологій та впровадженням у широку практику вертебро- і кіфопластики нами також проведена оцінка вертебро-медулярного конфлікту за допомогою

якого можливо встановити ступінь залучення просвіту спино-мозкового каналу.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити вертебро-медулярний конфлікт і його ступень у хворих з метастатичними компресійними переломами хребта за даними МРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 50 хворих: 30 чоловіків (60,0%) і 20 жінок (40,0%). Середній вік  $60,8 \pm 12,5$  років.

Усім хворим зроблена МРТ в 3-х проекціях з одержанням T1-, T2-зважених зображень (ВЗ), зображень із придушенням сигналу від жирової тканини (STIR, Fat/sat), а також у режимі 2 і 3D мієлографії.

Встановлено наступні локалізації МКП: шийний відділ – 6 (12,0%) із солітарними переломами; грудний відділ – 25 (50,0%) з наявністю 18 солітарних і 7 подвійних переломів; поперековий відділ – 19 (38%), серед них 12 поодиноких і 7 подвійних. При цьому в 47 пацієнтів (94%) мало місце множинна поразка хребців.

З метою оцінки ступеня залучення просвіту спино-мозкового каналу визначали ступінь ВМК (рис. 1): I ступінь – компресія жирової клітковини до дурального мішечка; II ступінь – незначна компресія й деформація дурального мішечка (до 25%); III ступінь – помірна (до 1/4 розміру) компресія дурального мішечка (до 50%); IV ступінь – виражена (понад 1/4 розміру) компресія дурального мішечка (більш 50%).



Рис. 1. МРТ у сагітальній площині різних хворих при різних імпульсних послідовностях, що відображають ступені ВМК. А – МРТ T2ВЗ I ступінь; Б – МРТ 2D мієлограма, II ступінь; В – постконтрастна МРТ T1ВЗ, III ступінь; Г – МРТ 3D мієлограми, IV ступінь

## РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

У наших дослідженнях ступеня метастатичних компресійних переломів (МКП) були представлені в такий спосіб (по Дамбахеру): I ступінь – 9 (18%); II – 5 (10%); III – 36 (72%).

I ступінь в 5 хворих (10%) мали місце «риб'ячі» і в 4 (8%) – клиноподібні деформації.

II ступінь (10%) супроводжувалася тільки клиноподібною деформацією.

Серед хворих з III ступенем переломів переважали вибухові переломи – 19 (38%), а також мали місце «риб'ячі» – 7 (14%), «млинцеобразні» – 6 (12%) і клиноподібні – 4 (8%) деформації.

У зв'язку з різноманітними змінами форми й ступені компресії МКП, нами вперше було проаналізовано МРТ дані про ВМК або ступені стенозування каналу, досліджуваному дотепер за допомогою КТ. При цьому ВМК різного сту-

пеня виразності було визначено в 49 (98%) хворих: I ступінь – 5 (10%); II ступінь – 14 (28%); III – 12 (24%); IV – 18 (36%).

При цьому III і IV – ступені ВМК (компресія каналу 50% і більш) склали 60%, що супроводжувалося відповідним неврологічним дефіцитом аж до парепарезів. Але якщо ці зміни при ВМК раніше оцінювалися тільки на КТ, то при

МРТ вдається за допомогою режимів 2D (3D) мієлографії чітко визначити його ступені й, таким чином, вплинути на результати лікування даної категорії хворих. При цьому чутливість ВМК III–IV ступені при МКП склала 98% при специфічності 72,4% і майже 100% точності (99,7%).

Наводимо спостереження з різними ступенями ВМК (рис. 2).

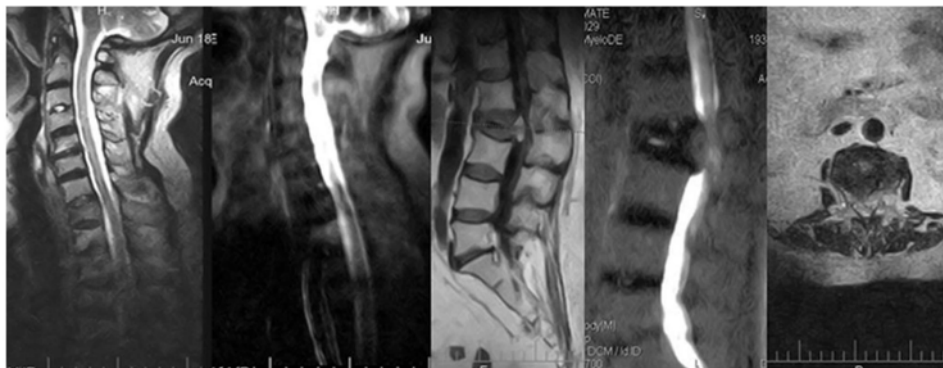


Рис. 2. МРТ шийного й поперекового відділів хребта в сагітальній та аксіальній площинах одного хворого з метастазами раку передміхурової залози (T2ВЗ й 2D мієлографія), що ілюструють I ступінь ВМК (компресія оболонок) і III ступінь компресія (в межах 50%)

Нами вперше було проаналізовано дані МРТ про ВМК або ступені стенозування каналу [7]. При цьому ВМК різному ступені виразності було визначено в 49 (98%) хворих із МКП: I ступінь – 10%; II ступінь – 28%; III – 24%; IV – (36%). Ці результати пояснюють виразність больового синдрому в цієї категорії хворих, який був обумовлений МКП тіл хребців і/або поширенням пухлинного процесу в просвіт спино-мозкового каналу. Так III і IV ступені ВМК склали 60%, що супроводжувалося відповідною дефіцитною неврологічною симптоматикою аж до парепарезів. При цьому чутливість ВМК III–IV ступені при МКП склала 98% при специфічності 72,4 і майже 100% точності (99,7%).

Наші дослідження підтверджують точку зору про те, що просвіт каналу зменшується відповідно до наростаючого ступеня його компресії [7]. Але якщо ці зміни оцінювалися тільки на КТ,

то при МРТ вдається за допомогою режимів 2D (3D) мієлографії чітко визначити його ступені й, таким чином, вплинути на результати лікування даної категорії хворих.

## ВИСНОВКИ

1. МРТ обстеження дозволяє діагностувати ступінь вертебро-медулярного конфлікту.
2. При метастатичних компресійних переломах ступеня вертебро-медулярного конфлікту прогресивно збільшуються, аж до повної компресії просвіту каналу (36%), у порівнянні з такими при остеопорозі (7,4%).
3. При патологічних компресійних переломах хребта важкі ступені вертебро-медулярного конфлікту в 6 разів частіше зустрічаються при метастатичних переломах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Спужак Р. М. Комплексна променева діагностика метастатичних уражень хребта : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.23 «Променева діагностика, променева терапія» / Р. М. Спужак. – К., 2002. – 20 с.
2. Неледов Д. В. Магнитно-резонансная томография всего тела в диагностике метастатического поражения скелета у онкологических больных : автореф. дис. на соискание наук. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Д. В. Неледов. – М. 2010. – 23 с.
3. Неред А. С., Кочергина Н. В., Блудов А. Б. и

соавт. Особенности патологических переломов позвонков // REJR. – 2013. – том 3, № 2. – С. 20–25.

4. Кассар-Пулличино В. Н. Спинальная травма в свете диагностических изображений / В. Н. Кассар-Пулличино, Х. Имхоф; [пер. с англ. под общей ред. проф. Ш. Ш. Шотемора]. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 264 с.

5. Седяков И. Е. Украинская онкология в 2012 году: реформы, достижения, инновации // Здоровье Украины. – 2013, № 3. – С. 6–7.

6. Спужак Р. М., Стегний В. О., Канищева И. М. Сравнительная оценка лучевых методов диагнос-



тики метастатических поражений позвоночника // Сборник науч. работ АРУ «Лучевая диагностика, лучевая терапия». – Киев. – 2000. – С. 70.

7. Shah L. M., Salzman K. L. Imaging of Spinal Metastatic Disease // International Journal of Surgical Oncology Volume. – 2011. – vol. 11. – P. 1–12.

#### REFERENCE

1. Spuzyak R. M. (2002) Kompleksna promeneva diahnozyka metastatychnykh urazhen khrebta [Integrated Radiation Diagnosis of Metastatic Spine Diseases]. (PhD, Thesis), Kiev (in Ukraine).

2. Neledov D. V. (2010) Magnitno-rezonansnaya tomografiya vsego tela v diagnostike metastaticheskogo porazheniya skeleta u onkologicheskikh bolnykh [Magnetic resonance imaging of the whole body in the diagnosis of metastatic lesion of the skeleton in cancer patients]. (PhD, Thesis), Moscow (in Russia).

3. Nered A. S., Kochergina N. V., Bludov A. B. Et al. (2013) Osobennosti patologicheskikh perelomov pozvonkov [Features of pathological vertebral fractures]. REJR, vol. 3, no 2. – pp. 20–25.

4. Kassar-Pulichino V. N., Imkhof H. (2009) Spinalnaya travma v svete diagnosticheskikh

izobrazheniy [Spinal trauma in the light of diagnostic images] Moscow, MEDpress-Inform (in Russia).

5. Sedakov I. Ye. (2013) Ukrainskaya onkologiya v 2012 godu: reformy, dostizheniya, innovatsii [Ukrainian oncology in 2012: reforms, achievements, innovations]. Zdorovye Ukrainy, no 3, pp. 6–7.

6. Spuzyak R. M., Stegnyy V. O., Kanishcheva I. M., (2000) Sravnitel'naya otsenka luchevykh metodov diagnostiki metastaticheskikh porazheniy pozvonochnika [Comparative evaluation of radiation methods for diagnosing metastatic spine lesions]. Collected Sciences. works «Radiation diagnostics, radiation therapy», Kiev, p. 70 (in Ukraine).

7. Shah L. M., Salzman K. L. (2011) Imaging of Spinal Metastatic Disease International Journal of Surgical Oncology, vol. 11, pp. 1–12.

*Стаття надійшла до редакції 26.09.2017*

**О. С. Шаповал**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна

**O. S. Sharoval**

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## СТРАТЕГІЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УТВОРЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

### Strategy of anti-inflammatory therapy in patients with ovarian benign tumour-like formations

#### Резюме

Частота кіст яєчників в структурі гінекологічної патології становить 19–25%. Незважаючи на поліетіологічний характер генезу патології яєчників, роль інфекційного агента залишається недооціненою. Існування мікробної біоплівки у осередку інфекційного процесу обумовлює необхідність перегляду традиційних підходів до ліквідації запального компоненту.

**Мета роботи.** Визначити лікувальну стратегію вибору протизапальної терапії у пацієнток із функціональними кістами яєчників.

**Матеріали та методи.** Обстежено 104 пацієнтки репродуктивного віку з ретенційними кістами яєчників. Проведено комплексне мікробіологічне дослідження біоценозу піхви за допомогою культуральної діагностики і мікроскопії мазків, бактеріологічного дослідження, проведення полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу реагентами Фемофлор®СКРІН.

**Результати та обговорення.** У 88,5% пацієнток з кістами яєчників спостерігався обтяжений гінекологічний анамнез, так у 72,8% випадків мали місце хронічні запальні процеси матки та її додатків. Комплексне мікробіологічне дослідження виділень із піхви показало високу загальну бактеріальну забрудненість, наявність як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, а також бактеріально-грибкових асоціацій. Серед інфекційних збудників превалювали умовно-патогенні агенти – *Ureaplasma spp* (39,6%) та *Gardnerella vaginalis* (64,6%). Відзначалося зниження інтенсивності колонізації *Lactobacillus spp*.

**Висновки.** Вибір тактики протизапальної терапії повинен бути етіологічно обумовленим. Пріоритетом у виборі антибактеріального препарат є його активність стосовно

#### Abstract

The ovarian cysts in gynecological pathology are 19–25% frequency. The poli-etiological infectious agents role in pathology of the ovaries remains undervalued. The existence of microbial biofilm in the focus of the infectious process necessitates a review of traditional approaches to the elimination of the inflammatory component.

**Purpose.** Determine therapeutic strategies for the selection of anti-inflammatory therapy in patients with functional ovarian cysts.

**Materials and methods.** The 104 patients in reproductive age with ovaries retentional cysts are examined. A complex microbiological study of the vaginal biocenosis was carried out with the help of culture diagnostics and smear microscopy, bacteriological study, real-time polymerase chain reaction with the Femoflor® SCRIN reagents.

**Results and discussion.** In 88,5% of patients with ovarian cysts, a weighty gynecological history was observed, and 72,8% there was a chronic inflammatory processes of the uterus and its appendages. The complex microbiological study of vaginal discharge revealed a high overall bacterial vaginal insemination, the presence of gram-positive and gram-negative bacteria, as well as bacterial-fungal associations. Conditionally pathogenic agents such as *Ureaplasma spp* (39,6%) and *Gardnerella vaginalis* (64,6%) were prevalent among infectious agents. There was a decrease in the intensity of colonization of *Lactobacillus spp*.

**Conclusions.** The choice of tactics for anti-inflammatory therapy should be etiologically conditioned. Activity against bacterial biofilm should be in priority while choosing an

бактеріальної біоплівки.

**Ключові слова:** ретенційні кісти яєчників, мікрофлора, біоплівки, антибіотики.

*antibacterial drug.*

**Keywords:** retention ovary cysts, mikroflora, biofilms, antibiotics.

## ВСТУП

Доброякісні пухлиноподібні утворення яєчників та функціональні кісти, зокрема, – одна з розповсюджених проблем сучасної гінекології. Частота кіст яєчників в структурі гінекологічної патології складає 19–25% [1]. Це може бути зумовлене численними факторами ризику розвитку патології яєчників, активним використанням сучасних методів діагностики, в тому числі, ендоскопічних [6, 10].

Традиційно розвиток патології яєчників пов'язують з порушеннями гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової регуляції та генетичними чинниками. Одним із факторів, який потенціє гіперпроліферативні процеси в здоровій тканині органів репродуктивної системи та, зокрема, в яєчниках, є інфекційний агент, який викликає розвиток запального процесу. Так, інфекційно-запальні процеси геніталій – одна з найбільш розповсюджених проблем серед гінекологічної захворюваності, частота яких, за оцінками різних авторів, складає до 70% в популяції хворих жінок [8, 9].

В половині випадків етіологічним фактором інфекційного процесу є інфекції, які поширюються статевим шляхом, зокрема, *Chlamidia trachomatis* (30%) та *Neisseria gonorrhoeae* (50%), а з іншого боку спостерігається активне залучення сапрофітної флори, яка підтримує патологічний процес [5, 7].

На сьогодні встановлено, що саме біоплівки є основними факторами патогенезу захворювань, які характеризуються хронічним запаленням. Їх діагностують у 80% хронічних інфекційних та запальних процесів, що дозволяє розглядати хронічні хвороби як хвороби біоплівок [4]. При цьому фагоцити макроорганізму не здатні поглинати біоплівки на відміну від окремих бактеріальних клітин. Особливості структурної організації біоплівки, а саме наявність форм бактерій зі зниженою метаболічною активністю, реакцій «кворум сенсинг», існування матриксу – «молекулярного фільтру», який значно утруднює penetрацію молекул антибіотиків в середину біоплівок, що обумовлює виникнення феномену антибіотикорезистентності [2, 11].

Все вище перераховане обумовлює необхідність детального вивчення ролі інфекційного компоненту та перегляду основних принципів антибактеріальної терапії при ретенційних кістах яєчників.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення лікувальної стратегії вибору протизапальної терапії у пацієнток з функціональними кістами яєчників.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 104 пацієнтки репродуктивного віку ( $30,31 \pm 0,73$  років) з функціональними кістами яєчників. Вивчення мікроекології піхви проводилося на основі комплексного мікробіологічного дослідження вмісту піхви за допомогою культуральної діагностики та мікроскопії мазків, профарбованих за Грамом. При мікроскопії оцінювалася наявність та кількість лейкоцитів, морфотипи мікроорганізмів, наявність «ключових» клітин.

Мікробіологічне дослідження виділень із піхви проводилося на підставі Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. «Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, застосовуваних в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних установ». Взяття матеріалу з піхви проводилося лікарем акушером-гінекологом стерильним ватним тампоном, який занурювали в транспортну середу для бактерій промислового виробництва. У лабораторії матеріал на тампони засівали на 5% кров'яний агар, середовище Ендо за методом Голда (для підрахунку колоній, що виростили). Посіви поміщали в термостат при 37°C на 24–72 години. При виявленні колоній на поживних середовищах проводився їх підрахунок і відсів на сектори поживних середовищ і простий поживний агар для ідентифікації культур (визначався показник мікробного обсіменіння – КУО/мл).

Характер біоценозу урогенітального тракту вивчався за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою реагентів Фемофлор®СКРІН, детектуючого ампліфікатору ДТ-96, виробництва ДНК-Технологія DT Prime (DNA TECHNOLOGIES). Досліджувалися зіскрібки епітеліальних клітин з уретри, цервікального каналу. Мікробіоценоз оцінювали шляхом порівняння кількості нормальної мікрофлори (*Lactobacillus* spp.) з загальною бактеріальною масою. Відсутність значущих відмінностей між цими показниками (більше 80% бактеріальної маси представлена лактобактеріями, менше 10% умовно-патогенних аеробів та анаеробів, абсолютна кількість грибів роду *Candida* не перевищує  $10^4$  ГЕ/мл) свідчила про збереження нормофлори.

Значиме зменшення кількості лактобактерій щодо загальної бактеріальної маси, як правило, супроводжувало інфекції, які поширювалися статевим шляхом або свідчило про дисбіотичні порушення різного ступеня тяжкості, при яких на тлі зниження нормальної мікрофлори збільшувалася кількість умовно-патогенних бактерій. При відносному біоценозі на фоні високої

концентрації лактобактерій (більше 90% від загальної бактеріальної маси) виявлялися уреоплазми, гриби роду *Candida* в кількості більше  $10^4$  ГЕ/мл. При помірному дисбіозі доля лактобактерій складала від 20 до 80%, при вираженому – доля лактобактерій менше 20%.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За паритетом до складу групи спостереження входило 25 пацієнток, які не народжували, 28 з безпліддям, 19 пацієнток, які в минулому народжували.

Під час шпиталізації провідною скаргою в обстежуваній групі хворих був больовий синдром – у 96 пацієнток (92,31%). У 23 жінок (22,12%) мали місце різні порушення менструального циклу: кровотеча відзначалася у 17 пацієнток (73,9%), затримка місячних – у 6 (26,1%). Сполучення больового синдрому та порушень циклу відзначалося в 15 випадках (14,4%).

З асимптомним перебігом шпиталізовано 2 жінки (1,9%). У 80 хворих (76,9%) патологія яєчників виявлена вперше, проте 15 жінок (16,3%) мали хірургічний анамнез, обтяжений оперативними втручаннями на яєчниках, в загальній кількості гормональну терапію приймало 6 жінок, протизапальну – 4. Тривалість захворювання до року спостерігалася у 64 хворих (61,5%); більше 1 року – у 8 (7,7%). Гострий початок тривалістю від 1 до 7 діб відзначався у 32 пацієнток (30,8%). Таким чином, більше половини випадків розвитку функціональних кіст відзначалося до року, в гострому періоді захворювання зверталася по спеціалізовану допомогу лише 30% пацієнток.

Гінекологічний анамнез був обтяжений у 92 хворих (88,5%). На першому місці за частотою спостерігалися хронічні запальні процеси матки та її додатків – 67 випадків (72,8%), що співпадає з даними літератури [3]. Слід зазначити, що інфекційні процеси мали місце більше ніж в 50% пацієнток кожної групи незалежно від паритету. Так, у пацієнток із безпліддям частота сальпінгоофоритів складала 67,9%, в групі жінок, які народжували – 68,6% та з нереалізованим репродуктивним потенціалом – 52%.

При мікроскопії вагінального секрету у жінок із доброякісною патологією яєчників кількість лейкоцитів коливалася в широкому діапазоні – від 1 до 35 в полі зору. В 11 випадках (10,6%) кількість лейкоцитів складала від половини до всього поля зору. В 35 випадках (33,7%) відзначалася масивна загальна кількість мікроорганізмів, домінував змішаний характер мікрофлори, морфотипи кандиди, мобілуноксу. Незважаючи на відсутність мікроскопічної верифікації «ключових» клітин, наявність *Gardnerella vaginalis* була підтверджена молекулярно-генетичним методом, що підтверджує необхідність використання комплексного підходу до оцінки стану біоценозу жіночих статевих шляхів.

У всіх пацієнток спостерігалася висока загальна бактеріальна забрудненість піхви (більше 105,5 ГЕ/мл). За даними клінічних досліджень виявлено, що збільшення показників бактеріального забруднення піхви у жінок з гінекологічною патологією свідчить про підвищений ризик розвитку запальних захворювань. Серед інфекційних збудників на першому місці виявлялися умовно-патогенні агенти, такі як *Ureaplasma spp.* – 19 (39,6%) та *Gardnerella vaginalis* – 31 (64,6%). Активізація умовно-патогенної флори вказувала на дисфункцію імунної системи. В 68,4% виявлені коменси були діагностовані у пацієнток з безпліддям та в жінок, які не народжували. В меншій кількості виявлялися *Mycoplasma spp.* – 1 (2,1%) та *Chlamidia trachomatis* – 2 (4,2%).

Слід зазначити, що всі пацієнтки групи спостереження були вперше обстежені на наявність специфічного збудника. А зважаючи на високий відсоток розповсюдженості запальних процесів в популяції жінок з кістами яєчників, недооцінка етіологічного фактору захворювання не дає змогу сформуванню якомога повноцінну лікувальну стратегію.

Результати проведеного мікробіологічного дослідження виділень із піхви показали наявність в спектрі проб мікроорганізмів як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. У жінок з ретенційними утвореннями яєчників незалежно паритету висіяна флора була представлена *Str. piogenus* –  $10^6$  КУО/мл, *S. epidermidis* –  $10^4$  КУО/мл, *S. aureus* –  $10^5$  КУО/мл, *E. coli*  $10^7$  КУО/мл, *C. albicans* –  $10^3$  КУО/мл. Представники кокової флори *S. epidermicus* –  $10^4$  КУО/мл, *S. aureus* –  $10^5$  КУО/мл, *Str. Piogenus* –  $10^6$  КУО/мл були присутні в піхві практично кожної жінки, тоді як *E. coli* –  $10^7$  КУО/мл – лише в 34% випадків, переважно в групі з безпліддям. Гриби роду *C. albicans* в концентрації не вище  $10^3$  КУО/мл були виявлені лише в 12% випадків в групі з безпліддям.

Характерним для пацієнток з безпліддям було те, що в 25% випадків в виділеннях із піхви висівалися асоціації *S. epidermidis* *C. albicans*, які здатні викликати зниження неспецифічної реактивності та підтримання існуючого запального процесу. Це може розглядатися як одна з причин виникнення безпліддя.

Поряд із збільшенням колонізації факультативною мікрофлорою у жінок всіх груп відзначалося зниження інтенсивності колонізації *Lactobacillus spp.* Стан нормоценозу, при якому доля лактобактерій відносно загальної бактеріальної маси складала більше 80%, був діагностований в 25% випадків. У 75% хворих відзначався стан дисбіозу піхви. Так, помірно виражений дисбіоз, визначався у 41,7% пацієнток, виражений дисбіоз – у 33,3%.

Результати проведеного комплексного дослідження характеру мікробного біоценозу у жінок із доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників, а також особливості анамнезу у ви-

гляді частих запальних процесів репродуктивної системи свідчать про визначну роль інфекційного фактору в розвитку патології яєчників. Отже, при виборі тактики проведення протизапальної терапії етіопатогенетично доцільним було використання комплексного підходу.

Одним із пріоритетних напрямків лікування доброякісних пухлиноподібних утворень яєчників, обумовлених мікробним чинником, є антибіотикотерапія, яка впливає на біоплівку. Нові високоселективні молекули фторхінолонів, особливо III–IV генерацій, дозволили вирішити проблему протимікробної активності як по відношенню до грамнегативних, так і до грампозитивних бактерій, атипичних збудників та анаеробів.

Для ліквідації осередків інфекційного процесу використовували фторхінолон III покоління гемігідрат левофлоксацину. Ініціюючи терапію гемігідратом левофлоксацину починали з парентерального шляху введення препарату в дозі 500 мг/доба протягом 5 днів з послідувачим переходом на пероральні форми препарату в дозі 500 мг/доба.

Протимікробна лінія терапії була доповнена протипротозойним протимікробним препаратом похідним 5-нітроїмідазолу 1-(b-оксіетіл)-2-метил-5-нітроїмідазолом. Препарат використовували в парентеральному режимі в дозі 1000 мг/доба 5 днів з послідувачим використанням перорального режиму в дозі 1000 мг/доба протягом 5 днів. Крім цього, призначали антибіотик групи лінкозамідів-кліндаміцин фосфат, який призначався в дозі 100 мг/доба протягом 6 днів у формі вагінальних суппозиторіїв.

Для здійснення повноцінних механізмів репаративної регенерації тканин важливими умовами є міграція зрілих поліморфноядерних лейкоцитів в осередок запалення та завершений фагоцитоз. Зважаючи на виявлені порушення функції імунної системи, призначення препаратів з імуномодулюючим ефектом є патогенетично

виправданим, адже вони чинять універсальну тригерну активність стосовно аутоімунного, алергічного, інфекційного типів хронічного запального процесу. Перевагу надавали імуномодулятору амінодигідрофталазіндіон натрію, основними мішенями дії якого є фагоцитоз та антителигенез (особливо синтез Ig G). Препарат призначався в режимі 0,1 г 2 рази на добу 20 днів.

Оскільки виявлені особливості дисбіозу піхви практично завжди асоційовані з дисбалансом мікроекосистеми кишківника застосовували пероральні форми пробіотиків, а саме мультипробіотик, який в своєму складі мав декілька симбіонтних штамів лактобактерій з високими адгезивними властивостями та пребіотичних компонентів двічі на добу на протязі 1 місяця.

## ВИСНОВКИ

1. У 88,5% пацієток із кістами яєчників спостерігається обтяжений гінекологічний анамнез, у 72,8% випадків мають місце хронічні запальні процеси матки та її додатків.

2. Проведене комплексне мікробіологічне дослідження виділень із піхви показало високу загальну бактеріальну забрудненість піхви, наявність як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, а також бактеріально-грибкові асоціації.

3. Серед інфекційних збудників у пацієток з ретенційними кістами яєчників превалювали умовно-патогенні агенти, такі як *Ureaplasma spp* (39,6%) та *Gardnerella vaginalis* (64,6%). Відзначалося зниження інтенсивності колонізації *Lactobacillus spp*.

4. Пріоритетними напрямками протизапальної терапії має бути вибір антибактеріального препарату з урахуванням особливостей етіологічного чинника. Терапія супроводу має включати протимікробні препарати для місцевого користування, імуномодулятори, протигрибкові препарати та пробіотики.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Л. М. Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников // Здоровье женщины. – 2012. – № 2 (68). – С. 197–198.

2. Божкова С. А., Краснова М. В., Полякова Е. М. Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – ведущих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – № 2, т. 16. – С. 149–156.

3. Вдовиченко Ю. П., Гопчук Е. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза комплексный подход для эффективной терапии // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 102–108.

4. Винник Ю. С., Серова Е. В., Андреев Р. И.

Особенности формирования микробных биопленок на различных субстратах. Возможность изучения биопленок на желчных конкрементах // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 1–8.

5. Гецко Н. В., Цмур О. В. Лікування уrogenітальних мікст-інфекцій, спричинених мікоплазмою та уреapлазмою на тлі супутніх дисбіозів // Здоровье женщины. – 2012. – № 10 (76). – С. 43–46.

6. Кондратюк В. К. Оцінка стану системного та локального імунітету в біологічних середовищах у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників в динаміці лікування // Акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 145–150.

7. Потапов В. Пробиотики в гинекологии. Очередная мода или осознанная необходимость

(аналитический обзор, часть 2) // З турботою про Жінку. – 2014. – № 9 (57). – С. 70–74.

8. Тютюнник В. Л., Михайлова О. И., Карапетян Т. Е. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 97–102.

9. Шуршалина А. В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная так-

тика терапии // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 105–108.

10. Hainer B. L., Gibson M. V. Vaginitis: diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 83, № 7. – P. 807–815.

11. Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D. E. Recommendations and rational for the treatment of pelvic inflammatory disease // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2011. – № 9 (1). – P. 61–70.

#### REFERENCE

1. Abdullayeva L. M. (2012) Kliniko-gistologicheskaya kharakteristika dobrokachestvennykh obrazovaniy yaichnikov [Clinical and histological characteristics of benign ovarian formations]. *Zdorovye zhenshchiny*, vol. 68, no 2, pp. 197–198.

2. Bozhkova S. A., Krasnova M. V., Polyakova Ye. M. (2014) Sposobnost k formirovaniyu bioplenok u klinicheskikh shtammov *S. aureus* i *S. epidermidis* vedushchikh vzbuditeley ortopedicheskoy implant-assotsirovannoy infektsii [The ability to form biofilms in clinical strains of *S. aureus* and *S. epidermidis* – the leading pathogens of orthopedic implant-associated infection]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, vol. 16, no 2, pp. 149–156.

3. Vdovichenko Yu. P., Gopchuk Ye. N. (2012) Vospalitelnyye zabolovaniya organov malogo taza kompleksnyy pokhod dlya effektivnoy terapii [Inflammatory diseases of pelvic organs – a complex approach for effective therapy]. *Zdorovye zhenshchiny*, vol. 70, no 4, pp. 102–108.

4. Vinnik Yu. S., Serova Ye. V., Andreyev R. I. (2013) Osobennosti formirovaniya mikrobnnykh bioplenok na razlichnykh substratakh. Vozmozhnost izucheniya bioplenok na zhelchnykh konkrementakh [Peculiarities of the formation of microbial biofilms on various substrates. The possibility of studying biofilms on bile calculi]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, no 5, pp. 1–8.

5. Hetsko N. V., Tsmur O. V. (2012) Likuvannya urohenitalnykh mikst-infektsiy, sprychynenykh mikoplazmoyu ta ureaplazmoyu na tli suputnykh dysbioziv [Treatment of urogenital mic-infections caused by mycoplasma and ureaplasma in the context of accompanying dysbiosis]. *Zdorove zhenshchyny*, vol. 76, no 10, pp. 43–46.

6. Kondratyuk V. K. (2008) Otsinka stanu systemnoho ta lokalnoho imunitetu v biologichnykh seredovyschakh u zhinok reproduktyvnoho viku z pukhlynopodibnymy urazhennyamy yayechnykiv v dynamitsi likuvannya [Assessment of the state of systemic and local immunity in biological environments in women of reproductive age with tumor-like lesions of the ovaries in the dynamics of treatment]. *Akusherstvo ta hinekolohiya*, no 4, pp. 145–150.

7. Potapov V. (2014) Probiotiki v ginekologii. Ocherednaya moda ili osoznannaya neobkhodimost (analiticheskiy obzor, chast 2) [Probiotics in gynecology. Another fashion or a conscious need (analytical review, part 2)]. *Z turbotoyu pro zhinku*, vol. 57, no 9, pp. 70–74.

8. Tyutyunnik V. L., Mikhaylova O. I., Karapetyan T. E. (2012) Sovremennyye predstavleniya i osnovnyye printsipy lecheniya nespetsificheskogo vaginita [Modern concepts and basic principles of treatment of nonspecific vaginitis]. *Zdorovye zhenshchiny*, vol. 70, no 4, pp. 97–102.

9. Shurshalina A. V. (2012) Vospalitelnyye zabolovaniya organov malogo taza: sovremennaya taktika terapii [Inflammatory diseases of pelvic organs: modern tactics of therapy]. *Zdorovye zhenshchiny*, vol. 67, no 1, pp. 105–108.

10. Hainer B. L., Gibson M. V. (2011) Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*, vol. 83, no 7, pp. 807–815.

11. Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D. E. (2011) Recommendations and rational for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 1, no 9, pp. 61–70.

*Стаття надійшла до редакції 05.10.2017*

**П. П. Шевлюк, А. Д. Гусаков, С. М. Захарчук, Т. И. Курочкина**

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

Запорожье, Украина

**P. P. Shevlyuk, A. D. Gusakov, S. M. Zakharchuk, T. I. Kurochkina**

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»

Zaporozhye, Ukraine

## АУДИОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

### Audiological screening of breast age children

#### Резюме

Согласно стандартам современной медицины дети, рожденные с массой 500 грамм и более, подлежат обязательному выхаживанию и реабилитации. Многие выжившие дети страдают от пожизненной инвалидности, включая трудности в обучении и социальной адаптации, и в большей мере из-за проблем со зрением и слухом.

**Цель работы.** На примере Запорожской области показать значимость разработки скрининговых программ раннего выявления патологии слуха и их введение в практику в отделении патологии новорожденных.

**Материалы и методы.** Скрининг слуха у новорожденных детей, на втором этапе выхаживания, проводили методом отоакустической эмиссии на базе отделения патологии новорожденных 5-й детской больницы г. Запорожья. Плановые выезды для осмотра детей проводились с частотой 1 раз в 2–3 недели. На протяжении года обследовано 102 новорожденных ребенка (30 доношенных, 72 недоношенных).

**Результаты и обсуждение.** При первичном обследовании, результат – «тест не пройден», зарегистрирован практически в равном процентном отношении во всех группах недоношенных детей, что составило: в 1-й группе – 11,9%, во 2-й группе – 11,3%, в 3-й группе – 10%. При повторных исследованиях процент патологии, уменьшился и составил в первой группе – 9,5%, во второй группе – 4,5%, в третьей группе – 3,3%. В контрольной группе при первичном обследовании отрицательный результат зарегистрирован у одного ребенка.

**Выводы.** Аудиологический скрининг методом отоакустической эмиссии новорожденных (доношенных и недоношенных) улучшает шансы на раннее выявление детей с врожденными нарушениями слуха. Введения данного метода обследования в отделениях патологии новорожденных,

#### Abstract

According to the standards of modern medicine, children born with a weight of 500 grams or more are subject to mandatory nursing and rehabilitation. Many surviving children suffer from lifelong disability, including difficulties in learning and social adaptation, and more so because of visual and hearing problems.

**Purpose.** The importance of developing screening programs for the early detection of hearing pathology and their introduction into practice in the department of neonatal pathology has been studied using the example of Zaporozhye region.

**Materials and methods.** Screening of hearing in newborn children, at the second stage of nursing, was carried out by the method of otoacoustic emission on the basis of the Department of Neonatal Pathology of the 5th Children's Hospital in Zaporozhye. Scheduled visits for children were carried out at a frequency of 1 every 2–3 weeks. During the year we examined 102 newborns (30 full-terms, 72 premature).

