

ISSN 1816-031X

VINNYTSIA NATIONAL PYROGOV MEMORIAL  
MEDICAL UNIVERSITY

---

---

# **BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY**

---

---

**SCIENTIFIC JOURNAL**  
**№29 2017**

# BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY

**Official Journal of the International Academy of Integrative Anthropology**  
**Founded by the International Academy of Integrative Anthropology and Vinnytsia National**  
**Pyrogov Memorial Medical University in 2003**

Періодичність виходу журналу 2 рази на рік  
№ 29, 2017

*Фахове наукове видання України у галузі медичних наук*

Згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України № 1328 від 21.12.2015 р. (додаток 8)

*Фахове наукове видання України у галузі біологічних наук (за групами спеціальностей 14.01.00-14.03.00)*

Згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Наказом МОН України №747 від 13.07.2015 р. (додаток 17)

**Editor-in-chief** – *Moroz V.M. (Vinnytsia)*  
**First assistant editor** – *Serheta I.V. (Vinnytsia)*  
**Secretary** – *Kyrychenko I.M. (Vinnytsia)*

## Editorial board:

*Aleksina L.A. (Saint-Petersburg), Vasilenko D.A. (Kyiv), Volkov K.S. (Ternopil), Gunas I.V. (Vinnytsia), Guminskiy Yu.I. (Vinnytsia), Dgebuadze M.A. (Tbilisi), Karimov M.K. (Hudzhand), Kirilenko V.A. (Vinnytsia), Kornetov N.A. (Tomsk), Kostyuk G.Ya. (Vinnytsia), Krivko Yu.Ya. (Lviv), Mostoviy Yu.M. (Vinnytsia), Nikolaev V.G. (Krasnoyarsk), Petrushenko V.V. (Vinnytsia), Pogoriliy V.V. (Vinnytsia), Prokopenko S.V. (Vinnytsia), Sarafinyuk L.A. (Vinnytsia), Stechenko L.O. (Kyiv), Tegako L.I. (Minsk), Halberg F. (Minneapolis), Chaikovsky Yu.B. (Kyiv), Cherkasov V.G. (Kyiv), Shepitko V.I. (Poltava), Shutz Yu. (Munster), Yacenko V.P. (Kyiv)*

## Editorial council:

*Kostinskiy G.B. (Kyiv), Nikityuk D.B. (Moscow), Maievskiy O.E. (Vinnytsia), Masna Z.Z. (Lviv), Mnihovich M.V. (Moscow), Pishak V.P. (Chernivci), Puchlik B.M. (Vinnytsia), Talko V.I. (Kyiv), Topka E.G. (Dnipropetrovsk), Piskun R. P. (Vinnytsia), Furman Yu.M. (Vinnytsia), Vlasenko O.V. (Vinnytsia)*

---

---

### Адреса редакції та видавця:

вул. Пирогова, 56,  
м.Вінниця-18, Україна, 21018  
Тел.: +38 (0432) 553959  
E-mail: biomed@vnmue.edu.ua

### Address editors and publisher:

Pyrogov Str. 56,  
Vinnytsia, Ukraine - 21018  
Tel.: +38 (0432) 553959  
E-mail: biomed@vnmue.edu.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотівська  
Художній редактор Л.М. Слободянюк  
Технічний редактор О.П. Віштак

---

Підписано до друку 27.10.2017 р.

Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №3 від 26.10.17 р.  
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 753. Тираж 600

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

© Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2017  
**Biomedical and Biosocial Anthropology**  
Рецензуемий журнал  
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №7902 від 18.09.2003

# CONTENT

## ORIGINAL ARTICLES

- Назарчук О.А., Фаустова М.О.** Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грам-позитивних мікроорганізмів 7
- Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Назарчук О.А., Настенко В.Б., Широбоков В.П.** Вплив кишкової мікрофлори на збереження інфекційності ентеровірусів в експерименті 10
- Комнацька К.М., Черешнюк І.Л., Ходаківська О., Ходаківський О.А.** Порівняльна оцінка антиапоптотичної та антинейрогліопрولیферативної активності у мелатоніну та цитиколіну на клітини сітківки при контузійній травмі ока за даними протокової цитометрії 15
- Матківська Р.М.** Структурні зміни скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов інфузії Гекотону 20
- Марченко А.В., Петрушанко Т.О., Гунас І.В.** Кореляції комп'ютерно-томографічних характеристик зубних дуг з одонтометричними й кефалометричними показниками юнаків-мезоцефалів із ортогнатичним прикусом 27
- Lykhytskyi O.O.** Histological features of morphogenesis of regenerate in rats with open lower jaw fracture on the background of osteoporosis after implantation of cryopreserved tissue of human placentas 32
- Мішалов В. Д., Серебреннікова О. А., Гунас В.І.** Дискримінантні моделі приналежності практично здорових чоловіків до центрального, західного або східного адміністративно-територіальних регіонів України на основі особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки 36
- Заставний І.І., Ященко А.М., Ткач І.Р., Луцик О.Д.** Результати скануючої електронної мікроскопії ворсинок хоріона ембріонів людини при ранньому невиношуванні вагітності 40
- Фоміна Л.В., Андрійчук В.М., Радьога Р.В.** Структурні зміни міокарду щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби 45
- Гузик О.В., Слободян О.М., Лукашів Т.О.** Анатомічні особливості шийки матки у зрілому, літньому та старечому періодах онтогенезу людини 49
- Дмитрієв М.О., Чугу Т.В., Герасимчук В.В., Черкасова О.В.** Визначення краніометричних та гнатометричних показників за методикою А.М. Шварца для українських юнаків та дівчат 53
- Дудар А.О., Палій Г.К., Кулик А.В., Павлюк С.В., Палій Д.В.** Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів 58
- Ковальчук В.В.** Кореляції показників варіабельності серцевого ритму з антропо-соматотипологічними параметрами тіла практично здорових юнаків із гіпо- та еукінетичним типами гемодинаміки 62
- Nazarchuk O.A., Faustova M.O.** Biofilmproducing properties of clinical strains of grampositive microorganisms 7
- Bobyr V.V., Ponyatovsky V.A., Dyuzhikova O.M., Nazarchuk O.A., Nastenko V.B., Shirobokov V.P.** Influence of the intestinal microbiota to the reproduction of enteroviruses in the experiment 10
- Komnatska K.M., Chereshniuk I.L., Khodakivska O.V., Khodakivskiy O.A.** Comparative evaluation of anti-apoptotic and anti-neuroglioproliferative activity of melatonin and citicoline on the retinal cells under contusion of the eye by flow cytometry analysis data 15
- Matkivska R.M.** Structural changes of rats' aggregated lymphoid nodules of ileum in an experimental skin burn injury under the conditions of infusion by Gekoton 20
- Marchenko A.V., Petrushanko T.O., Gunas I.V.** Correlation computed tomography dental arches characteristics with odontometric and cephalometric indices of youth-mesocephals orthognathic bite 27
- Ліхницький О.О.** Гістологічні особливості морфогенезу регенерату у щурів з відкритим переломом нижньої щелепи на тлі остеопорозу, після імплантації кріоконсервованої тканини плаценти людини 32
- Mishalov V.D., Serebrennikova O.A., Gunas V.I.** Discriminant models of belongings practically healthy men to central, western or eastern administrative-territorial region of Ukraine on the basis of indicators features of digital and palmar dermatoglyphics 36
- Zastavnyy I.I., Yashchenko A.M., Tkach I.R., Lutsyk O.D.** Results of scanning electron microscopy of human embryos chorionic villi during early pregnancy miscarriage 40
- Fomina L.V., Andriichuk V.M., Radoha R.V.** Structural changes in the rats' myocardium during early period of experimental burn disease 45
- Guizik O.V., Slobodyan O.M., Lukashiv T.O.** Anatomic characteristics of cervix in the mature, elderly and senile period of human ontogenesis 49
- Dmitriev M.O., Chugu T.V., Gerasymchuk V.V., Cherkasova O.V.** Determination of craniometric and gnathometric indicators by A.M. Schwartz method for Ukrainian boys and girls 53
- Dudar A. O., Paliy G. K., Kulik A.V., Pavluk S.V., Paliy D.V.** Antimicrobial properties of antibiotics, decamethoxinum® end fluoroquinolones 58
- Kovalchuk V.V.** Correlation variability of heart rhythm with anthropo-somatotypological parameters of the body of practical healthy juniors with hypo- and eukinetic types of hemodynamics 62

**Поліщук С.С., Давиденко І.С., Шувалов С.М.**  
Порівняльне дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи щурів у ділянці травматичного дефекту при патології гепатобіліарної системи

**Orlovskiy V.O.** Features relations computed tomography sizes of premolar teeth with cephalometric indicators of practically healthy men from northern and southern regions of Ukraine

**Макєєв В.Ф., Крупник А.-С.А., Крупник Н.М.**  
Вплив дентальної імплантації на розвиток нижньої щелепи (експериментальні дослідження на зростаючих тваринах)

**Третьякова Е.В., Шафран Л.М., Почтарь В.Н., Потапов Е.А.** Эндотелиальная дисфункция в патогенезе комбинированного действия компонентов полимерных материалов

**Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.** Ефективність використання композиції з антимікробними властивостями на основі нанодисперсного кремнезему при лікуванні гнійно-запальних процесів в експерименті

**Кривда Р.Г.** Особливості судово-медичного дослідження геномної ДНК, виділеної з біологічних тканин, фіксованих формаліном у вигляді "парафінових блоків"

**Погоріла А.В., Шінкарук-Диковицька М.М., Ходаківський О.А., Черешнюк І.Л.** Вплив амантадину гідрохлориду на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві кролів із його ятрогенним компресійно-токсичним ураженням при диференційованому пломбуванні матеріалами "Foredent" та "АН- plus"

**Гаврилук А.О., Гунас І.В., Галунко Г.М., Черешнюк І.Л., Лисенко Д.А.** Показники клітинного циклу і фрагментації ДНК клітин слизової оболонки тонкої кишки через 14, 21 та 30 діб після опікового ушкодження шкіри на фоні інфузії 0,9% розчину NaCl

**Polischuk S.S., Davydenko I.S., Shuvalov S.M.**  
Comparative study of histological changes of bone tissue of the mandible of rats in the area of traumatic defect in pathology of hepatobiliary system

**Орловський В.О.** Особливості зв'язків комп'ютерно-томографічних розмірів малих кутніх зубів із кефалометричними показниками практично здорових чоловіків північного і південного регіонів України

**Makeev V.F., Krupnyk A.-S.A., Krupnyk N.M.**  
The effect of dental implants on the mandible development (experimental study in growing animals)

**Tretyakova E.V., Shafran L.M., Pochtary V.N., Potapov E.A.** Endothelial dysfunction in pathogenesis of combined action of polymeric materials components

**Viltsaniuk O.A., Belyaev P.V.** Efficiency of the use of composition with antimicrobial properties based on nanodisperse silica in the treatment of inflammatory processes in the experiment

**Kryvda R.G.** Features of forensic-medicine investigation of genomic dna extracted from formalin fixed biological tissues in the form of "paraffin blocks"

**Pogorila A.V., Shinkaruk-Dykovytska M.M., Khodakovskiy A.A., Cheresnyuk I.L.** Influence of amantadine hydrochloride on the activity of apoptotic and proliferative processes in the lower alveolar nerve of rabbits with its iatrogenic compression-toxic lesion with differentiated filling of the materials "Foredent" and "АН-plus"

**Gavryluk A.O., Gunas I.V., Galunco G.M., Cheresnyuk I.L., Lysenko D.A.** Indicators of the cell cycle and fragmentation of DNA of cells of small intestinal mucosa through 14, 21 and 30 days after burn skin damage on the background of infusion of 0.9% NaCl solution

## CLINICAL ARTICLES

**Шаповалова Г.А., Бабов К.Д.** Психологічна реабілітація дітей в період ремісії онкогематологічних захворювань в умовах санаторію для дітей з батьками

**Дудник В.М., Куцак О.В.** Преморбідний фон розвитку бронхіальної астми та функція зовнішнього дихання у дітей

**Брехлічук П.П., Костенко С.Б., Гончарук-Хомин М.Ю.** Доцільність використання методу конусно-променевої комп'ютерної томографії в ході оцінки переломів нижньої щелепи на етапах проведення судово-стоматологічної експертизи та стоматологічного лікування

**Півторак К.В.** Зміни якості життя пацієнтів з неалкогольним стеато-гепатитом після комплексного лікування із застосуванням кардіопротекторних засобів метаболічного типу

**Рой І.В., Луцишин В.Г., Калашніков А.В., Баяндіна О.І., Майко В.М., Майко О.В.**  
Лікувальна фізкультура у хворих на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба

**Shapovalova A.A., Babov K.D.** Psychological rehabilitation of children in the period of remission of oncohematological diseases in the conditions of sanatoria for children and parents

**Dudnyk V.M., Kutsak O.V.** Premorbid background of bronchial asthma development and function of external respiration in children

**Brehlichuk P.P., Kostenko S.B., Goncharuk-Khomyn M.Yu.** Reasonability of cone-beam computed tomography use during the evaluation of mandible fractures at the stages of the forensic-dental examination and dental treatment

**Pivtorak K.V.** Changes in the quality of life in patients with non-alcoholic steatohepatitis using integrated cardioprotective metabolic therapy

**Roy I.V., Lutsishin V.G., Kalashnikov A.V., Bayandina A.I., Maiko V.M., Maiko A.V.**  
Medical physical training in patients with early stage of coxarthrosis after carrying out arthroscopy of the hip joint



- Булавенко О.В., Вознюк А.В.** Ефективність профілактичної інтервенції у жінок із багатоплодовою вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки **129**
- Романов М.О., Романова В.О.** Особливості лікування остеоартрозу у хворих на ішемічну хворобу серця **133**
- Яблонь О.С., Русак Н.П., Моравська О.А., Русак С.О., Берцун К.Т., Сергета Д.П., Шовкопляс Н.А.** Особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно **136**
- Гуменюк О.В.** Якість життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3 **140**
- Баранова О.Л., Юзвизиша О.В.** Прогнозування важкості атеросклеротичного враження коронарних судин у пацієнтів з кальцинозом клапанів серця залежно від статі **145**
- Волошин С.П.** Безпосередні результати лікування некрозу низведеної кишки після сфінктерозберігаючих операцій у хворих на колоректальний рак **150**
- Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінгх Ш., Сінгх О.О.** Роль остеопонтину в розвитку фібротичних змін у печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В **154**
- Іванов В.П., Сулим С.О.** Динаміка рівня і циркадної регуляції амбулаторного артеріального тиску у жінок із гіпертонічною хворобою в залежності від наявності супутньої залізодефіцитної анемії на тлі 6-ти місячного застосування раміприлу і валсартану в поєднанні з індапамідом **160**
- Павловська М.О.** Динаміка складових клімактеричного синдрому після застосування комплексного лікування за умов наявності супутньої екстрагенітальної ендокринології **166**
- Новоселецький В.О.** Клінічні особливості остеоартрозу колінних суглобів у жіночій популяції Вінницької області **169**
- Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Білик О.М.** Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом **173**
- Bulavenko O.V., Vozniuk A.V.** Effectiveness of preventive interventions in women with multiple pregnancy and sonographically short cervix **129**
- Romanov M.O., Romanova V.O.** Features of the treatment of osteoarthritis in patients with coronary heart disease **133**
- Yablun O.S., Rusak N.P., Moravskaya O.A., Rusak S.O., Bertsun K.T., Sergeta D.P., Shovkoplyas N.A.** Features of the course of necrotic enterocolitis in children born prematurely **136**
- Humeniuk O.V.** Quality of life in patients with osteoarthritis of knee joints and aberrant production of melatonin and galectin-3 **140**
- Baranova O.L., Yuzvyshyna O.V.** Prediction of severity of coronary artery atherosclerosis in patients with cardiac valves calcinosis depending on gender **145**
- Voloshin S.P.** The results of treatment of the descending colon's necrosis after sphincter-saving operation of patients suffering from colorectal cancer **150**
- Nezghoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O.** The role of osteopontin in the development of liver fibrosis in children with chronic viral hepatitis B **154**
- Ivanov V.P., Sulym S.O.** Ambulatory hypertensive women blood pressure and circadian regulation time profile depending on a presence of underlying iron-deficient anemia in the course of 6-month therapy with ramipril and valsartan in combination with indapamide **160**
- Pavlovska M.O.** Dynamics of compositional climatic syndrome associated with extragenital pathology after the application of complex treatment **166**
- Novoseletskyi V.O.** Clinical features of osteoarthritis of the knee in the female population of Vinnitsa region **169**
- Petrushenko V.V., Grebeniuk D.I., Liakhovchenko N.A., Pankiv K.M., Bilyk O.M.** Evaluation of effectiveness of complex treatment of patients with chronic pancreatitis with metabolic syndrome **173**

## METHODICAL ARTICLES

- Калиниченко Д.О., Антомонов М.Ю.** Використання методу аналізу ієрархій для системного вивчення формування репродуктивного потенціалу дівчат **177**
- Мороз В.М., Макаров С.Ю.** Методика комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу у студентів протягом навчального року та в передекзаменаційний і екзаменаційний періоди **182**
- Солейко Д.С., Горбатюк О.М., Солейко Н.П.** Методика визначення рівня знань інтернів та лікарів курсантів дитячих хірургів на практичному занятті за темою "Синдром набряклої калитки у дітей" **189**
- Мазченко В.Ф., Шевченко В.М., Башинська О.І., Скорук Р.В.** Принцип інтеграції в процесі викладання на кафедрах теоретичного профілю медичного університету **194**
- Черкасов С.В., Черкасова Н.М.** Методологічні проблеми медицини і підготовки медичних кадрів у сучасних умовах **197**
- Kalynychenko D.O., Antomonov M.Yu.** The use of hierarchy analysis method for systematic study of formation of girls' reproductive potential **177**
- Moroz V.M., Makarov S.Yu.** Method of complex assessment of the level of expression of educational stress in students during the academic year and in pre-examination and examination period **182**
- Soleiko D.S., Gorbatiuk O.M., Soleiko N.P.** Assessment of the level knowledge in residents pediatric surgeons and cadets pediatric surgeons of cycle of postgraduate education on the topic "Syndrome of swelling scrotum in children" **189**
- Mazchenko V.F., Shevchenko V.N., Bashinska O.I., Skoruk R.V.** The principle of integration in the process of teaching in the departments of the theoretical profile of the medical university **194**
- Cherkassov S.V., Cherkassova N.M.** Methodological problems of medicine and medical personnel training in modern conditions **197**

**Шинкарук-Диковицька М.М., Федик Т.В., Побережна Г.М., Гаджула Н.Г.** Педагогічне оцінювання результатів навчання студентів-стоматологів на профільній кафедрі в контексті компетентісного підходу: проблеми та перспективи

205

**Редчіц М.А., Сергета І.В., Яцина О.В.** Гігієнічна оцінка організації навчальної діяльності молодших школярів-ліцеїстів та основні напрямки її оптимізації

208

**Франчук С.В., Сакович О.О., Поліщук Т.В., Кириченко Ю.В.** Щодо інновацій в технологіях навчання студентів медиків

214

**Михайленко О.В., Чихман Я.В.** Можливість встановлення положення дульного зрізу відносно поверхні шкіри з використанням рентген-флуоресцентного спектрального аналізу за розподілом металів

219

## SOCIAL ARTICLES

**Гаврилюк А.О., Жарлінська Р.Г., Даценко Г.В., Король Т.М., Польова О.А., Вовчук О.М.**

Клінічний аудит у системі державного контролю якості медичної допомоги в Україні: сутність, цілі та класифікація

224

**Гур'єв С.О., Танасієнко П.В., Марцинковський І.П.** Сучасний стан проблеми хірургічної допомоги військовослужбовцям внаслідок сучасних бойових дій на етапах медичної допомоги

228

**Ониськова О.В., Ющенко Л.О., Чигір І.В.** Особливості проведення гігієни зовнішніх статевих органів у дітей: обізнаність батьків

232

**Ігнашук О.В., Демчишин Я.М., Місюрова М.О., Дідик І.В., Кириченко Ю.В.** Вплив організації роботи центрів первинної медико-санітарної допомоги на задоволеність пацієнтів якістю надання медичної допомоги населенню

235

**Gavrilyuk A.O., Zharlins'ka R.G., Datsenko G.V., Korol T.M., Polyova O.A., Vovchuk O.M.**

Clinical audit in the system of the governmental quality control of the health care in Ukraine: content, goals and classification

**Guriev S.O., Tanasienko P.V., Martsinkovsky I.P.** The current state of the problem of surgical assistance to servicemen as a result of modern military operations at the stages of medical care

**Oniskova O. V., Yushchenko L.O., Chyhir I.V.** Peculiarities of keeping cleanliness of the genital region in children: awareness of parents

**Ignashchuk O.V., Demchyshyn Y.M., Misyrova M.O., Dydik I.V., Kyrychenko Yu.V.** The influence of the organization of the primary health care centers work on patients' satisfaction with quality of medical aid

## REVIEW ARTICLES

**Слободян О.М., Костюк В.О., Лаврів Л.П., Корчинська Н.С.** Сучасні відомості про топографо-анатомічні особливості над-, підчочномкового та підборідного отворів

240

**Pedachenko Yu.Ye., Hu Hao, Voloshchuk O.S.** Differential diagnosis of nontraumatic damage of vertebrae in the middle-aged and elderly patients: literature review and own experience

245

**Креньов К.Ю.** Можливість використання ранніх біохімічних маркерів органних уражень в діагностиці ускладнень абдомінального компартмент синдрому

249

**Slobodian O.M., Kostyuk V.O., Lavriv L.P., Korchynska N.S.** Modern information concerning topographic-anatomical peculiarities of the supra-, infraorbital and mental foramens

**Педаченко Ю.Є., Ху Хао, Волощук О.С.** Диференційний діагноз нетравматичного ушкодження хребців у осіб середнього та похилого віку: огляд літератури та власний досвід

**Krenyov K.Yu.** The possibility of using biochemical markers of early organ lesions in the diagnosis of complications of abdominal compartment syndrome

## БІОПЛІВКОУТВОРЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ ГРАМПОЗИТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

**Резюме.** Умовнопатогенні мікроорганізми мають вирішальне значення у розвитку інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. В статті наведені результати вивчення біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів, збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації. Біоплівкоутворюючі властивості досліджено на 145 клінічних штамів умовнопатогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus sanguinis* та *Kocuria kristinae*), виділених від пацієнтів з інфекційними одонтоімплантаційними ускладненнями за допомогою спектрофотометричного методу (MtP-test "microtiter plate test", за G.D. Christensen). Встановлено, що клінічні штами *S. aureus*, *S. epidermidis* та *S. sanguinis* володіють високими біоплівкоутворюючими властивостями, *K. kristinae* - середніми. *S. warneri* мали найменші показники біоплівкоутворення.

**Ключові слова:** біоплівки, інфекційно-запальні ускладнення, мікроорганізми.

### Вступ

Основними інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації вважають периімплантатний мукозит та периімплантит, які співвідносяться як гінгівіт з пародонтитом і є різними стадіями одного інфекційно-запального процесу. Їх виникнення пов'язують з реакцією організму на встановлений імплантат. Умовнопатогенні мікроорганізми ротової порожнини мають вирішальне етіологічне значення в їх спричиненні. В наш час відомо близько 90% вивчених видів бактерій, які володіють властивостями утворювати біоплівки на поверхнях тканин макроорганізму, імплантах та медичних матеріалах. Формування біоплівок у вогнищі запалення призводить до виникнення важких бляшко-асоційованих ускладнень, сприяє хронічному перебігу інфекційного процесу [5, 8].

Відомо, що першочергова роль у розвитку біоплівок належить грампозитивним мікроорганізмам нормальної мікрофлори ротової порожнини, які володіють вираженими факторами специфічної адгезії. Грампозитивні мікроорганізми першими колонізують слизові оболонки або поверхні імплантатів і активно утворюють біоплівки [2, 6, 7].

Інфекційно-запальні процеси, пов'язані з утворенням біоплівок, потребують особливої тактики лікування, оскільки мікроорганізми в складі біоплівки володіють високим синергізмом і представляють собою високоорганізовану тривимірну біологічну форму життєдіяльності бактерій, здатну протистояти зовнішнім факторам агресії. Важливою властивістю біоплівки є захист мікроорганізмів від несприятливих факторів зовнішнього середовища, дії протимікробних засобів та факторів імунної системи макроорганізму [1, 9]. З цих позицій, актуальним є дослідження біоплівкоутворення та чутливості до протимікробних засобів клінічних штамів мікроорганізмів у складі мікробних біоплівок, що дозволить суттєво розширити уявлення про їх біологічні властивості та підвищити ефективність профілактики, лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

**Мета** - дослідження біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів, збудників інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації.

### Матеріали та методи

У дослідженні було обстежено 94 пацієнти середньої вікової групи за ВООЗ (середній вік 48±6,59 років) з включеними дефектами зубних рядів у боковій ділянці, яким встановлено від 1 до 4 розбірних титанових імплантатів, за результатами клінічних і рентгенологічних методів діагностовано периімплантатний мукозит та периімплантит. Для виділення, дослідження біологічних властивостей аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори виконували забір матеріалу з периімплантатної кишені за допомогою стерильного паперового ендодонтичного штифта стандартного розміру (№30), довжиною 1 см, з подальшим культивуванням на елективних, селективних середовищах та ідентифікацією мікроорганізмів стандартними мікробіологічними методами.

Від обстежених хворих було виділено, ідентифіковано за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями 145 штамів грампозитивних мікроорганізмів. Серед них штамів *Staphylococcus aureus* (n=49), *Staphylococcus epidermidis* (n=32), *Staphylococcus warneri* (n=22), *Streptococcus sanguinis* (n=24) та *Kocuria kristinae* (n=18). В якості порівняння використовували музейні еталонні штами *S. aureus* ATCC 25923 та *S. epidermidis* ATCC 14990, одержані відповідно з музею живих культур мікроорганізмів бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Вінниця) та колекції ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України" (Київ).

Клінічні ізоляти культивували протягом 24-48 годин на тіогліколовому поживному середовищі, з додаван-

ням 1,5% агару "Дифко", 5% крові та 0,5-1% дріжджового гідролізату, як стимулятора росту мікроорганізмів при температурі 37°C. Заключну ідентифікацію проводили за допомогою автоматичного бактеріологічного аналізатора Vitec - 2 compact bioMérieux (Франція) згідно інструкції виробника.

Вивчення біоплівкоутворюючих властивостей клінічних ізолятів визначали за допомогою спектрофотометричного методу за G.D. Christensen (MtP-test "microtiter plate test"). Біоплівки відтворювали в лунках стерильного плоскодонного 96-лункового полістеролового планшету (Corning, США) та забарвлювали 1%-м розчином кристалічного фіолетового. Властивості мікроорганізмів утворювати біоплівки оцінювали за ступенем поглинання барвника у одиницях щільності (ОЩ) за допомогою спектрофотометра (570 нм). Інтерпретацію результатів проводили відповідно відомої методики. Так, здатність мікроорганізмів до утворення біоплівок оцінювали як низьку (ОЩ<0,120), середню (ОЩ=0,121-0,239) та високу (ОЩ>0,240) [3, 9].

### Результати. Обговорення

За даними досліджень встановлено, що переважна більшість грампозитивних збудників, які колонізували слизові оболонки пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями дентальної імплантації, володіють середньою та високою здатністю до утворення біоплівок. Виключення становили клінічні ізоляти *S. warneri*, в яких встановлено низькі біоплівкоутворюючі властивості за показником ступеню поглинання барвника (ОЩ<0,120; рис. 1).

Встановлено, що найвищими властивостями до утворення біоплівок володіли клінічні штами *S. aureus* та *S. epidermidis*. Серед 49 досліджуваних штамів *S. aureus* та 32 штамів *S. epidermidis* лише 6 ізолятів (по 3 в межах кожного виду) виявили низьку здатність до утворення біоплівок, що свідчить про високі біоплівкоутворюючі властивості грампозитивних мікроорганізмів, які спричиняли інфекційні ускладнення при імплантації зубів. Ступінь поглинання барвника біоплівками, які продукували клінічні штами *S. epidermidis* (0,280±0,13) не мав достовірної різниці за своїм значенням від показників ОЩ біоплівок клінічних штамів *S. aureus* (0,293±0,13;  $p>0,05$ ).

Відомо, що *S. sanguinis* в числі перших заселяє порожнину рота дітей. Даний мікроорганізм асоціюють з раннім карієсом в дитячому віці, а також його часто визначають як збудника інфекційних ендокардитів, важких ендovasкулярних інфекцій у імунodefіцитних осіб. За даними наукової літератури такі властивості, пов'язують з високими ад-

гезивними властивостями та здатністю утворювати біоплівки на поверхні твердих тканини зубів, запускаючи процес бляшкоутворення [2].

У дослідженні доведено, що ступінь поглинання барвника біоплівками, утвореними клінічними штамами *S. sanguinis*, знаходився в межах 0,242±0,86 ОЩ. Тобто, досліджувані збудники цього виду володіли високою біоплівкоутворюючими властивостями. Варто відмітити, що серед 24 клінічних штамів *S. sanguinis* низькі біоплівкоутворюючі властивості було встановлено лише в одному випадку. В досліджуваних ізолятів *S. warneri* встановлено низькі властивості до утворення біоплівок. Так, ОЩ поглинання барвника біоплівками, які дані штами продукували, становила 0,120±0,06. Високі біоплівкоутворюючі властивості визначили тільки у 2 клінічних штамів *S. warneri*.