**Results.** In the initial screening survey, the result – «test was not passed», was registered in almost equal percentage in all groups of premature infants and was: in the 1st group – 11,9%, for the 2d group – 11,3%, for the 3rd group – 10%. At repeated researches the percent of the pathology revealed at screening inspection, has decreased, and has made in the first group – 9,5%, in the second group – 4,5%, in the third group – 3,3%. At the primary examination in control group the negative result was registered in one child.

**Conclusion.** Audiological screening by the otoacoustical emission at newborns (term and preterm) improves the chances of early detection of children with congenital hearing impairment.

The introduction of this method of examination

поможет врачам своевременно выявить патологию слухового анализатора, а так же проводить раннюю реабилитацию больных детей. Дети, родившиеся недоношенными, подлежат обязательному проведению аудиологического скрининга.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенность, перцептивная тугоухость, отоакустическая эмиссия, аудиологический скрининг, кохлеарная имплантация.

*in the departments of newborns pathology will help doctors to detect the pathology of the auditory analyzer in a timely manner, as well as to conduct early rehabilitation of sick children. The prematurely born children are subject to compulsory audiological screening.*

**Keywords:** newborns, prematurity, perceptual hearing loss, otoacoustical emission, audiological screening, cochlear implantation.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным всемирной организации здравоохранения 15 миллионов детей ежегодно рождаются преждевременно. Это более чем каждый десятый ребенок на планете. Многие выжившие дети страдают от пожизненной инвалидности, включая трудности в обучении, а также проблемы со зрением и слухом. Согласно стандартам современной медицины дети, рожденные с массой 500 грамм и более, подлежат обязательному выхаживанию и реабилитации. У таких детей из-за недоразвития органов и систем встречается довольно большое количество врожденной патологии. Многие выжившие дети становятся инвалидами, имея трудности в обучении и социальной адаптации, в том числе, и возможно, в большей степени, из-за проблем со зрением и слухом. Поэтому перед специалистами различных отраслей медицины возникает важная задача – как можно раньше выявить нарушения функционирования органов и систем и принять все необходимые меры для их восстановления.

Особое место в патологии недоношенных новорожденных занимает нарушения работы слухового анализатора, от которого зависит не только, будет ли слышать ребенок, но также и становление второй сигнальной системы – речи. По статистике на 1000 новорожденных рождается один с нарушением слуха, а к двум годам глухими становится 2–3 ребенка. Частота выявления патологии слухового анализатора у недоношенных детей прямо пропорциональна гестационному возрасту, чаще выявляется у новорожденных с очень низкой и/или экстремально низкой массой тела и, по различным данным, достигает 15% [1–6].

Судьба ребенка с нарушением слуха определяется многими факторами, но главным является возраст, в котором установлена данная патология. Стремление врачей как можно раньше вмешаться в уже существующий патологический процесс и восстановить потерю функции слуха, привело к необходимости создания программ скрининга новорожденных и внедрения его в деятельность учреждений родовспоможения. Так, к примеру, скрининговые программы исследования слуха у новорожденных в США введены в 1989 году, в России проводятся с 1996 года, в республике Беларусь с 2008 года [7]. К сожалению, в Украине на данный момент отсутствует законодательно закреплённая программа исследования

слуха у новорожденных детей, в особенности, недоношенных с экстремально низкой массой тела [10]. Поэтому дальнейшее усовершенствование и внедрение программ лечебно-диагностической сурдологической помощи детям будет способствовать снижению процента их инвалидизации, а соответственно, и социально-экономическому росту страны.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере Запорожской области доказать значимость разработки скрининговых программ раннего выявления патологии слуха и их внедрение в практику отделений патологии новорожденных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основоположником скрининга слуха считают оториноларинголога М. Downs, который впервые, в начале 1960 года, обнаружил потерю слуха у 17 из 17000 новорожденных [2]. Им также было доказано, что сведения о потере слуха у родившихся детей можно получить при оценке поведенческих реакций в ответ на звуковые раздражители. В последующем было доказано, что на каждого ребенка с тяжелой формой глухоты рождаются еще два ребенка с меньшими, но клинически значимыми слуховыми дефектами [8, 11].

В настоящее время скрининг слуха осуществляется с помощью такого объективного метода, как отоакустическая эмиссия – регистрация в наружном слуховом проходе звуковых колебаний, генерируемых наружными волосковыми клетками в ответ на звуковой раздражитель. Феномен отоакустической эмиссии впервые был открыт в 1978 году Дэвидом Кемпом. Данное исследование является безопасным и достаточно точным, а главное, за короткий промежуток времени может выявить нарушения слуховой функции у ребенка, начиная уже с трехдневного возраста.

Отоакустическая эмиссия подразделяется на спонтанную (Spontaneous Otoacoustic Emissions – SOAE) и вызванную (Evoked Otoacoustic Emissions – EOAE). Регистрация спонтанной отоакустической эмиссии осуществляется без участия внешней акустической стимуляции. Спонтанная отоакустическая эмиссия, в частотном диапазоне от 1000 до 2000 Гц, регистрируется у людей с нормальным слухом в 70% случаев



(Penner, Zhang, 1997). У детей и новорожденных спонтанная отоакустическая эмиссия регистрируется в более высоком частотном диапазоне 3000–4000 Гц (Strickland, Burns, Tubis, 1985; Burns, Arehart, Campbell, 1992; Kok, van Zanten, Brocaar, 1993).

Вызванная отоакустическая эмиссия, в свою очередь, подразделяется на подтипы:

- задержанную (вызванную) отоакустическую эмиссию (Transient Evoked Otoacoustic Emission);

- отоакустическую эмиссию на частоте продукта искажения (Distortion Product Otoacoustic Emission);

- отоакустическую эмиссию на частоте стимуляции (Stimulus-Frequency Otoacoustic Emission).

На практике наибольшее значение имеют задержанная (вызванная) отоакустическая эмиссия (ТЕОАЕ) и отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ДРОАЕ).

Для регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии в качестве стимула используют широкополосные щелчки или тональные полосы. Интенсивность стимулирующего фактора варьирует от 30 до 80 дБ уровня звукового давления. Частотный спектр индивидуален, но, как правило, на фоне широкого спектра ответа по всем частотам имеется несколько доминирующих пиков.

В основе регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения лежит спектральный анализ активности зарегистрированной в ответ на одновременную стимуляцию двумя тональными сигналами F1 и F2. При регистрации данного класса отоакустической эмиссии на график наносится зависимость интенсивности отоакустической эмиссии от частоты стимуляции (F2). Одновременно на графике отмечается значения шума на каждой частоте. Меняя соотношение частот стимулирующих тонов, можно получить информацию о сохранности функций волосковых клеток определенного участка базальной мембраны улитки.

На сегодняшний день аудиологический скрининг новорожденных в Запорожской области желает быть лучшего. Это во многом объясняется отсутствием соответствующей аппаратуры

в родильных домах и отделениях патологии новорожденных. На область приходится всего два аппарата «OtoRead» для скринингового исследования слуха и ни одного аппарата для проведения коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Такое количество специализированной техники недостаточно для всеохватывающего скрининга. Поэтому довольно большое количество детей остается не обследованными, непосредственно в период новорожденности. Также нужно заметить, что наблюдение за детьми после рождения осуществляется врачами-педиатрами и семейными врачами, которые являются первым звеном в диагностике патологии слухового анализатора. Они проводят оценку функций слуха на основе проявления, безусловно-ориентировочных рефлексов в ответ на звуковое раздражение (ауропальпебральный рефлекс Бехтерева, кохлео-пупиллярный рефлекс Шурыгина, глазодвигательный рефлекс, сосательный рефлекс, реакция вздрагивания, испуга, замирания, пробуждения, поворота головы в сторону источника звука или от него, гримаса лица и др.). Отсутствие частотной специфичности безусловных реакций позволяет сделать вывод только о качественном состоянии слуха – «слышит ребенок или не слышит». Кроме того, при использовании данных методов отмечается довольно высокий процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов [9]. Поэтому обращение больных детей в специализированное учреждение происходит достаточно поздно. За 2016 г. в областном сурдологическом кабинете проведен скрининг с использованием метода отоакустической эмиссии у 898 детей. У 75 детей установлена сенсоневральная патология слухового анализатора. Глухота установлена у 12 детей (16%), тугоухость III степени у 11 детей (14,7%), тугоухость I–II степени у 33 детей (44%), одностороннее поражение слуха выявлено у 19 (25,3%) детей. Всего на учете с нейросенсорной тугоухостью состоит 645 детей. В очереди на слухопротезирование находится 115 детей.

Распределение впервые выявленной сенсоневральной патологии слухового анализатора за 2016 год в возрастном аспекте представлено на рисунке 1.

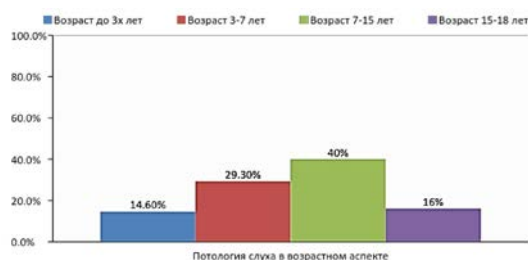


Рис. 1. Распределение сенсоневральной патологии слухового анализатора в возрастном аспекте

В наибольшем процентном соотношении перцептивная тугоухость диагностируется у детей в возрасте от 3 до 15 лет. Это обусловлено тем, что в первые два года жизни ребенок активно развивается, и порой, отставание в развитии родителями воспринимается скептически, ссылаясь на то, что ребенок подрастет и догонит своих сверстников. Это, в свою очередь, приводит к несвоевременному обращению к врачу.

Также это обусловлено поздним направлением ребенка смежными специалистами на аудиологическое обследование, что в большей мере происходит не из-за халатности врачей, а из-за отсутствия обязательных скрининговых программ проверки слуха в протоколах ведения детей раннего возраста. Поэтому на данный момент большое влияние на выявление патологии органа слуха у детей играет разъяснительная работа с родителями, предоставление им информации о возможностях диагностики слуха у их будущего ребенка, об актуальности проведения скрининга слуха, что будет способствовать выявлению патологии в более раннем возрасте.

Для сравнения хотим предоставить данные о скрининге слуха у новорожденных детей, которые находились на лечении в отделении патологии новорожденных (ОПН) на втором этапе

выхаживания, на базе 5-й детской больницы Запорожья. Плановые выезды осмотра детей проводились с частотой 1 раз в 2–3 недели. На протяжении года нами обследовано 102 новорожденных ребенка (30 доношенных, 72 недоношенных). Недоношенных детей разделили на 3 группы: группа 1 – дети, рожденные до 31 недели гестации; группа 2 – период 32–34 недели гестации; группа 3 – дети 35–36 недели гестации. Контрольную группу составили доношенные дети.

Данные о количестве детей, их гестационном возрасте, а также сроках проведения исследования представлены в таблице 1.

Комплекс реанимационных мероприятий проводился всем требующим этого детям, особенно это касается детей первой группы. Поэтому исследования слуха у этих детей осуществляли после стабилизации общего состояния, когда младенцы переводились в отделение патологии новорожденных на второй этап выхаживания. К тому же проведение исследования отоакустической эмиссии в реанимации новорожденных на наш взгляд является нецелесообразным, т.к. нестабильное состояние ребенка, незрелость слухового анализатора, шум от электромеханических приборов в палате довольно часто приводят к регистрации ложноотрицательных результатов.

Таблица 1

Данные о количестве детей, их гестационном возрасте и сроках проведения исследования

Группа	Недоношенные дети			Доношенные дети
	1	2	3	Контрольная группа
Срок гестации (недели)	до 31	32–34	35–36	37 и более
Количество обследованных детей (ушей)	21 (42)	21 (42)	30 (60)	29/ (58)
Средний возраст на момент обследования (дни)	57	25	17	18
Тест не пройден по данным отоакустической эмиссии детей (ушей)	4 (5)	4 (5)	3 (6)	1 (2)
Дети, направленные на КСВП	3	1	1	1

Средний возраст детей на момент проведения исследования составил: в первой группе 50, во второй группе 25, в третьей группе 17 дней, в группе сравнения – 18 дней.

Всем детям перед проведением отоакустической эмиссии проводили осмотр ЛОР-органов, который включал риноскопию, отофарингоскопию, отоскопию. Исследование проводили после кормления во время физиологического сна ребенка. Для регистрации вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения использовали аппарат «OtoRead» фирмы Interacoustics. При первичном скрининговом обследовании результат – «тест не пройден», зарегистрирован практически в равном процентном отношении во всех группах недоношенных детей и составил: в первой группе – 11,9%, во второй группе – 11,3%, в третьей группе – 10%.

Детей, у которых был зарегистрирован отрицательный результат, брали под динамическое наблюдение с повторным проведением теста через 1 месяц. При повторных исследованиях процент патологии, выявленный при скрининговом обследовании, уменьшился, и составил в первой группе – 9,5%, во второй группе – 4,5%, в третьей группе – 3,3%.

Всем детям, у которых был зарегистрирован отрицательный результат, рекомендовано проведение КСВП. Также стоит отметить, что из первой группы наблюдения выбыл один ребенок по причине смерти, связанной с тяжелым соматическим состоянием. В контрольной группе при первичном обследовании отрицательный результат был зарегистрирован у одного ребенка, при исследованиях как правого, так и на левого уха. Однако спустя месяц, при повторном проведении

исследования, он стал положительным.

## ВЫВОДЫ

1. Аудиологический скрининг новорожденных ( доношенных и недоношенных) улучшает шансы на раннее выявление детей с врожденными нарушениями слуха.

2. Учитывая высокий риск развития патологии слуха у недоношенных детей, необходимо осуществлять организацию комплексной программы скрининга за счет обязательного введения данного метода обследования в отделениях патологии новорожденных, что поможет вра-

чам своевременно выявить патологию слухового анализатора и проводить раннюю реабилитацию больных детей.

3. Все дети, которые родились недоношенными, подлежат обязательному проведению аудиологического скрининга, и направление врачами смежных специальностей таких детей в диагностическое учреждение для проведения обследования будет способствовать уменьшению выявлению данной патологии у детей дошкольного возраста. При раннем выявлении и лечении нарушений слуха эти дети получают равные шансы на развитие, образование и профессии, как и дети, рожденные с нормальным слухом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И., Пономарева Л. П. Зрение и слух у новорожденных. Диагностические скрининг-технологии / М.; ТРИАДА-Х., 2008 – 200 с.

2. Downs M. P. The identification of congenital deafness // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1970. – vol. 74. – P. 1208–1214.

3. Тамме М. Ф., Лююс К. Р. Результаты исследования слуха новорожденных в группе риска / *Материалы II конференции детских оториноларингологов СССР: тез. докл.* – М., 1989. – С. 227.

4. Ancel P. Y. Handicap neurosensoriel grave de l'enfant grand premature: aspect epidemiologique // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2004. – vol. 33. – P. 461–474.

5. Rais-Bahrami K., Majd M., Veszelszky E., Short B. L. Use of furosemide and hearing loss in neonatal intensive care survivors // *Am. J. Perinatol.* – 2004, Aug., vol. 21. – № 6. – P. 329–332.

6. Shankaran S. et al. Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational

age < or = 24 weeks, birth weight < or = 750 g, and 1-minute Apgar < or = 3 // *Am. J. Obstet-Gynecol.* – 2004, Oct. – vol. 191. – № 4. P. 1084–1091.

7. Меркулова Е. П., Левая-Смоляк А. М., Устинович К. Н. Характеристика слуховой функции у детей раннего возраста. Минск, БГМУ, 2014. – 28 с.

8. Vohr B. Infants and children with hearing loss – part 2: overview / *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2003. – vol. 9. – P. 218–219.

9. Дудник В. М. и соавт. О Раннее выявление нарушений слуха у новорожденных // *Світ медицини та біології.* – 2013. – т. 39. – № 3. – С. 103–106.

10. Клименко Т. М., Мельничук О. П. О прогнозировании нарушения слуха у новорожденных с экстремально низкой массой тела // *Science Rise. Medical science.* – 2016. – т. 3. – № 4 – С. 64–68.

11. Downs M. P., Sterrit G. M. Identification audiometry for neonates: preliminary report // *J. Aud. Res.* – 1964. – Vol. 4. – P. 69–80.

## REFERENCE

1. Barashnev Yu. I., Ponomareva L. P. (2008) Zreniye i slukh u novorozhdennykh. Diagnosticheskiye skrinig-tekhnologii [Vision and hearing in newborns. Diagnostic screening technologies] M, TRIADA-KH, (in Russia).

2. Downs M. P. (1970) The identification of congenital deafness. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, vol. 74, pp. 1208–1214.

3. Tamme M. F., Lyuyus K. R. (1989) Rezultaty issledovaniya slukha novorozhdennykh v gruppe riska [Results of the study of newborns hearing in the risk group] *Materialy II konferentsii detskikh otorinolaringologov SSSR: tez. dokl.* – M, (in Russia).

4. Ancel P. Y. (2004) Handicap neurosensoriel grave de l'enfant grand premature: aspect epidemiologique. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, vol. 33, pp. 461–474.

5. Rais-Bahrami K., Majd M., Veszelszky E., Short B. L. (2004) Use of furosemide and

hearing loss in neonatal intensive care survivors. *Am. J. Perinatol.*, vol. 21, no 6, pp. 329–332.

6. Shankaran S. et al. (2004) Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or = 24 weeks, birth weight < or = 750 g, and 1-minute Apgar < or = 3. *Am. J. Obstet-Gynecol.*, vol. 191, no 4, pp. 1084–1091.

7. Merkulova Ye. P., Levaya-Smolyak A. M., Ustinovich K. N. (2014) *Kharakteristika slukhovoy funktsii u detey rannego vozrasta* [Characteristics of auditory function in children of early age]. Minsk, BGMU, (in Belarus).

8. Vohr B. (2003) Infants and children with hearing loss – part 2 : overview. *Ment. Retard. Dev. Disabil., Res. Rev.*, vol. 9, pp. 218–219.

9. Dudnik V. M. i soavt. (2013) O Ranneye vyyavleniye narusheniya slukha u novorozhdennykh [Early detection of hearing impairment in newborns]. *Svit meditsini ta biologii.* vol 39, no 3,

pp. 103–106.

10. Klimenko T. M., Melnichuk O. P. (2016) О прогнозованні порушення слуха у новorozhdennykh s ekstremalno nizkoy massoy tela [On the prediction of hearing impairment in

newborns with extremely low body weight]. Science Rise, Medical science, vol. 3, no 4, pp. 64–68.

11. Downs M. P., Sterrit G. M. Identification audiometry for neonates: preliminary report. J. Aud. Res., vol. 4, pp. 69–80.

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2017*

**О. В. Хоролец**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна

**O. V. Horolets**

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ГОРТАНІ В УКРАЇНІ (2001–2016)

### The larynx malignant neoplasms in Ukraine (2001–2016)

#### Резюме

В 2001–2016 роках середні значення стандартизованих показників захворюваності на рак гортані склали 5,3 (чоловіки – 12,5, жінки – 0,4), і смертності від цієї патології – 3,3 (чоловіки – 8,2, жінки – 0,2). Активно виявлялися лише 13,4% хворих. Хворі з III–IV стадією пухлинного процесу склали – 62,1%. Лише 78,8% хворих отримали спеціальне лікування. Пересічно виживають, протягом п'яти років після встановлення діагнозу, 37,7% хворих на рак гортані.

**Ключові слова:** рак, гортань, захворюваність, смертність, лікування, виживаність.

#### Abstract

The mean values of standardized indicators for laryngeal cancer were 5,3 (men – 12,5, women – 0,4), and mortality from this pathology – 3,3 (men – 8,2, women – 0,2) in 2001–2016. The 13,4% of patients were actively detected only. The III–IV stages of the tumour process in patients were 62,1%. Only 78,8% of patients received special treatment. Survive for five years after diagnosis, on average, 37,7% of laryngeal cancer patients.

**Keywords:** cancer, larynx, morbidity, mortality, treatment, survival.

#### ВСТУП

Критерії ефективності протиракової боротьби можна умовно розділити на три групи «Захворюваність і смертність від злоякісних новоутворень», «Виживання онкологічних хворих», «Стан онкологічної допомоги» [1]. Оцінка показників останньої групи може бути коректною при аналізі даних захворюваності, смертності, виживання, активного виявлення і охоплення лікуванням онкологічних хворих. Порівняння онкологічної статистики показує, що завдяки профілактиці і широкому впровадженню програм з раннього виявлення онкологічних захворювань, в більшості розвинених країн злоякісні пухлини діагностуються в I–II стадіях, тоді як в Україні переважно в запущених III–IV стадіях [2]. Повною мірою це відноситься і до проблеми оториноларингологічної онкопатології.

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз показників захворюваності, смертності, виживання, активного виявлення і охоплення лікуванням хворих на рак гортані в Україні за період 2001–2016 років.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

База даних національного канцер-реєстру України [3] за період 2001–2016 років. В дослідження включені хворі з вперше встановленим діагнозом «рак гортані» та хворі, які померли від зазначеної патології.

#### РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

За даними канцер-реєстру України в 2001–2016 роках середні значення стандартизованих показників (SI) захворюваності на рак гортані (5,3: чоловіки – 12,5, жінки – 0,4) і смертності від цієї патології (3,3: чоловіки – 8,2, жінки – 0,2), значно відрізняється від аналогічних світових показників – 3,6: чоловіки – 8,0, жінки – 0,3 та 2,2: чоловіки – 5,1, жінки – 0,1, відповідно (табл. 1). При цьому, досить несподівано, найбільші показники захворюваності на рак гортані були зафіксовані не в урбанізованих областях з потужними підприємствами металургійної, хімічної і гірничодобувної промисловості (табл. 2).

Таблиця 1

## Рак гортані в Україні. Показники захворюваності і смертності (2001–2016)

Рік	Захворюваність						Смертність					
	Показник						Показник					
	Загальний		Чоловіки		Жінки		Загальний		Чоловіки		Жінки	
	n	SI	n	SI	n	SI	n	SI	n	SI	n	SI
2001	2663	6,0	2542	12,3	121	0,5	1930	4,1	1886	10,1	44	0,2
2002	2823	5,7	2700	13,5	123	0,4	1921	3,9	1875	9,8	46	0,2
2003	2660	5,4	2563	12,8	97	0,3	1857	3,7	1808	9,3	49	0,2
2004	2746	5,5	2642	13,2	101	0,4	1678	3,4	1631	8,4	47	0,2
2005	2652	5,4	2518	12,7	134	0,5	1770	3,6	1708	8,8	62	0,2
2006	2671	5,4	2577	13,9	94	0,3	1695	3,5	1644	8,6	51	0,2
2007	2581	5,3	2447	12,5	134	0,4	1702	3,5	1863	8,8	39	0,1
2008	2569	5,3	2445	12,6	124	0,4	1584	3,3	1523	8,1	61	0,2
2009	2478	5,2	2365	12,4	113	0,4	1557	3,3	1514	8,1	43	0,1
2010	2431	5,0	2312	11,8	119	0,4	1432	3,0	1386	7,4	46	0,2
2011	2597	5,4	2471	12,9	126	0,4	1452	3,0	1402	7,4	50	0,2
2012	2515	5,1	2405	12,1	110	0,4	1488	3,1	1436	7,6	52	0,2
2013 <sup>1</sup>	2389	5,2	2254	12,3	135	0,5	1376	3,0	1329	7,4	47	0,2
2014 <sup>2</sup>	1967	5,1	1882	11,9	85	0,4	1183	3,1	1150	7,6	33	0,1
2015 <sup>2</sup>	2034	5,2	1941	12,3	93	0,4	1172	3,0	1140	7,5	32	0,1
2016 <sup>3</sup>	1916	5,1	1820	10,4	96	0,5	1113	2,9	1080	6,1	33	0,2
Середні значення												
Світові SI	3,6		8,0		0,3		2,2		5,1		0,1	
Україна, SI	5,3		12,5		0,4		3,3		8,2		0,2	

Тут і далі:  
<sup>1</sup> – за відсутності даних з Луганської області та Севастополя.  
<sup>2</sup> – за відсутності даних з Донецької, Луганської областей та АР Крим і Севастополя.  
<sup>3</sup> – за відсутності даних з АР Крим і Севастополя та окремих районів Донецької, Луганської областей (оперативна інформація, грубі показники).

Таблиця 2

## Області з найбільшими показниками захворюваності на рак гортані (2001–2016)

Рік / Область	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 <sup>1</sup>	2014 <sup>2</sup>	2015 <sup>2</sup>	2016 <sup>3</sup>
Житомирська															6,7	
Кіровоградська	8,7	8,2				7,9										
Львівська			7,5	7,6	7,0				7,2		7,5					
Миколаївська										7,0		7,3	8,3			7,2
Сумська							7,1	7,1								
Тернопільська					7,0											

Ефективність лікування хворих на ракових пухлин гортані певною мірою залежить і від своєчасної діагностики та адекватності наданої спеціалізованої медичної допомоги, але за аналізований період суттєвих змін в покращенні діагностики ракових пухлин гортані не спостерігалось. Крім того, кількість хворих з III або IV стадією пухлинного процесу все ще залишається високою (62,1% разом з невизначеною стадією), що є неприпустимим для пухлин візуальної локалізації.

Така питома вага хворих із запущеними формами злоякісних новоутворень гортані підкреслює факт слабкого технічного забезпечення сучасними приладами діагностики, відсутністю скринінгу груп ризику, наявністю проблеми з кадрами висококваліфікованих лікарів отоларингологів. Саме це і пояснює ту незначну кількість хворих на рак гортані (13,4%), що активно

виявляються на профілактичних оглядах.

Ще більшу занепокоєність викликає аналіз показника «Охоплення хворих спеціальним лікуванням», середнє значення якого вказує на то, що за період 2001–2016 рр. лише 79,0% хворих на рак гортані отримали лікувальну допомогу протягом 12 місяців з моменту встановлення діагнозу. І це при тому, що цей показник є досить узагальненим і не дає можливості оцінити характер лікування, а саме його радикальність чи паліативність. Виникає питання, що це – відмова хворих від лікування, або відмова хворим в лікуванні чи неспроможність надання хворим адекватного лікування? На можливість саме такого висновку вказує невідповідність між загальним показником охоплення хворих спеціальними методами лікування та його складовими, де різниця складає 26,5% (табл. 3).

Можна припустити, що цим хворим була проведена тільки променева або тільки хіміотерапія. При цьому, такий, не виправдано великий відсо-

ток використання променевої або хіміотерапії, як монотерапії лікування ЛОР-онкологічних хворих, можна очевидно пояснити не стільки прагненням зберегти функцію гортані, але відсутністю належного рівня хірургічної підготовки і досвіду в проведенні хворим комбінованого методу лікування [4–6].

Забезпечення якісної спеціалізованої допомоги хворим на рак гортані є найважливішою проблемою, а єдиним адекватним критерієм для оцінки ефективності організації онкологічної допомоги є виживаність у цій групі хворих.

Показник виживаності – це інтегральний показник, оцінки рівня діагностичної, лікувальної та організаційної роботи онкологічної служби як у окремому регіоні, так і по країні в цілому. Аналіз виживаності прийнятий в усьому світі як найбільш достовірне і інформативне джерело оцінки ефективності наданої онкологічної допомоги або порівняльної оцінки застосованих методів лікування [7].

Таблиця 3

Стадійність ракових пухлин гортані, активне виявлення хворих та охоплення їх спеціальними методами лікування (%)

Рік	Стадія згідно класифікації за системою TNM			Стадія не визначена	Активно виявлено	Охоплення лікуванням	З них отримали		Померли до 1 року
	I–II	III	IV				Тільки хірургічне	Комбіноване та комплексне	
2001	34,9	48,9	3,5	12,7	9,4	76,1	17,2	38,2	27,7
2002	36,5	46,4	13,0	4,1	9,7	75,3	19,7	38,2	35,3
2003	34,4	49,1	12,7	4,1	11,3	76,6	19,6	38,2	33,6
2004	33,1	49,4	13,2	4,3	12,8	77,0	19,3	34,4	34,4
2005	35,5	49,0	12,4	2,6	12,0	77,2	18,7	33,1	32,4
2006	38,1	46,7	11,1	3,6	13,2	77,7	18,4	35,3	30,7
2007	36,1	49,9	10,6	3,3	12,2	79,5	18,3	33,8	30,3
2008	37,3	47,1	11,9	2,6	12,3	80,5	18,1	36,0	30,3
2009	35,9	50,1	11,6	2,0	15,5	80,2	15,8	36,1	28,1
2010	39,9	47,4	10,2	2,1	14,4	80,3	16,6	37,2	27,4
2011	40,0	47,2	10,4	1,8	16,1	80,5	17,6	40,5	26,6
2012	39,7	48,3	8,7	2,7	16,9	80,0	16,3	37,4	27,6
2013 <sup>1</sup>	38,4	47,9	11,0	2,4	14,3	80,6	18,0	36,7	27,1
2014 <sup>2</sup>	37,7	47,7	11,7	2,3	15,4	81,5	11,3	28,3	27,6
2015 <sup>2</sup>	38,4	48,6	10,3	2,5	13,5	80,5	10,2	28,7	29,0
2016 <sup>3</sup>	37,7	45,5	12,8	3,8	15,2	77,4			29,0
Середні	37,1	48,1	10,9	3,6	13,4	78,8	17,0	35,5	29,8

В медичній практиці прийнято обчислювати показники п'ятирічної виживаності, тобто оцінювати шанси хворих прожити п'ять років з моменту встановлення діагнозу або проведеного лікування. Нажаль ці данні відсутні в Національному канцер-реєстрі України, а показник «летальність до року» не є коректним для розрахунку показника виживаності, тому що вкрай обмежений за часом, не визначає стадії захворювання, не визначає характеру проведеного спеціального лікування та кількість хворих, які не отримали лікування взагалі, не враховує хворих, у яких протягом першого року було діагностовано продовження зростання та/або метастази раку гортані (табл. 3).

Для орієнтовної оцінки стану організації онкологічної служби можна визначити співвідношення рівнів захворюваності та смертності, але цій критерій може бути показовим, якщо при його розрахунку використовуються середні значення показників за термін не менш десяти років, тому що рік встановлення діагнозу відомий тільки для показника «захворюваність».

При визначенні цього критерію за формулою:

$$100 - (\text{смертність} \times 100 / \text{захворюваність}) = \%$$

встановлено, що пересічно в Україні в період з 2001 по 2016 рік виживають, після встановлення діагнозу, лише 37,7% хворих на рак гортані. Для чоловіків цей показник склав 34,4%, для жінок 50%.

Разом з тим, слід розуміти, що і зазначений критерій дуже відносний в плані коректності, тому що не враховує цілий ряд визначальних чинників: своєчасність діагностики, охоплення спеціальними методами лікування та їх характеристику,

кваліфікацію фахівців і забезпеченість медичним обладнанням. Саме тому його більш доцільно застосовувати при аналізі стану онкологічної служби в окремому регіоні, а не по країні, в цілому.

## ВИСНОВКИ

В умовах реформування охорони здоров'я об'єктивізація оцінки ефективності діяльності лікувально-профілактичних закладів набуває першочергового значення. Для онкологічної служби це визначення виживаності – показника, який всебічно оцінює весь лікувально-діагностичний процес в галузі та рівень організації протиракової боротьби.

Оцінка стану надання онкологічної допомоги показала, що при незначному зростанні рівня виявлення хворих на рак гортані на ранніх стадіях розвитку процесу та хоча і незначному, но збільшенні охоплення спеціальним лікуванням хворих, питома вага хворих, що не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу, залишилася високою (29,8%), тобто впродовж першого року помер майже кожен третій хворий. Слід також зазначити, що 21,2% хворих не отримали спеціального лікування, в зв'язку з чим 29,8% хворих прожило менше року з моменту встановлення діагнозу.

Для об'єктивізації оцінки стану онкологічної допомоги населенню потрібно використовувати співвідношення показника «захворюваність/смертність» та співставляти його з традиційними показниками (занедбаність, виявлення на ранніх стадіях, охоплення хворих на рак гортані спеціальним лікуванням), що дозволяє виявити приховані недоліки в організації лікувально-діагностичного процесу та запропонувати заходи на їх усунення [8].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Петрова Г. В. и соавт. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2005. – 39 с.

2. Рослякова Т. В. Беда в том, что в Украине нет системы профилактики и скрининга рака // PROMEDICINE. – 2015. – С. 34–35.

3. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Видання № 1–18. <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

4. Битюцкий П. Г., Трофимов Е. И. Врачебные ошибки в диагностике и лечении рака гортани и гортаноглотки // Мед. консультация. – 1999. – № 2. – С. 40–48.

5. Лукач Э. В. Проблемы ЛОР-онкологии в Украине // IX з'їзд оториноларингологів України. – К., 2000. – С. 272–273.

6. Заболотний Д. І., Лукач Е. В. Покращити боротьбу зі злоякісними новоутвореннями ЛОР-органів в Україні // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – № 5-с. – С. 150–152.

7. Шепотін І. Б. и соавт. Використання показника виживаності як критерію оцінки якості онкологічної допомоги населенню // Клиническая онкология. – 2013. – № 4 (12). – С. 21–24.

8. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Видання № 18 [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_18/PDF/03-06-vstyp.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/PDF/03-06-vstyp.pdf)

## REFERENCE

1. Petrova G. V. et al. (2005) Kharakteristika i metody rascheta statisticheskikh pokazateley, primenyayemykh v onkologii [Characteristics and methods of calculating the statistical indicators

used in oncology], M.: MNIOI im. P. A. Gercena, (in Russia).

2. Roslyakova T. A. (2015) Beda v tom, chto v Ukraine net sistemy profilaktiki i skringinga raka [The



trouble is that no system of prevention and screening cancer in Ukraine], PROMEDICINE, no 4, pp. 34–35.

3. National Cancer Register Bulletin of Ukraine, Jurisdiction, vol. 1–18.  
<http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>

4. Bityutskiy P. G., Trofimov Ye. I. (1999) Vrachebnyye oshibki v diagnostike i lechenii raka gortani i gortanoglotki [Medical errors in the diagnosis and treatment of larynx and laryngeal cancer], Med. Konsultatsiya, no 2, pp. 40–48.

5. Lukach E. V. (2000) Problemy LOR-onkologiyi v Ukrayini [Problems of ENT oncology in Ukraine], IX zyzd otorynolarynholohiv Ukrayiny. – K., pp. 272–273.

6. Zabolotnyy D. I., Lukach E. V. (2011)

Pokrashchyty borotbu zi zloyakisnymy novoutvorenyamy LOR-orhaniv v Ukrayini [Improve the fight against malignant neoplasms of ENT organs in Ukraine], Zhurn. vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob, no 5-s, pp. 150–152.

7. Shepotin I. B. et al. (2013) Vykorystannya pokaznyka vyzhyvanosti yak kryteriyu otsinky yakosti onkologichnoyi dopomohy naselennyu [Use of survival rate as a criterion for assessing the quality of oncology care for the population], Klynycheskaya onkologyya, vol. 12, no 4, pp. 21–24.

8. National Cancer Register Bulletin of Ukraine, Jurisdiction, vol. 18.  
[http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_18/PDF/03-06-vstyp.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/PDF/03-06-vstyp.pdf)

*Стаття надійшла до редакції 22.09.2017*

*С. Д. Шаповал, О. В. Трибушний, І. Л. Савон*

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна*

*S. D. Sharoval, O. V. Tribushniy, I. L. Savon*

*SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА СЕПСИС ЗІ ЗМІШАНОЮ ФОРМОЮ УСКЛАДНЕНОГО СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

### Microcirculation state of the lower limbs in patients with sepsis and mixed form of complicated diabetic foot syndrome

#### Резюме

Проблема лікування цукрового діабету та його ускладнень відноситься до пріоритету національних систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу. Це обумовлено не тільки прогресуючим збільшенням кількості хворих, але й високим рівнем розвитку ускладнень, які призводять до інвалідизації та смерті. Тільки кількість пацієнтів на ускладнений синдром діабетичної стопи кожного року збільшується на 2–6%.

**Мета роботи.** За допомогою лазерної доплерівської флоуметрії дослідити кровообіг нижніх кінцівок у хворих на сепсис на тлі змішаної форми ускладненого синдрому діабетичної стопи.

**Матеріали і методи.** Обстежено 52 хворих на сепсис на тлі змішаної форми ускладненого синдрому діабетичної стопи, які знаходились на лікуванні в гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи КЗ «Міська клінічна лікарня № 3 м. Запоріжжя у 2006–2016 роках. Середній вік пацієнтів склав  $63,2 \pm 2,3$  років.

Додатково до дослідження була набрана контрольна група – 22 практично здорові люди, середній вік яких склав  $29,1 \pm 2,9$  років. Чоловіків і жінок було порівну. Вивчення мікроциркуляції проводили методом лазерної доплерівської флоуметрії за допомогою аналізатора ЛАКК-02 (ООО НВП «ЛАЗМА»).

**Результати та обговорення.** Розрахунок параметрів базального кровообігу у хворих сепсисом з змішаною формою ускладненого синдрому діабетичної стопи проводилось поетапно. На початку визначали середні значення змін перфузії  $M$ ,  $\sigma$  та  $K_v$ .

При сепсисі зі змішаною формою ускладненого синдрому діабетичної стопи постійна скла-

#### Abstract

The treatment problem of diabetes mellitus and its complications belongs to the priority of national health systems of all countries of the world without exception.

This is due not only to the progressive increase in the number of patients, but also to the high level of complications that lead to disability and death. The number of patients for complicated diabetic foot syndrome increases by 2–6% annually.

**Objective.** Using laser Doppler flowmetry the investigate circulation of the lower extremities in patients with sepsis on the background of a mixed form of complicated diabetic foot syndrome.

**Materials and methods.** The 52 patients with sepsis were examined on the background of a mixed form of complicated diabetic foot syndrome. They were treated in the purulent-septic center with beds for diabetic foot in KU «City Clinical Hospital № 3» in Zaporizhzhia from 2006 to 2016.

The 22 healthy people as control group to study additionally. They average age was  $29,1 \pm 2,9$  years old, men and women were divided equally. The microcirculation was studied with the LAKK-02 analyzer (LAZMA), of laser Doppler flowmetry method.

**Results and discussion.** Calculation of circulation basal parameters in patients with sepsis and mixed form of complicated diabetic foot syndrome was carried out in stages. At the beginning, the mean value of changes in perfusion  $M$ ,  $\sigma$  and  $K_v$  was determined.

In sepsis with a mixed form of complicated diabetic foot syndrome, the constant component of the circulation ( $M_{sp}$ ) to  $9,23 \pm 0,54$  pfd

дова кровообігу ( $M_{sp}$ ) відповідала  $9,23 \pm 0,54$  пф. од., що достовірно вище контрольних величин у 3 рази ( $p < 0,05$ ).  $M_{sp}$  вказує на середню перфузію, а її підвищення свідчить про збільшення об'єму крові в артеріолах і венулах.

Змінна складова кровообігу ( $\sigma$ ) складає  $1,4 \pm 0,22$  пф. од., що вище контрольних показників у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Цей показник свідчить про підвищення модуляції кровообігу та вказує на більш інтенсивне функціонування механізмів активного контролю мікроциркуляції.

$K_v$  при сепсисі на тлі змішаної форми ускладненого синдрому діабетичної стопи складає  $17,65 \pm 1,69\%$ . Зменшення показника  $K_v$  нижче контрольних величин у 2 рази статистично значимо ( $p < 0,05$ ) відображає погіршення мікроциркуляції.

**Висновки.** Доведено, що використання лазерної доплерівської флоуметрії у хворих на сепсис на тлі змішаної форми ускладненого синдрому діабетичної стопи дозволяє отримати достовірні дані про стан мікроциркуляторного русла.

**Ключові слова:** сепсис, ускладнений синдром діабетичної стопи, мікроциркуляція.

corresponded, which is significantly higher (by 3 times) than the control values ( $p < 0,05$ ).  $M_{sp}$  indicates an average perfusion, and its increase indicates an increase in blood volume in arterioles and venules.

Variable part of the blood circulation ( $\sigma$ ) is  $1,4 \pm 0,22$  pfd, which is 2 times higher than the control parameters ( $p < 0,05$ ). This indicator is specify on increase in the modulation of blood circulation and indicates a more intense function of the mechanisms of active control of microcirculation.

At sepsis against the background of a mixed form of complicated diabetic foot syndrome  $K_v$  is  $17,65 \pm 1,69\%$ .  $K_v$  decrease below the control values is 2 times significantly ( $p < 0,05$ ) and reflects a worsening of microcirculation.

**Conclusions.** The laser Doppler flowmetry using in patients with sepsis on the background of a mixed form of complicated diabetic foot syndrome makes it possible to obtain reliable data on the state of the bed microcirculatory.

**Keywords:** sepsis, complicated diabetic foot syndrome, microcirculation.

## ВСТУП

Лікування сепсису на сучасному етапі розвитку медицини не втратило своєї актуальності і, внаслідок зростання захворюваності та високої смертності, залишається однією з найгостріших проблем сучасної науки. Згідно з даними Global Sepsis Alliance, сепсис є одним з найбільш поширеним і найменш діагностованим ускладненням в медичних закладах. Щорічно захворюваність в світі збільшується на 8–13%, що вимагає величезних матеріальних витрат на лікування пацієнтів цієї категорії [1, 7].

Проблема лікування цукрового діабету та його ускладнень відноситься до пріоритету національних систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу. Це обумовлено не тільки прогресуючим збільшенням кількості хворих, але і високим рівнем розвитку ускладнень, які призводять до інвалідизації та смерті [2]. Тільки кількість пацієнтів на ускладнений синдром діабетичної стопи (СДС) кожного року збільшується на 2–6% [3].

Доволі складним в діагностиці та лікуванні є синдром діабетичної стопи. В розвитку цього стану значна роль належить ангіопатіям нижніх кінцівок за рахунок зменшення діаметру судин, швидкості кровообігу, погіршенню реологічних властивостей крові [4].

Мікроциркуляторне русло відіграє основну роль в забезпеченні підтримки необхідного рівня метаболізму в тканинах. Завдяки мікроциркуляторному руслу, яке формується з артеріол, капілярів, артеріо-венулярних анастомозів і венул у тканини транспортуються поживні речовини,

кисень, лікарські засоби.

Серед поєднань терапевтичних та хірургічних хвороб особлива увага повинна приділятися гнійній хірургічній інфекції, яка протікає на тлі хронічної системної хвороби і, в зв'язку з цим, представляється актуальним дослідження частоти та тяжкості сепсису у хворих з ускладненим синдромом діабетичної стопи [5, 6].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити кровообіг нижніх кінцівок у хворих на сепсис на тлі змішаної форми ускладненого СДС за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 52 хворих на сепсис на тлі змішаної форми ускладненого СДС, які знаходились на лікуванні в гнійно-септичному центрі з ліжками діабетичної стопи КЗ «Міська клінічна лікарня № 3» м. Запоріжжя з 2006 по 2016 рр. «Діабетичний» анамнез по ЦД II типу рівнявся  $12,7 \pm 2,7$  років. Середній вік пацієнтів склав  $63,2 \pm 2,3$  років. Супутня патологія була представлена захворюваннями серцево-судинної, дихальної системи, системними захворюваннями.

Додатково до дослідження була набрана контрольна група – 22 здорові людини, середній вік яких склав  $29,1 \pm 2,9$  років, чоловіків і жінок було порівну.

Вивчення мікроциркуляції проводили за допомогою аналізатора ЛАКК-02 (ООО НВП

«ЛАЗМА»), методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ). Кровообіг шкіри вивчали в спокої. Датчик встановлювали на тильній поверхні стопи в першому міжпальцевому проміжку.

Мікрогемодинамічні показники реєструвалися у горизонтальному положенні хворого протягом 10 хвилин з наступною обробкою отриманих даних.

Розраховували середнє значення перфузії:  $\sigma$  – середнє коливання перфузії,  $M_{cp}$  – величину середнього потоку крові,  $K_v$  – коефіцієнт варіації, який визначався, як співвідношення величин  $M_{cp}$  та  $\sigma$ . Амплітудно-частотний спектр (АЧС) за допомогою алгоритму Вейвлет-перетворення. Реєстрували коливальний процес, обумовлений активними факторами – ендотеліальним (Ае), нейрогенним (Ан), міогенним (Ам) та пасивним-

серцевим (Ас), дихальним (Ад). Розраховували нейрогенний (НТ) та міогенний (МТ) тонуси, а також показник шунтування (ПШ).

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATGRAPHICS Plusfor Windows 7.0.

Статистичну значимість порівнюваних показників з нормальним розподілом, яке визначалося за критерієм згоди Колмогорова-Смирнова, встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин і F-критерію Фішера для дисперсії, при рівні значущості  $p = 0,05$ . Аналізовані дані представлені як «середнє  $\pm$  стандартне відхилення» ( $M \pm s$ ).

Дані про стан мікроциркуляції в групах представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники мікроциркуляції у хворих сепсисом зі змішаною формою ускладненого СДС ( $M \pm s$ )

Показники мікроциркуляції	Контроль n = 22	Змішана форма n = 52	p-level
$M_{cp}$ , пф. од.	$2,6 \pm 0,22$	$9,23 \pm 0,54$	$p = 0,019$
$\sigma$ , пф. од.	$0,87 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,22$	$p = 0,031$
$K_v$ %	$39,89 \pm 3,9$	$17,65 \pm 1,69$	$p = 0,025$
Ае, пф. од.	$0,47 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,17$	$p = 0,040$
Ан, пф. од.	$0,49 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,05$	$p = 0,039$
Ам, пф. од.	$0,39 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,03$	$p = 0,045$
Ас, пф. од.	$0,13 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$	$p = 0,057$
Ад, пф. од.	$0,19 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,31$	$p = 0,035$
НТ, пф. од.	$2,2 \pm 0,02$	$2,8 \pm 0,21$	$p = 0,058$
МТ, пф. од.	$2,8 \pm 0,30$	$3,4 \pm 0,19$	$p = 0,030$
ПШ, пф. од.	$1,4 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,09$	$p = 0,047$

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

До важкої ішемії нижніх кінцівок у хворих сепсисом зі змішаною формою ускладненого СДС призводять порушення гемодинаміки в поєднанні з пригніченням тканинного метаболізму.

Діагностичні характеристики базального кровообігу. Розрахунок параметрів базального кровообігу у хворих сепсисом з змішаною формою ускладненого СДС проводилось поетапно. На початку визначали середнє значення змін перфузії  $M$ ,  $\sigma$  та  $K_v$ . При сепсисі зі змішаною формою ускладненого СДС постійна складова кровообігу ( $M_{cp}$ ) відповідала  $9,23 \pm 0,54$  пф. од., що достовірно вище контрольних величин у 3 рази ( $p < 0,05$ ).  $M_{cp}$  вказує на середню перфузію, а її підвищення свідчить про збільшення об'єму крові в артеріолах і венулах. Змінна складова кровообігу ( $\sigma$ ) складає  $1,4 \pm 0,22$  пф. од., що вище контрольних показників у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Цей показник свідчить про підвищення модуляції кровообігу та вказує на більш інтенсивне функ-

ціонування механізмів активного контролю мікроциркуляції.

$K_v$  при сепсисі на тлі змішаної форми ускладненого СДС складає  $17,65 \pm 1,69\%$ . Зменшення показника  $K_v$  нижче контрольних величин у 2 рази достовірно ( $p < 0,05$ ) та відображає погіршення мікроциркуляції.

Ендотеліальні коливання (активний фактор). Амплітуда ендотеліальних коливань при сепсисі на тлі змішаної форми ускладненого СДС не на багато вища за контрольну величину та складає  $0,62 \pm 0,17$  пф. од. ( $p < 0,05$ ). Забезпечення ендотеліальної регуляції прекапілярного русла обумовлено продукцією оксиду азоту. Порушення функції ендотелію, можливо, обумовлені зміною відповіді на оксид азоту, або швидшими темпами його інактивації. Нейрогенні коливання (активний фактор). У хворих на сепсис зі змішаною формою ускладненого СДС нейрогенні коливання достовірно вищі контрольних величин і складають  $0,61 \pm 0,05$  пф. од. ( $p < 0,05$ ). Підвищення амплі-

туди нейрогенних коливань вказує на активацію симпатичних вазомоторних волокон та призводить до підвищення артеріолярного тону.

Міогенні коливання (активний фактор). Міогенні коливання були де що вищі від контрольних величин і склали  $0,49 \pm 0,03$  пф. од. ( $p < 0,05$ ). За допомогою міогенних коливань оцінюється стан м'язового тону прекапілярів, який регулює притік крові до нутритивного русла.

Пульсова хвиля (пасивний фактор). Зміни амплітуд пульсової хвилі відносно контрольної величини були недостовірні ( $p > 0,05$ ). Цей показник характеризує збереження пружності судин та необхідного об'єму артеріальної крові до рівня мікроциркуляторного русла.

Дихальна хвиля (пасивний фактор). Отримані дані вказують, що амплітуда дихальної хвилі у хворих сепсисом на тлі змішаної форми ускладненого СДС складає  $0,27 \pm 0,31$  пф. од. і достовірно вище контрольних величин ( $p < 0,05$ ). В разі виявлення підвищення амплітуди дихальної хвилі можна стверджувати про погіршення відтоку крові з мікроциркуляторного русла та збільшення об'єму крові в венах. Одночасне збільшення показника мікроциркуляції і амплітуди дихальної хвилі вказує на застійні явища в мікроциркуляторному руслі.

Нейрогенний тонус (НТ). Нейрогенний тонус при сепсисі на тлі змішаної форми ускладненого

СДС дещо збільшений і складає  $2,8 \pm 0,21$  пф. од. ( $p < 0,05$ ), що вказує на підвищення активності симпатичної нервової системи.

Міогенний тонус (МТ). Визначене підвищення міогенного тону прекапілярів при сепсисі на тлі змішаної форми ускладненого СДС складає  $3,4 \pm 0,19$  пф. од. ( $p < 0,05$ ) та впливає на констрикцію артеріол, зменшуючи їх діаметр.

Показник шунтування. Зниження показника шунтування при сепсисі на тлі змішаної форми ускладненого СДС до  $1,32 \pm 0,09$  пф. од. вказує на зміни в регуляції артеріовенозних анастомозів і артеріол та сприяє перерозподілу крові в бік нутритивного кровообігу.

## ВИСНОВКИ

1. Використання методу лазерної доплерівської флоуметрії у хворих на сепсис на тлі змішаної форми ускладненого СДС дозволяє отримати достовірні дані про стан мікроциркуляторного русла.

2. При сепсисі, який виник у хворих на тлі змішаної форми ускладненого СДС, за рахунок застійних явищ в артеріолах і венах, спостерігається значне підвищення показників перфузії  $Msr$  і  $\sigma$ .

3. У хворих сепсисом на тлі змішаної форми ускладненого СДС відбуваються значні зміни активних і пасивних факторів мікроциркуляції нижніх кінцівок.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Шляпников С. А. Основные принципы применения клинико-статистических групп по лечению тяжелого сепсиса / С. А. Шляпников, В. В. Стожаров, Л. П. Зуева [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2015. – № 1. С. 3–10.

2. Петрова В. В. Патогенетические и клинические особенности течения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / В. В. Петрова, Ю. А. Спесивцев, В. И. Ларионова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 2. – С. 121–124.

3. Шаповал С. Д. Характеристика микроциркуляции нижних конечностей у больных с осложненным синдромом диабетической стопы в зависимости от клинической формы / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, Д. А. Смирнова // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 54–60.

4. Рисман Б. В. Этиопатогенетическое обоснование рецидивирующего течения синдрома диабетической стопы / Б. В. Рисман, П. Н. Зубарев // Инфекции в хирургии. – 2014. – № 1. – С. 8–11.

5. Тамм Т. И. Особенности диагностики и лечения больных по поводу синдрома диабетической стопы осложненного сепсисом / Т. И. Тамм, С. Г. Белов, Э. И. Гирка [и др.] // Клинічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 47–48.

6. Fortin C. F. Sepsis, leukocytes and nitric oxide (NO): an intricate affair / C. F. Fortin, P. P. MacDonald, T. Fulop [et.al.] // Shock. 2010 Apr; 33 (4): 344–352.

7. Spanos A. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis / A. Spanos, S. Jhanji, Vivian-Smith // Shock. 2010 Apr; 33 (4): 387–391.

## REFERENCE

1. Shlyapnikov S. A., Stozharov V. V., Zuyeva L. P. (2015) Osnovnyye printsipy primeneniya kliniko-statisticheskikh grupp po lecheniyu tyazhelogo sepsisa [Basic principles of the application of clinical and statistical groups for the treatment of sepsis severe]. Infektsii v khirurgii, no 1, pp. 3–10.

2. Petrova V. V., Spesivtsev Yu. A., Larionova V. I. (2010) Patogeneticheskiye i klinicheskiye osobennosti techeniya gnoyno-nekroticheskikh oslozhneniy

sindroma diabeticheskoy stopy [Pathogenetic and clinical features of the course of purulent-necrotic complications of the diabetic foot syndrome]. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova, vol. 169, no 2, pp. 121–124.

3. Shapoval S. D., Savon I. L., Smirnova D. A. (2013) Kharakteristika mikrotsirkulyatsii nizhnikh konechnostey ubolnykh s oslozhnennym sindromom diabeticheskoy stopy v zavisimosti ot klinicheskoy formy [Microcirculatory characteristic of the lower

extremities in patients with complicated diabetic foot syndrome depending on the clinical form]. *Novosti khirurgii*, vol. 21, no 3, pp. 54–60.

4. Risman B. V., Zubarev P. N. (2014) Etiopatogeneticheskoye obosnovaniye retsividiviruyushchego techeniya sindroma diabeticheskoy stopy [Etiopathogenetic justification of the recurrent course of the diabetic foot syndrome]. *Infektsii v khirurgii*, no 1, pp. 8–11.

5. Tamm T. I., Belov S. G., Girka E. I. (2011) Osobennosti diagnostiki i lecheniya bolnykh

po povodu sindroma diabeticheskoy stopy, oslozhnennogo sepsisom [Peculiarities of diagnosis and treatment of patients with diabetic foot syndrome complicated by sepsis] // *Klinichna khirurgiya*, no 11, pp. 47–48.

6. Fortin C. F. et.al. (2010) Sepsis, leukocytes and nitric oxide (NO): an intricate affair. *Shock, Apr.*, vol. 33, no 4, pp. 344–352.

7. Spanos A. et.al. (2010) Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock, Apr.*, vol. 33, no 4, pp. 387–391.

*Стаття надійшла до редакції 16.10.2017*

**В. В. Кравченко**

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

**V. V. Kravchenko**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education  
Kyiv, Ukraine

## СУЧАСНА ОНКОЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ ТА СВОЄЧАСНІСТЬ ВИЯВЛЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У КИЄВІ

### Modern oncoepidemiological situation and timeliness of diagnosis of malignant neoplasms in Kiev

#### Резюме

Актуальність проблеми злоякісних новоутворень обумовлена зростанням захворюваності та вагомою роллю у формуванні передчасної смертності та інвалідності населення.

**Мета роботи.** Визначити особливості онкоепідемічної ситуації та оцінити своєчасність виявлення злоякісних новоутворень у Києві у 2007–2016 роках.

**Матеріали і методи.** Аналіз епідеміології злоякісних новоутворень та своєчасності виявлення онкологічних захворювань у Києві здійснено на підставі матеріалів форм статистичної звітності (ф. № 7, ф. № 35) зведених по Києву за 2007–2016 роки із використанням статистичного методу.

**Результати дослідження.** Встановлено, що протягом 2007–2016 років захворюваність на злоякісні новоутворення у Києві зросла на 10% (з 334,2 до 367,7 на 100 тисяч населення). Провідними локалізаціями злоякісних новоутворень у структурі захворюваності чоловіків є передміхурова залоза (13,8%), шкіра (крім меланому, 11,8%), трахея, бронхи, легені (10,3%), ободова кишка (8,5%), шлунок (7,5%), пряма кишка (5,7%), сечовий міхур (5,3%). У жінок: молочна залоза (22,7%), тіло, шийка матки і яєчники (18,4%), шкіра (крім меланому, 10,6%), ободова кишка (7,5%), щитовидна залоза (5,8%).

Впродовж 2007–2016 років серед жителів столиці сформувалась тенденція до зниження первинної захворюваності на рак шлунку, легень і до зростання захворюваності на рак молочної залози, шийки матки, тіла матки, шкіри, щитовидної залози, передміхурової залози, ободової кишки, лімфоїдної та кровотворної тканини.

Залишаються високими показники виявлення

#### Abstract

The urgency of the problem of malignant neoplasms is due to the increase in morbidity and a major role in the formation of premature mortality and disability of the population.

**Purpose.** Of study – determine the oncoepidemiological situation and evaluate the timeliness of the diagnosis of malignant neoplasms in Kyiv in 2007–2016.

**Materials and methods.** Analysis of epidemiology of MN and timeliness of diagnosis of oncological diseases in Kiev was carried out on the basis of materials of the statistical reporting.

**Results.** During 2007–2016 the incidence of malignant neoplasms in Kiev grew by 10% (from 334,2 to 367,7 per 100 thousand population). The leading localizations of malignant neoplasms among the men are prostate gland (13,8%), skin (except melanoma, 11,8%), trachea, bronchi, lungs (10,3%), colon (8,5%), stomach (7,5%), rectum (5,7%), bladder (5,3%). Among the women: breast (22,7%), body of the uterus, cervix and ovary (18,4%), skin (except melanoma, 10,6%), colon (7,5%), thyroid glands (5,8%). During 2007–2016 the incidence of gastric and lung cancer decreased, and the incidence of breast cancer, cervix, uterus, skin, thyroid gland, prostate, colon increased.

There is a problem of untimely diagnosis of malignant neoplasms even of visual localization. In 2016 25,2% cases of oral cavity cancer, 15,5% – breast cancer and 12,7% – rectal cancer were detected in III–IV stages of the disease.

**Conclusions.** The main directions of increasing the timeliness of the detection of cancer diseases among the residents of the capital should be the introduction of targeted screening programs, increasing of oncological alertness among

злюкисних новоутворень у занедбаних стадіях у випадках їх візуальної локалізації (у 2016 році ротова порожнина – 25,2%, молочна залоза – 15,5%, пряма кишка – 12,7%).

**Висновки.** Основними напрямками підвищення своєчасності виявлення онкологічних захворювань серед жителів столиці має бути впровадження цільової диспансеризації населення, програм скринінгу злюкисних новоутворень, підвищення онкологічної настороженості у лікарів первинної ланки охорони здоров'я, доступності та якості діагностичних послуг, покращення оснащення консультативно-діагностичних центрів сучасним діагностичним устаткуванням.

**Ключові слова:** злюкисні новоутворення, епідеміологія, своєчасність виявлення, Київ.

*primary health care physicians, and improving of organization and equipment of diagnostic centers.*

**Keywords:** malignant neoplasms, epidemiology, timeliness of diagnosis, Kiev.

## ВСТУП

Злюкисні новоутворення (ЗН) є другою з основних причин смерті у світі та обумовлюють її кожний 6-й випадок. У 2014 році ЗН забрали життя 8,8 млн. жителів нашої планети. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2020 року кількість випадків смерті від ЗН збільшиться до 13 млн. на рік, а чисельність виявлених хворих на ЗН у світі становитиме 16–19 млн. осіб, до 2030 р. кількість нових випадків ЗН зросте до 21,6 млн. на рік, порівняно з 14 млн. у 2012 році [1, 2].

Злюкисні новоутворення, за рахунок передчасної смертності та інвалідності, обумовлюють втрату 11,3% потенційно можливих років життя населення у Європейському регіоні ВООЗ. Тягар онкологічних захворювань у Європі продовжує наростати та призводить до колосальних медико-соціальних та соціально-економічних втрат [3, 4].

Злюкисні новоутворення є актуальною медико-соціальною проблемою і в Україні, вони стабільно посідають провідні місця у структурі причин смерті та інвалідності населення працездатного віку – у 2016 році з питомою вагою 18,0% та 19,2%, відповідно [5].

Невтішні прогнози щодо підвищення рівнів захворюваності, летальності та смертності внаслідок ЗН серед населення України формують нові виклики для національної системи охорони здоров'я і держави загалом [5, 6].

Щорічно в Україні діагностується понад 130 тисяч нових випадків злюкисних новоутворень та згідно прогнозів цей показник буде зростати у майбутньому. Контингент хворих на злюкисні новоутворення в Україні перевищує 985 тисяч осіб. Щороку помирає від раку майже 80 тис. осіб, з них 35% – у працездатному віці. Через запізнілу діагностику онкологічних захворювань чверть (26,9%) хворих помирає впродовж року після встановлення діагнозу [5, 7].

Київ відноситься до адміністративних територій України, які мають стабільно вищі, ніж в серед-

ньому по країні рівні захворюваності на ЗН [5, 7, 8]. Моніторинг онкологічної та онкоепідемічної ситуації у столиці, а також оцінка своєчасності її виявлення є важливими складовими для інформаційного забезпечення управління медичною допомогою населенню та обґрунтування можливостей удосконалення медико-організаційних технологій, спрямованих на забезпечення ранньої діагностики ЗН, як дієвого інструменту їх вторинної профілактики, запобігання інвалідності та передчасної смертності.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити особливості онкоепідемічної ситуації та оцінити своєчасність виявлення злюкисних новоутворень у Києві у 2007–2016 роках.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Аналіз первинної онкологічної захворюваності базувався на матеріалах звітних статистичних форм № 7 «Звіт про захворювання на злюкисні новоутворення», зведених по Києву за 2007–2016 роки. Інформаційним джерелом для аналізу контингенту хворих, своєчасності виявлення ЗН і летальності хворих протягом року з моменту встановлення діагнозу виступила звітна статистична форма № 35 «Звіт про хворих на злюкисні новоутворення». У роботі також використані статистичні довідники ЦМС МОЗ України [7] та МНІАЦМС ГУОЗ Києва [8]. Аналіз динаміки показників захворюваності на ЗН здійснений за 10-ти річний період (2007–2016) із використанням показників абсолютного приросту (АП) і темпу приросту (ТПр). Тенденції, властиві динаміці показників, виявлялись на підставі вирівнювання динамічних рядів з використанням методу найменших квадратів. Взаємозв'язок між показниками активності, своєчасності виявлення ЗН та летальністю до року визначався за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Статистичний аналіз



матеріалів дослідження виконаний із використанням програми Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз онкоепідеміологічної ситуації засвідчив, що від ЗН у Києві щороку помирає понад 4,5 тис. осіб (4725 у 2016 році). ЗН посідають друге місце у структурі смертності населення столиці (з питомою вагою 17,2% у 2016 році).

Розподіл випадків смерті за локалізацією ЗН у 2016 р. був наступним: легені – 11,9%, ободова кишка – 10,0%, молочна залоза – 10%, шлунок – 9,1%, пряма кишка – 6,7%, простата – 5,8%. Сім вказаних локалізацій ЗН обумовлювали половину (53,7%) від усіх випадків смерті від ЗН у столиці, як у 2016, так і стартовому для аналізу 2007 році.

Аналіз динаміки смертності від ЗН засвідчив, що впродовж 2007–2016 років її рівні хвилю-

подібно коливались із загальною тенденцією до зростання (рис. 1).

Аналіз динаміки смертності від ЗН у розрізі окремих локалізацій ЗН виявив наступні особливості. Найбільший абсолютний приріст рівня смертності встановлений для ЗН простати (показник зріс на 4,7 випадки на 100 тис. населення, з 16,0 у 2007 до 20,8 у 2016 році) та ободової кишки (показник зріс на 3,1 випадки на 100 тис. населення, з 13,2 у 2007 до 16,3 у 2016 році). Найвищі темпи приросту рівнів смертності були притаманні для ЗН простати (на 29,4%), лімфом (26,1%) та ЗН ободової кишки (23,1%).

Рівень смертності від ЗН шлунку скоротився на 3,6 випадки на 1000 тис. населення, з 18,4 у 2007 до 14,8 у 2016 році. Найшвидшими темпами знижувались рівні смертності від ЗН щитовидної залози (46,4%), губи (37,5%), кісток (36,1%).

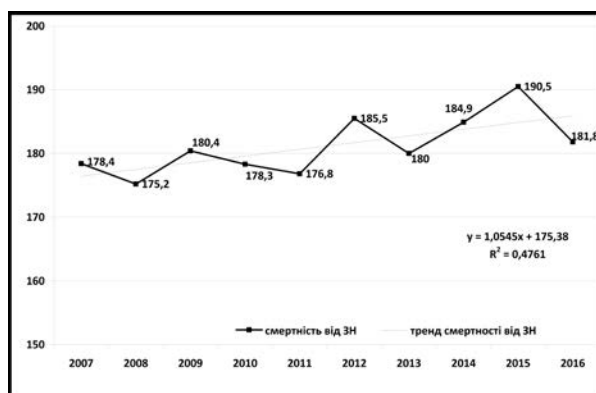


Рис. 1. Смертність населення м. Києва від злоякісних новоутворень (на 100 000 населення)

Щороку ЗН призводять до інвалідизації 9 тис. киян. У 2016 році вперше у житті інвалідність, що обумовлена ЗН, була встановлена 9316 особам у віці 18 років і старше, у тому числі 6439 особам працездатного віку (69,1% від усіх вперше визнаних інвалідами).

Впродовж 2007–2016 років відбулась трансформація структури причин первинної інвалідності, як дорослого населення Києва, так і населення працездатного віку. Якщо на початку періоду спостереження перше місце у структурі інвалідизації даних контингентів населення належало хворобам системи кровообігу, то у 2016 році новоутворення відсунули цю патологію на другу рейтингову позицію і становили провідну причину інвалідності з питомою вагою 29,6% у працездатному віці та 28,8% серед дорослого населення.

Контингент хворих на злоякісні новоутворення у 2016 році у Києві налічував 82357 осіб, порівняно із 2007 роком інтенсивний показник контингенту хворих зріс на 34,2% (з 2110,7 до 2832,9 випадків на 100 тис. всього населення). Таку динаміку показника, на тлі менш інтенсивного приросту первинної захворюваності

(на 10,0%) та збільшення індексу накопичення ЗН за цей період (з 6,3 до 7,7) можна оцінити позитивно, як наслідок подовження тривалості життя хворих на ЗН.

Щороку вперше у житті діагноз ЗН реєструється більш ніж у 10 000 киян (10690 у 2016 році). Динаміка первинної захворюваності на ЗН впродовж 2007–2016 років характеризувалась вираженою тенденцією до зростання, а її рівень зріс за 10 років на 33,5 випадки з 334,2 до 367,7 на 100 000 населення – 10% (рис. 2).

Структура первинної захворюваності на злоякісні новоутворення має суттєві відмінності в залежності від статі. Провідними локалізаціями злоякісних новоутворень у структурі захворюваності на ЗН чоловіків у Києві є (рис. 3): передміхурова залоза (13,8%), шкіра (крім меланоми, 11,8%), трахея, бронхи, легені (10,3%), ободова кишка (8,5%), шлунок (7,5%), пряма кишка (5,7%), сечовий міхур (5,3%). Злоякісні новоутворення перерахованих локалізацій становили у 2016 році понад 60% від усіх вперше виявлених випадків злоякісних новоутворень у чоловіків.

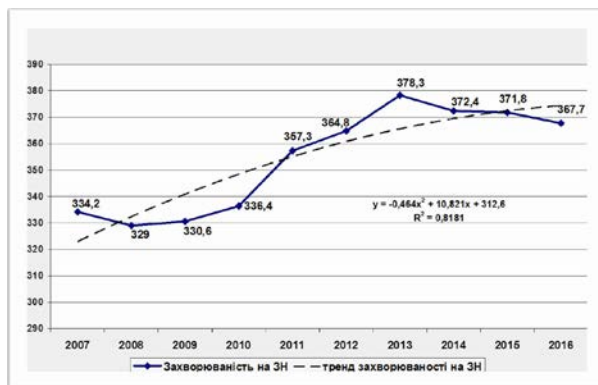


Рис. 2. Динаміка захворюваності населення Києва на злоякісні новоутворення у 2007–2016 роках (на 100 000 населення)

У жінок (рис. 4) перші 5 місць (із загальною питомою вагою 65%) у структурі захворюваності на ЗН обіймають: рак молочної залози (22,7%), ЗН тіла, шийки матки і яєчника (18,4%), ЗН шкіри (крім меланоми, 10,6%), ободової кишки (7,5%), щитовидної залози (5,8%).

Аналіз динаміки частоти первинної реєстрації ЗН різних локалізацій із вирівнюванням динамічних рядів за методом найменших квадратів засвідчив, що впродовж останніх 10 років серед жителів столиці сформувалась тенденція до зниження первинної захворюваності на рак шлунку, легень і до зростання захворюваності на рак мо-

лочної залози, шийки матки, тіла матки, яєчників, шкіри, щитовидної залози, передміхурової залози, ободової кишки, лімфоїдної та кровотворної тканини. У 2016 році найвищий абсолютний приріст у кількості випадків на 100 тис. населення, порівняно з 2007 роком (табл. 1), встановлений для раку молочної залози (13,9), простати (11,3), шкіри з меланомами включно (5,0), ободової кишки (4,4). Найшвидшими темпами за досліджуваний період зростала захворюваність на рак ротової порожнини (на 34,9% за 10 років), простати (30,4%), щитовидної залози (23,5%), шкіри з меланомами включно (21,8%).