В науковій літературі мало відомо про біологічні властивості умовнопатогенних мікроорганізмів роду *Kosuria*, зокрема про їх здатність утворювати біоплівки на поверхнях тканин організму людини та матеріалах медичного призначення. Проте, клінічні штами *Kosuria* spp. все частіше ідентифікують як збудників опортуністичних катетер-асоційованих, вентилятор-асоційованих інфекцій в пацієнтів відділень інтенсивної терапії [4].

Згідно наших досліджень, у клінічних штамів *K. kristinae*, які колонізували периімплантатну ділянку за умов інфекційно-запальних ускладнень дентальної імплантації, встановлено біоплівкоутворюючі властивості. Так, показники ОЩ (0,233±0,10) свідчили про середню здатність до утворення біоплівок у клінічних штамів *K. kristinae*. Серед 18 досліджуваних ізолятів 4 штами *K. kristinae* володіли низькими біоплівкоутворюючими властивостями. Встановлено, що в третини досліджуваних штамів *K. kristinae* (n=7) показниками ОЩ поглинання барвника перевищували 0,240, що відповідало високим біоплівкоутворюючим властивостям.

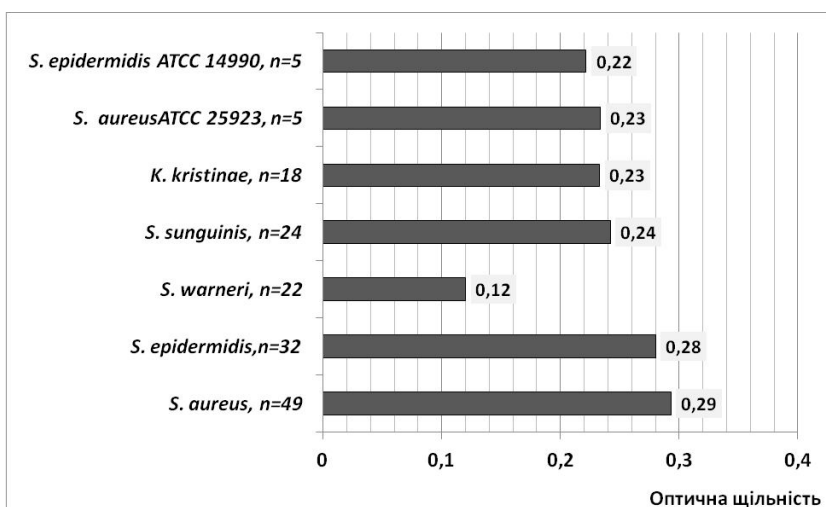


Рис. 1. Характеристика біоплівкоутворюючих властивостей клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів за показником поглинання барвника біоплівками (ОЩ).

У музейних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *S. epidermidis* ATCC 14990, також встановлено біоплівкоутворюючі властивості, які визначали за показником ОЩ як середні. В порівнянні з еталонними штамми золотистого та епідермального стафілококів, у клінічних ізолятів, збудників інфекційно-запальні ускладнень одонтоімплантації, не було встановлено достовірних відмінностей у здатності утворювати біоплівки ( $p > 0,05$ ).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Грампозитивні мікроорганізми, що колонізують слизову оболонку порожнини рота в пацієнтів з інфекційно-запальними ускладненнями одонтоімплантації

мають варіабельні властивості до утворення біоплівки.

2. Клінічні штами *S. aureus*, *S. epidermidis* та *S. sanguinis* володіють високими біоплівкоутворюючими властивостями, *K. kristinae* - середніми. *S. warneri* мають найменші показники біоплівкоутворення.

3. Клінічні ізоляти *S. aureus*, *S. epidermidis* проявляють біоплівкоутворюючі властивості, які достовірно не відрізняються від таких у музейних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *S. epidermidis* ATCC 14990 ( $p > 0,05$ ).

Перспективним є дослідження впливу протимікробних засобів на властивості утворювати біоплівки клінічними штамми грампозитивних збудників інфекційно-запальних ускладнень для покращення заходів боротьби з ними.

## Список посилань

1. Голуб, А. В. (2012). Бактериальные биопленки - новая цель терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 14 (1), 23-29.
2. Фаустова, М. О., Назарчук, О. А., & Ананьева, М. М. (2017). Протистрептококова активність антибіотиків і антисептиків. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 2 (58), 58-60.
3. Christensen, G. D., Simpson, W. A., Younger, J. J., Baddour, L. M., Barrett, F. F., Melton, D. M., & Beachey E. H. (1985), Adherence of Coagulase-Negative Staphylococci to Plastic Tissue Culture Plates: a Quantitative Model for the Adherence of Staphylococci to Medical Devices. *Journal of clinical microbiology*, 22(6), 996-1006.
4. Kandi, V., Palange, P., Vaish, R., Bhatti, A. B., Kale, V., Kandi, M. R., & Bhoomagir, M. R. (2016). Emerging Bacterial Infection: Identification and Clinical Significance of *Kocuria* Species. *Cureus*, 8(8): e731. doi: 10.7759/cureus.731.
5. Lee, A., & Wang, H. L. (2010). Biofilm related to dental implants. *Implant Dentistry*, 19(5), 387-393. doi: 10.1097/ID.0b013e3181effa53.
6. Pace, J. L., Rupp, M., & Finch, R. G. (Eds.). (2006). *Biofilms, infection, and antimicrobial therapy*. Boca Raton: Taylor & Francis Group.
7. Phillips, P. L., Wolcott, R. D., Fletcher, J., & Schultz, G. S. (2010). Biofilms Made Easy. *Wounds International*, 1(3). Retrieved from: <http://www.woundsinternational.com>.
8. Shahabouee, M., Rismanchian, M., Yaghini, J., Babashahi, A., Badrian, H., & Goroohi, H. (2012). Microflora around teeth and dental implants. *Dental Research Journal*, 9(2), 215-220. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3353701/>.
9. Vasanthi, R., Karthikeyan, D., & Jeya, M., (2014). Study of biofilm production and antimicrobial resistance pattern of the bacterial isolates from invasive devices. *International Journal of Research in Health Sciences*, 2(1), 274-280.

Назарчук А.А., Фаустова М.А.

## БИОПЛЕНКООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

**Резюме.** Условнопатогенные микроорганизмы играют ключевую роль в развитии инфекционно-воспалительных осложнений одонтоимплантации. В статье приведены результаты изучения биопленкообразующих свойств клинических штаммов грамположительных микроорганизмов, возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений одонтоимплантации. Биопленкообразующие свойства исследованы при помощи спектрофотометрического метода (MtP-test "microtiter plate test", за G.D. Christensen) на 145 клинических штаммах условнопатогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus sanguinis*, *Kocuria kristinae*), выделенных от пациентов с инфекционными одонтоимплантационными осложнениями. Установлено, что клинические штаммы *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. sanguinis* обладают высокими способностями образовывать биопленки, *K. kristinae* - средними. *S. warneri* имели наименьшие показатели биопленкообразования.

**Ключевые слова:** биопленки, инфекционно-воспалительные осложнения, микроорганизмы.

Nazarchuk O.A., Faustova M.O.

## BIOFILMPRODUCING PROPERTIES OF CLINICAL STRAINS OF GRAMPOSITIVE MICROORGANISMS

**Summary.** In more than 90% of cases the implant osseointegration in the alveolar bone is reported to be successful, but implant placement may also be accompanied by some complications that can occur during the procedure of dental implant placement as well as in the postoperative period. The article presents the results of the study of bio-film-forming properties of clinical strains of gram-positive microorganisms, pathogens of infectious-inflammatory complications of odontoplasty. Biofilm-forming properties were investigated on 145 clinical strains of conditionally pathogenic microorganisms (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus sanguinis* та *Kocuria kristinae*), isolated from patients with infectious odonto-implant related complications, using the spectrophotometric method (MtP-test "microtiter plate test", by G.D. Christensen). Clinical strains of *S. aureus*, *S. epidermidis* and *S. sanguinis* have been established to have high biofilm-forming properties, and *K. kristinae* - obtained medium ones. *S. warneri* had the lowest biofilm formation.

**Key words:** biofilms, infectious-inflammatory complications, microorganisms.

Рецензент - д.мед.н., проф. Палій Г.К.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2017 р.

Назарчук Олександр Адамович - к.мед.н., старший викладач кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; nazarchukoa@gmail.com  
Фаустова Марія Олексіївна - викладач кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія"; mashafaustova@ukr.net

©Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Назарчук О.А., Настенко В.Б., Ширококов В.П.

УДК: 578.835.1:616.34-008.87-008.6

**Бобир В.В.<sup>1</sup>, Понятовський В.А.<sup>1</sup>, Дюжикова О.М.<sup>1</sup>, Назарчук О.А.<sup>2</sup>, Настенко В.Б.<sup>1</sup>, Ширококов В.П.<sup>1</sup>**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (пр. Перемоги, 34, м. Київ, 03057, Україна)<sup>1</sup>, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 Україна)<sup>2</sup>

## **ВПЛИВ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ НА ЗБЕРЕЖЕННЯ ІНФЕКЦІЙНОСТІ ЕНТЕРОВІРУСІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**Резюме.** В роботі наведені результати дослідження впливу бактеріальної мікрофлори кишківника на тривалість збереження інфекційності ентеровірусів в умовах *in vivo* та *in vitro*. За результатами дослідження показано здатність ентеровірусів зберігати інфекційну активність у фекальних масах тварин зі збереженою мікрофлорою та при антибіотикуіндукованому дисбіозі. Встановлено зв'язок між зростанням титру вірусів у фекальних масах тварин та наявністю мікроорганізмів. Доведено, підвищення життєздатності вірусу поліомієліту 1 типу (штам Lsc2ab) під час зберігання за умов присутності бактерій. Встановлено, що присутність *Bacillus subtilis* та *Lactobacillus plantarum* найкраще сприяє збереженню інфекційності вірусів до 60 діб. Сформульовано наукову гіпотезу про можливий протівірусний ефект антибіотиків на фоні формування дисбіотичних станів.

**Ключові слова:** антибіотики, дисбіоз, ентеровіруси, інфекція, кишкова мікрофлора.

### **Вступ**

Кишкова мікрофлора здатна суттєво впливати на фізіологічні функції організму людини. Разом з тим, при вираженій дії синантропних бактерій, роль вірусів, які присутні у шлунково-кишковому тракті в умовах гомеостазу, є не зовсім визначеною. Сьогодні, на прикладі норовірусів (MNV), зроблено припущення про здатність вірусів підтримувати гомеостаз кишківника, формувати імунітет його слизової оболонки та, можливо, компенсувати шкідливий вплив лікування антибіотиками [5].

Не зважаючи на значні обмеження в технічних можливостях, направлених на виявлення вірусів в шлунково-кишковому тракті, нещодавні метагеномні дослідження з використанням методу секвенування дозволили виявити існування складного кишкового вірому [11, 16]. Дослідники позиціонують його як вірусний компонент нормальної мікрофлори. До таких вірусів, крім норовірусів [7], які можуть залишатись в кишківнику після захворювання, відносять представників родини *Anelloviridae* і *Circoviridae*, які виявляються у здорових осіб [10, 12], а також деякі некласифіковані віруси, у яких при секвенуванні нуклеотидна послідовність нуклеїнових кислот значно відрізняється від відомих нині вірусів [8, 9]. Аналіз кишкового вірому у макак-резус, інфікованих мавпячим вірусом імунодефіциту (SIV), показав, що багато вірусів присутні в низьких концентраціях і знаходяться під контролем імунної системи [3]. Сьогодні доказано, що інфікованість MNV вірусом (PHK (+) - вірусом з родини *Caliciviridae*) здатна запобігати розвитку гострих діарейних синдромів у мишей [4, 17]. PHK-віруси часто виявляються при безсимптомних формах у немовлят і дітей, а також в осіб після перенесеного гострого гастроентериту [1, 2].

Відомі наукові повідомлення, в яких йдеться про зниження частоти виділення ентеровірусів, норовірусів та реовірусів в осіб з вираженим дисбіозом кишківника на фоні ВІЛ/СНІД [13, 15]. Досліджуючи фекалії ВІЛ-інфікованих дітей, зроблено висновок, що такі кишкові віруси не є причиною розвитку діареї у цієї групи хворих [6]. Іншими вченими зафіксовано захисну роль кишкової мікробіоти при розвитку вірусних інфекцій. Наприклад, синантропна мікрофлора комарів роду *Aedes aegypti* побічно зменшує передачу вірусу Денге [18]. Припускають, що ендогенна бактеріальна флора стимулює протівірусну імунну систему комарів. Крім того, за даними дослідників, видалення антибіотиками нормальної мікрофлори мишей підвищує сприйнятливості тварин до вірусу грипу типу А. Отже, все вищеперераховане вказує на складні взаємовідносини кишкової нормальної мікрофлори та вірусів у кишківнику людини і, безумовно, потребує глибоких фундаментальних досліджень.

**Мета** - з'ясувати вплив бактеріальної мікрофлори кишківника на тривалість збереження інфекційності ентеровірусів в умовах *in vivo* та *in vitro*.

### **Матеріали та методи**

В якості експериментальної моделі використано лабораторних нелінійних білих мишей. Тварини утримувалися згідно "Стандартних правил по упорядкуванню, обладнанню і утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)" [21]. Досліди проводили з прототипним вакцинним штамом вірусу поліомієліту 1 типу (штам Lsc2ab). Титрування вірусу проводили мікротомом з використанням культури клітин HEp-2 [19] та

за здатністю до бляшкоутворення під бентонітовим покриттям [14]. Дослідна та контрольна група включали по 40 тварин.

Для формування дисбіотичних станів використано антибактеріальні препарати (ампіцилін, метронідазол та гентаміцин), які тваринам вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 5 днів, одночасно з додаванням препаратів в поїлку [19]. Добова доза ампіциліну і метронідазолу складала по 10 мг/тварину, гентаміцину по 2,9 мг/тварину. Одночасно в поїлку з водою додавали зазначені антибіотики (по 1 г ампіциліну, 1 г метронідазолу та 290 мг гентаміцину на 1000 мл води).

### Результати. Обговорення

Очевидно, вплив кишкового мікробіому на патогенез вірусних інфекцій, зокрема на реплікацію поліовірусу, може залежати від властивостей як мікробіоти, так і від властивостей самого вірусу. Першим нашим завданням було з'ясування можливості впливу представників нормальної мікрофлори на патогенність (інфекційність) вірусів в умовах *in vivo*. Для цього, тваринам зі штучно антибіотикоіндукованим дисбіозом та тваринам які не отримували антибіотики (контрольна група), перорально вводили вакцинний штам вірусу поліомієліту 1 типу (штам Lsc2ab), (об'ємом 200 мкл, титр вірусу становив  $5,5 \cdot 10^{10}$ ). Через 2 та через 4 години забирали вміст нижніх відділів тонкого та товстого кишківника і проводили визначення інфекційного титру вірусів на культурах клітин Нер-2, Hela та L20B.