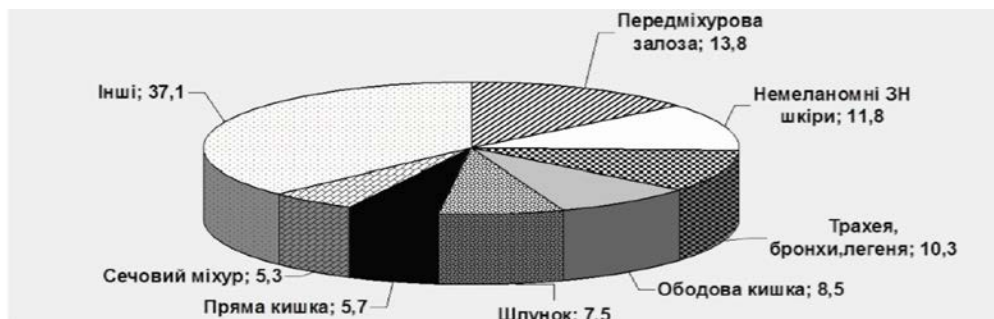


Рис. 3. Розподіл вперше зареєстрованих у чоловіків ЗН за їх локалізацією, Київ, 2016 рік (у відсотках)

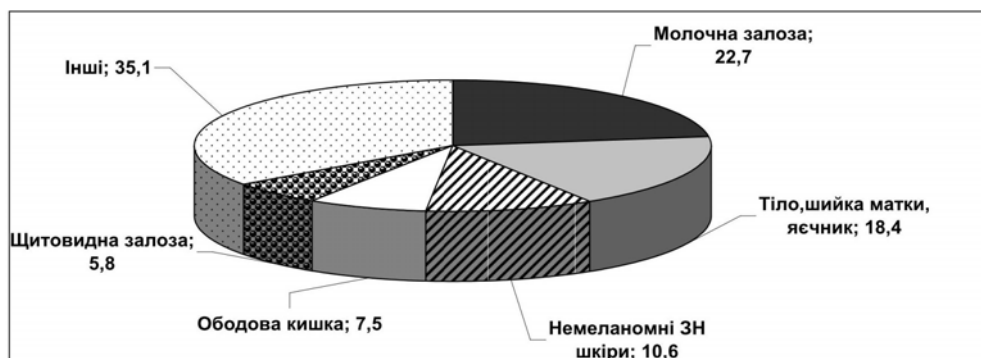


Рис. 4. Розподіл вперше зареєстрованих у жінок ЗН за їх локалізацією, м. Київ, 2016 р. (у відсотках)

Актуальною для Києва проблемою залишається своєчасне виявлення ЗН. Дієвим інструментом для вирішення даної проблеми є цільові медичні огляди. У 2016 році 58,8% випадків первинної онкопатології було виявлено шляхом активних профілактичних оглядів населення з використанням скринінгових обстежень (у 2007 році – 40,5%). Найбільша частка ЗН у 2016 році виявлена на профоглядах за наступними локалізаціями: шкіра 99,3% (меланома – 87,4%), тіло матки 87,3%, щитовидна залоза – 86,3%, сечовий міхур (81,2%). Питома вага ЗН виявлених активно

під час профоглядів суттєво зросла, порівняно з 2007 роком, у якому відповідні показники склали: шкіра – 85,6%, меланома – 69,6%, тіло матки – 74,0%, щитовидна залоза – 60,9%, сечовий міхур – 25,1% (табл. 2).

Стабільно низькою протягом всього періоду спостереження була частка виявлених на профоглядах випадків раку легень (6,7% у 2007 р., 6,7% у 2016 р.). Слід відзначити, що саме для раку легень притаманний найвищий у 2016 р. показник занедбаності – 29,1% (2007 р. – 25,2%) та дорічної летальності (2007 р. 52,3%).

Таблиця 1

**Первинна захворюваність на злоякісні новоутворення населення  
м. Києва у 2007-2016 рр.**

Локалізація ЗН	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Динаміка 2016/2007	
	Рівні первинної захворюваності на 100 000 населення										АП	Тпр у %
ЗН усього	334,2	329,0	330,6	336,4	357,3	378,3	364,7	372,4	371,8	367,7	33,5	10,0
Ротова порожнина	6,3	4,5	6,3	6,8	6,9	8,1	6,4	8,6	8,1	8,6	2,2	34,9
Шлунок	24,0	22,2	21,2	21,6	21,9	21,8	23,1	20,9	20,0	20,5	-3,5	-14,6
Ободова кишка	24,7	26,3	25,3	25,1	27,5	27,8	26,8	27,7	28,5	29,1	4,4	17,8
Пряма кишка	18,7	19,4	19,4	19,5	18,4	20,4	19,6	20,8	19,8	17,9	-0,8	-4,2
Легені	24,7	26,3	25,2	25,6	23,8	25,1	24,8	25,2	24,8	22,8	-1,9	-7,7
Шкіра (всі форми)	22,8	24,1	22,3	21,4	23,9	27,8	26,6	28,9	27,9	27,8	5,0	21,8
Молочна залоза	73,3	72,1	70,7	73,3	76,4	81,3	79,8	83,4	91,0	87,2	13,9	19,0
Шийка матки	14,9	13,4	14,6	15,1	14,8	14,3	15,8	15,3	17,1	15,1	0,1	0,9
Тіло матки	33,0	31,9	33,7	32,9	36,1	38,1	33,8	36,9	37,7	36,7	3,7	11,1
Яєчники	15,4	16,0	18,0	16,9	17,9	18,2	17,3	17,9	17,4	18,1	2,6	17,1
Простата	37,3	37,0	34,8	37,5	50,9	51,1	49,7	48,8	46,6	48,6	11,3	30,4
Щитовидна залоза	11,9	12,6	11,4	10,9	12,7	16,4	14,0	16,9	15,3	14,7	2,8	23,5
Лімфатична та кровотворна тканина	18,9	19,1	19,5	18,8	19,2	21,1	20,8	20,8	21,4	22,4	3,4	18,1

Така ситуація свідчить про неефективність існуючої системи організації профілактичних флюорографічних обстежень та необхідність її удосконалення.

Питома вага занедбаних форм серед вперше виявлених у 2016 році злоякісних новоутворень за всіма локалізаціями становила 9,4% (у 2007 році – 12,5%). Показник занедбаності ЗН за 10 років зріс для ЗН легень та молочної залози.

У 2016 році залишались високими показники виявлення ЗН у занедбаних стадіях у випадках їх візуальної локалізації (ротова порожнина – 25,2%, молочна залоза – 15,5%, пряма кишка – 12,6%).

Інтегральним індикатором, який відображає як своєчасність виявлення ЗН, так і ефективність їх лікування є показник летальності до року. Незважаючи на позитивні тенденції у показниках,

які характеризують активність та своєчасність виявлення ЗН (частка ЗН, виявлених на профоглядах зросла у 2016 році, порівняно з 2007 роком на 45,2%, а занедбаність скоротилась 24,8%) показник летальності до року зазнав менш вагомих змін (знизився на 12,0% з 24,8 до 21,8%). Стабільно високими залишаються показники летальності до року при ЗН легень (52,3% у 2016 році), шлунку (46,3%), ротової порожнини (30,1%), ободової (28,1%), прямої (20,9%) кишки, яєчників (23,5). Аналіз кореляційних матриць, які характеризували взаємозв'язок між показниками активності, своєчасності виявлення ЗН та летальністю до року, засвідчив наявність зворотного зв'язку ( $r = -0,93$ ;  $p < 0,05$ ) між часткою ЗН, виявлених під час медичних оглядів та летальністю до року та зворотного зв'язку ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ) між часткою ЗН, виявлених під час медичних оглядів, та показником занедбаності. Між занедбаністю та летальністю до року встановлено прямий зв'язок ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, медичні огляди є дієвою медико-організаційною технологією для своєчасного виявлення та подальшого ефективного лікування хворих на ЗН. А пізня діагностика ЗН значною мірою зумовлена порушенням системи безоплатних профоглядів населення, системи загальної диспансеризації, низькою ефективністю системи профілактичних заходів, недосконалістю освітніх програм, відсутністю відповідної соціальної реклами [3].

Провідна роль у здійсненні своєчасного виявлення ЗН належить амбулаторно-поліклінічній ланці охорони здоров'я. Широке запровадження та належне виконання скринінгових програм, цільових онкологічних профоглядів, диспансерного спостереження за хворими з передпухлинною патологією – важливі складові реалізації даного напрямку профілактичної діяльності амбулаторно-поліклінічних закладів, а покращення їх оснащення діагностичним обладнанням – необхідна умова для його реалізації.

Таблиця 2

## Своєчасність виявлення злоякісних новоутворень у Києві у 2007 та 2016 роках

Локалізація ЗН	2007			2016		
	Питома вага ЗН, що виявлені на профоглядах (%)	Занедбаність (%)	Летальність до року (%)	Питома вага ЗН, що виявлені на профоглядах (%)	Занедбаність (%)	Летальність до року (%)
ЗН усього	40,5	12,5	24,8	58,8	9,4	21,8
Ротова порожнина	21,3	56,7	34,2	44,8	25,2	30,1
Шлунок	20,6	28,4	48,2	39,2	19,3	46,3
Ободова кишка	22,5	17,9	28,2	48,5	12,7	28,1
Пряма кишка	32,7	16,4	25,5	57,6	12,6	20,9
Легені	6,7	25,2	54,4	6,7	29,1	52,3
Шкіра	85,6	0,8	0,1	99,3	0,5	0,3
Меланома	69,6	18,2	7,6	87,4	5,9	10,2
Молочна залоза	66,8	12,8	8,2	78,2	15,5	5,8
Шийка матки	56,3	11,7	15,3	72,4	8,9	11,5
Тіло матки	74,0	5,1	8,0	87,3	0,6	6,5
Яєчники	38,5	14,0	26,3	44,4	9,2	23,5
Простата	45,2	9,7	14,3	61,2	7,2	9,6
Щитовидна залоза	60,9	17,8	3,0	86,3	8,7	1,0
Сечовий міхур	25,1	4,0	17,6	81,2	4,9	16,7

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз сучасної онкоепідемічної ситуації у Києві виявив несприятливі тенденції у динаміці захворюваності, смертності та інвалідності внаслідок ЗН у столиці. Протягом 2007–2016 років захворюваність на ЗН зросла на 10%, з 334,2 до 367,7

на 100 000 населення. Новоутворення вийшли на перше місце у структурі первинної інвалідності дорослого населення та населення працездатного віку і продовжують обіймати друге місце у структурі причин смерті всього населення.

2. Встановлено, що провідними локалізаціями ЗН у структурі захворюваності на ЗН чоловіків

є передміхурова залоза (13,8%), шкіра (крім меланоми, 11,8%), трахея, бронхи, легені (10,3%), ободова кишка (8,5%), шлунок (7,5%), пряма кишка (5,7%), сечовий міхур (5,3%). У жінок: молочна залоза (22,7%), тіло, шийка матки і яєчники (18,4%), шкіра (крім меланоми, 10,6%), ободова кишка (7,5%), щитовидна залоза (5,8%).

3. Аналіз динаміки частоти первинної реєстрації ЗН різних локалізацій засвідчив, що впродовж 2007–2016 років серед жителів столиці сформувалась тенденція до зниження первинної захворюваності на рак шлунку, легень і до зростання захворюваності на рак молочної залози, шийки матки, тіла матки, шкіри, щитовидної залози, передміхурової залози, ободової кишки, лімфоїдної та кровотворної тканини. Найвищий за 10 років абсолютний приріст кількості нових випадків ЗН на 100 тис. населення встановлений для раку молочної залози (13,9), простати (11,3), шкіри з меланомами включно (5,0), ободової кишки (4,4).

4. Встановлено, що чим більша частка ЗН виявляється активно у ході медичних оглядів, тим нижчими є показники занедбаності ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ) та летальності до року ( $r = -0,93$ ;  $p < 0,05$ ), тобто медичні огляди є дієвою медико-організаційною технологією для своєчасного виявлення та подаль-

шого ефективного лікування хворих на ЗН.

5. У Києві залишаються високими показники виявлення ЗН у занедбаних стадіях у випадках їх візуальної локалізації (у 2016 році ротова порожнина – 25,2%, молочна залоза – 15,5%, пряма кишка – 12,7%), а також показники летальності до року при ЗН легень (52,3%, 2016) шлунку (46,3%), ротової порожнини (30,1%), ободової (28,1%), прямої (20,9%) кишки, яєчників (23,5%).

6. Основними напрямками підвищення своєчасності виявлення онкологічних захворювань серед жителів столиці має бути впровадження цільової диспансеризації населення, програм скринінгу ЗН, підвищення онкологічної настороженості у лікарів первинної ланки охорони здоров'я, доступності та якості діагностичних послуг, покращення оснащення консультативно-діагностичних центрів сучасним діагностичним устаткуванням.

Результати дослідження у подальшому будуть використані для обґрунтування концептуальних напрямів удосконалення амбулаторно-поліклінічної допомоги дорослому населенню Києва та розробки оптимізованої моделі консультативно-діагностичного центру.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. World cancer report (Edited by Stewart B. W, Wild C. P.), Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>

2. Ferlayand J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN // Intern. J. Cancer. – 2015. – V. 136, № 5. – P. 359–386.

3. DISEASE BURDEN DALYs, 2000–2012. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html)

4. Борьба с основными болезнями в Европе – актуальные проблемы и пути их решения. Факты и цифры. Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 2016. – 7 с.

5. Рак в Україні: бюлетень Національного канцерреєстру України. 2015-2016 – К.: Нац. інститут раку, 2017. – 123 с.

6. Медведовська Н. В. Регіональні особливості захворюваності на онкологічну патологію та її профілактика в сучасних умовах // Здоров'я нації. – 2012. – № 4. – С. 9–14.

7. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2015–2016 роки // Статистичний довідник, МОЗ України, ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» Київ, 2017. – 325 с.

8. Основні показники здоров'я та медичної допомоги населенню м. Києва у 2015–2016 рр. – ГУОЗ м. Києва, МНІАЦМС, 2017. – 178 с.

#### REFERENCE

1. World cancer report (Edited by Stewart B. W, Wild C. P.), Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>

2. Ferlayand J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN // Intern. J. Cancer. – 2015. – V. 136, № 5. – P. 359–386.

3. DISEASE BURDEN DALYs, 2000–2012. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html)

4. Borba s osnovnymi boleznyami v Yevrope – aktualnyye problemy i puti ikh resheniya. Fakty

i tsifry [The fight against major diseases in Europe – the current problems and ways to address them. Facts and figures]. Kopenhagen: YERB VOZ, 2016 (in Denmark).

5. Rak v Ukrayini: byuletyn Natsionalnoho kantserreyestru Ukrayiny. 2015-2016 [Cancer in Ukraine: Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine. 2015-2016]. K.: Nats. instytut raku, 2017 (in Ukraine).

6. Medvedovska N. V. (2012) Rehionalni osoblyvosti zakhvoryuvanosti na onkolohichnu patolohiyu ta yiyi profilaktyka v suchasnykh umovakh [Regional features of the incidence of oncological pathology and its prevention in modern

conditions]. *Zdorovya natsiyi*, no 4, pp. 9–14.

7. Pokaznyky zdorovya naseleण्या ta vykorystannya resursiv okhorony zdorovya v Ukrayini za 2015–2016 roky. Statystychnyy dovidnyk [Indicators of public health and use of health care resources in Ukraine for 2015-2016. Statistical Handbook], MOZ Ukrayiny, DZ «Tsentr

medychnoyi statystyky MOZ Ukrayiny» Kyiv, 2017 (in Ukraine).

8. Osnovni pokaznyky zdorovya ta medychnoyi dopomohy naseleण्या m. Kyieva u 2015–2016 rr. [The main indicators of health and medical care for the population of Kyiv in 2015–2016] – HUZ m. Kyieva, MNIATSMS, 2017 (in Ukraine).

*Стаття надійшла до редакції 19.10.2017*

**Н. В. Ляховська, В. Д. Сакевич, В. І. Ляховський, Ю. О. Капустник**

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»  
Полтава, Україна*

**N. V. Lyakhovska, V. D. Sakevich, V. I. Lyakhovsky, Yu. O. Kapustnik**

*The Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukraine Medical Stomatological Academy»  
Poltava, Ukraine*

## ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДОРΟΣЛИХ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ 896A/G ГЕНУ TLR4, 2258G/A ГЕНУ TLR2

### The forecast of bronchial asthma current at adults in polymorphism dependence in 896A/G gene TLR4 and 2258A/G gene TLR2

#### Резюме

Бронхіальна астма (БА) має багатофакторний характер формування, особливу роль в якому відіграє спадкова схильність до алергічних захворювань. Метою нашої роботи стало вивчення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) і 896A/G гена TLR4 (rs4986791) серед хворих БА. Нами було з'ясовано, що в групі хворих БА достовірно частіше зустрічається генотип GA (11,1%) гена TLR2 ( $p = 0,04$ ) в порівнянні з групою контролю. При вивченні поліморфізму гена TLR 4 визначено, що генотип AG достовірно частіше ( $p = 0,04$ ) зустрічається в групі з БА (15,6%), ніж у контрольній групі. У пацієнтів, що є носіями мутантної алелі А гена TLR2 в анамнезі частіше відзначалися пневмонії ( $p = 0,046$ ), а також були ознаки кандидозу ( $p = 0,034$ ) порівняно з пацієнтами без поліморфізму. У хворих з поліморфізмом 896A/G гена TLR4 захворювання починалося з дитинства ( $p = 0,03$ ), в спектрі сенсibiлізації були харчові фактори ( $p = 0,02$ ) і були прояви іншої алергічної патології ( $p = 0,045$ ), у цих пацієнтів відмічається несприятливий перебіг БА.

**Ключові слова:** поліморфізм, Toll-подібні рецептори, бронхіальна астма.

#### Abstract

Bronchial asthma (BA) has a multifactorial character of formation, a special role in which the hereditary predisposition to allergic manifestations plays. The purpose of our study was to study polymorphisms of 2258G/A gene TLR2 (rs5743708) and 896A/G gene TLR4 (rs4986791) among patients with asthma. We found that the genotype GA (11,1%) of the TLR2 gene ( $p = 0,04$ ) is significantly more frequent in the group of patients with asthma compared with the control group. When we studying the polymorphism of the TLR 4 gene, it is determined that the AG genotype is statistically more common ( $p = 0,04$ ) in the BA group (15,6%) than in the control group. Patients who carry the mutant allele A of the TLR2 gene had a history of pneumonia ( $p = 0,046$ ), and there were signs of candidiasis ( $p = 0,034$ ) compared with patients without polymorphism. In patients with 896A/G polymorphism of the TLR4 gene, the disease began in childhood ( $p = 0,03$ ), in the sensitization spectrum there were nutritional factors ( $p = 0,02$ ), there were manifestations of other allergic pathology ( $p = 0,045$ ), these patients noted progressive deterioration of the course of asthma.

**Keywords:** bronchial asthma, toll like receptor, polymorphism.

#### ВСТУП

Астма є поширеним гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і визначається повторюваними респіраторними симптомами (такими як хрипи, кашель, задишка і судома), а також обструкцією повітряного потоку

відповідно до критеріїв GINA [1]. Бронхіальна астма (БА) викликає серйозну загрозу для здоров'я пацієнтів всіх вікових груп та накладає важкий тягар на системи охорони здоров'я і на суспільство за рахунок зниження працездатності. Генетичні передумови виникнення БА широко вивчаються в усьому світі. В цьому

плані в останнє десятиріччя викликають великий інтерес роботи пов'язані зі зміною генетичного регулювання образрозпізнавальних рецепторів [2]. Поліморфізм генів TLR можуть відповідати за індивідуальну сприйнятливості і тяжкість астми. Генетична різноманітність в певних алелях певною мірою визначає схильність до конкретного захворювання [3]. Одиначні нуклеотидні поліморфізми (ОНП) в гені TLR4 впливають на чутливість до алергенів [4]. Zhang et al. [5] виявив шкідливий вплив алелі гомозиготи TT в гені TLR4 rs1927914 на обсяг примусового видиху в 1 секунду (FEV1), що призвело до порушення функції легенів. Крім того, генотип гомозиготи AA і аллель A в Asp299 Gly гена TLR4 можуть корелювати зі зменшеним ризиком астми, про що свідчить зв'язок між поліморфізм TLR4 і розвитком астми в дослідженні Tizaoui et al. [6]. Деякі автори вказують на асоціацію між рівнем секреторного Ig E та генами TLR4 [7], інші науковці стверджують, що локуси генів, які пов'язані з БА в певних випадках не мають взаємозв'язку із специфічною сенсibiliзацією [8].

Повідомлялося, що а поліморфізм TLR2 впливає на ризик астми і функцію легенів [9, 10]. Результати роботи E. Galі та співав. [11] не знайшли асоціації між екземою, харчовою алергією та місенс-мутацією TLR2, тоді як інші дослідження підтверджують зв'язок між концентрацією IL4, Ig E та порушеннями у вказаному гені [12].

Вивчення стану TLR при БА має важливе значення, адже нові дослідження показують, що терапія, орієнтована на TLR, потенційно грає ключову роль в ефективному контролі запалення дихальних шляхів.

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) та 896A/G гена TLR4 (rs4986791) серед дорослого населення хворих на БА та зв'язок вказаних генетичних варіантів із особливостями клінічного перебігу даної патології в динаміці.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням, протягом 6 років, було 45 осіб хворих на БА (група А). Діагноз БА та ступінь її тяжкості встановлено відповідно до затверджених критеріїв (наказ МОЗ України № 767 та міжнародні рекомендації GINA, 2014) на базі алергологічного і пульмонологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні. Анамнестичні дані зібрані шляхом анкетування з використанням спеціального опитувальника. Усім пацієнтам з БА були проведені загальноклінічні лабораторні, інструментальні та алергологічне обстеження (прик-тест). Обстеження проводили за умови

відсутності у пацієнта загострення основного чи супутніх хронічних захворювань, відсутності гострих інфекційних захворювань та тяжкої супутньої патології, яка б могла вплинути на результати дослідження.

До групи контролю (група К) увійшли зразки ДНК 90 практично здорових осіб, без алергологічного анамнезу з бази ДНК НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Виділення геномної ДНК здійснювали методом фенол-хлороформної екстракції. Визначення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2 та 896A/G гена TLR4 проведено методом полімеразної ланцюгової реакції [13].

Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0.).

Порівняння частот генотипів між досліджуваними групами проводили шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою точного критерію Фішера. Для порівняння частот алелей використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса. Для оцінки відмінностей між групами використовували точний двосторонній критерій Фішера. Для всіх процедур статистичного аналізу критичний рівень значимості (p) приймали рівним або менше 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час першого обстеження серед усіх пацієнтів у 5 (11,1%) захворювання мало інтермітуючий характер, у 23 (51,2%) осіб була легка ступінь, у 17 (37,7%) хворих – середня ступінь тяжкості перебігу БА. Спадкова схильність до атопії склала 70%. Характерною ознакою БА є прояви полівалентної сенсibiliзації, тобто гіперчутливість виявляється до 3 і більше алергенів. Найтипівшим поєднанням алергенів були: побутові + харчові + епідермальні та пилкові + харчові + епідермальні + побутові.

Нами була проаналізована частота поліморфних варіантів генів TLR2 та TLR4 серед хворих на БА та в групі популяційного контролю (табл. 1).

В осіб, що входили до групи контролю, частота «дикого типу» генотипу TLR2 GG становила 97,8%; частота гетерозиготного генотипу GA – 2,2%, генотип AA не був виявлений. У хворих на БА відповідні результати були такими: GG – 88,9%, GA – 11,1% та AA також не був виявлений, тобто відмічається статистично значуща різниця (p = 0,04) між частотами генотипів у групі контролю та у хворих на БА. Частота мутантного алелю А серед групи контролю склала 1,1%, а серед хворих на БА – 5,6%, що достовірно не відрізнялось.



Розподіл частот генотипів поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 серед груп контролю і хворих на бронхіальну астму

Поліморфізм Ген	Частота генотипу	Групи		p	Частота алелі	Групи		p*
		К (n = 90)	А (n = 45)			К (n = 90)	А (n = 45)	
		n/%	n/%			n/%	n/%	
2258G/A TLR2	GG	88/97,8	40/88,9	0,04	G	178/98,9	40/88,9	0,08
	GA	2/2,2	5/11,1					
	AA				A	2/1,1	5/5,6	
896A/G TLR4	AA	86/95,6	38/84,4	0,04	A	176/97,8	83/92,2	0,06
	AG	4/4,5	7/15,6					
	GG				G	4/2,2	7/7,8	

**Примітки:** – p – рівень значущості, отриманий точним тестом Фішера

p\* – рівень значущості, отриманий тестом  $\chi^2$  – для груп контролю (К) та хворих на БА (А)

При дослідженні поліморфізму 896A/G гену TLR4 в групі контролю частота генотипу AA становила 95,6%, гетерозиготного генотипу AG – 4,5%, генотип GG не виявлений. У хворих на БА відповідно: AA – 84,4%, AG – 15,6%, GG – не знайдено. Між частотами генотипів у групі популяційного контролю та хворих на БА виявлена достовірна різниця ( $p < 0,05$ ), що може характеризувати дану патологію, як спадкове порушення імунної відповіді. Частота мутантної алелі G у групі хворих на БА була статистично вища ( $p = 0,064$ ) та склала 7,8%, у порівнянні з групою контролю (табл. 1).

Важливе значення для розуміння впливу ОНП генів TLR мають клінічні прояви БА. Гетерозиготний генотип GA гену TLR2 ( $n = 5$ ) спостерігався тільки у жінок (100%). Достовірно частіше у носіїв мутантної алелі A ( $p = 0,046$ ) в анамнезі були пневмонії (2 і більше випадків за життя), а також відмічались ознаки кандидозу ( $p = 0,034$ ) в порівнянні з пацієнтами без поліморфізму. Внаслідок змін в генах TLR2 відбувається порушення розпізнавання інфекційних агентів (в тому числі грибкових), що призводить до дисбалансу функціонування системи вродженого імунітету та розвитку хронічних запальних захворювань. Розподіл поліморфного алелю A гену TLR2 у групах хворих з різним ступенем тяжкості БА відбувся наступним чином: в групі з легким перебігом – у 4 осіб, з інтермітуючим перебігом у 1 особи, що не є статистично достовірно, в групі із середньою тяжкістю ОНП TLR2 не виявлено.

Поліморфізм Asp299 Gly TLR4 зі зміною алелю Asp на Gly був виявлений у 7 осіб. По групам за тяжкістю захворювання розподіл гетерозиготного генотипу AG гену TLR4

відбувся наступним чином: з інтермітуючою астмою у жодного хворого, з легким перебігом БА у 4 осіб, з перебігом середньої тяжкості у 3 осіб. У 6 осіб носіїв алелі G ( $p = 0,03$ ) прояви БА починалися в ранньому дитинстві; 4 пацієнти пройшли типові етапи «атопічного маршу». Достовірно частіше ( $p = 0,02$ ) у цих хворих у порівнянні з пацієнтами без вказаних генетичних змін визначалась харчові фактори сенсibiliзації. Характерною клінічною ознакою вказаного ОНП TLR4 була супутня алергічна патологія (ринокон'юнктивальний синдром та дерматит) ( $p = 0,045$ ) та захворювання ШКТ. Науковці трактують поліморфізм гена TLR4, як мутацію, що призводить до втрати рецептором здатності зв'язуватися з бактеріальним ЛПС (ліпополісахаридом). Подальше порушення передачі активаційного сигналу NF $\kappa$ B супроводжується дисбалансом синтезу Tx1/Tx2, та визначає ступінь клінічних проявів захворювання та наявність супутньої патології.

При аналізі перебігу захворювання через 5 років після первинного обстеження з'ясовано, що у пацієнтів носіїв алелі A гену TLR2 відмічається контрольований перебіг БА, тяжкість перебігу БА не змінилась. У хворих, які є носіями гетерозиготного генотипу AG гену TLR4 відбулося погіршення стану: збільшилася частота загострень БА, зменшилися показники ОФВ1, з'явилася необхідність у підвищенні дози інгаляційних препаратів для лікування, один пацієнт потребував перорального прийому глюкокортикоїдів. Розподіл по тяжкості перебігу у осіб, які є носіями алелі G гену TLR4 також змінився: 6 осіб мали перебіг БА середньої тяжкості, одна – тяжкий перебіг БА.

## ВИСНОВКИ

1. В групі хворих на БА достовірно частіше зустрічається генотип GA (11,1%) гену TLR2 ( $p = 0,04$ ) в порівнянні з групою контролю.

2. При вивченні поліморфізму гену TLR4 з'ясовано, що генотип AG статистично вірогідніше ( $p = 0,04$ ) зустрічається в групі з БА (15,6%) ніж в контрольній групі.

3. У пацієнтів, які є носіями мутантної алелі А гену TLR2 в анамнезі частіше відмічались пневмонії ( $p = 0,046$ ), а також були ознаки кандидозу ( $p = 0,034$ ) в порівнянні з пацієнтами

без поліморфізму.

4. У хворих з поліморфізмом 896A/G гену TLR4 захворювання починалось з дитинства ( $p = 0,03$ ), в спектрі сенсibiliзації були харчові чинники ( $p = 0,02$ ) та мали місце прояви іншої алергічної патології ( $p = 0,045$ ).

5. Носійство алелі G гену TLR4 зумовлює несприятливий перебіг БА.

Отже, поліморфізм 896A/G гену TLR4 та 2258G/A гену TLR2 має важливе значення в розвитку БА та асоційований з патогенетично значущими ознаками даного захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma, «GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention», Documents/Resources, GINA.

[http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf).

2. Postma D., Koppelman G. Genetics of asthma: where are we and where do we go? // American Thoracic Society. – 2012. – V. 6. – P. 283–287.

3. Lee S. W., Kim D. R., Kim T. J. et al. The association of down-regulated toll-like receptor 4 expression with airflow limitation and emphysema in smokers // Respiratory Research. – 2012. – V. 13. – article 106.

4. Werner M., Topp R., Wimmer K. TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – V. 112. – P. 323–330.

5. Zhang Q., Qian F. H., Zhou L. F. Polymorphisms in toll-like receptor 4 gene are associated with asthma severity but not susceptibility in a Chinese Han population // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology – 2011. – V. 21. – № 5. – P. 370–377.

6. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaou K., Hamzaou A. Association of single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor genes with asthma risk: a systematic review and meta-analysis // Allergy, Asthma & Immunology Research. – 2015. – V. 7. – P. 130–140.

7. Куценко Н. Л., Измайлова О. В., Веснина Л. Э. и соавт. Ассоциация полиморфизма Toll-подобного

рецептора 4 Asp299Gly с повышенным уровнем продукции алергенспецифических иммуноглобулинов E у пациентов с аллергическими заболеваниями // Иммунология. – 2011. – № 6. – С. 310–313.

8. Michael S. D. Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma / S. D. Michael // J. Allergy and clinical immunology. – 2014. – Vol. 122. – P. 86–92.

9. Qian F. H. et al. Polymorphisms in the toll-like receptor 2 subfamily and risk of asthma: a case-control analysis in a Chinese population // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. – 2012. – V. 20. – P. 340–346.

10. Kormann M. S. et al. Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – V. 122. – P. 86–88.

11. Galli E. et al. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms // J. Immunopathol. – 2010. – № 2. – P. 671–675.

12. Yoshika M. et al. Lipoteichoic acid downregulates FcεRI expression on human mast cells through Toll-like receptor 2 // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2016. – V. 120. – P. 452–461.

13. Левченко Л. Ю. и співавт. Поліморфізм 896 A/G гену TLR4, а не гену 1196 C/T, гену TLR4 та 2258 G/A гену TLR2, визначає тяжкий перебіг atopічного дерматиту у дітей // Цитологія і генетика. – 2013. – № 1. – С. 41–45.

## REFERENCE

1. Global Initiative for Asthma, «GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention», Documents/Resources, GINA.

[http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf).

2. Postma D., Koppelman G. (2012) Genetics of asthma: where are we and where do we go?

American Thoracic Society, vol. 6, pp. 283–287.

3. Lee S. W. et al. (2012) The association of down-regulated toll-like receptor 4 expression with airflow limitation and emphysema in smokers. Respiratory Research, vol. 13, article 106.

4. Werner M., Topp R., Wimmer K. (2013) TLR4 gene variants modify endotoxin effects

on asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 112, pp. 323–330.

5. Zhang Q., Qian F. H., Zhou L. F. (2011) Polymorphisms in toll-like receptor 4 gene are associated with asthma severity but not susceptibility in a Chinese Han population. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, vol. 21, no 5, pp. 370–377.

6. Tizaoui K. et al. (2015) Association of single nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor genes with asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma & Immunology Research.*, vol. 7, pp. 130–140.

7. Kutsenko N. L., Izmaylova O. V., Vesnin L. V. et al. (2011) Assotsiatsiya polimorfizma Toll-podobnogo retseptora 4 Asp299Gly s povyshennym urovnem produktsii allergenspetsificheskikh immunoglobulinov Eupatsiyentovs allergicheskimi zabolevaniyami [Association of polymorphism of Toll-like receptor 4 Asp299Gly with increased production of allergen-specific immunoglobulin E in patients with allergic diseases]. *Immunologiya*, no 6, pp. 310–313.

8. Michael S. D. (2014) Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *J. Allergy and clinical immunology*,

vol. 122, pp. 86–92.

9. Qian F. H. et al. (2012) Polymorphisms in the toll-like receptor 2 subfamily and risk of asthma: a case-control analysis in a Chinese population. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, vol. 20, pp. 340–346.

10. Kormann M. S., Depner M., Harlt D. (2008) Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 122, pp. 86–88.

11. Galli E. et al. (2010) Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. *J. Immunopathol.*, no 2, pp. 671–675.

12. Yoshika M. Et al. (2016) Lipoteichoic acid downregulates FcαRI expression on human mast cells through Toll-like receptor 2. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, vol. pp. 452–461.

13. Levchenko L. Yu. et al. (2013) Polimorfizm 896A/G genu TLR4, a ne genu 1196S/T, genu TLR4 ta 2258G/A genu TLR2, viznachae tyazhkiy perebig atopichnogo dermatitu u ditey [The 896A/G gene TLR4, and not the gene 1196C/T gene TLR4 and 2258G/A gene TLR2 polymorphism, define severe abortion atopical dermatitis in children] *Tsitologiya i genetika*, no 1, pp. 41–45.

*Стаття надійшла до редакції 25.07.2017*

**К. О. Веретельник, В. П. Федотов**  
Запорізький державний медичний університет  
Запоріжжя, Україна

**K. A. Veretelnyk, V. P. Fedotov**  
Zaporozhye State Medical University  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМУ NO У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З СУПУТНЬОЮ МАЛАСЕЗІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

### Endogen intoxication indices and NO metabolism in patients with psoriasis with concomitant malassezia infection

#### Резюме

**Мета роботи** – підвищити знання патогенезу псоріазу з супутнім маласезіозом на підставі вивчення окислювальної модифікації білків та рівня NO-синтази.

**Матеріал та методи.** Під спостереженням перебувало 110 хворих на псоріаз, з них 80 з супутнім маласезіозом. Обмежений бляшковий псоріаз в стаціонарній стадії діагностовано у 85 пацієнтів, розповсюджений в прогресуючій стадії у 25. Проводили вивчення окислювальної модифікації білків за методикою В. Халівелл, метаболітів оксиду азоту за Грісом.

**Результати та обговорення.** У хворих на псоріаз виявлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації, особливо у хворих з ускладненнями, наявністю маласезіозу, що свідчить про накопичення у них патологічних ендотоксинів і необхідність призначення дезінтоксикаційних препаратів. У досліджених хворих встановлено значне підсилення процесів метаболізму NO-синтази. Найбільш високі показники рівня NO-синтази зареєстровані у хворих розповсюдженими формами в стадії прогресування, а також у пацієнтів з супутнім маласезіозом, що потребує коригуючої терапії.

**Висновки.** Вивчення деяких біохімічних показників у хворих на псоріаз показали значні зміни даних ендогенної інтоксикації і метаболізму NO, особливо при ускладнених формах дерматозу в прогресуючій стадії і у хворих з супутнім маласезіозом, що потребує необхідності коригуючої патогенетичної терапії.

**Ключові слова:** псоріаз, мікоз, маласезіоз, білки, NO-синтаза, патогенез, інтоксикація.

#### Abstract

**Objective:** to increase the knowledge of the pathogenesis of psoriasis with concomitant malassezia infection based on the study of oxidative modification of proteins and the level of NO-synthase.

**Materials and methods.** 110 patients with psoriasis (80 of them with concomitant Malassezia infection) were under observation. Limited plaque psoriasis in the stationary stage was diagnosed in 85 patients, widespread psoriasis in the progressing stage was diagnosed in 25 patients. The oxidative modification of proteins was performed by the method of B. Halliwell, the metabolite of nitric oxide was examined by Gris method.

**Results and discussion.** The presence of the syndrome of endogenous intoxication was revealed in patients with psoriasis, especially in patients with complications and the presence of Malassezia infection, which indicates the accumulation of pathological endotoxins in them and the need to prescribe detoxification preparations. The examined patients showed a significant increase in NO-synthase metabolism. The highest levels of NO-synthase were recorded in patients with advanced forms in the progression stage, as well as in patients with concomitant Malassezia infection, which required corrective therapy.

**Conclusion.** The study of some biochemical indices in patients with psoriasis showed significant changes in the data of endogenous intoxication and NO-metabolism, especially in patients with complicated forms of dermatosis in the progressing stage and in patients with concomitant Malassezia infection, which required the need for corrective pathogenic therapy.

**Keywords:** psoriasis, mycosis, Malassezia infection, protein, NO-synthase, pathogenesis, intoxication.

## ВСТУП

У патогенезі псоріазу значне місце займають біохімічні зрушення: обмінні процеси, стан білків, жирів і вуглеводів, функція печінки, шлунково-кишкового тракту. В цьому напрямку виконані багаточисельні роботи різних як вітчизняних, так і закордонних авторів, але відсутні дослідження цих показників у хворих на псоріаз, який ускладнений грибковою інфекцією – маласезіозом. Ці дослідження необхідні для того, щоб знаючи характер біохімічних порушень, розробити раціональні методи комплексної терапії цих хворих з комбінованою патологією [1, 2, 6].

Особливу увагу у нас викликали вивчення стану окислювальної модифікації білків, рівень NO-синтази, загального білку, глюкози, функції печінки. В останні роки суттєву роль в механізмах розвитку більшості захворювань відводиться синдрому ендогенної інтоксикації, яку ми оцінюємо по стану окислювальної модифікації білків [4, 7].

Згідно з представленням, що склалося, ендогенна інтоксикація – це стан, обумовлений деструктивними процесами, в результаті яких в рідинах і тканинах організму накопичуються в нефізіологічних концентраціях проміжні і кінцеві продукти нормального обміну речовин і порушеного метаболізму. Вони мають токсичний потенціал і викликають дисфункцію різних органів і систем. Останнім часом особливим пріоритетом для об'єктивної оцінки наявності ендогенної інтоксикації користується метод визначення речовин низької і середньої молекулярної маси (РНСММ). Концентрація цих речовин є інтегральним і об'єктивним показником токсичності певного середовища організму, незалежно від етіопатогенетичних особливостей того або іншого захворювання. Існує думка про те, що рівень РНСММ передусім відбиває міру патологічного білкового метаболізму і корелює з основними клінічними і лабораторними прогностичними критеріями обмінних порушень. Встановлений тісний зв'язок між концентрацією РНСММ і посиленням вільно-радикальних процесів в організмі, які призводять до утворення продуктів перекисного окислення ліпідів і білків. Зі свого боку окислювальна модифікація білків викликає як мінімум три типи змін фізико-хімічних властивостей білкової молекули: фрагментацію, агрегацію і схильність до протеолізу. В результаті відбувається або утворення продуктів з високою функціональною активністю, або інактивація активних центрів ферментів, або модифікація білкових молекул, що сприяє посилюванню клінічної картини основного патологічного стану [3, 5].

При хронічних захворюваннях, до яких відноситься і псоріаз, особливо ускладнених форм

дерматозу, ендогенна інтоксикація не має чітких клінічних ознак. Тому для нас має особливе значення пошуки більш інформативних, зокрема лабораторних, критеріїв оцінки ендогенної інтоксикації.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення знання патогенезу псоріазу з супутнім маласезіозом на підставі вивчення окислювальної модифікації білків та рівня NO-синтази.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 110 хворих на псоріаз, з них 80 з супутнім маласезіозом. Обмежений бляшковий псоріаз в стаціонарній стадії діагностовано у 85, розповсюджений в прогресуючій стадії у 25. Чоловіків було 65, жінок 45. Хворі, у віці 24–46 років, перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД» ЗОР м. Запоріжжя. Тривалість хвороби зі слів пацієнтів 3–14 років. Контрольну групу склали 34 практично здорові особи.

Стан ендогенної інтоксикації оцінювали за показниками окислювальної модифікації білків за методикою В. Haliwell [8]. При спектрометричному аналізі досліджували такі показники: альфадегідфенілгідразони (АФГ), кетондинітрофенілгідразони (КФГ). Метаболіти оксиду азоту визначали за Грісом в сироватці крові [9]. Проби спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм. Контроль: дистильована вода і реактив Гриса. Концентрацію NO розраховували за каліброваною кривою з перерахунком на загальний білок в нмоль/г білка/хв [10].

Отримані дані оброблювали з використанням програми Microsoft Excel. Статистичну значимість порівнюваних показників з нормальним розподілом, встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин і F-критерію Фішера для дисперсії. Аналізовані дані представлені як «середнє ± стандартне відхилення» ( $M \pm s$ ), рівень значущості  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, аналіз показників окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз виявив суттєві відмінності інтенсивності ендогенної інтоксикації між основною групою і групою контролю. Найбільш суттєві зміни відмічені у хворих на псоріаз, який був тяжкий і ускладнений.

Аналіз показників окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз виявив суттєві відмінності інтенсивності ендогенної інтоксикації між хворими на псоріаз і контрольною групою. У хворих на псоріаз до лікування зареєстровано збільшення показників спонтанної і стимульованої АФГ, а також КФГ, які у випадку спонтанної

окислювальної модифікації білків характеризують збільшення ступеню окислювальної деградації білкової молекули, а при стимульованій окислювальній модифікації білків свідчать про потенційні резервні можливості організму до значного нівелювання проявів окислативного стану.

Слід відмітити, що ці показники, особливо КФГ спонтанна ( $p = 0,021$ ) та стимульована ( $p = 0,015$ ), були більш високі у хворих на псоріаз з більш тяжким перебігом дерматозу, у хворих з усклад-

неними формами псоріазу, що ми розцінюємо як показник впливу ендогенної інтоксикації на перебіг шкірного процесу. У цих хворих ендогенна інтоксикація індукувала розвиток системних процесів і формування ускладнених форм псоріазу.

Певний інтерес викликало вивчення показників ендогенної інтоксикації у хворих на псоріаз, який був ускладнений маласезійною інфекцією, з метою встановлення впливу грибової інфекції на перебіг псоріазу.

Таблиця 1

**Показники окислювальної модифікації білків (в умовних одиницях/г білка)  
у досліджуваних хворих до лікування**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Обмежені бляшкові форми переважно в стаціонарній стадії (n = 85)	p-level відносно контролю	Розповсюджені форми переважно в прогресуючій стадії (n = 25)	p-level відносно контролю
АФГ спонтанна	4,491 ± 0,252	5,624 ± 0,284	0,038	6,420 ± 0,322	0,021
АФГ стимульована	7,205 ± 0,843	12,482 ± 0,634	0,018	14,284 ± 0,704	0,015
КФГ спонтанна	3,069 ± 0,184	3,842 ± 0,310	0,041	4,104 ± 0,324	0,039
КФГ стимульована	5,532 ± 0,304	8,205 ± 0,422	0,022	11,234 ± 0,482	0,016

Таблиця 2

**Показники окислювальної модифікації білків (в умовних одиницях/г білка)  
у досліджуваних хворих на псоріаз з супутньою маласезійною інфекцією**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Без маласезіозу (n = 30)	p-level відносно контролю	З супутнім маласезіозом (n = 80)	p-level відносно контролю
АФГ спонтанна	4,491 ± 0,252	5,522 ± 0,355	0,039	6,906 ± 0,234	0,022
АФГ стимульована	7,205 ± 0,843	12,314 ± 0,637	0,021	14,450 ± 0,696	0,015
КФГ спонтанна	3,069 ± 0,184	3,743 ± 0,318	0,042	3,944 ± 0,386	0,039
КФГ стимульована	5,532 ± 0,304	8,158 ± 0,550	0,021	11,280 ± 0,462	0,015

Як видно з таблиці 2, у хворих на псоріаз, як без мікозу, так і при наявності маласезіозу, зареєстровано збільшення показників як спонтанної, так і стимульованої АФГ та КФГ. Ми змогли відмітити більш показне зростання цих показників і хворих на псоріаз з супутнім мікозом, що було статистично значимо при вивченні АФГ спонтанної і КФГ стимульованої (відпо-

відно  $p = 0,022$  та  $p = 0,015$ ). Це ми розцінюємо як вплив грибової інфекції на перебіг псоріазу і поглиблення явища ендогенної інтоксикації, що необхідно враховувати при призначенні комплексної терапії хворих на псоріаз з метою ліквідації грибів.

Таким чином, у хворих на псоріаз встановлено наявність синдрому ендогенної інтоксика-

ції, яка характеризується підвищенням рівня загальної окислювальної модифікації білків. Це обумовлює накопичення у крові патологічних ендотоксинів і приводить до необхідності призначення лікарських препаратів дезінтоксикаційного впливу. Слід відмітити, що ендогенна інтоксикація була досить високою у хворих на псоріаз з ускладненнями і більш тяжким перебігом. Ми вперше встановили високі показники АФГ і КФГ, як спонтанного характеру, так і стимульованого типу, у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом, що свідчить про небажаний патологічний вплив грибів на стан окислювальної модифікації білків, що треба враховувати при призначенні комплексної терапії.

Нашу увагу привернув оксид азоту (NO), оскільки біосинтез і метаболізм його в організмі є актуальною проблемою теоретичної і практичної медицини. На сьогоднішній день він визнаний найважливішим медіатором, що опосередковує широкий діапазон різноманітних фізіологічних і патофізіологічних процесів. Оксид азоту регулює тонус дрібних і середніх кровоносних судин, сприяючи розслабленню гладкої мускулатури, володіє антикоагуляційними властивостями, пригнічуючи активацію тромбоцитів, опосередковує імунну відповідь і нейротрансмісію. Продукцію оксиду азоту в організмі каталізують три ізоформи ферменту NOs, дві з яких – постійно функціонуючі ферменти: нейрональна та ендотеліальна NO-синтаза. Зниження рівня NO вважають однією з причин дисфункції ендотелію при дісліпідемії, гіперхолестеринемії, цукровому діабеті 2 типу, артеріальній гіпертонії, серцевій недостатності та ін. NO, що продукується в макрофагах, обумовлює цитотоксичну та цитостатичну дію на пухлинні і бактеріальні клітини. Індукція цього ферменту і відповідна продукція оксиду азоту підвищується при серцевій недостатності, кардіоміопатії, міокардиті та ін. Концентрація NO є головним чинником, що обумовлює його біологічний ефект. Високі концентрації даного метаболіту беруть участь в протипухлинному, антимікробному захисті, впливають на еозинофільне запалення та утворення вільних

радикалів, а також індукує перекисне окислення ліпідів, пошкоджує ланцюг ДНК. Підвищення експресії iNOS відзначається в різних клітинах шкіри під впливом фактору некрозу пухлини, інтерферону  $\gamma$ , ліпополісахариду, IL8 і IL1 $\beta$  при різних патологічних процесах шкіри (псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит та ін.), пухлинному процесі, при загоєнні ран. Інгібіторами транскрипції iNOS є циклоспоріни, такролімус, пімекролімус, глюкокортикоїди, ретіноїди, протостгландини, IL4 і IL10 [12,13].

Таким чином, біологічні ефекти оксиду азоту в значній мірі визначаються його біодоступністю, тобто тонкою рівновагою між його продукцією під дією NO-синтази, з одного боку, і його утилізацією в тканинах або інактивацією за участю супероксид радикалів, окислених ЛНП і подібних з'єднань, з іншого – недостатня продукція оксиду азоту пов'язана з розвитком порушень в серцево-судинній та інших системах організму. Разом з ним, його надлишкова продукція, за рахунок якої забезпечується антимікробний ефект при запаленні, може перетворитися з ланки адаптації в ланку патогенезу і стати не менш небезпечним фактором, що уражує організм, ніж дефіцит NO, тому, на наш погляд, становить певний інтерес вивчення рівня NO у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом і його роль у патогенезі, а також зміна рівня оксиду азоту в процесі терапії. Це дозволить розробити методи раціональної коригуючої терапії.

Як видно з таблиці 3, посилення процесів метаболізму NO-синтази проявлялось у вигляді значного підвищення рівня NO-синтази у хворих на псоріаз. Слід відмітити, що рівень NO-синтази не залежав від віку і статі хворих.

Ми встановили, що більш високі показники NO-синтази зареєстровані у хворих на псоріаз з ускладненим перебігом, особливо з супутньою артеріальною гіпертензією (до  $16,9 \pm 0,8$  нмоль/мг білка/хв.). Можна припустити, що високі показники NO-синтази грають значну роль в патогенезі псоріазу, викликають розвиток ускладнених і тяжких форм дерматозу.

Таблиця 3

**Виразність процесів метаболізму NO (нмоль/г білка/хв)  
у обстежених хворих на псоріаз**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Без маласезіозу (n = 85)	p-level відносно контролю	З супутнім маласезіозом (n = 25)	p-level відносно контролю
NO-синтаза	0,42 $\pm$ 0,07	12,1 $\pm$ 0,06	p = 0,012	14,6 $\pm$ 0,07	0,008

**Рівень NO-синтази (нмоль/г білка/хв)  
у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Без мікозу (n = 30)	p-level відносно контролю	З супутнім маласезіозом (n = 80)	p-level відносно контролю
NO-синтаза	0,42 ± 0,07	11,4 ± 0,06	p = 0,011	15,3 ± 0,12	0,070

Як видно з таблиці 4, ми відмітили значне зростання показників NO-синтази у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом, що ми розцінюємо як показник негативного впливу мікотичної інфекції на перебіг дерматозу. Цей факт свідчить про те, що в комплексній терапії псоріазу необхідно враховувати наявність супутньої інфекції і проводити адекватну терапію антимікотиками.

### ВИСНОВКИ

Таким чином, оксид азоту є універсальною молекулою, яка бере участь в регуляції численних процесів в шкірі людини. Він стимулює утворення різних концентрацій його в різних умовах різними типами клітин. Складність механізмів, що реалізують дію NO полягає в різноспрямованих змінах оксиду азоту в перебігу псоріазу, особливо при ускладненні псоріазу мікозом. Значно ускладнюється перебіг псоріазу при високих показниках NO-синтази, що формує більш тяжкі і ускладнені форми дерматозу. Регулюючим фактором є діяльність NO-синтази, яка знаходиться в складних взаємодіях з різними клітинами і цитокінами, що викликає патологічну дію NO.

Отже, при вивченні стану окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз встановлена наявність синдрому ендogenous інтоксикації, що зв'язано з накопиченням у крові патологічних ендотоксинів. Слід відмітити, що ендogenous інтоксикація була досить високою у хворих на псоріаз з більш тяжким перебігом дерматозу,

особливо в прогресуючій стадії. Високі показники АФГ і КФГ, як спонтанного, так і стимульованого типу, відмічені у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом, що ми розцінюємо як патологічний вплив грибів на стан окислювальної модифікації білків. Таким чином, ендogenous інтоксикація характеризується підвищенням рівня окислювання білкових молекул, що пов'язано з деструктивними процесами, обумовленими ендотоксинами. Нами встановлено, що у хворих на псоріаз різко зростає рівень NO-синтази, особливо у пацієнтів з більш тяжким перебігом дерматозу, особливо в прогресуючій стадії, а також у хворих з супутнім маласезіозом.

Біохімічні дослідження показали суттєві зрушення цих показників у хворих на псоріаз, особливо при ускладнених формах дерматозу, а також при наявності супутнього маласезіозу. Це ми розцінюємо як показник серйозних порушень обмінних процесів, функції печінки, що свідчить о системності патологічних процесів при псоріазі, а також про негативний вплив грибкової інфекції на патогенетичні механізми дерматозу. У зв'язку з цим ми рекомендуємо в терапії псоріазу використовувати патогенетичні засоби для корекції функції печінки і обмінних процесів. Також ми наполягаємо на проведенні протигрибкової терапії з використанням системних препаратів, тому що, як видно з наших досліджень, маласезії це не сапрофіт, який паразитує на шкірі, та не викликає зрушень в організмі, як стверджують деякі автори.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дерматологія, венерологія. За ред. проф. О. І. Степаненка / Київ, вид. КІМ, 2012. – 846 с.
2. Дерматовенерологія. Под ред. В. П. Федотова, А. Д. Дюдюна, В. И. Степаненко / Днепропетровск, изд-во «Свиднер А. Л.», 2011. – 652 с.
3. Конитова Т. В., Дмитриева О. Н., Химкина Л. Н., Пантелева Г. А. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – № 6. – С. 25–31.
4. Меньшиков Е. Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания /
5. Е. Б. Меньшиков, Н. К. Зеньков, В. З. Ланкина / Новосибирск, изд-во АрТА, 2008. – 284 с.
6. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лаборант. медицина*. – 2005. – № 7 – С. 19–24.
7. Практическая дерматология. Под общей редакцией проф. Л. А. Болотной / Харьков, 2015. – 276 с.
8. Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И. и др. NO-синтазная активность в головном мозге спонтанногипертензивированных крыс: модулирующее действие нового препа-



рата «МГ» // Патологія. – 2012. – № 3(26). – С. 125.

8. Haliwell B. Freeradical in Biology and Medicine / B. Haliwell, M. C. Gutteringe Oxford Clarendon Press, 1999. – 320 p.

9. Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling / S. B. Well,

J. G. Oh, A. R. Diers, A. Landar // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – p. 369–378.

10. Rahman J. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in CORD / I. Rahman, I. M. Adcock // Eur Respir J. – 2006. – V. 28. – p. 219–242.

#### REFERENCE

1. Stepanenka O. I. (2012) Dermatolohiya, venerolohiya [Dermatology, venereology], Kiev, KIM, (in Ukraine).

2. Fedotova V. P., Dyudyuna O. D., Stepanenko V. I. (2011) Dermatovenerologiya [Dermatovenereology], Dnepropetrovsk, «Svidner A. L.», (in Ukraine).

3. Konitova T. V., Dmitriyeva O. N., Khimkina L. N., Panteleyeva G. A. (2009) Okislitel'naya modifikatsiya belkov i oligopeptidov u bolnykh khronicheskimi dermatozami s sindromom endogennoy intoksikatsii [Oxidative modification of proteins and oligopeptides in patients with chronic dermatoses with endogenous intoxication syndrome]. Fundamentalnyye issledovaniya, no 6, pp. 25–31.

4. Menshikov Ye. B., Zen'kov N. K., Lankina V. Z. (2008) Okislitel'nyy stress: patologicheskiye sostoyaniya i zabolevaniya [Oxidative stress: pathological conditions and diseases], Novosibirsk, ArTA, (in Russia).

5. Metelskaya V. A., Gumanova N. G. (2005) Oksid azota: rol' v regulyatsii biologicheskikh funktsiy, metody opredeleniya v krovi cheloveka

[Nitric oxide: role in the regulation of biological functions, methods of determination in human blood]. Laboratornaya meditsina, no 7, pp. 19–24.

6. Bolotnaya L. A. (2015) Prakticheskaya dermatologiya [Practical dermatology], Kharkov, (in Ukraine).

7. Chekman I. S., Belenichev I. F., Kucherenko L. I. (2012) NO-sintaznaya aktivnost v golovnom mozge spontannogipertenzirovannykh kryss: moduliruyushcheye deystviye novogo preparata «MG» [NO-synthase activity in the brain of spontaneously hypertensive rats: modulating effect of the new drug «MG»]. Patolohiya, vol. 26, no 3, pp. 125.

8. Haliwell B., Gutteringe M. C. (1999) Freeradical in Biology and Medicine, Oxford Clarendon Press, 1999, (in GB).

9. Well S. B., Oh J. G., Diers A. R., Landar A. (2012) Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling. Frontiers in Physiology, vol. 3, pp. 369–378.

10. Rahman J., Adcock I. M. (2006) Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in CORD, Eur Respir J., vol. 28, pp. 219–242.

*Стаття надійшла до редакції 03.10.2017*

**В. Л. Бабич**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»  
Дніпро, Україна

**V. L. Babich**

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»  
Dnipro, Ukraine

## ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЛІКУВАННІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

### Application of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system

#### Резюме

В огляді літератури подані сучасні відомості щодо застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів біліарної системи. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, PИHЦ. Наведені основні механізми дії урсодезоксихолевої кислоти. Представлені дані наукових досліджень холеретичної дії урсодезоксихолевої кислоти. Розглянуто вплив урсодезоксихолевої кислоти на скоротливість жовчного міхура. Акцентовано увагу на терапевтичній ефективності та перевагах застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді у дітей.

**Ключові слова:** функціональні розлади біліарної системи, функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді, урсодезоксихолева кислота, діти.

#### Abstract

This literature review provides current information about removal of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the biliary system. For writing the article, we used such databases, as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, RSCI. The basic mechanisms of action of ursodeoxycholic acid are given. The data of scientific researches of choleric action of ursodeoxycholic acid are presented. The influence of ursodeoxycholic acid on the contractility of the gall bladder is considered. Attention is focused on the therapeutic efficacy and benefits of the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional disorders of the gallbladder and the Oddi sphincter in children.

**Keywords:** functional disorders of the biliary system, functional disorders of the gallbladder and sphincter Oddi, ursodeoxycholic acid, children.

#### АКТУАЛЬНІСТЬ

Хвороби біліарної системи є найбільш розповсюдженими серед захворювань органів травлення в дитячому віці. Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді посідають одне з провідних місць у структурі патології біліарної системи в дітей [6, 10, 11]. Останнім часом науковці приділяють особливу увагу ймовірності трансформації функціональних розладів біліарного тракту в органічну патологію [3, 7]. В основі функціональних розладів позапечіночних жовчних шляхів лежить порушення взаємодії іннерваційної та паракринної систем, які координують послідовність скорочення і розслаблення жовчного міхура та системи сфінктерів.

Холестокінін є головним інтестинальним гормоном, що здійснює регуляцію моторики жовчного міхура через рецептор-опосередкований механізм. Встановлено, що в результаті порушення передачі сигналу, дефектів або зменшення синтезу холестерокінінових рецепторів, спостерігається зниження чутливості рецепторів до холестерокініну, що призводить до зниження скорочувальної функції жовчного міхура [25, 26, 37]. Як відомо, головними функціями жовчного міхура є накопичення жовчі, абсорбція води і електролітів, скорочення, що забезпечує надходження порцій жовчі в дванадцятипалу кишку. Моторно-тонічні розлади жовчного міхура та гіпертонус сфінктера Одді призводять

до застою жовчі, що супроводжується осадженням більшості жовчних кислот в проміжки між прийомами їжі та формуванням біліарного сладжа – суспензії дрібних часток, що являють собою лецитин-холестеринові структури, близькі до рідкокристалічних, а також кристали моногідрату холестерину, що оповиті муцином і тісно пов'язані з ним структурно. Порушення моторики біліарного тракту супроводжується вивільненням гідролітичних ферментів, що викликають декон'югацію білірубину, а в подальшому утворення кристалів білірубінату кальцію [11, 9, 14]. Зміна концентрації холестерину та жовчних кислот в жовчі впливає на співвідношення холестерину та фосфоліпідів в клітинних мембранах гладко-м'язових клітин жовчного міхура, що також призводить до зниження скорочувальної здатності жовчного міхура [8, 9].

Наявність біліарного сладжа свідчить про необхідність корекції порушень фізико-хімічного стану жовчі. Для зниження ризику формування каменів жовчі застосовуються препарати жовчних кислот, і зокрема урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Однією з властивостей УДХК є здатність зменшувати насиченість жовчі холестерином [17, 35]. Більш ніж віковий досвід ефективного застосування УДХК надав підставу для її застосування при таких захворюваннях, як первинний біліарний цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, хронічний активний гепатит, кістозний фіброз, атрезія жовчних шляхів, холестази при парентеральному харчуванні, алкогольні ураження печінки, профілактика ураження печінки при використанні гормональних контрацептивів і цитостатиків, холестеринові камені жовчного міхура, біліарний рефлюкс-езофагіт і рефлюкс-езофагіт, дискінезія жовчовивідних шляхів. На даний час, незважаючи на наявність численних наукових доказів

позитивного терапевтичного впливу УДХК при різних захворюваннях гепатобіліарної системи залишається маловивченою ефективність застосування препаратів УДХК при функціональних захворюваннях жовчного міхура та сфінктера Одді.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

Урсодезоксихолева кислота (3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигідрокси-5 $\beta$ -холан-24-оєва кислота – C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>) є амфіпатичною молекулою з групи третинних жовчних кислот зі стероїдною молекулярною структурою (рис. 1).

Урсодезоксихолева кислота утворюється у клітинах кишечника в результаті 7 $\beta$ -епімеризації хенодесоксихолевої кислоти кишковими бактеріями. На відміну від первинних та вторинних жовчних кислот, УДХК завдяки високій гідрофільності та слабкому міцелоутворенню є нетоксичною сполукою. Відносний вміст УДХК у загальному пулі жирних кислот складає 1–5% [20]. Додаткове введення УДХК залежить від дози і підвищує її рівень до 30–50%. Після перорального введення УДХК спочатку абсорбується в кишечнику, потім циркулює в крові, а далі потрапляє в печінку. Урсодезоксихолева кислота за допомогою транспортерів жовчних кислот (NTCP та OATP) потрапляє в гепатоцити [22]. В гепатоцитах УДХК кон'югується з гліцином і таурином та прямує до жовчних протоків, де виділяється в жовч. Кон'югована УДХК з гліцином поглинається у дистальному відділі тонкої кишки. Частина кон'югованої УДХК потрапляє у товсту кишку та декон'югується, а потім під дією ферментів кишкових бактерій перетворюється в нерозчинну літохолоєву кислоту [20, 22]. Період напіввиведення УДХК становить від 3,5 до 5,8 днів. Основна частина УДХК виводиться з організму разом з калом, і невелика частка (близько 5%) в кон'югованому вигляді з сечею [38].

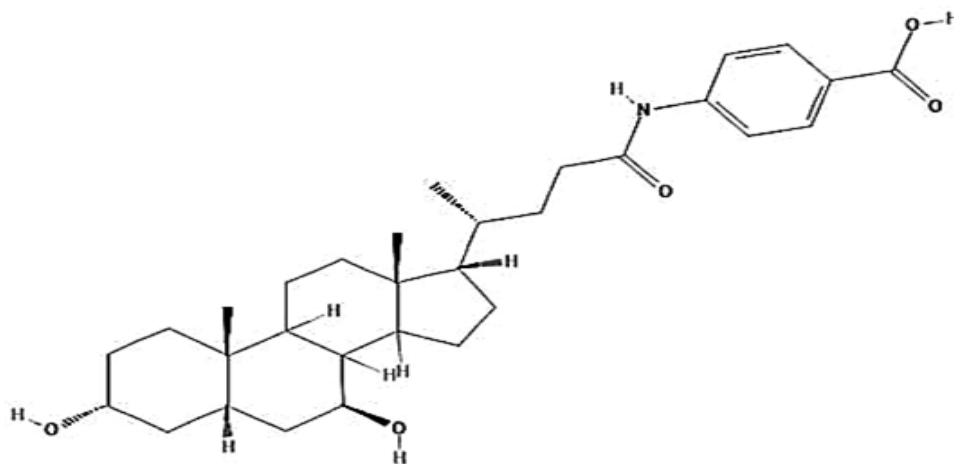


Рис. 1. Структура молекули урсодезоксихолевої кислоти [21]

## МЕХАНІЗМ ДІЇ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

В експериментальних та клінічних працях доведено досить широкий діапазон позитивного терапевтичного впливу УДХК при різних захворюваннях біліарної системи. Властивість інгібувати кишкове всмоктування токсичних первинних та вторинних жовчних кислот обумовлює гепатопротекторний ефект УДХК [1, 4, 5, 12, 17, 19, 27, 31, 33, 36]. Цитопротективний та антифібротичний ефекти УДХК здійснюються завдяки властивості зв'язуватися з мембраною гепатоцитів та зменшувати активність запалення і фіброзу через стимуляцію процесів детоксикації гідрофобних жовчних кислот, стабілізацію клітинних структур [28, 32]. Сповільнення процесів старіння та загибелі гепатоцитів визначає антиапоптотичну дію УДХК. Зниження рівня перекисного окислення ліпідів та активації глутатіону підтверджує антиоксидантний ефект УДХК [13, 17]. Імуномодуюча дія УДХК забезпечується пригніченням експресії антигенів HLA-1 на мембранах гепатоцитів та HLA-2 на холангіоцитах, а також інгібіцією активності секреції IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  і IFN- $\gamma$  активованими Т-лімфоцитами та продукцію імунoglobulinів плазматичними клітинами, які локалізуються в тканині печінки [13, 29]. Зменшуючи концентрацію токсичних для гепатоцитів жовчних кислот та активізуючи холерез, УДХК виконує холеретичну дію [4, 13].

## ХОЛЕРЕТИЧНА ДІЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

У дослідженнях достовірно показано, що УДХК стимулює секрецію жовчних кислот та інших органічних сполук за рахунок індукції везикулярного екзоцитозу та активації транспортних протеїнів. УДХК, що кон'югована з таурином (ТУДХК), індукує везикулярний екзоцитоз, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію іонів Ca<sup>2+</sup> [15]. У гепатоцитах Ca<sup>2+</sup>-пов'язані сигнали приймають участь у регуляції різноманітних процесів: експресії генів, клітинній проліферації, апоптозі, трансклітинній проникності, обміну глюкози та жовчних кислот. Підтверджено, що індукція Ca<sup>2+</sup>-залежного екзоцитоза гепатоцитів опосередкована активацією і транслокацією протеїнази С (PKC) з цитоплазми до внутрішньої поверхні клітинної мембрани, що індукує каналікулярний транспорт токсичних гідрофобних солей жовчі з гепатоцитів [16, 17]. Доведено, що Ca<sup>2+</sup>-пов'язана сигналізація в гепатоцитах залежить від активності рецепторів інозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3R). Активація InsP3Rs на апікальній поверхні клітинної мембрани сприяє створенню обмеженої у просторі області з високою концентрацією (приблизно 10 мкм) іонів Ca<sup>2+</sup>, яка є достатньою, щоб викликати

везикулярний ендоцитоз [16]. УДХК-індуковане утворення жовчі обумовлене також модуляцією білків мембранного транспорту [34].

Секреція різних амфифільних органічних аніонів жовчі, в тому числі білірубину, S-кон'югатів глутатіона, окисленого глутатіона, відбувається за рахунок MRP2, представника сімейства АТФ-пов'язаних касетних транспортерів. Такі холестатичні агенти, як естрадіол, літохолева кислота реалізують свою дію через інгібіцію процесу вставки MRP2 у плазматичну мембрану клітини. Показано, що ТУДХК сприяє збільшенню представництва MRP2 на плазматичній мембрані [24].

У регуляції обміну жовчних кислот особливу роль грають ядерні рецептори [23]. Центральна роль дефіциту активності ядерного рецептора FXR в розвитку холестази була неодноразово підтверджена в експериментальних роботах. Ядерний рецептор FXR, що пов'язаний з агоністом, активує експресію генів BSEP, інтестинального протеїну, який пов'язує жовчні кислоти, трансферного протеїну фосфоліпідів та репресує експресію генів холестерин-7 $\alpha$ -гідроксілази (Cyp7a), стірол-12 $\alpha$ -гідроксілази [23].

Під дією УДХК насиченість жовчі холестерином зменшується за рахунок пригнічення її абсорбції в кишковика та підвищення розчинності холестерину в жовчі, а також розчиняються холестеринові жовчні камені та попереджається утворення нових конкрементів [4, 13]. Клінічні дослідження показали, що жовчні кислоти, що застосовуються для зміни фізико-хімічних властивостей жовчі та розчинення жовчних каменів, одночасно покращують скорочувальну функцію жовчного міхура.

## ВПЛИВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ НА СКОРОТЛИВІСТЬ ЖОВЧНОГО МІХУРА

В експериментальних дослідженнях підтверджено, що скорочувальну функцію жовчного міхура покращують гідрофільні, але не гідрофобні жовчні кислоти. Дослідниками продемонстровано, що при експериментальному гострому холециститі хенодезоксихолева кислота (ХДХК) знижує скорочувальну функцію жовчного міхура, в той час як попереднє введення УДХК запобігає цьому ефекту. Автори припускають, що профілактичний вплив УДХК на м'язові клітини жовчного міхура може бути обумовлений зменшенням секреції ХДХК печінкою на тлі 2-тижневої терапії УДХК. Однак більш ймовірно, що УДХК виконує цитопротекторний ефект на м'язові клітини, що ушкоджені ХДХК [39].