За результатами експериментальних досліджень, встановлено, що середній титр вірусів, виділених із тонкої кишки мишей з дисбіозом через 2 години після їх інфікування становить  $1,42 \cdot 10^{10}$ , натомість за даних умов середній титр вірусів, виділених із тонкої кишки мишей зі збереженою нормальною мікрофлорою становить  $2,75 \cdot 10^{10}$  (табл. 1). Крім того, слід відмітити, що порівняльна чутливість досліджених культур клітин (Нер-2, Hela та L20B) до вірусу поліомієліту була приблизно однаковою, що свідчить про можливість використання будь якого типу з перелічених клітин для подібних досліджень (табл. 1).

Після 4 годин інфікування в тонкій кишці в цілому концентрація вірусів знижувалась. Середній титр вірусів, виділених з тонкої кишки мишей з дисбіозом після 4 год інфікування, становить  $1,25 \cdot 10^{10}$ , разом з тим у контрольній групі він складає  $1,83 \cdot 10^{10}$ .

Середній титр вірусів, виділених із товстої кишки мишей з дисбіозом через 2 години після їх інфікування при титруванні на різних культурах клітин, становить  $1,17 \cdot 10^{10}$ , натомість за даних умов середній титр вірусів, виділених з товстої кишки мишей із збереженою нормальною мікрофлорою, становить  $1,83 \cdot 10^{10}$ . Середній титр вірусів, виділених з товстої кишки мишей з дисбіозом після 4 год інфікування, становить  $1,25 \cdot 10^{10}$ , натомість у контрольній групі він складає  $2,17 \cdot 10^{10}$ .

Використано також *in vitro* аналіз інфекційності ентеровірусів, запропонований дослідниками з Техаського університету [14]. Відповідно до цього способу,

Таблиця 1. Інфекційні титри вірусу поліомієліту, виділеного з кишківника мишей.

		Культури клітин					
		Нер-2		Hela		L20B	
		ТК	ТСК	ТК	ТСК	ТК	ТСК
I	Через 2 год.	$2,5 \pm 0,14$	$1,0 \pm 0,4$	$2,75 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,28$	$3,0 \pm 0,2$	$2,25 \pm 0,13$
	Через 4 год.	$1,75 \pm 0,21$	$2,0 \pm 0,13$	$1,75 \pm 0,14$	$2,25 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,13$	$2,25 \pm 0,24$
II	Через 2 год.	$1,5 \pm 0,29$	$1,5 \pm 0,4$	$1,25 \pm 0,13$	$1,0 \pm 0,21$	$1,5 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,21$
	Через 4 год.	$1,0 \pm 0,14$	$1,5 \pm 0,3$	$1,25 \pm 0,12$	$1,0 \pm 0,23$	$1,5 \pm 0,28$	$1,25 \pm 0,29$

Примітки: I - миші зі збереженою мікрофлорою; II - миші з дисбіозом; ТК - тонкий кишківник; ТСК - товстий кишківник.

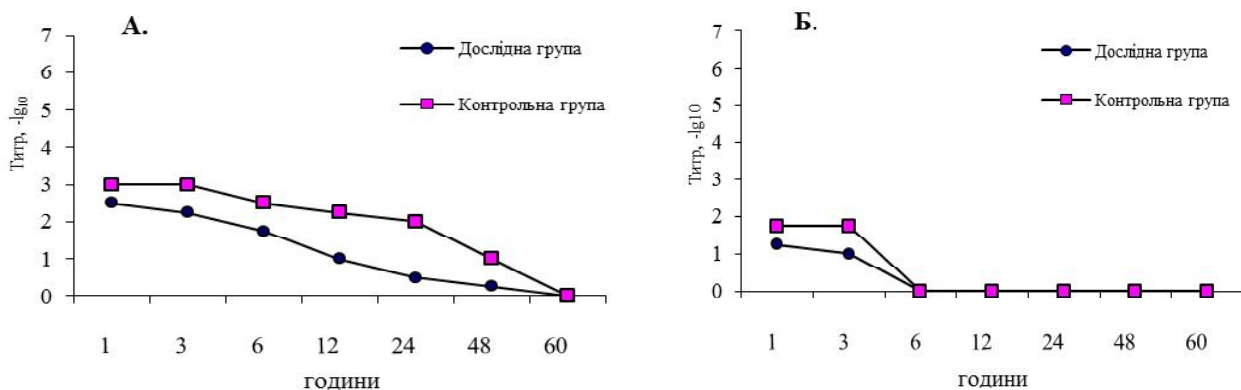


Рис. 1. Титр вірусів поліомієліту, виділених з фекальних мас; А - при зберіганні 37°C; Б - при зберіганні 40°C.

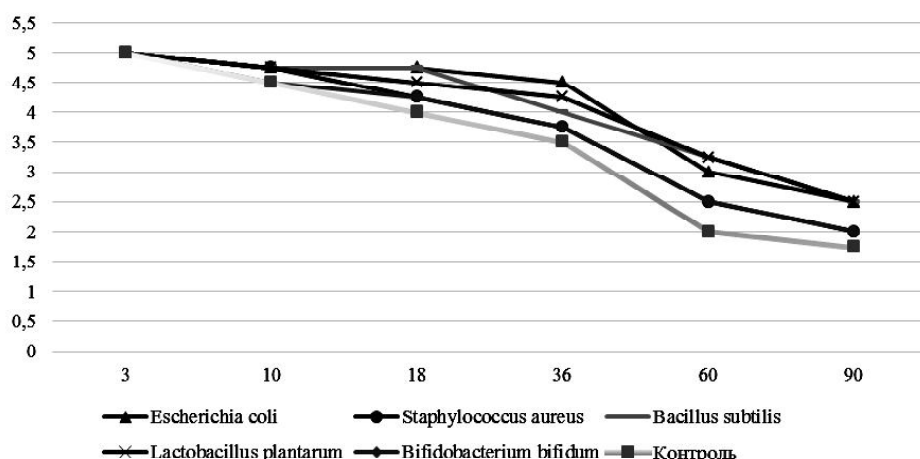


Рис. 2. Титр ентеровірусів після спільного зберігання з різними видами живих мікроорганізмів за температури +4°C.

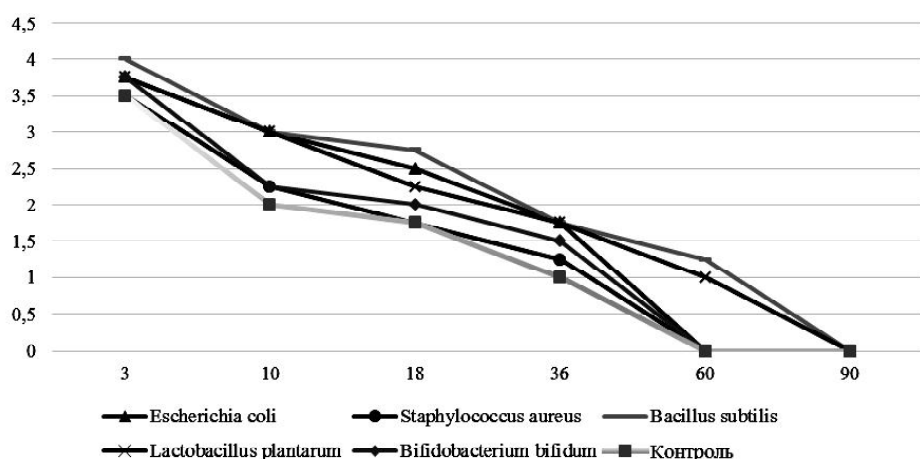


Рис. 3. Титр ентеровірусів після спільного зберігання з різними видами живих мікроорганізмів за температури +20°C.

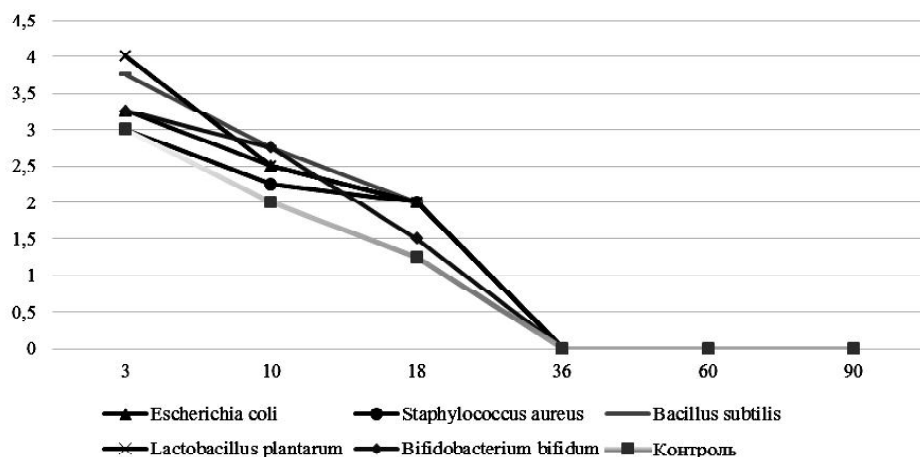


Рис. 4. Титр ентеровірусів після спільного зберігання з різними видами живих мікроорганізмів за температури +37°C.

кал інфікованих вірусом мишей з антибіотиноіндукованим дисбіозом, та мишей контрольної групи, гомогенізували та розводили в живильному середовищі 199, витримували при температурі 37° та 40°C, фільтру-

вали та титрували класичним мікрометодом [20]. Вихідний титр вірусу становив  $5,5 \cdot 10^6$ . В експерименті брали участь тварини, які отримували антибіотики (дослідна група), та ті, що не отримували антибіотики (контрольна група).

Отже, результати експерименту свідчать про те, що тривалість збереження інфекційної активності ентеровірусів у фекальних масах тварин як з непорушеною мікрофлорою (контрольна група) так і з антибіотиноіндукованим дисбіозом (дослідна група) статистично не відрізняється (рис. 1). Разом з тим, при періодичному контрольному титруванні зафіксовано, що титри досліджуваного вірусу були достовірно вищими в контрольній групі. Так, наприклад, на 48 годину збереження при температурі 37°C титр вірусу, який знаходився у фекальних масах тварин зі збереженою мікрофлорою становив  $1 \pm 0,24 \cdot 10^6$ , натомість у фекальних масах тварин з дисбіотичними порушеннями -  $0,25 \pm 0,14 \cdot 10^6$  ( $P_1 < 0,01$ ).

Одержані результати дають підстави вважати, що вищий титр вірусів у фекальних масах тварин пов'язаний з присутністю мікроорганізмів, які формують нормальну мікрофлору кишківника тварин. В розрізі отриманих даних подальші дослідження були направлені на з'ясування питання впливу деяких мікроорганізмів бактеріальної природи на тривалість збереження інфекційності ентеровірусів в лабораторних умовах при різних температурах в умовах in vitro. Експерименти проводили з живими мікроорганізмами: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (УКМ В-5020), *Lactobacillus*



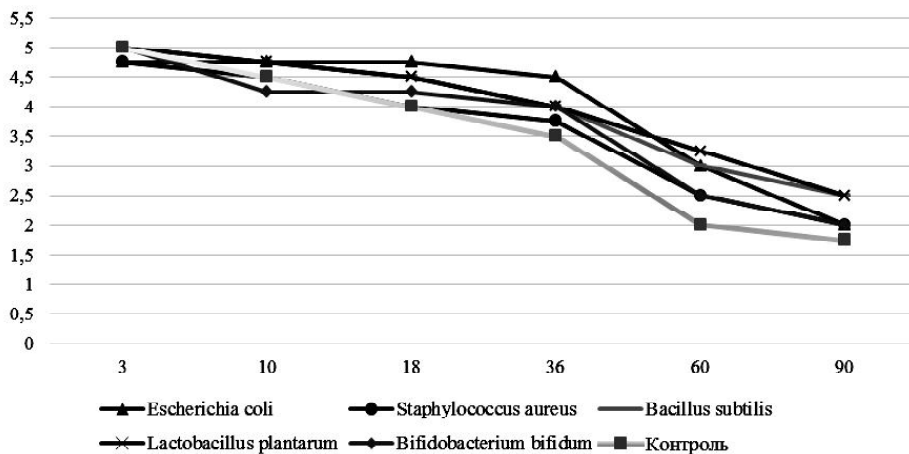


Рис. 5. Титр ентеровірусів після спільного зберігання з різними видами убитих мікроорганізмів за температури +4°C.

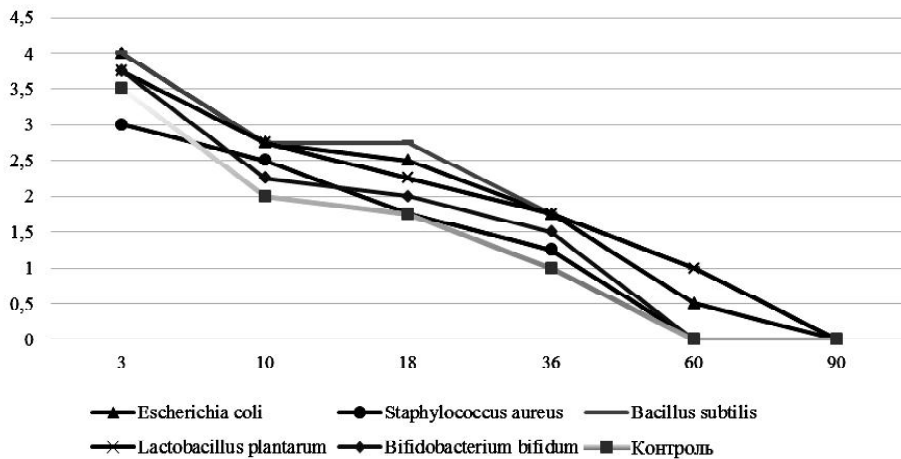


Рис. 6. Титр ентеровірусів після спільного зберігання з різними видами убитих мікроорганізмів за температури +20°C.

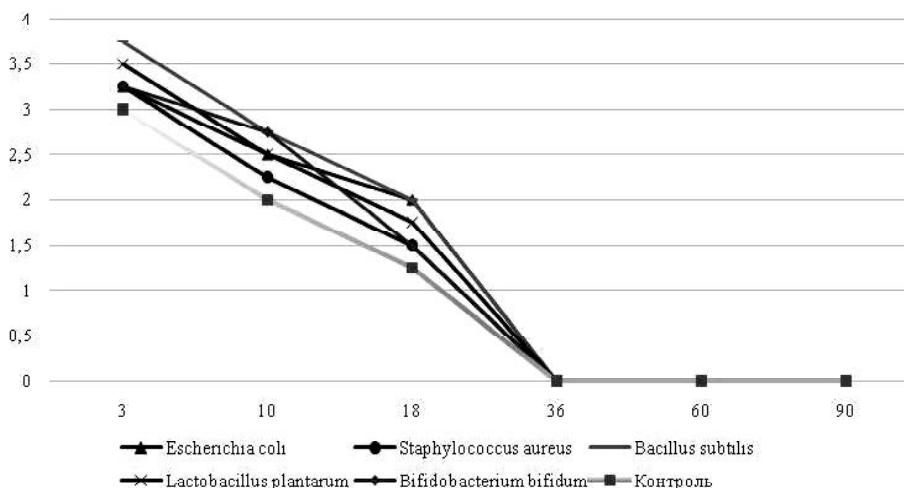


Рис. 7. Титр ентеровірусів після спільного зберігання з різними видами убитих мікроорганізмів за температури +37°C.