Науковцям вдалося довести, що УДХК знижує зміст холестерину в мембрані цитоплазми міоцитів жовчного міхура і тим самим покращує його скорочувальну функцію [18]. В даний час відсутні дані про можливий вплив УДХК на синтез холецистокініна. Проте в експерименті встановлено, що м'язові смуги жовчного міхура, що

отримані від хворих, яких попередньо лікували УДХК, були більш чутливі до підвищених концентрацій холецистокініна у порівнянні з контрольною групою хворих, яких не лікували УДХК [30].

Ефективність терапії урсодезоксихолевою кислотою при функціональних розладах біліарної системи.

Останні роки науковці почали приділяти увагу визначенню ефективності застосування УДХК при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Одді у дітей. Результати таких досліджень вказують, що після застосування УДХК спостерігається позитивна динаміка клінічних ознак, нормалізація біохімічних показників крові (маркерів синдрому холестази), а також ехосонагра-

фічних показників, що відображають функціональний стан жовчовивідної системи [2, 13].

## ВИСНОВКИ

1. Позитивний терапевтичний вплив УДХК при захворюваннях біліарної системи обумовлений гепатопротекторним, цитопротективним, антифібротичним, антиапоптотичним, імуномодуючим, холеретичним, літолітичним ефектами.

2. Медикаментозне управління обміном жовчних кислот та вплив на скоротливість жовчного міхура обґрунтовують можливість застосування УДХК при лікуванні функціональних розладів біліарної системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Урсодеооксиголевая кислота в практике врача-педиатра // Современная педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 139–145.
2. Белоусов Ю. В., Шутова Е. В. Опыт применения препарата холудексан при лечении билиарных дисфункций у детей // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6 (41).
3. Белоусов Ю. В. Хронічні захворювання печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у дітей (розширені протокольні характеристики). Харків, 2012. – 145 с.
4. Зарецкий М. М., Черникова Н. М., Лобачевская Т. В. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчекаменной болезни // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 136–140.
5. Лоранская И. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. Москва: Форте принт, 2013. – 92 с.
6. Марушко Ю. В., Нагорна К. І., Брюзгіна Т. С. Клінічні прояви і жирнокислотний баланс у дітей з біліарною дисфункцією і дефіцитом заліза // PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. – 2016. – № 2 (66). – С. 116–121; doi: 10.15574/PP.2016.66.116.
7. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., Ситкин С. И. Заболевания печени и желчевыводящих путей (руководство для врачей). СПб: Спецлит, 2011. – 526 с.
8. Сміщук В. В. Клініко-патогенетичні механізми розвитку холецистазу у дітей та шляхи його запобігання: автореф. дис. ... к. мед. н. 14.01.10, Київ, 2015. – 22 с.
9. Тяжка О. В., Сміщук В. В., Брюзгіна Т. С. Значення біохімічного дослідження жовчі як індикатора порушень метаболізму жирних кислот, фосфоліпідів та холестерину в дітей з холецистазом // PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. – 2015. – № 1 (61). – С. 63–67; doi: 10.15574/PP.2015.61.63.
10. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 // Современная педиатрия. – 2013. – № 4. – С. 20–31.
11. Шадрін О. Г. и соавт. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування // PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. – 2016. – № 1 (65). – С. 104–111; doi: 10.15574/PP.2016.65.104.
12. Ярошевская Т. В., Сапа Н. Б., Ярошевская Т. В. Применение препарата урсодеооксиголевой кислоты при лечении дисфункций билиарного тракта у детей // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45).
13. Alpini G. et al. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 1041–1052. DOI:10.1053/jhep.2002.32712.
14. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2010. – № 12 (2). – P. 130–134. doi: 10.1007/s11894-010-0096-1.
15. Beuers U., Nathanson M. H., Boyer J. L. Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca<sup>2+</sup> signals in isolated rat hepatocytes // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 604–612. PMID:8425704.
16. Beuers U. et al. Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 1553–1563. PMID: 8613063.
17. Bode N. et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2016. – Vol. 478 (1). – P. 356–362. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.047.
18. Guarino M.P. et al. Ursodeoxycholic acid

improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones / M. P. Guarino, P. Cong, M. Cicala. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 815–820.

19. Hirschfield G. M. et al. Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid // *Gastroenterology*. – 2015. – V. 148 (4). – P. 751–761. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.

20. Hofmann A. F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. Vol. 29. – P. 1–15. PMID:7824870.

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=129137>.

21. Kullak-Ublick G. A., Stieger B., Hagenbuch B., Meier P. J. Hepatic transport of bile salts // *Semin Liver Dis.* – 2000. – Vol. 20. – P. 273–292. DOI:10.1055/s-2000-9426.

22. Lazaridis K. N. et al. Alternative splicing of the rat sodium/bile acid transporter changes its cellular localization and transport properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 11092–11097.

23. Lazaridis K. N. et al. Rat cholangiocytes absorb bile acids at their apical domain via the ileal sodium dependent bile acid transporter // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 2714–2721. DOI:10.1172/JCI119816.

24. Liddle R. A. et al. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol. 75 (4). – P. 1144–1152. doi:10.1172/JCI111809.

25. Liddle R. A. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine // *J. Nutr.* – 1994. – Vol. 124 (48). – P. 1308S–1314S. PMID:8064378.

26. Lindor K. D. et al. High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis // *Hepatology*. – 2009 Sep. – Vol. 50 (3). – P. 808–814. doi:10.1002/hep.23082.

27. Lopez B. et al. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis. – P. from basic science to clinical aspects // *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. H1–H9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010.

28. López-Godino O. et al. Immunomodulatory effects of prophylactic use of ursodeoxycholic acid

in allogeneic stem cell transplantation: survival analysis and potential impact on graft versus host disease // *Bone Marrow Transplantation*. – 2017. – Vol. 52. – P. S292–S294.

29. Mehmet R. M. et al. Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 32. – P. 4336–4339.

30. Pearson T. et al. Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) // *Cancer research*. – 2017. – CRC16-A18. DOI: 10.1158/1538-7445.

31. Rockey D. C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 224–231. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.005.

32. Roma M. G. et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clinical Science*. – 2011. – Vol. 121 (12). – P. 523–544. DOI: 10.1042/CS20110184.

33. Schliess F. et al. Mitogen-activated protein kinases mediate the stimulation of bile acid secretion tauroursodeoxycholate in rat liver // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 1306–1314.

34. Tabibian J. H., Lindor K. D. Ursodeoxycholic Acid Treatment in Primary Sclerosing Cholangitis // *Primary Sclerosing Cholangitis*. – 2017. doi:10.1007/978-3-319-40908-5\_11.

35. Úriz M. et al. Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholeresis in the normal rat // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e28717. doi: 10.1371/journal.pone.0028717.

36. Wang H. H. et al. Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 47 (4). – P. 328–333. DOI: 10.1111/eci.12734.

37. Ward A. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy / A. Ward, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery // *Drugs*. – 1984. – Vol. 27. – P. 95–131. PMID: 6365507.

38. Zuo-Liang X. et al. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 1442–1450.

## REFERENCE

1. Abaturon A. E. (2011) Ursodeoksiholevaja kislotavpraktikevracha-pediatra[Ursodeoxycholic acid in the practice of a pediatrician]. *Sovremennaja* 68

*pediatrija*, vol. 6, no 40, pp. 139–145.

2. Belousov Ju. V. Shutova E. V. (2012) Opyt primenenija preparata holudeksan pri

lechenii biliarnykh disfunkcij u detej [Experience of application of the drug chaloledoxan in the treatment of biliary dysfunctions in children]. *Zdorov'ye rebenka*, vol. 6, no 41.

3. Belousov Yu. V. (2012) Hronichni zahvorjuvannja pechinki, zhovchnogo mihura ta zhovchovidnih shljahiv u ditej (rozshireni protokolni charakteristiki) [Chronic diseases of the liver, gall bladder and biliary tract in children (extended protocol characteristics)]. Kharkiv, p. 145, (in Ukraine).

4. Zareckij M. M., Chernikova N. M., Lobachevskaja T. V. (2011) Vozmozhnosti primenenija ursodezoksiholevoj kisloty v lechenii zhelchekamennoj bolezni [Possibilities of using ursodeoxycholic acid in the treatment of bile duct disease]. *Suchasna gastroenterologija*, vol. 2, no 58, pp. 136–140.

5. Loranskaja I. D. (2013) Funkcionalnye rasstrojstva biliarnogo trakta [Functional disorders of the biliary tract]. Moscow, Forte print, (in Russia).

6. Marushko Ju. V., Nagorna K. I., Brjuzgina T. S. (2016) Klinichni projavi i zhirnokislotnij balans u ditej iz biliarnuju disfunkcieju i deficitom zaliza [Clinical manifestations and fatty acid balance in children with biliary dysfunction and iron deficiency]. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, vol. 2, no 66, pp. 116–121. doi: 10.15574/PP.2016.66.116.

7. Radchenko V. G., Shabrov A. V., Zinoveva E. N., Sitkin S. I. (2011) Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putej: rukovodstvo dlya vrachey [Liver and biliary tract diseases: a guide for doctors]. SPb: Spetslit, (in Russia).

8. Smishhuk V. V. (2015) Kliniko-patogenetichni mehanizmi rozvitku holelitiazu u ditej ta shljahi jogo zapobigannja [Clinical and pathogenetic mechanisms of cholelithiasis development in children and ways of its prevention]. PhD Thesis, Kiev, (in Ukraine).

9. Tjzhka O. V., Smishhuk V. V., Brjuzgina T. S. (2015) Znachennja biohimichnogo doslidzhennja zhovchi jak indikatora porushen' metabolizmu zhirnih kislot, fosfolipidiv ta holesterinu v ditej z holelitiazom [Significance of biochemical study of bile as an indicator of metabolic disorders of fatty acids, phospholipids and cholesterol in children with cholelithiasis]. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, vol. 1, no 61, pp. 63–67. doi: 10.15574/PP.2015.61.63.

10. Unified clinical protocol of medical care for children with diseases of the digestive system: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 59 dated January 29, 2013. *Modern pediatrics*. vol. 4, no 20–31.

11. Shadrin O. G., Marushko T. L., Radushinska T. Ju., Marushko R. V.,

Fisun V. M., Kovalchuk A. A., Bondarenko N. Ju. (2016) Harchova neperenosimist u patogenezi funkcionalnih zahvorjuvan shlunkovo-kishkovogo traktu v ditej rannogo viku: pidhodi do diagnostiki ta likuvannja [Food intolerance in the pathogenesis of functional diseases of the gastrointestinal tract in young children: approaches to diagnosis and treatment]. *PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA*, vol. 1, no 65, pp. 104–111. doi: 10.15574/PP.2016.65.104.

12. Jaroshevskaja T. V., Sapa N. B. (2013) Primenenie preparata ursodeoksiholevoj kisloty pri lechenii disfunkcij biliarnogo trakta u detej [Application of the preparation of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary tract dysfunctions in children]. *Zdorov'ye rebenka*, vol. 2, no 45.

13. Alpini G., Baiocchi L., Glaser S. et al. (2002) Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha. *Hepatology*, vol. 35, pp. 1041–1052. DOI:10.1053/jhep.2002.32712.

14. Baillie J. (2010) Sphincter of Oddi dysfunction. *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 12, no 2, pp. 130–134. doi: 10.1007/s11894-010-0096-1.

15. Beuers U., Nathanson M. H., Boyer J. L. (1993) Effects of tauroursodeoxycholic acid on cytosolic Ca<sup>2+</sup> signals in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*, vol. 104, pp. 604–612. PMID:8425704.

16. Beuers U., Throckmorton D. C., Anderson M. S., Isales C. M., Thasler W., Kullak-Ublick G. A. et al. (1996) Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*, Vol. 110, pp. 1553–1563. PMID:8613063.

17. Bode N., Grebeb A., Kerksieck A. et al. (2016) Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. vol. 478, no 1, pp. 356–362. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.047.

18. Guarino M. P., Cong P., Cicala M. et al. (2007) Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut*. vol. 56, no 6, pp. 815–820.

19. Hirschfield G. M., Mason A., Luketic V. et al. (2015) Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. vol. 148, no 4, pp. 751–761. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.005.

20. Hofmann A. F. (1994) Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand. J. Gastroenterol*. vol. 29, pp. 1–15. PMID: 7824870.

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=129137>.

21. Kullak-Ublick G. A., Stieger B., Hagenbuch B., Meier P. J. (2000) Hepatic transport of bile salts. *Semin Liver Dis.* vol. 20. pp. 273–292. DOI:10.1055/s-2000-9426.

22. Lazaridis K. N., Tietz P., Wu S., Kip P., Dawson P. A., LaRusso N. F. (2000) Alternative splicing of the rat sodium/bile acid transporter changes its cellular localization and transport properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* vol. 97. pp. 11092–11097.

23. Lazaridis K. N., Pham L., Tietz P., deGroen P., Dawson P. A., LaRusso N. F. (1997) Rat cholangiocytes absorb bile acids at their apical domain via the ileal sodium dependent bile acid transporter. *J. Clin. Invest.* vol. 100. pp. 2714–2721. DOI:10.1172/JCI119816.

24. Liddle R. A., Goldfine I. D., Rosen M. S., Taplitz R. A., Williams J. A. (1985) Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J. Clin. Invest.* vol. 75, no 4, pp. 1144–1152. doi:10.1172/JCI11809.

25. Liddle R. A. (1994) Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J Nutr.*, vol. 124, no 48, pp. 1308S-1314S. PMID:8064378.

26. Lindor K. D., Kowdley K. V., Luketic V. A. C., Harrison M. E., McCashland T., Befeler A. S. (2009) High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology.* vol. 50, no 3, pp. 808–814. doi:10.1002/hep.23082.

27. Lopez B., Gonzalez A., Hermida N. et al. (2010) Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis. – P. from basic science to clinical aspects. *Am. J. Physiol. – Heart Circ Physiol.* vol. 299, no H1–H9. doi: 10.1152/ajpheart.00335.2010.

28. López-Godino O., Pérez-López E., Ferré O., Alonso S., Cadenas L. F. et al. (2017) Immunomodulatory effects of prophylactic use of ursodeoxycholic acid in allogeneic stem cell transplantation: survival analysis and potential impact on graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation.* vol. 52, pp. S292–S294.

29. Mehmet R. M., Bilgin C., Nuket M. et al. (2007) Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder

muscle strips in patients with cholesterol gallstones. *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, no 32, pp. 4336–4339.

30. Pearson T., Caporaso J. G., Yellowhair M., Martinez J. A. et al. (2017) Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Cancer research.* pp. CRC16–A18. DOI: 10.1158/1538-7445.

31. Rockey D. C. (2013) Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, pp. 224–231. doi:10.1016/j.cgh.2013.01.005.

32. Roma M. G., Toledo F. D., Boaglio A. C., Basiglio C. L., Crocenzi F. A., Sánchez Pozzi E. J. (2011) Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical Science*, vol. 121, no 12, pp. 523–544. DOI: 10.1042/CS20110184.

33. Schliess F., Kurz A., Vom Dahl S., Haussinger D. (1997) Mitogen-activated protein kinases mediate the stimulation of bile acid secretion tauroursodeoxycholate in rat liver. *Gastroenterology*, vol. 113, pp. 1306–1314.

34. Tabibian J. H., Lindor K. D. (2017) Ursodeoxycholic Acid Treatment in Primary Sclerosing Cholangitis. *Primary Sclerosing Cholangitis.* doi:10.1007/978-3-319-40908-5\_11.

35. Úriz M., Sáez E., Prieto J., Medina J. F., Banales J. M. (2011) Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholeresis in the normal rat. *PLoS One*, vol. 6, pp. e28717. doi: 10.1371/journal.pone.0028717.

36. Wang H. H., Liu M., Li X., Portincasa P., Wang D. Q. H. (2017) Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease. *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 47, no 4, pp. 328–333. DOI: 10.1111/eci.12734.

37. Ward A., Brogden R. N., Heel R. C., Speight T., Avery G. S. (1984) Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, vol. 27, pp. 95–131. PMID: 6365507.

38. Zuo-Liang X. et al. (2003) Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis. *Hepatology*, vol. 37, pp. 1442–1450.

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2017*



**В. Г. Танський**

КЛ «Феофанія», Центр торакальної і серцево-судинної хірургії ДУС  
Київ, Україна

**V. G. Tanskyi**

CH «Feofaniya», Thoracic and Cardiovascular Surgery Center SAM  
Kyiv, Ukraine

## ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТЕРМІНАЛЬНОЇ СТАДІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

### Surgical methods of treatment of the terminal stage of heart failure

#### Резюме

Впровадження імплантуючих систем лівошлуночкового обходу суттєвим чином змінило підходи до застосування допоміжного кровообігу як методу передтрансплантаційної механічної підтримки кровообігу, що дозволило багатьом пацієнтам чекати трансплантації серця в стабільному клінічному стані.

**Ключові слова:** трансплантація серця, системи лівошлуночкового обходу, механічна підтримка кровообігу.

#### Abstract

The introduction of implantable systems of the left ventricular circumvention substantially changed the approaches to the use of auxiliary blood circulation as a method of pre-implantation mechanical support for blood circulation, which allowed many patients to wait for transplantation of the heart in a stable clinical state.

**Keywords:** heart transplantation, left ventricular, blood circulation technical support.

Трансплантація серця (ТС) на сьогоднішній день – єдиний ефективний метод лікування хворих з термінальною, або незворотною, застійною серцевою недостатністю (ЗСН). Можливості своєчасного виконання операції всім пацієнтам, що потребують пересадки серця, обмежуються відсутністю донорських сердець. У ситуації, що склалася через дефіцит донорських органів застосування різних систем допоміжного кровообігу стає єдиною можливістю життєзabezпечення на етапі очікування ТС [1, 2].

В останні роки впровадження систем, що імплантуються для лівошлуночкового обходу (ЛШО) суттєвим чином змінило підходи до застосування допоміжного кровообігу як методу передтрансплантаційної механічної підтримки кровообігу (МПК), дозволивши багатьом пацієнтам чекати ТС в стабільному клінічному стані. Виживання пацієнтів з імплантованими системами ЛШО висока і становить 80% (1 рік) і 70% (2 роки). Однак застосування імплантованих систем ЛШО не у всіх пацієнтів супроводжується ефективною корекцією гемодинамічних і органних розладів. При бівентрікулярному варіанті ЗСН використання ЛШО супроводжується гіршими клінічними результатами, що пов'язане

з необхідністю тривалої медикаментозної та/або механічної корекції правошлуночкової дисфункції, з розвитком поліорганних порушень на фоні недостатньої продуктивності ЛШО і зниженого системного кровотоку [1, 2].

Розвиток методів допоміжного кровообігу (ДК) в початковому періоді розвитку кардіохірургії стимулювався недостатньою ефективністю медикаментозних методів підтримки кровообігу при різних формах гострої серцевої недостатності, обумовлених зниженням скорочувальної здатності міокарда. У такій ситуації ДК призначене задля часткової тимчасової заміни функції одного або двох шлуночків серця. Воно повинно знижувати роботу міокарда і споживання ним кисню, підтримувати центральну і регіональну гемодинаміку на адекватному рівні, збільшувати коронарний кровоток і покращувати скоротливість серцевого м'яза [3, 4].

Виходячи з математичної та фізичної моделі роботи серцевого м'яза, побудованих на підставі законів Паскаля, Бернуллі і Франка-Старлінга, поліпшення скорочувальної здатності міокарда можна досягти двома шляхами, дотримуючись при цьому умов збереження або збільшення коронарного кровотоку:

1. Знижуючи опір викиду, тобто зменшуючи постнавантаження – контрпульсацію.

2. Зменшуючи обсяг наповнення шлуночків, тобто знижуючи переднавантаження – венозно-артеріальну перфузію, моноventрикулярної або біventрикулярної обхід.

Розвиток методів механічної підтримки кровообігу (МПК) пов'язують [1, 3, 5, 6]:

– 1953 рік – початок ери штучного кровообігу для збереження життя пацієнта під час проведення операцій на відкритому серці;

– 1957 рік – венозно-артеріальна перфузія з оксигенацією крові (C. Dennis);

– 1961 рік – запропонована внутрішньо-аортальна балонна контрапульсація (S. Mouloupos);

– 1964 рік – Національний Інститут Серця США (нині Національний Інститут Крові, Серця і Легень – NHLBI) відкрив першу програму штучного серця і став активно брати участь у розвитку МПК.

– 1969 рік – перша імплантація штучного серця людині (Cooley-Liotta-heart);

– 1975 рік – перше дослідження пристроїв, що імплантуються задля обходу лівого шлуночка (NHLBI);

– 1978 рік – перша імплантація лівошлуночкового обходу (LVAD), як «міст до трансплантації»;

– 1981 рік – друга імплантація штучного серця (Jarvik 7) людині;

– 1986 рік – перша імплантація Heart Mate, пневматичного LVAD, як «міст до трансплантації».

– 1988 рік – перше використання Nemorump.

– у 70-х і 80-х роках закладені основи для створення пристроїв тривалого застосування, що імплантуються для МПК, в тому числі пристроїв, здатних забезпечити високу якість життя пацієнта після виписки зі стаціонару (90-ті роки ХХ століття);

– 1991 рік – перший пацієнт в світі, який залишив госпіталь з електричним, портативним, автономним пристроєм LVAD;

– 2000 рік – перше клінічне використання Jarvik 2000, мініатюрного аксіального LVAD;

– 2001 рік – імплантація штучного серця AbioCor. Паралельно йшла розробка систем МПК в Москві. У Мінську до 2004 року, в Москві до 2010 року були створені тривалі системи обходу лівого шлуночка на основі осьових насосів, що імплантуються;

– 2005 рік – перша імплантація відцентрового LVAD.

В даний час розвиток різноманітних методів допоміжного кровообігу все більше асоціюють з необхідністю надання допомоги пацієнтам з вираженою серцевою недостатністю (СН). Як правило, такі пацієнти мають симптоматику в спокої або при мінімальному навантаженні, що істотно погіршує якість їх життя. Зазвичай використовуються об'єктивні показники функціонального обмеження: пікове споживання кисню  $\leq 14$  мл/кг/хв (або  $< 50\%$  від очікуваного) і 6-ти хвилинний тест ходьби на відстань до 300 метрів. У багатьох пацієнтів розвивається серцева кахексія, потрібні повторні госпіталізації для більш інтенсивного ведення і внутрішньовенної іноторпної підтримки [7].

Середня тривалість життя пацієнтів з серцевою недостатністю зазвичай становить менше 2 років (якщо не проводиться пересадка серця або МПК). Поширеність хронічної СН дуже висока: в Європі налічується 14 млн. пацієнтів, в США більше 6 млн. Однорічна летальність становить 28%. При цьому у 20% хворих з ХСН діагностується термінальна стадія СН з однорічною летальністю до 80% [8].

Хірургічне лікування ХСН включає методи традиційної кардіохірургії, методи допоміжного кровообігу (штучні шлуночки / штучне серце) і трансплантацію серця як «золотий стандарт» лікування. Щорічно, при збільшенні кількості хворих з більш важкими проявами ХСН, збільшується і активний лист очікування трансплантацій серця (за даними OPTN на 10.10.2012 – 3319 осіб в США, рис. 1).

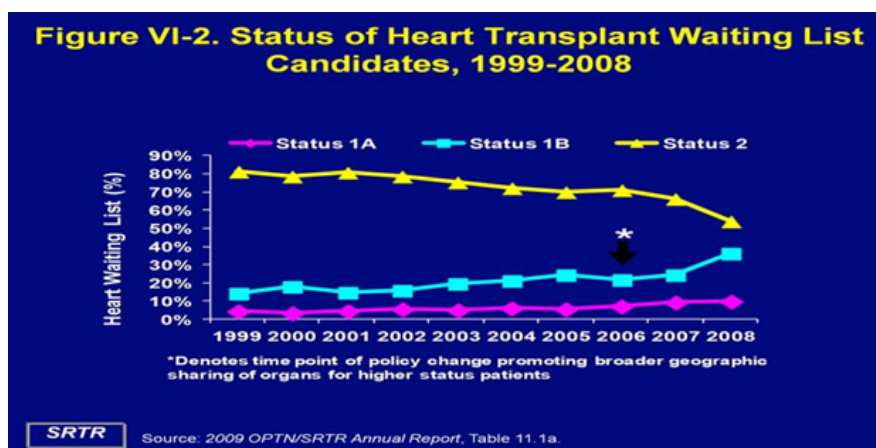


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з листа очікування трансплантації серця за шкалою (UNOS)

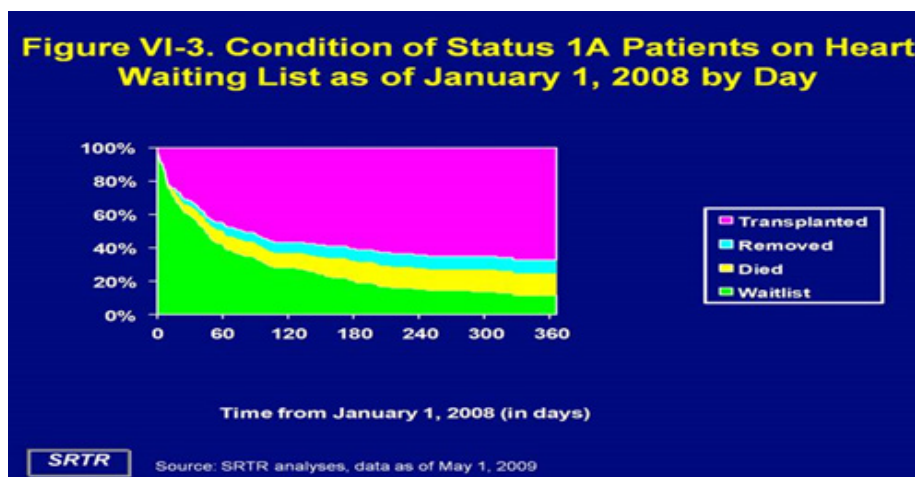


Рис. 2. Результати лікування пацієнтів в листі очікування трансплантації серця

Кількість пацієнтів в листі очікування з внутрішньовенною інотропною підтримкою становить 40%. Актуальність використання систем допоміжного кровообігу в лікуванні ХСН постійно зростає, оскільки 20% пацієнтів з листа очікування щорічно гинуть, не дочекавшись донорського серця (рис. 2).

Системи допоміжного кровообігу використовуються з наступною метою:

- міст до трансплантації (bridge-to-transplantation – BTT) – пацієнти в листі очікування з вираженими гемодинамічними порушеннями, що не дозволяють їм очікувати трансплантації без механічної підтримки кровообігу [8];

- міст до включення до листа очікування трансплантації (bridge-to-candidacy – BTC) – пацієнти з поліорганною недостатністю або з високою легеневою гіпертензією, що не дозволяє включити їх до листа очікування [1, 2, 8];

- терапія призначення (destination-therapy – DT) – пацієнти зі серцевою недостатністю, що є рефрактерної до медикаментозного лікування, але ці пацієнти мають протипоказання або обмеження до трансплантації серця [2, 8];

- вік пацієнтів старіше за 65–70 років (50% пацієнтів дискваліфікуються з листа очікування через вік);

- ниркові дисфункції;
- висока легенева гіпертензія;
- високий індекс маси тіла;

- опортуністичні інфекції;
- реакція відторгнення трансплантованого серця;

- захворювання судин трансплантованого серця;

- міст до одужання (bridge-to-recovery – BTR) – вік пацієнтів старіше за 65–70 років (50% пацієнтів дискваліфікуються з листа очікування через вік);

- пацієнти з потенційно оборотною кардіоміопатією, але з вираженими гемодинамічними порушеннями, що не дозволяють їм вижити без механічної підтримки кровообігу;

- міст до прийняття рішення (bridge-to-decision – BTD) – поняття введено з 2010 року, а саме, пацієнти с серцевою та/або поліорганною недостатністю, з вираженими гемодинамічними порушеннями, але рішення про необхідність трансплантації зараз не може бути прийнято;

- міст до мосту (bridge-to-bridge – BTV).

У теперішній час механічна підтримка кровообігу перед трансплантацією серця використовується у кожного 4-го реципієнта (рис. 3).

З урахуванням вдосконалення систем ВК за останні роки за даними INTERMACS – Північноамериканського реєстра, заснованого в 2005 році для обліку та аналізу даних пацієнтів з механічною підтримкою кровообігу, для лікування хронічної серцевої недостатності змінилася стратегія використання систем допоміжного кровообігу (табл. 1, табл. 2, рис. 4).

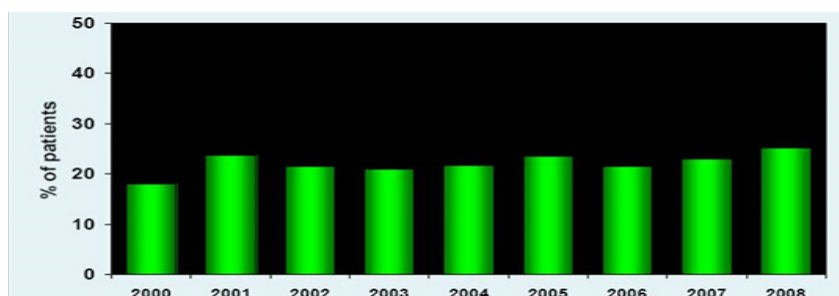


Рис. 3. Відсоток пацієнтів з використанням систем ВК до трансплантації серця

Таблиця 1

## Стратегія використання систем ВК

Мета використання	Червень 2006 Грудень 2008 (n = 1138)	Січень 2009 Червень 2010 (n = 1542)
Міст до трансплантації	529 (46,5%)	632 (41,0%)
Міст до включення в лист очікування	468 (41,1%)	663 (43,0%)
Терапія призначення	96 (8,4%)	213 (13,8%)
Міст до одужання	32 (2,8%)	16 (1,0%)
Терапія порятунку (міст до вирішення)	13 (1,1%)	9 (0,5%)
Інша мета		9 (0,5%)

Таблиця 2

## Класифікація стану пацієнта в INTERMACS

Рівень	Стан	Запас часу
1	Критичний (кардіогенний шок)	Години
2	Прогресивне погіршення	Дні – тижні
3	Стабільне на інотропних засобах	Тижні
4	Швидко повертаються	Від тижнів до декількох місяців
5	Низька толерантність до навантажень	Місяці
6	Обмеження навантажень	Місяці
7	NYHA 3	

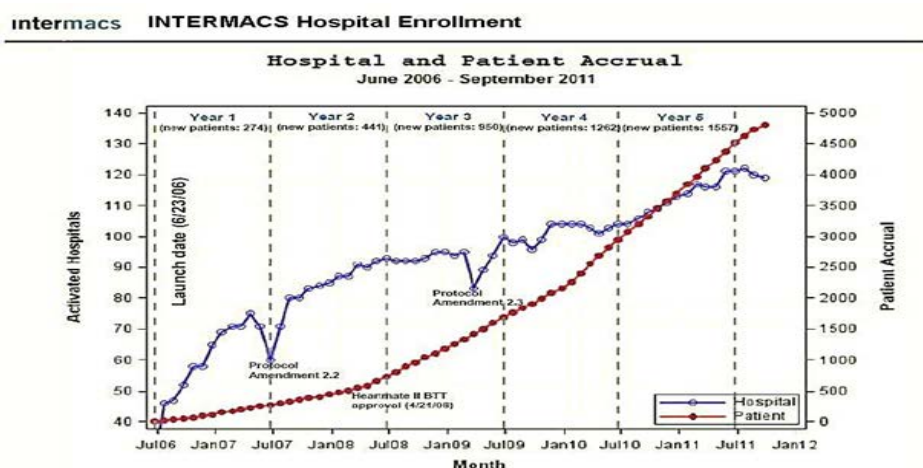


Рис. 4. Кількість госпіталів, які використовують ВК і пацієнтів з ВК за даними INTERMACS

## ВИСНОВКИ

Системи ВК (VAD) є найбільш ефективним «мостом до трансплантації» тому що:

1. розвантажують пошкоджені шлуночки серця: зменшують розміри, обсяги і масу шлуночків;
2. забезпечують ефективну циркуляторну підтримку. Зберігають і покращують функцію

органів і систем. Запобігають розвитку ускладнень хронічної серцевої недостатності;

3. підвищують виживання, значно покращують якість життя, функціональний статус пацієнтів в порівнянні з медикаментозною терапією. Системи ВК (LVAD), що імплантуються, впевнено доводять ефективність в якості «те-

рапії призначення» пацієнтам з обмеженнями трансплантації:

1. Зменшення розмірів серця.
2. Мінімізація гемолізу.
3. Усунення тромбогенезу.
4. Збільшення тривалості і зручності експлуатації систем внутрішнього кровообігу.

Подальше вдосконалення (у напрямку надійності, біосумісності, оптимального дизайну) дозволить розглядати системи ВК як альтернативу трансплантації.

Важливі аспекти успішного застосування систем допоміжного кровообігу (VAD):

1. Дотримання критеріїв відбору пацієнтів, оцінка психосоціального статусу, аналіз клінічних, анамнестичних та лабораторних даних.
2. Вибір часу установки системи ВК (визна-

чає виживаність і прогноз).

3. Правильний вибір виду і варіанти допоміжного кровообігу.

4. Оснащення (обладнання, витратні матеріали, препарати крові, медикаменти), хірургічна команда.

Важливі аспекти успішного застосування систем допоміжного кровообігу (VAD):

1. Суворе дотримання рекомендованого антикоагуляційного протоколу і способу обробки місць виходу канюль і живильний кабель (протягом всього періоду експлуатації).

2. Міждисциплінарна кооперація, зворотний зв'язок.

3. Навчання пацієнта і його оточення, лікуючого лікаря.

4. VAD координація [1, 2, 8].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Сердечная недостаточность (под общ. ред. Ю. П. Островского) / Минск: Бел. наука, 2016. – 502 с.

2. Чернявский А. М., Островский Ю. П., Караськов А. М. Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / Издательство ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина, 2014. – 431 с.

3. Frazier O. H. et. al. Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist devise: the Jarvik 2000 Heart // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 125.

4. Letsou G. V. et. al. Continuous axial-flow left ventricular assist devise (Jarvik 2000) maintais kidney and liver perfusions for up 6 monhts // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 76. –

P. 1167–1170.

5. Kaplon R. J. et. al. Miniature axial flow pump for ventricular assistance in children and small adults // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 111. – P. 13.

6. Siegenenthaler M. P. et. al. Mechanical Reliability of the Jarvik 2000 Heart // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P. 1752–1759.

7. Simsir S. A. et. al. HeartMate XVE malfunction caused by fluid aspiration into the vent port // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – Vol. 128. – P. 619–621.

8. Simsir S. A. et. al. Left ventricular assist devise as destination therapy: a new look at survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 9–17.

#### REFERENCE

1. Serdechnaya nedostatochnost (pod obshch. red. YU. P. Ostrovskogo) [Heart failure]. Minsk: Bel. navuka, 2016 (in Belarus).

2. Chernyavskiy A. M., Ostrovskiy Yu. P., Karaskov A. M. Khirurgicheskoye lecheniye terminalnoy stadii serdechnoy nedostatochnosti [Surgical treatment of the terminal stage of heart failure]. Izdatelstvo FGBU NNIIPK im. akad. Ye. N. Meshalkina, 2014 (in Russia).

3. Frazier O. H. et. al. (2001) Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist devise: the Jarvik 2000 Heart. Ann. Thorac. Surg., vol. 71, P. 125.

4. Letsou G. V. et. al. (2003) Continuous axial-flow left ventricular assist devise (Jarvik 2000) maintais kidney and liver perfusions for up 6 monhts.

Ann. Thorac. Surg., vol. 76, – pp. 1167–1170.

5. Kaplon R. J. et. al. (1996) Miniature axial flow pump for ventricular assistance in children and small adults. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., vol. 111, P. 13.

6. Siegenenthaler M. P. et. al. (2006) Mechanical Reliability of the Jarvik 2000 Heart. Ann. Thorac. Surg., vol. 81, pp. 1752–1759.

7. Simsir S. A. et. al. (2004) HeartMate XVE malfunction caused by fluid aspiration into the vent port. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., vol. 128, pp. 619–621.

8. Simsir S. A. et. al. (2005) Left ventricular assist devise as destination therapy: a new look at survival. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., vol. 129, pp. 9–17.

**О. О. Танська**

КЛ «Феофанія», Центр торакальної і серцево-судинної хірургії ДУС  
Київ, Україна

**O. O. Tanska**

СН «Feofaniya», Thoracic and Cardiovascular Surgery Center SAM  
Kyiv, Ukraine

## КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ ХВОРИХ НА ТРАНСПЛАНТАЦІЮ СЕРЦЯ (Лист очікування)

### Patients' criteria selecting for heart transplantation (Expectation list)

#### Резюме

Визначені особливості відбору хворих для постановки у лист очікування на трансплантацію серця – єдиний ефективний метод лікування хворих з термінальною, або незворотною, застійною серцевою недостатністю.

**Ключові слова:** лист очікування, реципієнт, трансплантація, серце.

#### Abstract

Definition of features selection patients for placing in the waiting list for heart transplantation – only effective method for treating patients with terminal or irreversible, congestive heart failure.

**Keywords:** expectation list, recipient, heart transplantation.

Трансплантація серця (ТС) з'явилася як процедура вибору для пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності. Досягнення в області імуносупресії, профілактики реакції відторгнення та інфекції перетворили те, що колись вважалося експериментом, в рядове втручання доступне у всьому світі. Сьогодні трансплантація серця не тільки продовжує життя хворим, але і відновлює його якість [1, 4, 7].

А. Carrel виконав першу гетеротопічну трансплантацію серця у собаки в 1905 році. Двадцять років потому F. Mann описав реакцію відторгнення, як біологічну несумісність між донором і реципієнтом, що проявлялася лейкоцитарною інфільтрацією міокарда. У 1946 році В. Деміхов успішно провів грудну гетеротопічну пересадку серця, одночасно довівши технічну можливість ізольованої пересадки серця і легені. Використання помірної гіпотермії і штучний кровообіг надало можливості N. Shumway подолати бар'єр ортотопічної трансплантації серця на моделі собаки у 1960 році. Перша пересадка серця людині від шимпанзе була виконана в 1964 році J. Hardy. Незважаючи на великий скептицизм у можливості будь-коли успішно виконати

трансплантацію серця людині, південноафриканський хірург С. Barnard здивував світ, виконавши першу пересадку серця від людини до людини 3 грудня 1967 року.

В наступні роки незадовільні клінічні результати привели до мораторію на серцеву трансплантацію, але деякі центри продовжували дослідження в цій галузі. Так, завдяки зусиллям N. Shumway і його колег в Стенфорді, в кінці 1970-х років, був прокладений шлях до відродження ТС, а введення трансвенозної ендоміокардіальної біопсії (P. Caves, 1973) забезпечило, нарешті, надійний спосіб контролю реакції відторгнення алотрансплантату.

Впровадження на початку 80-х років минулого століття в клінічну практику препаратів іммуносупресивної терапії, значно збільшило виживання пацієнтів і стало початком сучасної ери успішної серцевої трансплантації [4, 5, 8]. Динаміка кількості трансплантацій серця в рік за даними ISHLT представлена на рисунку 1.

З 2007 року і по теперішній час, з невеликими коливаннями, число щорічно виконуваних пересадок серця в світі залишається на досягнутому рівні.

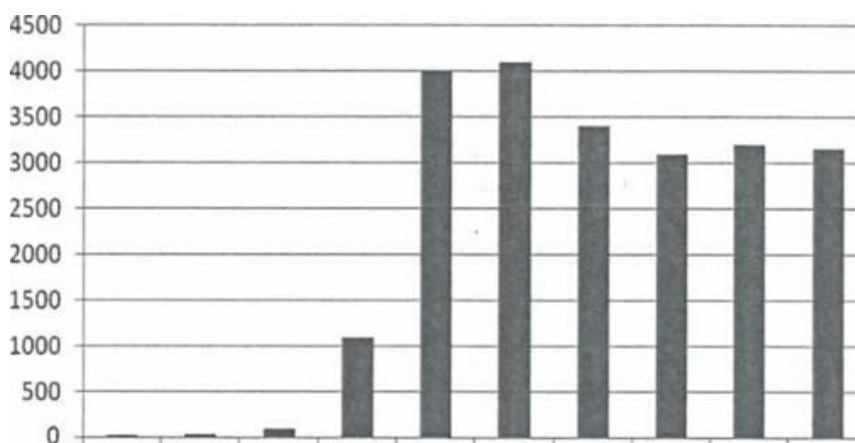


Рис. 1. Кількість трансплантацій серця за даними ISHLT

### РЕЦИПІЄНТ

Підбір пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності (СН) для ТС, що регламентований Міжнародним комітетом трансплантації серця і легень, гарантує рівноправний, об'єктивний і, з медичної точки зору, виправданий розподіл обмеженої кількості донорських органів пацієнтам з найбільшим шансом на виживання і реабілітацію.

Вдосконалення імуносупресивної терапії значно розширило критерії відбору пацієнтів до трансплантації серця, але стало і причиною як дефіциту донорських органів, так і ускладнило процес відбору хворих та збільшило ризик несприятливих результатів ТС. Саме тому, визначення етіології і потенційної оборотності термінальної СН є основою для відбору реципієнта.

У більшості пацієнтів з III або IV функціональним класом (ФК) по NYHA, серцева недостатність викликана ішемічною або ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією. Злоякісні шлуночкові аритмії, стенозуючі ураження коронарних артерій аллотрансплантату і СН, що викликана вродженою чи клапанною патологією – рідкісні показання до трансплантації. Разом з тим, сприйняття незворотності серцевої недостатності змінюється зростаючими успіхами індивідуально підібраної медикаментозної терапії та альтернативними хірургічними методами лікування [1, 2, 3, 4, 8].

### ПІДБІР РЕЦИПІЄНТА

Основна мета відбору реципієнтів полягає в тому, щоб ідентифікувати пацієнтів з термінальною стадією серцевої недостатності, які несприйнятливі до медикаментозного лікування, але ще не втратили потенціал для відновлення нормального активного життя після трансплантації серця.

Накопичення досвіду пересадки полегшує оптимальний розподіл донорських органів за допомогою поліпшення стратифікації ризику для потенційних реципієнтів і прогнозу успішних

результатів трансплантації серця.

Первинне обстеження реципієнта включає ретельний аналіз анамнезу та об'єктивне дослідження: рентгенографію грудної клітини, навантажувальний тест на максимальне споживання кисню (VO), рутинні гематологічні та біохімічні тести, серологічні дослідження на наявність інфекційних захворювань.

Проведення прямої тонометрії правих відділів серця з метою виключення незворотності легеневої гіпертензії є обов'язковим для пацієнтів, які знаходяться в листі очікування на трансплантацію серця. Коронарографія дозволяє визначити відсутність можливості виконання реваскуляризації міокарду.

Повне доопераційне обстеження реципієнтів включає додаткові лабораторні тести: дослідження рівня глікемії натще і через 90–120 хв після прийому їжі (постпрандиального цукру крові), кліренсу креатинну, електрофорезу ліпопротеїнів, визначення титру вірусних антитіл і людського лимфоцитарного антигену (HLA), серологію грибової інфекції, групу і резус-фактор крові. Крім того, обов'язковим є дослідження функції щитовидної залози, тести легеневої функції, УЗД черевної порожнини, езофагогастроуденоскопія і скринінг злоякісних новоутворень. Проводиться рутинне дослідження серцево-судинної системи: ЕКГ, холтерівське монітування, ЕхоКГ та доплерографія сонних артерій [4, 6].

### ПОКАЗАННЯ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

Реципієнтами є хворі з термінальною стадією СН, що не підлягають медикаментозній терапії або альтернативним хірургічним методам лікування. Прогноз однорічного виживання без трансплантації повинен становити менше 50%. Об'єктивними критеріями такого прогнозу є: фракція викиду лівого шлуночка менше 20%, тиск заклінування легеневої артерії більше 25 мм рт. ст., кардиоторакальний індекс не біль-

ше 0,6, зниження максимального VO (менше 14 мл/кг/хв на тлі максимальної медикаментозної підтримки). Зменшення фракція викиду лівого шлуночка і зниження максимального споживання кисню – найбільш надійні незалежні прогностичні критерії виживання пацієнтів.

### ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

Вік – один з найбільш спірних критеріїв для трансплантації серця. Верхня вікова межа (65 років) для реципієнтів визначається кожним центром, але акцент повинен бути зміщений в сторону фізіологічного, а не хронологічного віку пацієнта. Це обумовлено тим, що виживаність і якість життя ретельно відібраних вікових хворих можна порівняти з групою молодих реципієнтів. Незважаючи на те, що для літніх характерна більша кількість супутніх захворювань, у них рідше, ніж у молодих пацієнтів, розвиваються кризи відторгнення.

Високий легеневий судинний опір (не більше 6 од. Wood і транспульмонального градієнту більше 15 мм рт. ст.) – одне з небагатьох абсолютних протипоказань для ортотопічної трансплантації серця. Доопераційне обстеження таких пацієнтів повинно включати оцінку оборотності легеневої гіпертензії з використанням вазоділататорів (милринон, нітропрусида Na або простагландин E1). Якщо під час зондування серця реципієнта зберігається постійно високий тиск в легеневої артерії, це є прогностичний показник фатальної правошлуночкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді. Такі пацієнти є кандидатами на гетеротопічну трансплантацію або пересадку серця і легень. Хворим з помірною легеневою гіпертензією (3–6 од. Wood) для забезпечення додаткових резервів правого шлуночка підбирається донорське серце великих розмірів.

Використання циклоспорину для профілактики кризів відторгнення дозволяє зменшити терапію кортикостероїдами, тому протипоказанням до ТС у пацієнтів з діабетом є тільки ускладнені його форми (діабетична нефропатія, ретинопатія або невропатія).

Активна інфекція (включаючи ВІЛ), необхідна печінково-ниркова недостатність, хронічні легеневі захворювання, поширене атеросклеротичне ураження судин і злоякісні новоутворення також вважаються протипоказаннями для трансплантації. Кахексія підвищує ризик інфекції і може погіршити перебіг раннього післяопераційного періоду.

Остаточний успіх трансплантації серця безпосередньо залежить від психосоціальної стабільності і злагоди реципієнта. Наявність психічних захворювань, токсикоманії або попереднього порушення режиму медикаментозного лікування може бути достатньою причиною для відхилення

кандидатури реципієнта. Відсутність згоди членів сім'ї – додаткове відносно протипоказання [4, 6, 7, 8, 10].

Критерії включення реципієнта в лист очікування трансплантації серця

1. Значні функціональні обмеження (зниження максимального споживання кисню менше 14 мл/кг/хв, або зниження відсотка від розрахованого максимального споживання кисню менше 50%), не дивлячись на максимальну медикаментозну терапію. Інші критерії незадовільного прогнозу перебігу СН (зменшення рівня натрію в крові, зниження артеріального тиску, збільшення частоти серцевих скорочень.) необхідно враховувати при рівні максимального споживання кисню, що знаходиться в межах 14–17 мл/кг/хв. Клас СН за класифікацією NYHA III–IV ФК (рис. 2).

2. Захворювання серця, що не підлягають хірургічній корекції або обсяг-редукуючі операції в анамнезі.

3. Рефрактерна стенокардія або рефрактерна загрозливі для життя аритмії, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію та/або хірургічну корекцію.

4. Вік до 65 років включно. Пацієнти старше 65 років з ізолюваним ураженням серця.

5. Готовність до співпраці з медичними службами, готовність неухильно дотримуватися суворого лікувального режиму.

6. Згода і підтримка членів сім'ї, які проживають з/поруч з реципієнтом [4, 8, 9].

### КРИТЕРІЇ ВИКЛЮЧЕННЯ РЕЦИПІЄНТА З ЛИСТА ОЧІКУВАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ

Абсолютні критерії:

– легеневий судинний опір (ЛСС) більше 4 одиниць по Wood та/або транспульмональний градієнт (ТПГ) більше 20 мм рт. ст., без реакції на вазоділататори;

– інсулінозалежний діабет з ураженням органів (ретинопатія, нефропатія, нейропатія) або складно контрольований діабет (епізоди діабетичного кетоацидозу в анамнезі);

– злоякісні новоутворення або інші захворювання (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит в кінцевій стадії), які можуть вплинути на очікувану тривалість життя;

– пневмонія або залишкові явища інфаркту легень протягом 6–8 тижнів;

– рівень креатиніну в сироватці крові більше 250 мкмоль/мл, за винятком гострого підвищення рівня креатиніну внаслідок важкої СН, або кліренс креатиніну менше 30 мл/хв;

– рівень білірубину вище за 50 ммоль/л, за винятком гострого підвищення рівня білірубину внаслідок венозного застою в печінці; триразове перевищення нормального рівня АСТ та/або АЛТ;



- виражене ожиріння (більше 140% від ідеальної маси тіла);
  - важкі первинні захворювання легень;
  - виражені психічні розлади, які можуть вплинути на можливість реципієнта цілеспрямовано слідувати до складного лікувального режиму після трансплантації;
  - амілоїдоз;
  - активна інфекція, не лікований сепсис з вхідними воротами в області стояння венонних катетерів;
  - значна серцева кахексія;
  - виражене атеросклеротичне ураження периферичних та/або мозкових артерій;
  - геморагічні діатези, виражені коагулопатії;
  - відмова від припинення куріння.
- Відносні критерії:
- виразкова хвороба шлунку або дванадцятипалої кишки;
  - будь-яке затемнення в легенях на оглядовій рентгенографії органів грудної клітки;
  - ожиріння середнього ступеня тяжкості (120–140% від ідеальної маси тіла);

- ураження центральної нервової системи в анамнезі;
  - тютюнопаління, зловживання алкоголем, медичними препаратами або наркотичними речовинами, психічні розлади в анамнезі;
  - наявність позитивних маркерів ВІЛ (anti-HIV, HIVAg, RNA-HIV) та/або вірусних гепатитів В (HBsAg, DNA-HBV) або С (anti-HCV, RNA-HCV, HCVAg) з біопсією печінки для виключення цирозу [4, 5, 9, 10].
- Медикаментозне та немедикаментозне лікування термінальної стадії серцевої недостатності.
- Традиційна амбулаторна терапія включає: іАПФ, бетаадреноблокатори і сечогінні засоби, особливо спиронолактон.
- Фармакологічний «міст до трансплантації». Пацієнти з термінальною стадією серцевої недостатності потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії. Мілрінон, добутамін/допамін і левосимендан є препаратами вибору. На рисунку 3 представлені препарати, що використовуються у передтрансплантаційний період.

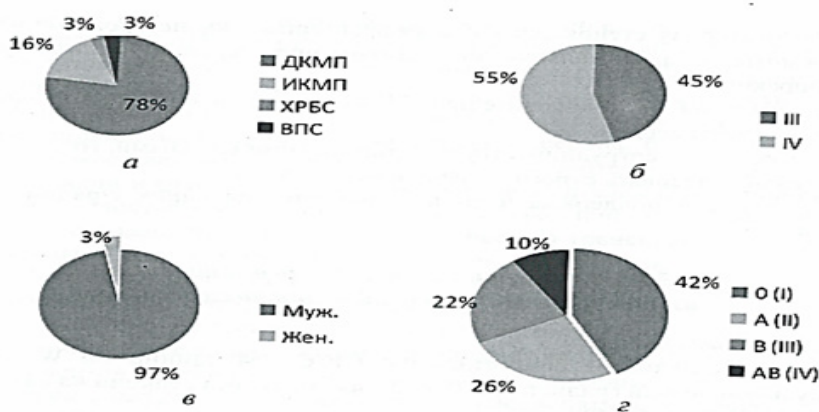


Рис. 2. Клінічна характеристика реципієнтів по нозології серцевої недостатності (а), ФК по NYHA(б), статі (в) и групі крові

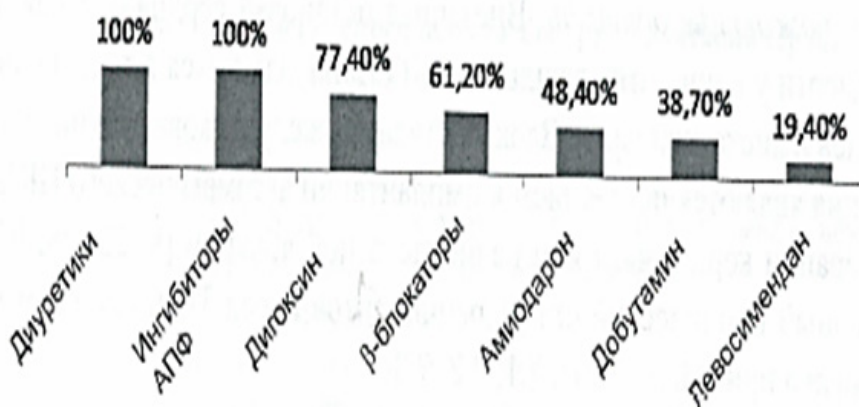


Рис. 3. Частота використання препаратів як фармакологічного «мосту до ТС»

Механічний «міст до трансплантації». Зростаючи успіхи ТС і постійна нестача донорських органів створили потребу в механічній підтримки кровообігу в якості «моста до трансплантації». Пристрої моноventікулярного (LVAD) та біventікулярного (BiVAD) обходу шлуночків або повне штучне серце можуть бути використані у потенційних реципієнтів, які залишаються гемодинамічно-нестабільними протягом 24–48 годин при максимальній фармакологічній підтримці. Аналіз результатів використання пристроїв допоміжного кровообігу, як «мосту до трансплантації», за літературними даними, показує, що приблизно 70% пацієнтів проведена успішна пересадка серця, а актуарне виживання протягом року при цьому складало 80%. В таблицях 1, 2 наведені показники систолічної функції лівого та правого шлуночка реципієнтів.

Хірургічний «міст до трансплантації». Тривале очікування пацієнтами трансплантації стало причиною пошуку альтернативних хірургічних методів лікування термінальної СН. Застосування хірургічних способів корекції недостатності атріовентрикулярних клапанів серця, ресинхронізуючої терапії, імплантації підтримуючого пристрою серця (ПУЖС), дозволило значно збільшити час очікування хворими радикальної операції.

Загрозливі для життя аритмії. Раптова зупинка серця – найчастіша причина смерті у пацієнтів, які очікують ТС і знаходяться протягом перших трьох місяців в листі очікування. Злоякісна шлуночкова тахікардія або фібриляція є показанням до імплантації автоматичного штучного кардіо-дефібрлятора, тривалої терапії кордароном або радіочастотної абляції [4, 5, 6, 9].

Таблиця 1

## Систолічна функція лівого шлуночка реципієнтів

Міст до ТС	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %
Фармакологічний	309,6 ± 76,2	248,8 ± 64,7	18,75 ± 7,3
Хірургічний	188,1 ± 20,0	161,5 ± 40,41	21,7 ± 4,4
Механічний	429,7 ± 207*	371,7 ± 190,1	15,7 ± 5,1

Примітки: \* – CrGS – деформація міокарду

Таблиця 2

## Систолічна функція лівого шлуночка реципієнтів

Міст до ТС	КДО, мл	КСО, мл	ФВ, %	TAPSE, мм
Фармакологічний	105,5 ± 5	68,1 ± 36	38,1 ± 23	11,8 ± 43
Хірургічний	131,1 ± *	88,8 ± 6*	37,3 ± 8	11,5 ± 21
Механічний	76,2 ± 4	40,75 ± 1	42,3 ± 4	12,7 ± 35

Примітки: \* – TAPSE – амплітуда руху кільця тристулкового клапана

Таблиця 3

## Систолічна функція лівого шлуночка реципієнтів

Статус пріоритету пацієнта	Стан
1A	Необхідність механічної підтримки кровообігу з одним або більшою кількістю пристроїв ВК: Повне штучне серце; Ліво- або правошлуночковий обхід протягом 30 днів; Внутрішньо аортальної балонної контрпульсації; екстракорпоральна мембранна оксигенація; Механічна підтримка кровообігу до 30 днів; Штучна вентиляція легенів
1B	Необхідність інотропної підтримки та/або використання принаймні одного з пристроїв допоміжного кровообігу: використання обходу лівого та/або правого шлуночка не більше 30 днів
II	Всі інші пацієнти в листі очікування, які не відповідають статусу 1B або 1A

## ВИСНОВКИ

1. Потенційні реципієнти на трансплантацію серця вимагають ретельного і всебічного обстеження з метою виявлення супутньої патології та прогнозування ризику оперативного втручання та післяопераційних ускладнень.

2. Своєчасне направлення пацієнтів на обстеження і постановка в «лист очікування», є найважливішим чинником, так як період очікування може зайняти тривалий період часу.

3. Організація лікарського контролю за реципієнтами, які перебувають у «листі очікування» і формування довірчих відносин між лікарем і пацієнтом, дозволяє своєчасно діагностувати ознаки декомпенсації серцевої недостатності, а також надавати психологічну підтримку в період очікування донорського серця.

4. Ретельний контроль антикоагулянтної терапії у реципієнтів, які знаходяться на механічній підтримці кровообігу, є важливим завдан-

ням для уникнення розвитку таких ускладнень як тромбоемболії та/або кровотечі.

5. Пацієнти, що знаходяться на допоміжних системах кровообігу, та їх родичі повинні бути навчені кваліфікованим медичним персоналом навичкам самоконтролю, суворого дотримання режиму медикаментозної терапії, надання першої медичної допомоги; а також необхідності звернення за медичною допомогою в разі несправності технічного обладнання та/або розвитку ускладнень пов'язаних з прийомом антикоагулянтної терапії.

6. Пацієнти, і їх родичі повинні бути поінформовані про можливу тривалість життя після трансплантації серця, розвитку можливих ускладнень, пов'язаних з прийманням препаратів імуносупресивної терапії. Ухвалення рішення про постановку в «лист очікування» повинен прийматися пацієнтом усвідомлено.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Чернявский А. М., Островский Ю. П., Караськов А. М. Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / Издательство ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина, 2014. – 431 с.

2. Сердечная недостаточность (под общ. ред. Ю. П. Островского), Минск: Бел. наука, 2016. – 502 с.

3. Готье С. В., Мойсюк Я. Г., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение Регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – т. XVI. – № 2. – С. 5–23.

4. Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 2001.

5. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Г., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Овчинников А. Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. – 2013. – т. 81. – № 7. – С. 379–472.

6. Weise E. S. et al. Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database //

*J. Heart Lung Transplant.* – 2008. – Vol. 27. – P. 184.

7. Mehra M. R. et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society Heart Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006 // *J. Heart Lung Transplant.* – 2006. – Vol. 25. – P. 1024.

8. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Blaha M. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* – 2014. – 129. – P. e28–e292.

9. McMurray J. J., Adamopoulos S, Anker S. D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – № 8. – P. 803–869.

10. Lund L. H., Edwards L. B., Kucheryavaya A. Y., Dipchand A. I., Benden C., Christie J. D. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age // *J. Heart Lung Transplant.* – 2013. – Vol. 32. – № 10. – P. 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.

## REFERENCE

1. Chernyavskiy A. M., Ostrovskiy Yu. P., Karaskov A. M. (2014) Khirurgicheskoye lecheniye terminalnoy stadii serdechnoy nedostatochnosti [Surgical treatment to the terminal stage of heart failure]. Novosibirsk, Izdatelstvo FGBU NNIIPK

im. akad. Ye. N. Meshalkina, (in Russia).

2. Ostrovskiy Yu. P. Serdechnaya nedostatochnost) [Heart failure]. Minsk: Bel. navuka, 2016 (in Belarus).

3. Gautie S. V., Moisyuk Ya. G., Khomyakov S. M.

- (2014) Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie Registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva [Donation and organ transplantation in the Russian Federation in 2013. VI Report of the Russian Transplant Society]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov, vol. XVI, no 2, pp. 5–23.
4. Danielyan M. O. (2001) Prognoz i lechenie hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: dannye 20-letnego nablyudeniya (PhD Thesis), Moscow (in Russia).
5. Mareev V. Yu., Ageev F. G., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Ovchinnikov A. G. Natsionalnye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN. [National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF]. Serdechnaya nedostatochnost, vol. 81, no 7, pp. 379–472.
6. Weise E. S. et al. (2008) Outcomes in patients older than 60 years of age undergoing orthotopic heart transplantation: an analysis of the UNOS database. J. Heart Lung Transplant., – vol. 27, pp. 184.
7. Mehra M. R. et al. (2006) Listing criteria for heart transplantation: International Society Heart Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. J. Heart Lung Transplant., vol. 25, pp. 1024.
8. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Blaha M. J. et al. (2014) Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, vol. 129, pp. e28–e292.
9. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K. et al. (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. J. Heart Fail, vol. 14, no 8, pp. 803–869.
10. Lund L. H., Edwards L. B., Kucheryavaya A. Y., Dipchand A. I., Benden C., Christie J. D. et al. (2013) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. J. Heart Lung Transplant., vol. 32, no 10, pp. 951–964. doi: 10.1016/j.healun.2013.08.006.

*Стаття надійшла до редакції 21.10.2017*

**В. В. Черевко, А. В. Сенаторова**

*Харьковский национальный медицинский университет  
Харьков, Украина*

**V. V. Cherevko, A. V. Senatorova**

*Kharkov National Medical University  
Kharkov, Ukraine*

## ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ. ВАЖНОСТЬ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА В ПЕРВЫЕ СУТКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### Congenital hypothyroidism – the importance of diagnosis in the first day of disease

#### Резюме

*В статье приведена информация о важности ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза на основе клинического случая.*

**Ключевые слова:** *врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг.*

#### Abstract

*The article provides information about the importance of early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism based on a clinical case.*

**Keywords:** *congenital hypothyroidism, neonatal screening.*

В настоящее время нет сомнений, что врожденный гипотиреоз является важной эндокринологической патологией детского возраста.

Одним из ярких достижений современной педиатрической эндокринологии служат разработка и внедрение в службу здравоохранения программы неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. С экономической точки зрения установлено, что обществу в 4 раза дешевле обходится массовый скрининг, чем отсутствие такового лечения детей, становящихся инвалидами из-за запоздалой диагностики.

Согласно МКБ X диагностируют: E00 – синдром врожденной йодной недостаточности, E03.0 – врожденный гипотиреоз с зобом, E03.1 – врожденный гипотиреоз без зоба [1].

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – тяжёлое инвалидизирующее, достаточно гетерогенное по этиологии заболевание, обусловленное анатомическим повреждением щитовидной железы (ЩЖ), гипоталамо-гипофизарной системы или их морфо-функциональной незрелостью во внутриутробном периоде.

Врожденный гипотиреоз регистрируется с частотой случаев от 1 на 4000–5000, в Европе и Северной Америке от 1 на 6000, в Японии от 1 на 7000 новорожденных. При этом у девочек данная патология встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [2]. По статистическим

данным МОЗ Украины, распространенность гипотиреоза у детей не превышает 0,035%. Однако относительно невысокий показатель может быть объяснен низким уровнем диагностики данного патологического состояния вследствие вариабельности и малоспецифичности его симптомов.

Очень важным этапом в раннем выявлении, своевременном лечении и предупреждении тяжелых проявлений заболевания является то, что ВГ был включен в программу скрининга новорожденных. В Украине массовый скрининг на врожденный гипотиреоз введен с 2006 года. Частота ВГ, по данным неонатального скрининга, колеблется в пределах от 1/2500 до 1/4000 новорожденных и достигает максимума в регионах с тяжелым йодным дефицитом. В нашей стране неонатальный скрининг проводится бесплатно в первые дни жизни новорожденного и является обязательным. Благодаря повсеместному внедрению скрининга на ВГ практически перестали встречаться случаи поздней диагностики и связанные с этим случаи задержки умственного развития.

Опасность врожденного гипотиреоза состоит в том, что недостаток гормонов щитовидной железы в значительной степени тормозит развитие нервной системы и психомоторные функции новорожденного ребенка [3].

В последние годы был проведен ряд работ, посвященных проблеме умственного развития

детей с ВГ, в которых преимущественно анализировался интегральный показатель интеллектуального развития – IQ (Fisher D. A., 2000; Филимонова Н. А., 2003; Hopfner S., 2005; Rovet J. F., 2005; Dimitropoulos A., 2009; Huo K., 2011). У детей при своевременном начале заместительной терапии показатели IQ в большинстве случаев находятся в пределах нормальных значений, однако при сравнении со здоровыми сверстниками этот показатель на 7–10 баллов ниже. У детей с ВГ поздние сроки начала терапии, тяжесть заболевания и недостаточная стартовая доза препаратов левотироксина, по данным Salerno M. (1999), Hrytsiuk I. (2002), Dluholucky S. (2006), Dimitropoulos A. (2009), оказывают неблагоприятное воздействие на интеллектуальный прогноз [4].

Кроме того, у детей с ВГ, наряду с пороками развития ЩЖ, нередко наблюдаются врожденные аномалии других органов и систем: пороки сердца, почек и иные дисморфные симптомы.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок М., 8 дней, поступил в отделение патологии новорожденных по поводу образования в области передней поверхности шеи. Предварительный диагноз – врожденный гипотиреоз.

Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременностей. Мать ребенка не состояла на учете в женской консультации, злоупотребляет алкоголем. Ребенок родился в сроке гестации 41 неделя. По шкале Апгар – 5. Частота сердечных сокращений 98, дыхание редкое, нерегулярное, крик слабый, мышечный тонус ослаблен, тело

розовое, конечности цианотичные, рефлекторная возбудимость снижена. Вес 4100 г, рост 53 см, окружность головы 36 см, окружность груди 32 см. После рождения контакт «кожа с кожей» не был осуществлен, так как ребенок был направлен в палату интенсивной терапии, где ему была проведена санация дыхательных путей. Ребенка поместили под лампу с лучистым теплом для дополнительного согревания, обеспечили дополнительную подачу кислорода. На четвертый день был взят анализ на врожденный гипотиреоз. Ребенок был выписан домой из роддома на 5 сутки.

При первичном осмотре в отделении патологии новорожденного состояние ребенка средней степени тяжести. При пальпации родничковых зон, было выявлено открытие заднего родничка 1 см, передний родничок 4,2 см. В области срединной линии передней поверхности шеи имеется образование, мягкой консистенции, подвижное, боковой выступ составляет около 2 см (рис. 1).

Ребенок адинамичен, постоянно спит, крик слабый. Кожа бледная, сухая, холодная на ощупь. Видимые слизистые чистые. Наблюдается пролонгированная желтуха, отечность конечностей и лица, гипотонический тонус мышц. Температура тела 35,70 С, частота дыхательных движений 45 за минуту. Вес ребенка на момент поступления 3900 г. Сосательный и поисковый рефлекс снижены. Рефлексы Бабинского, хоботковый и Куссмауля отсутствуют. Язык большого размера. Аускультативно выслушивается пуэрильное дыхание. Наблюдается запор. Живот вздут. Пупочный остаток не отпал. Рана пупочного кольца чистая.



Рис. 1. Образование передней поверхности шеи у мальчика 8 дней

По шкале Апгар при подозрении на врожденный гипотиреоз 9 баллов (отечность конечностей, запоры, бледность кожных покровов, мышечная гипотония, пролонгированная желтуха, роднички больших размеров, большая масса при рождении)

Дополнительные методы исследования:

- уровень тиреотропного гормона 41 мЕд/л (норма – до 20 мЕд/л);
- общий анализ крови: нормохромная анемия (HGB 170, RBC 3.5);
- биохимический анализ крови: повышение общего билирубина 325 мкмоль/л за счет прямого 110,8 мкмоль/л, повышение уровня креатинина (150 мкмоль/л);
- общий анализ мочи: в пределах нормы;
- ЭКГ – брадикардия и снижение вольтажа зубцов;

- кардиограмма – в пределах нормы;
- УЗИ щитовидной железы – равномерное увеличение обеих долей без выявления узелков и уплотнений. Структура однородная. Объем 1,2 при норме 0,52–0,95. Вес 2,5 г. Контуры железы нечеткие, что свидетельствует о воспалительном процессе. Увеличение надключичных и шейных лимфатических узлов.

- анализ крови на гормоны щитовидной железы: низкий уровень свободного Т4 (0,2 нг % – норма 0,5–1,6 нг %) и повышенный уровень ТТГ (57 мЕд/л – норма 1,1–17,0 мЕд/л);

- рентгенография шеи – отсутствие в ЩЖ мелкозернистых обызвествлений (исключили папиллярный рак).

Проведена дифференциальная диагностика возможных заболеваний по показателям гормонов щитовидной железы (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика врожденного гипотиреоза

СОСТОЯНИЯ	ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ					
	ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ		ПРИ ПОДТВЕРЖДЕНИИ ДИАГНОЗА			
	ОБЩИЙ Т4	ТТГ	Свободный Т4	ОБЩИЙ Т4	Индекс связывания тиреоидных гормонов	ТТГ
Первичный гипотериоз	ПОНИЖЕН	ПОВЫШЕН	ПОНИЖЕН	ПОНИЖЕН	ПОНИЖЕН ИЛИ НОРМА	ПОВЫШЕН
Компенсированный первичный гипотериоз	ПОНИЖЕН ИЛИ НОРМА	ПОВЫШЕН	НОРМА	НОРМА	НОРМА	ПОВЫШЕН
Преходящий первичный гипотериоз	ПОНИЖЕН	ПОВЫШЕН	НОРМА	НОРМА	НОРМА	НОРМА
Вторичный гипотериоз	ПОНИЖЕН	ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖЕН	ПОНИЖЕН	ПОНИЖЕН	ПОНИЖЕН ИЛИ НОРМА	ПОНИЖЕН ИЛИ НОРМА
Дефицит тироксина	ПОНИЖЕН	НОРМА	НОРМА	ПОНИЖЕН	ПОВЫШЕН	НОРМА

На основании анамнеза, жалоб, лабораторных исследований был поставлен диагноз врожденный гипотиреоз с зобом.