тягом 45 хв. Концентрацію мікробних клітин визначали за допомогою оптичного стандарту мутності (ОСО - 42-28085 на 10 ОД), виробництва ДІСК імені Л.А. Тарасовича). Концентрація бактеріальних клітин складала  $10^8$  КУО/мл.

Після зберігання вірусу поліомієліту 1 типу (штам Lsc2ab) разом з мікроорганізмами, суміш фільтрували і фільтратом інфікували культури клітин, контролем слугував вірус який знаходився в аналогічних умовах, без присутності вищезгаданих мікроорганізмів.

Результати досліджень, представлені на рисунках 2-7 в цілому свідчать про зростання виживання ентеровірусів в умовах присутності мікроорганізмів бактеріальної природи. Разом з тим, слід відмітити, що на збереження інфекційності ентеровірусів позитивно впливає наявність як живих, так і інактивованих бактерій. Найбільш виражену різницю в титрах спостерігали при спільному зберіганні вірусів і бактерій при температурі +20°C (рис. 3 та 6). Найкраще сприяє збереженню інфекційності вірусів присутність в матеріалі таких мікроорганізмів, як *Bacillus subtilis* та *Lactobacillus plantarum*. При спільному зберіганні вірусів та даних видів мікробів віруси здатні виживати до 60 діб, в той час, як у контролі за зазначених умов присутності інфекційного вірусу знайдено не було.

При співкультивуванні вірусів та бактерій за +4°C достовірної різниці у збереженні інфекційності відмічено не було.

При +37°C краще ентеровіруси зберігались за умов присутності в матеріалі таких мікроорганізмів, як *Bacillus subtilis* та *Escherichia coli*.

*plantarum* (8P-A3), *Bifidobacterium bifidum* (№ 791) та інактивованими шляхом автоклавування при 1 атм про-

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На противагу вже відомої користі, яку має нормальна мікрофлора, показано здатність вірусів використовувати кишковий мікробом для забезпечення збереження своєї інфекційності. Сформульовано наукову гіпотезу про можливий противірусний ефект за рахунок пригнічення антибіотиками нормальної мікрофлори.

Вивчення механізмів сприяння мікробіомом розвитку вірусних захворювань може ініціювати розробку нових ефективних противірусних стратегій. Для визначення особливостей взаємовідносин між вірусами і бактеріями під час розвитку інфекційного процесу, а також аналізу, чи можуть інші вірусні та бактеріальні агенти утворювати своєрідний симбіотичний зв'язок в організмі людини, необхідні подальші дослідження.

### Список посилань

- Grohmann, G. R., Glass, I., Gold, J., James, M., Edwards, P., Gold, J... Monroe, S. S. (1991). Outbreak of human calicivirus gastroenteritis in a day-care center in Sydney, Australia. *Journal of Clinical Microbiology*, 29, 544-550.
- Hanahan, D., & Weinberg R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
- Handley, S. A., Thackray, L. B., Zhao, G., & Bushman, F. D. (2012). Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome. *Cell*, 151, 253-266.
- Karst, S. M., Wobus, C. E., Lay, M., Davidson, J., & Virgin, H. W. (2003). STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science*, 299, 1575-1578.
- Kernbauer, E., Ding, Y., & Cadwell, K. (2014). An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*, 516, 94-98.
- Liste, M. B., Natera, I., Suare, J. A., Pujol, F. H., Liprandi, F., & Ludert, J. E. (2000). Enteric Virus Infections and Diarrhea in Healthy and Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(8), 2873-2877.
- Michael, C. (2014, January 22). Purdy Viruses may play unexpected role in inflammatory bowel diseases. Retrieved from <http://news.wustl.edu/news/Pages/27891.aspx>.
- Minot, S., Sinha, R., Chen, J., Li, H., Keilbaugh, S. A., Wu, D. G... Bushman, F. D. (2011). The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Research*, 21, 1616-1625.
- Modi, S. R., Lee, H. H., Spina C. S., & Collins J. J. (2013). Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature*, 499, 219-222.
- Ninomiya, M., Takahashi, M., Nishizawa, T., Shimosegawa T., & Okamoto H. J. (2008). Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. *Journal of Clinical Microbiology*, 46, 507-514.
- Norman, J. M., Handley, S. A., & Virgin, H. W. (2014). Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology*, 146, 1459-1469.
- Ott, C., L. Duret, L., Chemin, I., Trépo, C., Mandrand, B., & Komurian-Pradel F. (2000). Use of a TT virus ORF1 recombinant protein to detect anti-TT virus antibodies in human sera. *Journal of General Virology*, 81, 2949-2958.
- Papaventsis, D., Markoulatos, P., Mangafas, N., Marios, L., Lazanas, M., & Levidiotou-Stefanou, S. (2004). Enteroviral Infection in Greek AIDS Patients. *Molecular Diagnosis*, 8(1), 11-16.
- Sharon, K. K., Gavin, T. B., & Chris, A. E. (2011). Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science*, 334(6053), 249-252.
- Shirobokov, V. P., Bobyr, V. V., Doan, S. I., Shcherbinskaya, A. M. & Ponyatovski V. A. (2012). Enteric viruses have spread the word HIV-infected. *Preventive medicine*, 1(17), 22-25.
- Virgin, H. W. (2014). The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*, 157, 142-150.
- Wobus, C. E., Karst, S. M., Thackray, L. B., Chang, K., Sosnovtsev, S. V., Belliot, G... Virgin, H.W. (2004). Replication of norovirus in cell culture reveals a tropism for dendritic cells and macrophages. *PLoS Biology*, 2(12), 2076-2084.
- Xi, Z., Ramirez, J. L., & Dimopoulos, G. (2008). The Aedes aegypti toll pathway controls dengue virus infection. *PLoS Pathogens*, 4(2), 12.
- Бобир, В. В., Понятовський, В. А., Дюжикова, О. М., & Ширококов, В. П. (2015). Способи моделювання дисбіотичних порушень на лабораторних тваринах. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 24, 230-233.
- ВООЗ. (2005). Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. Женева.
- Про захист тварин від жорстокого поводження. № 3447-15 § розд. 27 ст. 230 (2006).

### Бобирь В.В., Понятовский В.А., Дюжикова Е.М., Назарчук А.А., Настенко В.Б., Ширококов В.П. ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ НА СОХРАНЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** В работе приведены результаты исследования влияния бактериальной микрофлоры кишечника на продолжительность сохранения инфекционности энтеровирусов в условиях *in vivo* и *in vitro*. По результатам исследования показана способность энтеровирусов сохранять инфекционную активность в фекальных массах животных с сохраненной микрофлорой и при антибиотикоиндуцированном дисбиозе. Установлена связь между ростом титра вирусов в фекальных массах животных и наличием микроорганизмов. Доказано повышение жизнеспособности вируса полиомиелита 1 типа (штамм Lsc2ab) во время хранения в условиях присутствия бактерий. Установлено, что присутствие *Bacillus subtilis* и *Lactobacillus plantarum* лучше способствует сохранению инфекционности вирусов до 60 суток. Сформулирована научная гипотеза о возможном противовирусном эффекте антибиотиков на фоне формирования дисбиотических состояний.

**Ключевые слова:** антибиотики, дисбиоз, энтеровирусы, инфекция, кишечная микрофлора.

### Bobyr V.V., Ponyatovsky V.A., Dyuzhikova O.M., Nazarchuk O.A., Nastenko V.B., Shirobokov V.P. INFLUENCE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA TO THE REPRODUCTION OF ENTEROVIRUSES IN THE EXPERIMENT

**Summary.** The results of the study of the influence of bacterial microflora of the intestine on the duration of the preservation of enterovirus infectivity in *in vivo* and *in vitro* conditions are presented in this work. According to the results of the study, the ability of enteroviruses to maintain infectious activity in fecal masses of animals with preserved microflora and in conditions of antibiotic induced dysbiosis has been shown. The connection between the growth of virus titres in fecal masses of animals and the presence of microorganisms has been established. Increased viability of the polio virus of type 1 (Lsc2ab strain) has been shown during storage in the presence of bacteria. The presence of *Bacillus subtilis* and *Lactobacillus plantarum* has been established to be the best contributing in maintaining the infectivity of viruses to 60 days. The scientific hypothesis about the possible antiviral effect of antibiotics on the background of formation of dysbiotic states has been formulated.

**Key words:** antibiotics, dysbiosis, enteroviruses, infection, intestinal microflora.

Рецензент - д.мед.н., проф. Г.К. Палій

Стаття надійшла до редакції 21.04.2017 р.

Бобир Віталій Васильович - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; vitalibobyr@ukr.net

Понятовський Вадим Анатолійович - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; vadpon@yandex.ru

Дюжикова Олена Михайлівна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; narinede@mail.ru

Назарчук Олександр Адамович - к.мед.н., старший викладач кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)7293761; nazarchukoa@gmail.com

Настенко Володимир Борисович - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; encelades@rambler.ru

Широбоків Володимир Павлович - академік НАН та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., проф., завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; v.p.shyrobokov@gmail.com

© Комнацька К.М., Черешнюк І.Л., Ходаківська О.В., Ходаківський О.А.

УДК: 617.7-001.31:612.018:615.217:519.67

Комнацька К.М.<sup>1,2</sup>, Черешнюк І.Л.<sup>1,2,3</sup>, Ходаківська О.В.<sup>4</sup>, Ходаківський О.А.<sup>1,4</sup>

Навчально-науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар"<sup>1</sup>(вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова: кафедра очних хвороб<sup>2</sup>; науково-дослідний центр<sup>3</sup>; кафедра фармакології<sup>4</sup> (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА АНТИАПОПТОТИЧНОЇ ТА АНТИНЕЙРОГЛІОПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ У МЕЛАТОНІНУ ТА ЦИТИКОЛІНУ НА КЛІТИНИ СІТКІВКИ ПРИ КОНТУЗІЙНІЙ ТРАВМІ ОКА ЗА ДАНИМИ ПРОТОВОЇ ЦИТОМЕТРІЇ

**Резюме.** В даній роботі, використовуючи протоковий цитометричний аналіз, здійснено порівняльну оцінку впливу мелатоніну і цитиколіну на перебіг апоптотичних процесів в клітинах сітківки у кролів на тлі модельної контузії ока за наявною фрагментованою ядерною ДНК. Паралельно, переслідувалась мета виявити їх можливу антинейрогліопрولیферативну активність. Встановлено, що мелатонін терапевтично-ефективною дозою 10 мг/кг доведено, за величиною антиапоптотичного ефекту, який розраховано виходячи із кількості клітин в сітківці, ядерна ДНК яких має ознаки фрагментації, переважає цитиколін (250 мг/кг), в середньому, у 1,55 рази,  $p < 0,05$ . Аналогічна терапія контузії ока у кролів досліджуваними препаратами, профілакувала та обмежувала явища нейрогліальної проліферації, що знайшло своє віддзеркалення у достеменно меншій кількості клітин, ДНК яких знаходиться на стадії поділу, при переважанні мелатоніну над цитиколіном, у середньому, в 1,55 рази,  $p < 0,05$ .

**Ключові слова:** мелатонін, цитиколін, апоптоз, ретинопротекція, контузія ока, протокова цитометрія.

### Вступ

Пілотна скринінгова оцінка наявності та величини нейроретинопротективної активності у мелатоніну довела не тільки нові фармакодинамічні аспекти препарату, а й дозволила встановити умовно-ефективну терапевтичну дозу, яка забезпечує окреслений вид фармакологічного ефекту, як складову більш ширшого феномену - офтальмопротективної дії препарату на зоровий аналізатор [1, 2, 7]. Після припинення впливу травмуючого агента, первинне вогнище деструктивно-

дегенеративних ретинальних змін в сітківці є гетерогенним та неоднорідним. В його утворенні приймають участь два основних типи елімінації необоротно пошкоджених клітинних елементів без чітких демаркаційних розмежувань - апоптоз та некроз (некробіоз). На попередньому етапі, використовуючи можливості імуноферментного аналізу, нам вдалось провести визначення в крові параметру активності маркера деструкції мембран нейронів гангліозного шару сітківки - нейрон-спе-

цифічної енолази, та опосередковано окреслити масштаби некробіозу в нейронах гангліозного шару сітківки [3, 7]. Аналізувати окреслені зміни, саме в такому аспекті, є всі підстави, оскільки провідна морфологічна ознака некрозу - це порушення цілісності мембранної стінки, що і обумовлює потрапляння енолази у поза-нейрональний простір, а вже з відти - у кров. Звісно, некротичні явища відбуваються не лише в нейронах сітківки, а мають місце і у інших структурних елементах зорового аналізатора. Нажаль, для нас є недоступним коло можливостей при диференціації некробіозу нейронів серед таких змін з-поміж решти високоспеціалізованих клітин ока. Однак, подібна верифікація доступна для конкурентного різновиду клітинної смерті - апоптозу. Номенклатурний комітет по клітинній смерті визначив чіткі критерії, які дають можливість ідентифікувати апоптоз [11]. І одним із маркерів необоротного апоптозу є виявлення ядерної ДНК із явищами фрагментації, що можна довести використовуючи протоково-цитометричний аналіз. Останній дає змогу визначити наявну ядерну ДНК з набором хромосом меншим за диплоїдний (2n), що, зважаючи на факт аналізу клітин соматичних, а не статевих, дає змогу достеменно вказувати саме на апоптоз [7].

Пізній постконтузійний період характеризується організацією деструктивного вогнища та певними репаративними явищами в межах обмеженої, за рахунок високої спеціалізації клітинних елементів зорового аналізатора, регенерації. Активація проліферативних процесів, що пов'язана із інтенсифікацією реплікаційної активності ядерної ДНК клітин, які входять до загального пулу сітківки, є закономірною патоморфо-функціональною відповіддю тканини на альтерацію внаслідок некротичних або апоптотичних процесів. Наростання проліферативної активності в нейрогенних структурах зорового аналізатора, асоційовано, виключно, із поділом нейроглії. На попередньому етапі ми це довели використовуючи ензиматичний тест імуноферментного аналізу [3, 7]. Даний етап ілюструє нейрогліопрولیферативні зміни саме в гангліозному шарі сітківки. Розмежувати ці зміни можна за допомогою окремої протокової ДНК-цитометрії суспензії клітин сітківки [7].