Назначение L-тироксина в дозе 12 мкг/кг, для коррекции дефицита гормонов щитовидной железы. Через две недели ежедневного употребления L-тироксина, в одно и то же время, наблюдалось уменьшение размера щитовидной железы. Уровень билирубина снизился до 80 мкмоль/л. Ребенок стал активнее, стал кратковременно держать голову, фиксировал взгляд на предмет, повысился мышечный тонус, рефлекс стали более выражены.

Катамнестическое исследование через 6 месяцев после выявления заболевания: на УЗИ выявлено, что объем щитовидной железы не превышает 0,84 см<sup>3</sup>, вес 1,5 г. При пальпации перешейка и обеих долей щитовидной железы их увеличения не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Психическое и физическое разви-

тие ребенка соответствует возрасту.

Для новорожденных с врожденным гипотиреозом период первых 6 месяцев постнатальной жизни является самым ответственным для прогноза умственного развития (фаза окончательного формирования головного мозга: глиогенез, миелинизация аксонов и дендритов), что обосновывает необходимость максимально раннего распознавания болезни и назначения заместительной гормональной терапии. Своевременно назначенная заместительная терапия адекватными дозами L-тироксина и строгое соблюдение родителями рекомендаций врача обеспечивают нормальное или близкое к таковому физическое, интеллектуальное, нервно-психическое развитие ребенка с врожденным гипотиреозом. Поздний старт терапии или неадекватный подбор дозы тиреоидных гормонов приводит к выраженным неврологическим и ментальным нарушениям [5, 6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жуковский М. А. Детская эндокринология. 3-е изд. – М: Медицина, 2015. С. 655–656.
2. Viet G. V. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. // Thyroid. 1999. – Vol. 9. – № 1. – P. 79–84.
3. Петеркова В. А., Семичева Т. В., Тюлбаков А. Н., Карева М. А. Аденогенитальный синдром у детей: неонатальный скрининг, диагностика и лечение (методические рекомендации) // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – № 2. – С. 9–13.
4. Rovet J. F., Walker W., Bliss B. Long term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. // J. Pediatr. – 2016. – Vol. 128. – P. 776–783.
5. Логинова Е. С. Психофизиологическая структура вербального и невербального интеллекта детей 6–7 и 9–10 лет с разной успешностью обучения // Автореф. канд. диссертации / М – 2003. – 21 с.
6. Безлер Ж. А., Логинова И. А. Врожденный и транзиторный гипотиреоз: учебно-метод. пособие / Минск: БГМУ, 2011.

## REFERENCE

1. Zhukovskiy M. A. (2015) Detskaya Endokrinologiya [Children endocrinology] Moscow, Medicina, vol. 3, pp. 655–656.
2. Viet G. V. (1999) Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. Thyroid, vol. 9, no 1, pp. 79–84.
3. Peterkova V., Semicheva T., Tulbakov A., Kareva M. (2006) Adrenologitelnyy sindrom u detey: neonatalniy skринing, diagnostika i lechenie (medotialnie rekomendatsii) [Adrenogenital syndrome in children: neonatal screening, diagnosis and treatment (guidelines)]. Voprosi prakticheskoy pediatrii, no 2, pp. 9–13.
4. Rovet J. F., Walker W., Bliss B. (2016) Long term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. J. Pediatr., vol. 128, pp. 776–783.
5. Loginova E. S. (2003) Psychologicheskaya struktura verbalnogo i neverbalnogo intellekta detey 6–7 i 9–10 let s raznoy uspešnostyu obucheniya [Psychophysiological structure of verbal and nonverbal intellect of children 6–7 and 9–10 years with different success of training]. PhD Thesis, P. 21, (in Russia).
6. Bezler Zh. A., Logvinova I. A. (2011) Vrozhdenный i transistorniy gipotерios: uchebno-metod. Posobie [Congenital and transient hypothyroidism: a teaching method. allowance]. Minsk, BHMU, (in Belarus).

*Стаття надійшла до редакції 14.10.2017*



**В. А. Каширин<sup>1</sup>, В. П. Леонов<sup>2</sup>, А. В. Томашевский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

<sup>2</sup>БИОМЕТРИКА, Томск, Россия

<sup>3</sup>Запорожский национальный технический университет, Запорожье, Украина

**V. A. Kashirin<sup>1</sup>, V. P. Leonov<sup>2</sup>, A. V. Tomashevskiy<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education Ministry of health of Ukraine», Zaporizhia, Ukraine

<sup>2</sup>BIOMETRICA, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Zaporizhia National Technical University, Zaporizhia, Ukraine

## КОМПЬЮТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БИМЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ (Часть третья – корреляционный анализ)

### Computer technologies of statistical analysis of biomedical information (Part Three – Correlation Analysis)

#### Резюме

Представлены практические рекомендации по проведению в программе STATISTICA парной линейной, ранговой и частной корреляции.

**Ключевые слова:** корреляционный анализ.

#### Abstract

The practical recommendations for conducting in STATISTICA program pair linear, rank and partial correlation are given.

**Keywords:** correlation analysis.

Корреляция – несколько видов статистической взаимосвязи двух или нескольких случайных величин (показателей). Статистически значимый один из видов корреляции между случайными величинами, является свидетельством существования некоторой их взаимозависимости в данной выборке, что, однако, не обязательно должно наблюдаться с аналогичными случайными величинами в другой выборке. В то же время, отсутствие одного вида корреляции между величинами ещё не значит, что между ними вообще нет никакой взаимосвязи.

Для определения и характеристики статистической взаимосвязи используется корреляционный анализ, который решает при этом следующие задачи:

1. Существует ли связь между изменениями значений исследуемых показателей.
2. Степень (силу) выраженности этой связи (коэффициент корреляции).

#### ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕРМИНЫ

**Прямая корреляция** – однонаправленное изменение показателей (их повышение  $\uparrow\uparrow$  или понижение  $\downarrow\downarrow$ ).

**Обратная корреляция** – разнонаправленное

изменение показателей ( $\uparrow\downarrow$  или  $\downarrow\uparrow$ ).

**Коэффициент корреляции** – имеет значения от  $-1$  до  $+1$ . При прямой корреляции имеет положительное (+) значение. При обратной корреляции имеет отрицательное (–) значение. Нулевое значение показывает, что признаки независимы.

При оценке величины линейной корреляции между количественными показателями используется коэффициент корреляции Пирсона.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРНОГО КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ ПИРСОНА

Для оценки силы корреляционных связей между двумя или несколькими количественными показателями (в данном примере между некоторыми значениями показателей Т-клеточного иммунитета – CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) необходимо выполнить следующую последовательность действий:

1. Импортировать данные из листа программы MS Excel в рабочую книгу программы STATISTICA, где активировать Statistics, затем Basic Statistics/Tables, что приведет к открытию соответствующего окна, в котором выбрать и активировать Correlation matrices и нажать ОК (рис. 1).

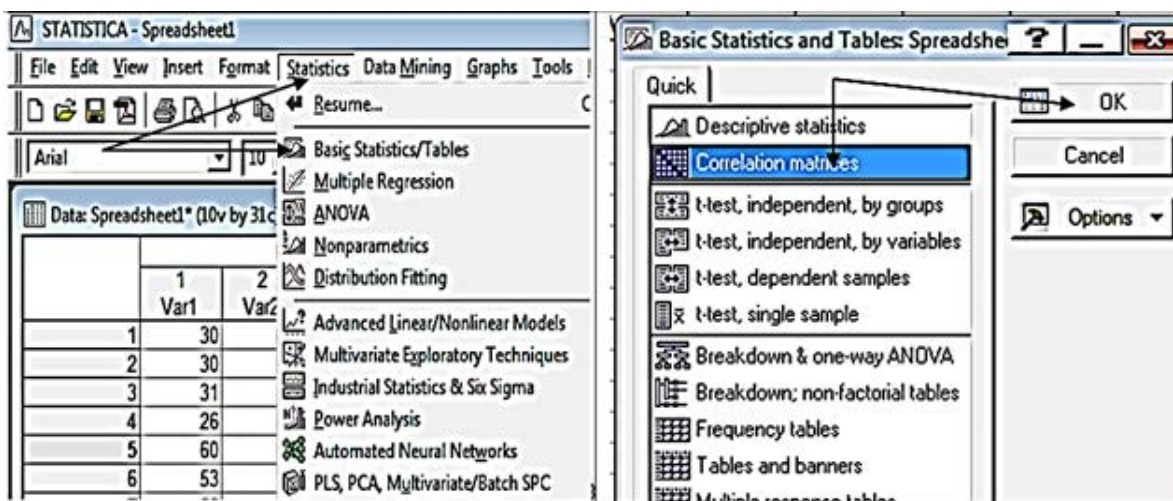


Рис. 1. Таблиця пакета STATISTICA і вікно «Basic Statistics/Tables». Указати Statistics → Basic Statistics/Tables → Correlation matrices → OK

2. В откритому вікні «Product-Moment and Partial Correlations» вказати Quick, активувати кнопку One variable list, а потім, в вікні «Select the variables for the analysis» виділити досліджувані показники і натиснути кнопку ОК (рис. 2).

3. Знову в откритому вікні «Product-Moment and Partial Correlations» активувати

Summary Correlation matrix, що дозволить отримати результати проведеного кореляційного аналізу, де в матриці червоним кольором будуть виділені значимі коефіцієнти кореляції з довірливою ймовірністю 95% (рис. 3), які і слід вказати в текстовій частині, при обговоренні результатів проведеного аналізу: CD3+ і CD4+ ( $r = 0,43$ ); CD4+ і CD8+ ( $r = 0,59$ ).

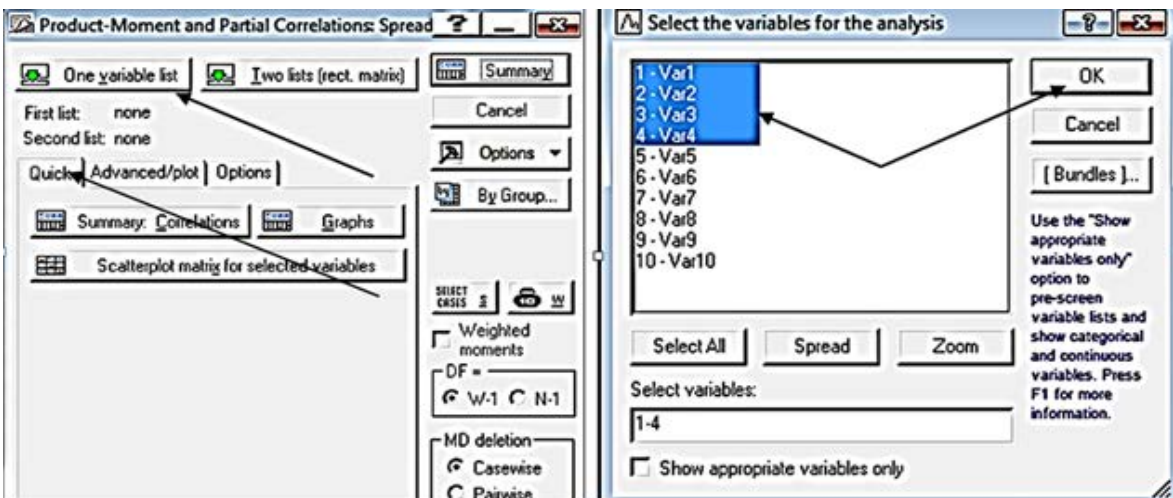


Рис. 2. Вікно «Product-Moment and Partial Correlations» і «Select the variables for the analysis». Указати: One variable list → виділити показники → ОК

Correlations (Spreadsheet1)						
Marked correlations are significant at $p < ,05000$						
N=31 (Casewise deletion of missing data)						
Variable	Means	Std.Dev.	Var1	Var2	Var3	Var4
Var1	46,38710	13,65449	1,000000	0,428944	0,136147	0,044273
Var2	31,93548	6,35576	0,428944	1,000000	0,595698	-0,183905
Var3	35,67742	3,72726	0,136147	0,595698	1,000000	0,209481
Var4	29,80645	10,16340	0,044273	-0,183905	0,209481	1,000000

Рис. 3. Результат кореляційного аналізу Пірсона

## ЗАМЕЧАНИЯ

В анализируемом материале отдельные признаки могут иметь в массиве данных разные количества измеренных значений. В таком случае, вместо кнопки Quick можно использовать кнопку Options. При использовании Options отображаются коэффициенты корреляции, достигнутые уровни статистической значимости каждого коэффициента корреляции, а также то количество наблюдений, в которых все анализируемые признаки не имели пропущенных значений.

При наличии разного количества пропусков в разных анализируемых признаках, общее количество анализируемых наблюдений существенно снижается. Поэтому целесообразно при оценке коэффициентов корреляций делать это не для большого количества признаков, а отдельно по всем интересующим парам признаков. Тогда количество анализируемых наблюдений не будет столь сильно уменьшаться.

Следует помнить, что полученные коэффициенты могут являться проявлениями «ложной корреляции».

## ЛОЖНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ

Кажущаяся простота оценки данных, полученных при проведении корреляционного анализа, может подтолкнуть исследователя к ошибочным выводам о наличии причинно-следственных отношений между парами признаков, в то время как коэффициенты корреляции устанавливают лишь статистические взаимосвязи и, более того, могут оказаться проявлениями ложной корреляции.

Так, рассматривая сложные, многочасовые хирургические вмешательства можно выявить прямую корреляцию между объемом перелитой пациенту крови и количеством хирургов, участвовавших в операции. Из этого, однако, не следует вывод – «большее количество хирургов обуславливает большую кровопотерю» и, тем более, не имеет смысла попытка минимизировать кровопотерю путем уменьшения количества участвующих в операции врачей.

Ложная корреляция вызывается «общей причиной», называемой «агентом ложной корреляции», устранить искажающее влияние, которого можно если:

– логически исключить из анализа явно абсурдные переменные. К примеру, заболеваемость детей респираторными заболеваниями скорее будет коррелировать с наличием инфекции в ближайшем окружении, чем с количеством докторов наук по специальности «педиатрия»;

– рассматривать не пару, а множество «потенциально важных» значений, используя при этом коэффициент частной корреляции, с помощью которого можно оценить степень тесноты линейной связи между показателями, «очищенную» от опосредованного влияния других факторов.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТНОГО КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ

1. Подготовка исходных данных выполнить, как и при определении парного коэффициента корреляции (импортировать исходные данные в рабочую книгу программы STATISTICA). Активировать Statistics, а затем Basic Statistics/Tables, что приведет к открытию окна – «Basic Statistics/Tables», в котором выбрать и активировать Correlation matrices, а затем нажать кнопку ОК.

2. В открывшемся окне «Product-Moment and Partial Correlations» последовательно активировать кнопки Advanced/Plot и Partial Correlations.

3. В окне «Select two-variable lists» выделить исследуемые показатели (удерживая клавишу Ctrl) в первом подокне (first variable list) для вычисления частного коэффициента корреляции и во втором подокне (second var. list) указать «фиксируемый» показатель и нажать кнопку ОК (рис. 4).

3. В появившемся окне «Partial Correlations» (рис. 5) показан частный коэффициент корреляции для CD3+ и CD4+. Анализ подтвердил наличие корреляционной связи, причем значение коэффициента возросло:  $r = 0,42$  и  $r = 0,48$ .

Следует помнить, что критерий корреляции Пирсона – параметрический и условием его применения является нормальное распределение сопоставляемых количественных показателей.

При необходимости проведения корреляционного анализа показателей, распределение которых отличается от нормального или измеренных в порядковой шкале, следует использовать ранговую корреляцию.

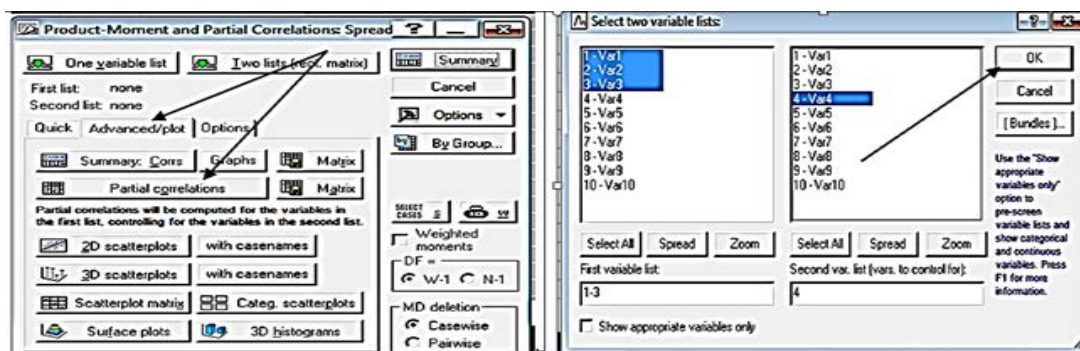


Рис. 4. Окно «Product-Moment and Partial Correlations». Указать Advanced/Plot → Partial Correlations. Окно «Select two variable lists»: выделить показатели → ОК

Partial Correlations (Spreadsheet1)				
Marked correlations are significant at $p < ,05000$				
N=31 (Casewise deletion of missing data)				
Variable	Means	Std.Dev.	Var1	Var2
Var1	46,38710	13,65449	1,000000	0,482411
Var2	31,93548	6,35576	0,482411	1,000000

Рис. 5. Окно «Partial Correlations» с результатом анализа

### РАНГОВЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СПИРМЕНА

Ранговая корреляция применяется для выявления взаимосвязи между количественными или качественными ранжированными показателями (упорядоченными по возрастанию или по убыванию их значения).

Достоинством коэффициентов ранговой корреляции является возможность их использования независимо от характера распределения коррелирующих признаков.

Рассмотрим методику проведения ранговой корреляции на примере взаимозависимости показателя пятилетней безрецидивной выживаемости больных раком гортани со следующими показателями:

– S (Survival): 1, 2, 3, 4, 5 – годы;

– I (Index): 1, 2, 3, 4 – критерии адаптационных реакций по Л. Х. Гаркави;

– T (Tumor): 1, 2, 3, 4 – распространенность новообразования;

– N (Nodes): 0, 1, 2, 3 – характеристика лимфатических узлов (регионарные метастазы);

– O (Operation): 1, 2, 3, 4 – объем операции;

– RT (Radiation therapy): 0, 1, 2 – (1, 2: 40 или 60 Гр);

– G (Histology): 1, 2, 3 – морфологическая характеристика опухоли;

которые внесем в рабочий лист программы MS Excel, а далее необходимо выполнить следующие действия:

1. Импортировать из MS Excel исходные данные в рабочую книгу программы STATISTICA. В верхней строчке окна рабочей книги последовательно активировать Statistics Nonparametrics (рис. 6).

P10						
A	B	C	D	E	F	G
S	I	T	N	O	RT	G
3	2	1	0	1	0	1
2	1	2	0	2	0	1
2	2	3	0	3	2	1
1	2	2	1	2	1	1
4	1	2	0	1	1	2
2	1	3	2	3	2	2
1	2	1	2	1	2	2
4	1	3	0	2	2	3
4	3	2	0	2	1	1

Рис. 6. Таблица в программе MS Excel с внесенными данными.

Рабочий лист программы STATISTICA: указать Statistics → Nonparametrics

2. В окне «Nonparametrics Statistics» указать Correlations (Spearman, Kendall tau, gamma) и нажать ОК, а затем, в открывшемся окне «Spreadsheet1» указать Detailed report и активировать Variables (рис. 7).

3. В открывшемся окне «Select two variable lists» обозначить анализируемые показатели и нажать ОК, что приведет к повторному открытию окна «Spreadsheet1», где следует указать Spearman R (рис. 8).

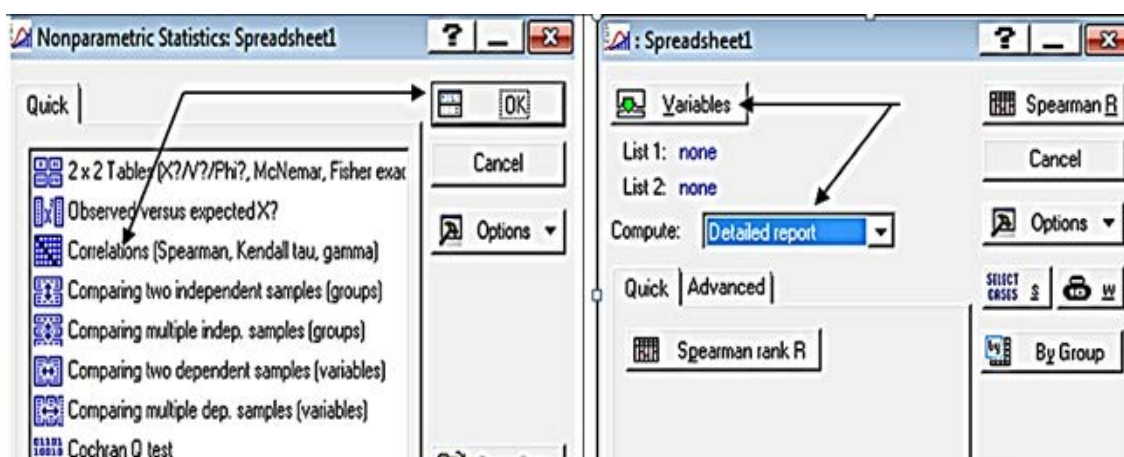


Рис. 7. Окно «Nonparametrics Statistics», укажать Correlations (Spearman, Kendall tau, gamma). Окно «Spreadsheet1», укажать Detailed report → Variables

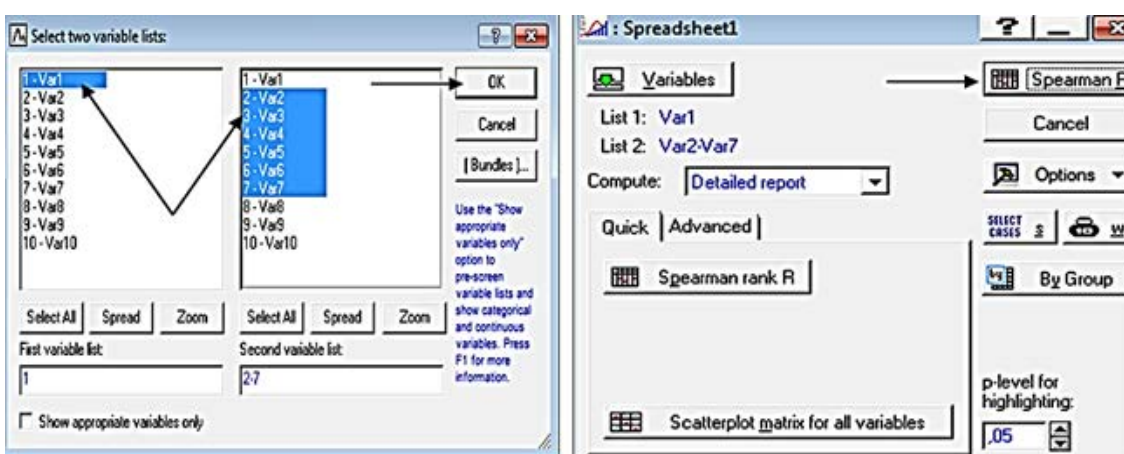


Рис. 8. Окно «Select two variable lists», обозначить показатели → ОК. Окно «Spreadsheet1», укажать Spearman R

Рисунок 9 – результаты проведенного анализа, где в матрице красным цветом выделен статистически значимый коэффициент корреляции между Var 1 & Var 2 (S & I).

Pair of Variables	Spearman Rank Order Correlations (Spreadsheet1 MD pairwise deleted)			
	Valid N	Spearman R	t(N-2)	p-level
Var1 & Var2	31	0,446780	2,689320	0,011746
Var1 & Var3	31	0,089334	0,483011	0,632715
Var1 & Var4	31	-0,049998	-0,269584	0,789390
Var1 & Var5	31	0,054103	0,291779	0,772532
Var1 & Var6	31	0,047664	0,256970	0,799017
Var1 & Var7	31	-0,101010	-0,546755	0,588730

Рис. 9. Результаты рангового корреляционного анализа. Коэффициент корреляции для «выживаемость – адаптационная реакция» равен 0,45, при  $p = 0,01$

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что показатель пятилетней безрецидивной выживаемости больных раком гортани имеет значимую прямую корреляцию с показателями адаптационных реакций, т.е. зависит от иммунобиологического состояния организма и не коррелирует с распространенностью новообразования, наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах, морфологической характеристикой опухоли, объемом и компонентами проведенного специального лечения.

## ЗАМЕЧАНИЯ

Следует четко различать понятия зависимости и корреляции. Зависимость величин обуславливает наличие корреляционной связи между ними, но не наоборот. Определение причинно-следственной связи между переменными – цель и возможность регрессионного анализа.

При проведении ранговой корреляции, для оценки данных необходима выборка от 5 до 40 наблюдений по каждой переменной.

## РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный учебник STATISTIKA (StatSoft).

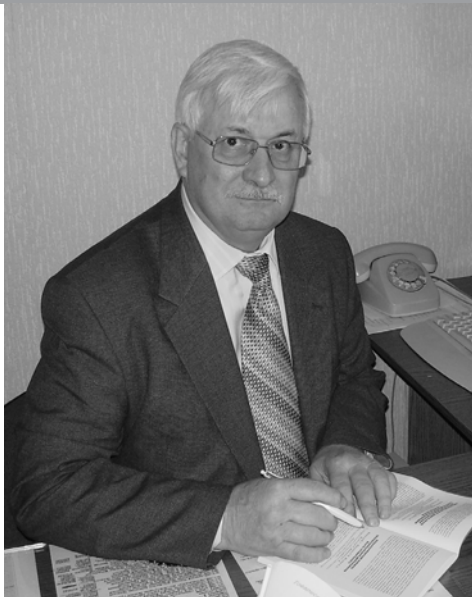
<http://statsoft.ru/home/textbook/modules/stbasic.html>

2. Кендел М. Ранговые корреляции.

<http://padaread.com/?book=35784&pg=10>

3. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. [http://kingmed.info/knigi/Meditsinskaya\\_informatika\\_i\\_biostatistika/book\\_3123/Kak\\_opisivat\\_statistiku\\_v\\_medsine\\_Rukovodstvo\\_dlya\\_avtorov\\_redaktorov\\_i\\_retsenzentov-Lang\\_TA\\_Sesik\\_M-2011-djvu](http://kingmed.info/knigi/Meditsinskaya_informatika_i_biostatistika/book_3123/Kak_opisivat_statistiku_v_medsine_Rukovodstvo_dlya_avtorov_redaktorov_i_retsenzentov-Lang_TA_Sesik_M-2011-djvu)

*Стаття надійшла до редакції 25.07.2017*



### ДО 70-РІЧЧЯ ЮРІЯ ВАСИЛЬОВИЧА ПРОСВЕТОВА

Виповнилось 70 років від дня народження відомого в Україні вченого, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» Просветова Юрія Васильовича. Уся його медична діяльність протягом більш ніж 45 років пов'язана з фтизіатрією та пульмонологією.

Народився Ю. В. Просветов в родині службовців 3 серпня 1947 року в м. Кам'янка-Дніпровська Запорізької області.

Вищу медичну освіту він отримав на лікувальному факультеті Запорізького державного медичного інституту. Після закінчення інституту в 1971 році був направлений на роботу в Нововасилівську номерну лікарню Приазовського району Запорізької області. До 1975 року очолював районне туберкульозне відділення. На той період був єдиним фтизіатром у районі – виконував ще й обов'язки районного фтизіатра. Після закриття туберкульозного відділення у зв'язку з реорганізацією фтизіатричної служби вступив до клінічної ординатури на кафедру туберкульозу Запорізького державного інституту вдосконалення лікарів (зараз – ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»).

Після закінчення клінічної ординатури у 1977–1978 рр. працював у Запорізькому обласному протитуберкульозному диспансері в клінічних відділеннях та в статистичному відділенні диспансеру. Зробив значний внесок у роботу статистичного відділення – став ініціатором створення нового напрямку в роботі – комп'ютеризації цієї служби.

З 1978 року подальша професійна діяльність Ю. В. Просветова пов'язана з ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ

України». У 1978–1981 рр. навчався в аспірантурі на кафедрі фтизіатрії, після закінчення якої залишився працювати асистентом цієї ж кафедри, успішно захистивши кандидатську дисертацію, присвячену вивченню побічної дії протитуберкульозних препаратів. У 1995 році присвоєно вчене звання – доцент. Цього ж року був обраний на посаду декана терапевтичного факультету, яку обіймав протягом 20 років.

Професор Просветов Ю. В. пройшов шлях від асистента до завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології, яку очолив у 2001 році. У 2009 році успішно захистив докторську дисертацію за темою «Побічна дія протитуберкульозних препаратів алергічного характеру у хворих на туберкульоз легень (гормонально-метаболичні й імунні аспекти патогенезу, профілактики та лікування)». З 2011 року має вчене звання – професор.

Протягом всієї науково-педагогічної діяльності професором Просветовим Ю. В. надруковано в різних виданнях більш ніж 260 наукових робіт, видано 3 довідники, понад 20 навчальних посібників, 6 методичних рекомендацій. Теми наукових праць присвячені сучасним підходам щодо виявлення і лікування туберкульозу та інших бронхолегеневих захворювань. Значну увагу у своїй повсякденній роботі професор Просветов Ю. В. приділяє вихованню фтизіатрів та пульмонологів практичної медицини та інших фахівців-медиків щодо сучасних методів боротьби із туберкульозом. Проте, головним напрямком наукової діяльності професора Просветова Ю. В. була та залишається тема хіміотерапії туберкульозу та проблема побічних реакцій на протитуберкульозні препарати при антимікобактеріальній терапії хворих на туберкульоз, особливо зараз, коли суттєво зросла питома вага хіміоре-

зистентного туберкульозу.

При кафедрі фтизіатрії і пульмонології та за його ініціативи існує постійно діючий центр по наданню допомоги хворим на туберкульоз з проблемами поганої переносимості протитуберкульозних препаратів. За ініціативи та безпосередньої активної участі професора Просветова Ю. В. для хворих на тяжкі та ускладнені форми туберкульозу майже 30 років тому був створений на базі обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру кабінет плазмаферезу, який успішно працює і зараз.

Як завідувач кафедри він приділяє значну увагу лікувальній роботі, оскільки клініка кафедри розташована на базі відділень КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР та пульмонологічного відділення КУ «Запорізька міська багатoproфільна клінічна лікарня № 9». Професор Просветов Ю. В. постійно проводить консультації та обходи в клініці та інших відділеннях цих лікувальних закладів, консультує хворих у реанімаційних відділеннях 9-ої міської багатoproфільної клінічної лікарні та обласної клінічної лікарні, в обласній інфекційній лікарні та обласному центрі імунокорекції. Він неодноразово залучався як експерт до роботи клініко-експертної комісії при обласному Департаменті охорони здоров'я Запорізької ОДА.

Для підвищення професійної майстерності лікарів загальної лікувальної мережі професор Просветов Ю. В. став ініціатором створення при кафедрі та диспансері обласного «Навчального центру з додаткового підвищення професійної освіти з туберкульозу». Зараз він очолює цей центр.

При обласному диспансері існує центр плевритів та дисемінованих процесів, постійним консультантом якого є професор Просветов Ю. В. Він постійно надає консультативну допомогу лікарям обласного прийому облтубдиспансеру та лікарям міського протитуберкульозного диспансеру № 3. Він також здійснює консультації в регіонах області – як планово, так й за екстреними випадками.

За роки педагогічної діяльності професором Просветовим Ю. В. підготовлена велика плеяда

фтизіатрів та пульмонологів на циклах спеціалізації, в інтернатурі, в клінічній ординатурі, які плідно працюють у багатьох регіонах держави та області. Значний внесок щодо підвищення ефективності боротьби з туберкульозом в регіоні та державі, здійснюється кафедрою завдяки проведенню передатестаційних циклів та циклів тематичного вдосконалення, стажування.

Викладачами кафедри під керівництвом професора Просветова Ю. В. створена велика гама циклів тематичного вдосконалення з туберкульозу для різних категорій фахівців-медиків щодо опанування питань своєчасного виявлення та ефективного лікування туберкульозу в регіоні.

Професор Просветов Ю. В. є членом вченої Ради академії, Ради терапевтичного факультету, центральної методичної Ради академії. Він також є членом редакційної колегії українського науково-практичного журналу «Сучасні медичні технології» та збірника наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики» ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Крім наукової, викладацької та лікувальної роботи він активно займається громадською діяльністю – виступи у ЗМІ, робота в громадських організаціях: «Запорізька обласна медична Асоціація фтизіатрів та пульмонологів», яку очолює з 2015 року, член правління «Запорізької обласної медичної Асоціація терапевтів» та інших. Протягом багатьох років був членом атестаційної комісії з терапевтичних спеціальностей Департаменту охорони здоров'я Запорізької ОДА.

Багаторічна сумлінна праця, відданість справі, значний особистий внесок у розвиток охорони здоров'я, підготовка висококваліфікованих медичних кадрів та активна громадська діяльність неодноразово були відзначені Почесними грамотами та грамотами МОЗ України, Запорізької обласної ради, обласної та міської адміністрації, Департаменту охорони здоров'я, профспілками області та керівництвом академії. Нагороджений відзнакою Запорізької обласної ради – орденом «За заслуги перед Запорізьким краєм» III ступеню.

***Колеги вітають професора Просветова Юрія Васильовича з ювілеєм,  
бажають здоров'я, активного довголіття та подальших успіхів у практичній  
та науковій діяльності!***

*ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»*

*Кафедра фтизіатрії і пульмонології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»*

*КУ СТМО «Фтизіатрія»*

*КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер» ЗОР*

*Правління Асоціації фтизіатрів і пульмонологів у Запорізькій області*

*Правління Запорізької обласної медичної Асоціації терапевтів*



# ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток  
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії  
[www.zmapo.edu.ua](http://www.zmapo.edu.ua)



# ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів  
України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони  
здоров'я України



Київської міської  
державної адміністрації

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України  
з питань охорони здоров'я



Національна академія  
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шулика



Компанія LMT

## IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ



## VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



## МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



# 25–27 квітня 2018 року

КРАЇН

35

90

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

950

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

15000

100

ЛІКАРСЬКИХ  
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,  
вул. Салютна, 2-Б



**MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)