Як було нами з'ясовано на попередніх етапах, з-поміж такої лінійки препаратів як тіотриазолін, корвітин та цитиколін, останній вирізняється максимальною нейрогенною спрямованістю, що добре співвідноситься із його фармакодинамічними аспектами [1, 2, 7]. Іншим препаратам порівняння також притаманний вплив на нейроноти гангліозного шару сітківки та нервові волокна зорового нерву, однак цей ефект вірогідно поступався цитиколіну. Зважаючи на це, ми дійшли висновку, що при проведенні специфічних, високотехнологічних та (або) коштовних експериментальних стандартних операційних процедур, на кшталт протоково-цитометричного аналізу, на етапах виявлення нейрогенної складової, як однієї із провідних ланок загальної оф-

тальмопротективної дії мелатоніну, в якості препарату порівняння в дизайні дослідження доцільним є присутність лише одного, найбільш активного препарату. У даному конкретному випадку мова йде саме за цитиколін. Поряд із цим, коли переслідуються мета зі встановлення дії мелатоніну на інші, анейрональні (не пов'язані із мембранною цілісністю нейронів та волокон зорового нерву), складові зорового аналізатора (задній епітелій рогівки, епітелій кришталика, тощо), або при з'ясуванні біохімічних та функціональних складових його дії, у ролі референсних препаратів можуть виступити і решта інших лікарських засобів, заявлених у дизайні роботи (наприклад корвітин, тіотриазолін), яким притаманний пошуковий вид активності. При цьому, справедливо залишається теза про те, що для протоково-цитометричного аналізу, ми обґрунтовано зупинили свій вибір лише на одному препараті порівняння, приклад чого проілюстровано далі в статті.

*Мета роботи* - використовуючи протоковий цитометричний аналіз, оцінити вплив мелатоніну на перебіг апоптотичних процесів в клітинах сітківки за наявності фрагментованою ядерною ДНК, дослідити його можливість антинейрогліопрولیферативну активність та порівняти окреслені фармакодинамічні ефекти з іншим нейропротектором - цитиколіном.

### Матеріали та методи

Експерименти проведено на 20 кролях-самцях породи Шиншила масою 3,0-3,6 кг. Усі тварини знаходились у віварії ВНМУ на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України і вимог біоетики згідно до Національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (2001), що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [4, 5, 10].

Попередньо наркотизованим внутрішньовенно (в/в) пропофолом (40 мг/кг, Kabi, Австрія) кролям, здійснювали впритул холостий постріл вуглекислим газом під тиском у центр рогівки [3, 8, 9]. Через годину - перше введення досліджуваних препаратів з інтервалом 12 год: цитиколіну ("Сомазіна", Ferrer Snternational, S.A., Іспанія), дозою 250 мг/кг, та мелатоніну (Мелатонін, Sigma Chemical Co., St. Louis, США), дозою, відповідно, 10 мг/кг. Мелатонін є погано розчинним у воді, тому його розчин готували *ex tempore* із субстанції - спочатку розчиняли в етанолі і в подальшому доводили 0,9% розчином NaCl (фінальна концентрація етанолу - 5%, мелатоніну - 2,5 мг/мл) [12]. Групі контрольної патології в еквівалентній кількості вводили 0,9% розчин NaCl. Всі препарати вводились в/в повільно в крайову вену вуха [7, 8].

На 7-му добу, після моделювання патології та щоденної терапії, очі швидко підлягали енуклеації з подальшою промивкою холодним розчином 0,9% NaCl (+4-8°C). За допомогою мікрохірургічного інструментарію видалявся задній відрізок та передній відрізок ока з кришталиком. Задній полюс розправлявся таким чином, щоб очне дно було доступне огляду, після чого мікропіпеткою видалялась сітківка.

Відсоткове співвідношення ядер клітин в суспензії клітин сітківки із наявною фрагментованою ДНК до їх загальної кількості у досліджуваному зразку, а також відсоток ядер ДНК яких перебувають у періоді синтезу, визначалося шляхом протоково-цитометричного аналізу на багатофункціональному науково-дослідному однойменному цитометрі "Partec PAS" (Partec, Німеччина). Суспензії ядер отримували за допомогою наборів для дослідження ядерної ДНК, відповідно, CyStain DNA Step 1 та CyStain DNA Step 2 (Partec, Німеччина), до складу яких входить діамідинофеніліндол (DAPI). У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовувались одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина). Для флуоресцентного збудження DAPI застосовували ультрафіолет. Якість промаркованих ядерних суспензій констатували із залученням флуоресцентного мікроскопу ЛЮМАМ Р-8 (ЛОМО, СРСР) (ультрафіолетове збудження), цифрової камери TSVIEW (TUCSEN, Китай), що має роздільну здатність матриці 8 Мп. Із кожного зразка нуклеарної суспензії аналізували 20 тис. об'єктів, що містять ДНК [5, 6, 7].

Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах перед піком G0G1, оскільки інтервал RN1 вказує на вміст ДНК <2n. Про наявну нейропроліферативну активність судили за фазою S клітинного циклу, виділяючи на ДНК-гістограммах відповідний період, який характеризує відсоткове співвідношення ядер, які перебувають у періоді синтезу ДНК із її вмістом >2n та <4n до їх загальної дослідної кількості [5, 7].

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стюдента, непараметричний критерій W. Уайта, парний критерій Т Вілкоксона - для визначення значущих змін у динаміці всередині групи. Аналіз ДНК гістограм виконували засобами програмного забезпечення проточного цитометру FloMax (Partec, Німеччина).

### Результати. Обговорення

Проведене дослідження показало, що на 7-му добу модельної контузії ока важкого ступеню, в сітківці кролів групи контрольної патології верифікується високий рівень апоптозу (табл. 1; рис. 1-4). На користь цього переконливо вказувало вірогідне, відносно інтакту, наростання відсотку ретинальних клітин, які перебувають у фазі SUB-G0G1 клітинного циклу, тобто мають ознаки фраг-

**Таблиця 1.** Порівняльний вплив лікувального введення мелатоніну і цитиколіну на фрагментацію ядерної ДНК сітківки кролів у постконтузійний період, станом на 7-му добу експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Дослідні групи	% ядер в суспензії клітин сітківки з ознаками фрагментації ДНК (апоптоз)
Інтактні кролі	0,95±0,09
Контузія+0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	13,93±0,56*
Контузія+мелатонін, 10 мг/кг	6,67±0,63**
Контузія+цитиколін, 250 мг/кг	10,33±0,86**

**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин; # -  $p < 0,05$  відносно контрольної патології; -  $p < 0,05$  відносно цитиколіну.

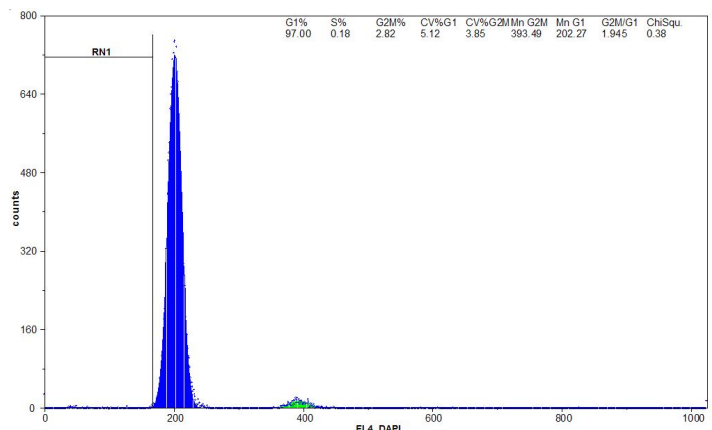
**Таблиця 2.** Порівняльний вплив лікувального введення мелатоніну і цитиколіну на активність проліферативної фази S клітин сітківки кролів у постконтузійний період, станом на 7-му добу експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Дослідні групи	% ядер в суспензії клітин сітківки що перебувають у фазі S (нейрогліальна проліферація)
Інтактні кролі	0,17±0,03
Контузія+0,9% розчин NaCl (контрольна патологія)	0,75±0,08*
Контузія+мелатонін, 10 мг/кг	0,34±0,04**
Контузія+цитиколін, 250 мг/кг	0,61±0,09**

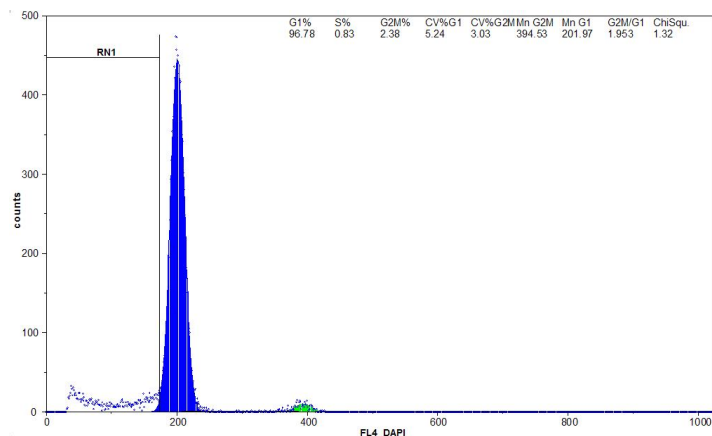
**Примітка:** \* -  $p < 0,05$  відносно інтактних тварин; # -  $p < 0,05$  відносно контрольної патології; -  $p < 0,05$  відносно цитиколіну.

ментації ядерної ДНК, що анонсує апоптоз, в середньому в 14,66 раз,  $p < 0,05$ .

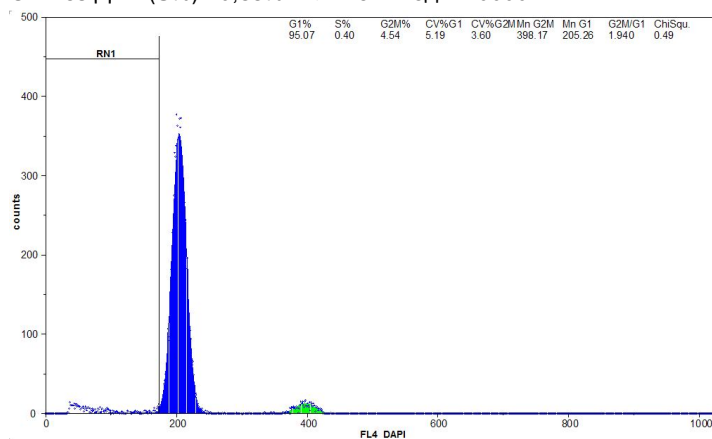
При нарізному введенні мелатоніну або цитиколіну, взятих терапевтично-ефективними дозами, відповідно, 10 і 250 мг/кг доведено, зафіксовано кількісно-якісні зміни у співвідношенні ретинальних клітин кролів із модельною контузією зорового аналізатора. Вони перебували на різних фазах клітинного циклу, у т.ч. і фазі



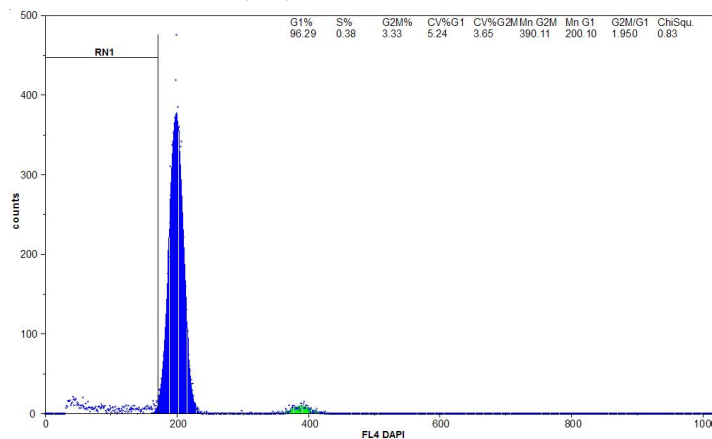
**Рис. 1.** Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин сітківки інтактного кроля. Збільшено масштаб осі Y. RN1 - фрагментація ДНК (апоптоз) = 0,91%. Синтез ДНК (S%) = 0,18%. Кількість подій 10000.



**Рис. 2.** Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин сітківки кроля групи контрольної патології із контузією ока на 7-му добу експерименту. RN1 - фрагментація ДНК (апоптоз) = 13,84%. Синтез ДНК (S%) = 0,83%. Кількість подій 10000.



**Рис. 3.** Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин сітківки кроля із контузією ока станом на 7-му добу терапії мелатоніном. Збільшено масштаб осі Y. RN1 - фрагментація ДНК (апоптоз) = 6,51%. Синтез ДНК (S%) = 0,4%. Кількість подій 10000.



**Рис. 4.** Приклад обробленої ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин сітківки кроля із контузією ока станом на 7-му добу терапії цитиколіном. Збільшено масштаб осі Y. RN1 - фрагментація ДНК (апоптоз) = 10,34%. Синтез ДНК (S%) = 0,38%. Кількість подій 10000.

SUB-G0G1, яка віддзеркалює фрагментацію ДНК, що верифікує апоптоз. Відносно групи контрольної пато-

логії, показник ідентифікації апоптозу на тлі терапії мелатоніном був вірогідно меншим за такий у групі контрольних тварин в середньому на 52,1%. В цих же умовах, цитиколін зменшує відсоток ядер з ознаками апоптозу в середньому на 25,8%. Порівнюючи ці дані, можна зробити заключення, що мелатонін переважає препарат-порівняння в середньому у 1,55 рази,  $p < 0,05$ . Таким чином, мелатонін амортизує апоптотичні процеси в сітківці кролів, що є одним із механізмів його ретинопротекторної дії в умовах контузії зорового аналізатора.

На 7-му добу контузії, відмічається ескалація проліферативної активності серед ретинальних клітин за рахунок нейрогліального компоненту (табл. 2; рис. 1-4). На користь подібного твердження вказує вірогідне підвищення в середньому у 4,41 рази відсоткового співвідношення клітин у фазі синтезу ДНК (фаза S) до їх загальної кількості у суспензії. Окреме, фармакотерапевтичне застосування мелатоніну, так само як і цитиколіну, профілакувало та обмежувало явища нейрогліальної проліферації, що знайшло своє віддзеркалення у достеменно меншій кількості клітин, ДНК яких знаходиться на стадії поділу. Хоча за своєю антипроліферативною активністю обидва препарати мають спільний вектор такої фармадинамічної дії, за величиною подібного впливу на поділ нейрогліальних елементів вони вірогідно різняться. У цьому є своя закономірність та передбачуваність. Оскільки нейроглія активується на деструкцію, а за спроможність зберігати цитоархітектонічну єдність сітківки, як показали результати наших попередніх досліджень, мелатонін переважає референт - то відповідно це знайде свій прояв і на активації сполучно-тканинних структур. Аналіз числових даних табл. 2 вказує на те, що на тлі терапії контузії ока у кролів мелатоніном, відсоток ядер в суспензії клітин сітківки, що перебувають у фазі S (нейрогліальна проліферація), була вірогідно меншою, відносно цього показника у групі контрольної патології в середньому у 2,2 рази. Аналогічний показник за умови застосування цитиколіну був меншим за контрольну патологію в середньому лише на 18,7%, хоча це і є достовірним за  $p < 0,05$ . Відповідно при цьому, мелатонін переважає цитиколін в середньому у 1,8 рази.

Таким чином, мелатонін і цитиколін гальмують активність нейрогліальних елементів у нейрогенних структурах зорового аналізатора в умовах модельної контузії ока, викликаній дією потоку вуглекислого газу під тиском, що проявилось у вірогідній деескаляції рівня відповідної маркерної цитометричної величини.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. При нарізному введенні кролям із модельною контузією зорового аналізатора мелатоніну або цитиколіну, взятих терапевтично-ефективними дозами відповідно 10 і 250 мг/кг доведено, за величиною антиапоптотичного ефекту, який розраховано виходячи із кількості клітин в сітківці ядра ДНК яких мають ознаки фрагментації, мелатонін переважає препарат-порівняння в середньому у 1,55 рази,  $p < 0,05$ .

2. Аналогічна терапія контузії ока у кролів досліджуваними препаратами профілакувала та обмежу-

вала явища нейрогліальної проліферації, що знайшло своє віддзеркалення у достеменно меншій кількості клітин, ДНК яких знаходиться на стадії поділу, при переважанні мелатоніну над цитиколіном в середньому у 1,55 рази,  $p < 0,05$ .

Отримані дані є підґрунтям для більш поглибленого вивчення можливості упровадження даних лікарських засобів, а особливо мелатоніну, як препарату-лідера серед досліджуваної лінійки органопротекторів, в практичну офтальмологічну практику для лікування травматичних уражень зорового аналізатора різного ґенезу.

## Список посилань

1. Комнацька, К. М., Ходаківська, О. В., Черешнюк, І. Л., & Ходаківський, О. А. (2017). Експериментальна оцінка впливу нарізного введення мелатоніну, цитиколіну, корвітину та тіотриазоліну на мікроциркуляцію в судинах циліарного тіла кролів після контузії ока за даними лазерної доплерівської флоуметрії. *Медична та клінічна хімія*, 0(2). doi: <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i2.7974>.
2. Комнацька, К. М., Черешнюк, І. Л., Ходаківський, О. А., & Мельник, А. В. (2017). Характеристика внутрішньоклітинних (метаболітотропних) механізмів нейроретинопротективної активності мелатоніну при терапії модельної контузії зорового аналізатора. *Буковинський медичний вісник*, 21(2(1)), 19-23. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.5>.
3. Комнацька, К. М., Черешнюк, І. Л., Ходаківський, О. А., & Прокопенко, С. В. (2016). Скринінг наявності та порівняльна оцінка величини нейроретинопротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або модулювальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності. *Світ медицини та біології*, 12(4), 105-109. Взято з <http://womab.com.ua/ua/smb-2016-04/6354>.
4. Ляпунова, Н. А., Загорія, В. А., Георгієвського, В. П., & Безуглой, Е. П. (1999). Надлежащая производственная практика лекарственных средств В Н.А. Ляпунова, В.А. Загорія, В.П. Георгієвського, Е.П. Безуглой (Ред.) (с.508-545). Киев: МОРИОН.
5. Очеретнюк, А. О., Черешнюк, І. Л., Лисенко, Д. А., & Прокопенко, С. В. (2014). Дослідження фрагментації ДНК в тканинах легень щурів після застосування 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або 5% розчину HAES-LX у гострому періоді опікової хвороби. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, (4-5), 66-72.
6. Черешнюк, І. Л. (2015). Застосування проточної цитометрії для скринінгової оцінки вмісту ДНК в ядрах клітин нейрональної сітківки в щурів. *Вісник морфології*, 21(1), 222-226.
7. Черешнюк, І. Л., Комнацька, К. М., Повх, В. Л., & Ходаківський, О. А. (2015). Комплексний підхід до доклінічної оцінки безпечності нейроретинопротекторів при різних шляхах введення. *Вісник морфології*, 21(2), 379-385.
8. Черешнюк, І. Л., Комнацька, К. М., Повх, В. Л., & Ходаківський, О. А. (2016). Патент України на корисну модель 109424. Київ: Державне патентне відомство України.
9. Черешнюк, І. Л., Комнацька, К. М., Повх, В. Л., & Ходаківський, О. А. (2016). Патент України на корисну модель 109789. Київ: Державне патентне відомство України.
10. De Simone, F., & Serratos, J. (2005). Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation. *Revue scientifique et technique-Office international des épizooties*, 24(1), 89-99.
11. Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., ... & Hengartner, M. (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell death & differentiation*, 16(1), 3-11. <http://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
12. Maneva, H., Uz, T., Kharlamov, A., Joo, J. Y., Giustic, P., & Cagnoli, C. M. (1997). Melatonin Reduces the Expression of Excitotoxicity-Triggered Markers of Apoptosis. *Therapeutic Potential of Melatonin*, 23, 89-98. <http://doi.org/10.1159/000060978>

**Комнацька Е.Н., Черешнюк І.Л., Ходаковская О.В., Ходаковский А.А.**

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИАПОПТОТИЧЕСКОЙ И АНТИНЕЙРОГЛИОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЛАТОНИНА И ЦИТИКОЛИНА НА КЛЕТКИ СЕТЧАТКИ ПРИ КОНТУЗИОННОЙ ТРАВМЕ ГЛАЗА ПО ДАННЫМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

**Резюме.** В данной работе, используя проточный цитометрический анализ, осуществлена сравнительная оценка влияния мелатонина и цитиколіна на ход апоптотических процессов в клетках сетчатки у кролей на фоне модельной контузии глаза по имеющейся фрагментированной ядерной ДНК. Параллельно, преследовалась цель выявить их возможную антинейроглиолиферативную активность. Установлено, что мелатонин, в терапевтически-эффективной дозе 10 мг/кг внутривенно, по величине антиапоптотического эффекта, который рассчитан исходя из количества клеток в сетчатке, ядерная ДНК которых имеет признаки фрагментации, превосходит цитиколін (250 мг/кг), в среднем в 1,55 раза,  $p < 0,05$ . Аналогичная терапия контузии глаза у кроликов исследуемыми препаратами, профилактировала и ограничивала явления нейрогліальной пролиферації, что нашло своё отображение в достоверно меньшем количестве клеток, ДНК которых находятся в стадии разделения, преобладание мелатонина над цитиколіном, в среднем, в 1,55 раза,  $p < 0,05$ .

**Ключевые слова:** мелатонин, цитиколін, апоптоз, ретинопротекция, контузия глаза, проточная цитометрия.



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

**COMPARATIVE EVALUATION OF ANTI-APOPTOTIC AND ANTI-NEUROGLIOPROLIFERATIVE ACTIVITY OF MELATONIN AND CITICOLINE ON THE RETINAL CELLS UNDER CONTUSION OF THE EYE BY FLOW CYTOMETRY ANALYSIS DATA**

**Summary.** *In article, using flow cytometry, a comparative evaluation of the effect of melatonin and citicoline on the course of apoptotic processes in rabbit's retinal cells under experimental eye contusion with fragmentary nuclear DNA was performed. At the same time, the aim was to detect their possible anti-neuroglioproliferative activity. It was established that melatonin by intravenous infusion in a therapeutically effective dose 10 mg/kg on average had a 1,55 higher anti-apoptotic effect ( $p < 0,05$ ) than citicoline, administered in dose 250 mg/kg, calculated based on the number of cells in the retina of nuclear DNA that had signs of fragmentation. Similar treatment of rabbit's eye contusion prevented neuroglial proliferation, which was reflected in a fairly smaller number of cells whose DNA was in the replication phase, with a predominance of melatonin over citicoline by an average of 1.55 times,  $p < 0.05$ .*

**Key words:** *melatonin, citicoline, apoptosis, retinal protection, eye contusion, flow cytometry.*

*Рецензент - д.мед.н., проф. Волощук Н.І.*

*Стаття надійшла до редакції 28.04.2017 р.*

*Комнацька Катерина Миколаївна - асистент кафедри очних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ст. лаборант Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар"; +38(098)3856273; komnatskaya1988@gmail.com*

*Черешнюк Ігор Леонідович - к.мед.н., с.н.с. науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова, асистент кафедри очних хвороб; +38(068)2102101; vsmulab@gmail.com*

*Ходаківська Ольга Віталіївна - к.фарм.н., асистент кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +380981786074*

*Ходаківський Олексій Анатолійович - д.мед.н., зав. Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар", Радник Генерального директора по науці фармацевтичної фірми "Дарниця", професор кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)7910533; aleksey.hodakovskiy@bk.ru*

© Матківська Р.М.

**УДК:** 611.428:57.012.4:611.344:616.5-001.17:57.085

**Матківська Р.М.**

Національний медичний університету імені О.О. Богомольця (бульв. Шевченка 13, м. Київ, 01601, Україна)

**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СКУПЧЕНИХ ЛІМФОЇДНИХ ВУЗЛИКІВ КЛУБОВОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ ІНФУЗІЇ ГЕКОТОНУ**

**Резюме.** *Методами світлової та електронної мікроскопії встановлено, що загальним проявом структурних зрушень в скупчених лімфоїдних вузликах клубової кишки (бляшках Пейєра) щурів з експериментальною термічною травмою шкіри є некроз і апоптоз функціонально різних клітин, які відбуваються на тлі виразних змін гемо- та лімфомікроциркуляторного русла.*

*Нами встановлені фазні зміни скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів, судини якого забезпечують можливість виконання необхідної для реалізації імунної функції рециркуляції та трансмуральної міграції імунокомпетентних клітин. Визначено, що опік шкіри індукує некроз та/або апоптоз лімфоцитів, а також клітин фолікуло-асоційованого епітелію та антигенпредставляючих клітин скупчених лімфоїдних вузликів. Компенсація відзначених проявів альтерації здійснюється не тільки за рахунок захисту клітин від тих ушкоджень, які призводять до клітинної смерті, або за рахунок підвищення проліферації неушкоджених клітин (наприклад, виразного мітозу лімфоцитів в гермінативному центрі лімфоїдного вузлика), але й із залученням додаткових механізмів, які мають змінити умови і швидкість рециркуляції імунокомпетентних клітин. Одержані результати свідчать про інтегральну реакцію імунної системи на опік, яка може бути оптимізована і стабілізована за умов своєчасної і адекватної інфузійної терапії з використанням Гекотону.*

**Ключові слова:** *опікова травма шкіри, інфузійна терапія, Гекотон, структурні зміни, скупчені лімфоїдні вузлики.*

**Вступ**

Термічні ураження шкіри залишаються одним з найпоширеніших видів травматичних уражень, що стало глобальною проблемою [11]. Саме тому, питання вивчення патогенезу опікової хвороби та пошуки чинників запобігання її виникненню при важких термічних опіках шкіри, є предметом інтенсивних експериментальних досліджень [1, 2, 4, 5, 6, 10]. За цих обставин особливу увагу привертають дані [7, 8] про структурні та функціональні зміни скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки (бляшок Пейєра), які є визначальною скла-

довою інтестинального мукозального імунітету [9].

Метою нашої роботи є встановлення структурних відмінностей пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів в різні терміни після експериментальної термічної опікової травми шкіри за умов застосування внутрішньовенної інфузії новітнього багатоконпонентного, полііонного, колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон (pГ), який за даними дослідників [3] "відкриває нові можливості при проведенні реанімац-



ійних заходів у терапії невідкладних станів".

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження було виконане на 45 білих щурах-самцях масою 155-160г. Піддослідні тварини були розділені на три групи (по 15 тварин у кожній групі): 1 - інтактні щури; 2 - щури без опіку шкіри, яким вводили рГ; 3 - щури з опіком шкіри, яким вводили рГ.

Утримання та всі маніпуляції з тваринами проводили у повній відповідності до вимог "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), з дотриманням усіх рекомендацій "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей", положень методичних рекомендацій "Доклінічного вивчення лікарських засобів".

Опік шкіри (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II-III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у піддослідних щурів свідчить, що здійснена за умов експерименту термічна травма шкіри викликає типovu для опікової хвороби ендогенну інтоксикацію [1].

рГ вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у каудальну порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчину здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом впродовж 7 діб.

Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятими методами. Для гістологічного дослідження зрізи тканини забарвлювали гематоксилін-еозином. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі "ЛКВ-3", і вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толудиноним синім та метиленовим синім-азур II.

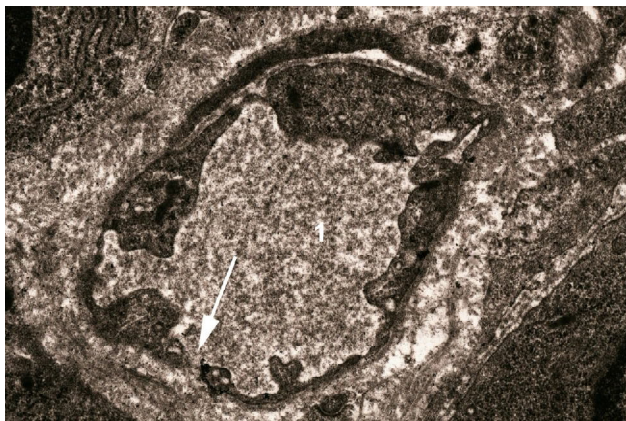
### Результати. Обговорення

Через 1 добу в скупчених лімфоїдних вузликах печених щурів, які одержали інфузію рГ, нами відзначені апоптозні та некротичні зміни поодиноких лімфоцитів. Форма ядра лімфоцитів частіше є округлою або пелюсткоподібною (за рахунок інвагінацій ядерної оболон-

ки). Відбувається зморщування ядерної оболонки лімфоцитів і агрегація хроматину, який утворює зубці вздовж ядерної оболонки та щерть заповнює пелюсткоподібні вип'ячування ядра. Іноді біля апоптозного лімфоцита гермінативного центру лімфоїдного вузлика локалізовані лімфоцити з пошкодженою плазмолемою, для яких властивими є набряк цитоплазматичного матриксу і дезінтеграція органел. Ці зміни призводять до парціального або до тотального лізису клітин. Утворений клітинний детрит розподілявся у позаклітинному просторі і підлягав (разом із апоптозними тільцями) фагоцитозу з боку макрофагоцитів.

Через 1 добу після введення рГ відмічена гетероморфність ендотеліоцитів кровоносних мікросудин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки печених щурів, які мали різну щільність цитоплазматичного матриксу, різну кількість та різні варіанти розподілу мікропіноцитозних міхурців. Такі зміни відбуваються на тлі загальної тенденції до утворення великих міхурців в цитоплазмі та підвищеної варіабельності конфігурації люменального та базального контурів ендотеліоцитів. Мінливість конфігурації ендотеліоцитів супроводжується наявністю ділянок різкого потоншення ендотеліального моношару та появою локальних дефектів судинної стінки (рис. 1), які уможливають просякнення вмісту просвіту мікросудин у паравазальний інтерстиційний простір.

Через 3 доби експерименту зазначені тенденції структурних змін мікросудин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки зберігаються. В цитоплазмі ендотеліоцитів кровоносних капілярів мікропіноцитозні міхурці, зливаючись, утворюють різноманітні за формою і розмірами міхури. Джерелом останніх є також мітохондрії, які на стадії кінцевої деструкції гребенів та внутрішньої мітохондріальної перетинки перетворюються на вакуолоподібні міхури. Мінливою за структурою також є стінка навколотовузликів лімфатичних капілярів; люменальний контур ендотеліоцитів у одних випадках є доволі сталим за конфігурацією, у інших - мінливим (за рахунок утворення різноманітних випинів ендотеліального моношару та утворень химерних цитоплазматичних протрузій). Просвіт багатьох навколотовузликів лімфатичних капілярів у цей період спостереження наповнений лімфою та помірною кількістю різноманітних імунокомпетентних клітин, але найбільшу увагу привертає факт наявності у просвіті деяких лімфатичних капілярів лімфоцитів на різних етапах некротичного перетворення. На початкових етапах некрозу такі лімфоцити (рис. 2) мають збережене (майже повністю оголене, за відсутності великих ділянок цитоплазми) ядро (без ознак некротичної або апоптозної трансформації). Таке явище варто оцінювати як компенсаторно-приспосувальне за змістом, тому що воно свідчить про ефективне очищення (кліренс) скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки печених щурів від лімфоцитів, що перебувають на початкових етапах некрозу. Це запобі-

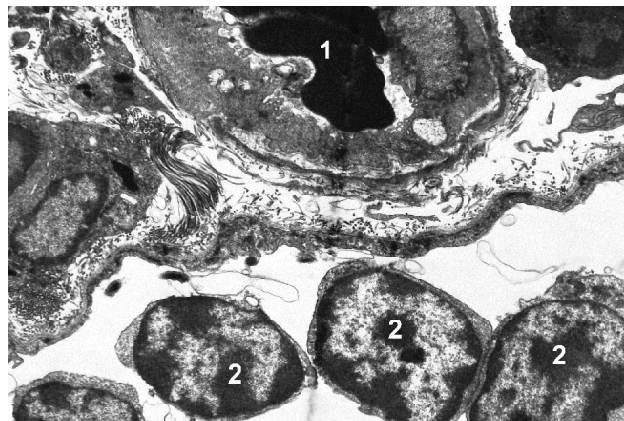


**Рис. 1.** Ділянкові потоншення ендотеліального моношару та поява локального дефекту (позначений стрілкою) судинної стінки кровоносного капіляра вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 1 добу експерименту). Позначення: 1 - просвіт кровоносного капіляра. x10000.

гає накопиченню клітинного детриту в скупчених лімфоїдних вузликах клубової кишки, яке (разом з накопиченнями апоптозних клітин і апоптозних тілець) має стимулювати фагоцитарну активність макрофагоцитів. Останні за цих умов мали б підлягати фагоцитарному виснаженню і наступній некротичній загибелі (що б стимулювало подальшу надмірність запальної реакції).

Через 7 діб експерименту структурна організація ендотеліального моношару стінки кровоносних капілярів скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки печених щурів є доволі сталою, але не залежно від цього їхні паравазальні інтерстиційні простори є мінливими за розмірами і за вмістом. Іноді - паравазальний інтерстиційний простір є виразним (набряклим?); він є заповнений електроннопрозорим вмістом або дрібним гетероморфним глобулярним та фібрилярним вмістом. Судячи з усього, останній може бути композитом матеріалу біохімічно трансформованого просякнення рГ та залишків клітинного детриту. Більш мінливим є контур судинної стінки посткапілярних венул, біля якої, зазвичай, локалізовані плазмоцити. Останні мають ядро і цитоплазму різної електронної щільності (перебувають на різних етапах апоптозних перетворень?).

Через 7 діб експерименту в окремих ділянках лімфоїдних вузликів загальною об'єднуючою рисою структурних змін усіх лімфоцитів та апоптозних тілець є деструкція та вакуольна трансформація мітохондрій. В цей період в скупчених лімфоїдних вузликах можливо ідентифікувати апоптозно незмінені лімфоцити та лімфоцити на різних етапах апоптозних перетворень. В одних лімфоцитах помірно ущільнена цитоплазма містить цілком збережені органели, округле ядро з типовою концентрацією хроматину вздовж внутрішньої поверхні внутрішньої мітохондріальної перетинки. Навколядерний простір між внутрішньою та зовнішньою ядерними перетинками має вигляд порожнини вузької

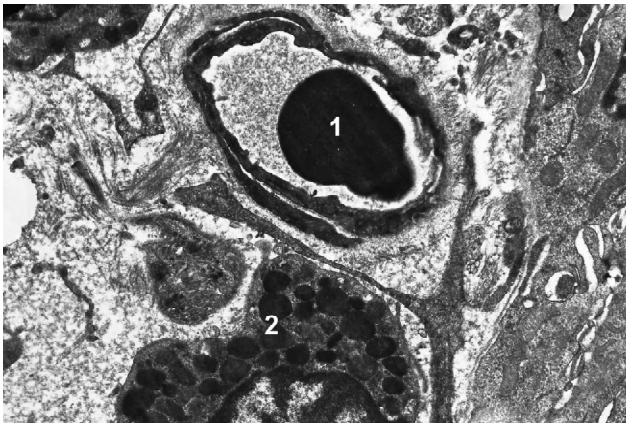


**Рис. 2.** Кровоносний капіляр і навколюзликовий лімфатичний капіляр скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 3 доби експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - лімфоцити на початкових етапах некротичних змін у просвіті лімфатичного капіляра. x20000.

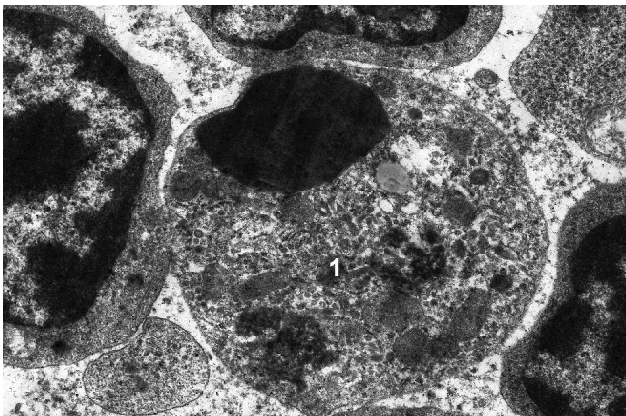
цистерни, стінки якої щільно змикаються у ділянці ядерних пор. В окремих місцях навколядерний простір сполучається з просвітом розширених трубочок мінливої гранулярної ендоплазматичної сітки. В інших лімфоцитах ядро має неправильну форму, контури його виглядають звивистими. Ядерце збільшується у розмірах, його гранулярний компонент виглядає розширеним. Ядерні пори важко ідентифікувати у зв'язку з крайовою агрегацією ядерного хроматину. Трубочки гранулярної ендоплазматичної сітки втрачають зв'язок з зовнішньою ядерною перетинкою. Ядро у частини лімфоцитів сегментовано на декілька фрагментів, що містять брилки суперконденсованого хроматину. Суперконденсована нуклеоплазма цих фрагментів, зазвичай, оточена зовнішньою та внутрішньою ядерними перетинками, розділеними нешироким навколядерним простором. Тим не менше, ядерні перетинки не зливаються і не утворюють ядерних пор.

Через 14 діб експерименту у лімфоїдних вузликах печених щурів відмічені "локуси" розширення паравазальних інтерстиційних просторів, які на світлооптичному рівні виглядають як ділянки паравазального та інтерцелюлярного набряку. Слід зауважити, що на ультраструктурному рівні можна бачити, що ці "локуси" заповнені гетероморфним вмістом. Складається враження, що основна речовина структурує "локуси" внутрішньовузликів набряків, які втрачають можливість свого наступного збільшення і подальшого поширення ендогенних чинників клітинної деструкції (навіть за умов гіперсекреції розташованих у цих "локусах" мастоцитів). Варто зауважити, що ці мастоцити є вщерть заповненими гранулами, але завжди зберігають свою структурну цілісність (рис. 3).

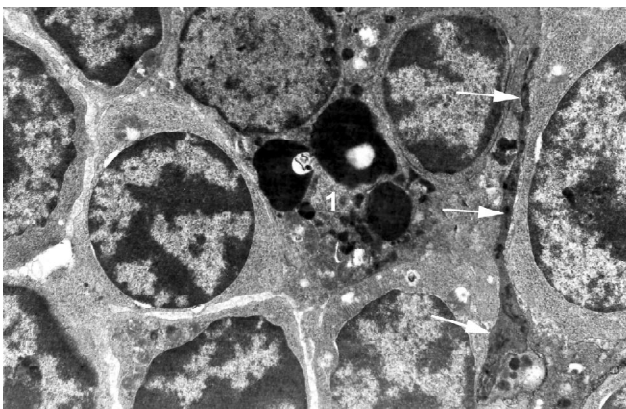
Біля стінки кровоносних мікросудин (крім макрофагоцитів, мастоцитів, лімфоцитів) локалізовані також плазмоцити, але за усіх цих умов судинна стінка збері-



**Рис. 3.** Кровоносний капіляр вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 дб експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - цитоплазма мастоцита, яка вщерть заповнена секреторними гранулами.  $\times 7000$ .



**Рис. 4.** Апоптотне тілець (1) вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 дб експерименту).  $\times 35000$ .



**Рис. 5.** Клітини вузлика, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 дб експерименту). Стрілками позначений ущільнений відросток суперконденсованої дендритної клітини. Позначення: 1 - цитоплазма макрофагоцита.  $\times 7000$ .

гає свою структурну цілісність. Це стосується також навколівузликівих лімфатичних капілярів, які в певних

ділянках оточені щільним мереживом колагенових волокон, але мають розширені та звужені сегменти судинного просвіту (що свідчить про їхнє активне функціонування щодо спрямованого переміщення лімфи).

В лімфоїдних вузликах реєструються лімфоцити звичайної будови та лімфоцити на всіх етапах апоптотного перетворення. Багато лімфоцитів мають помірні зміни ядра, які можуть бути розцінені як ранній прояв (схильність?) до наступних апоптотних змін. Зокрема, ядро лімфоцита (у цих випадках) має вип'ячування у вигляді "зубців" і "тризубів".

Серед апоптотно незмінених та апоптотно змінених лімфоцитів локалізовані обмежені плазмолемою апоптотні тільця (рис. 4). Вони мають здебільшого овальну, іноді, неправильну форму. Розміри і склад апоптотних тілець є досить варіабельними. Деякі з них містять один (або більше) фрагмент ядра, оточений неширокою коловою смужкою цитоплазми. Інші апоптотні тільця утворені тільки фрагментами цитоплазми. Причому, відсутність або наявність фрагмента ядра не залежать від розмірів апоптотних тілець.

Зазначені зміни лімфоцитів відбуваються на тлі фагоцитарної активності макрофагоцитів та апоптотних змін дендритних клітин (рис. 5).

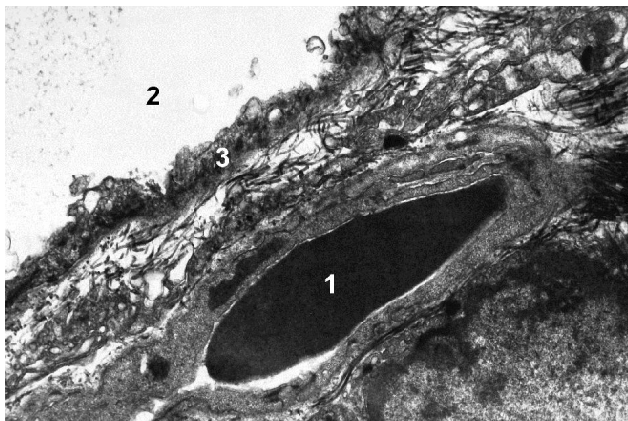
Через 21 добу експерименту в ендотеліоцитах деяких кровоносних капілярів скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів відмічена активація мікропіноцитозу. Мікропіноцитозні міхурці за цих умов схильні до асоціації та утворення гроноподібних мультивезикулярних комплексів. В інших випадках - ендотеліоцити кровоносних капілярів виявляють доволі помірні ознаки активності трансендотеліального транспорту. Загальним для стабілізації гістогематичного та гістолімфатичного бар'єрів є структурна збереженість усіх їхніх компонентів, що можна бачити на електронограмах кровоносних капілярів та навколівузликівих лімфатичних капілярів (рис. 6, 7).

Просвіт посткапілярних венул, зазвичай, є розширеним. Типовою є концентрація плазмочитів біля стінки венул. Деколи стінка розширених венул є настільки витонченою, що нагадує стінку прилеглого навколівузликівого лімфатичного капіляра. Суттєвою відмінністю стінки венули від стінки лімфатичного капіляра є, однак, наявність прилеглих до ендотелію перичитів у дублікатурі основної перетинки венул.

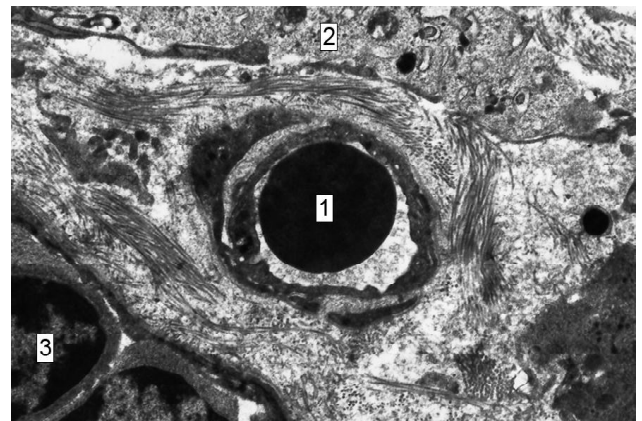
Через 30 дб експерименту стінка кровоносних капілярів і навколівузликівих лімфатичних капілярів скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів зберігає притаманну нормі стабільну структуру. Подекуди до стінки кровоносних капілярів прилягають мастоцити в стані доволі бурхливої дегрануляції, але це не викликає (за цих умов вплив продуктів секреції поодинокого мастоцита не є гранично достатнім?) відповідні структурні реакції, які б свідчили про зміни проникності судинної стінки.

Більшість імунокомпетентних клітин у просвіті на-

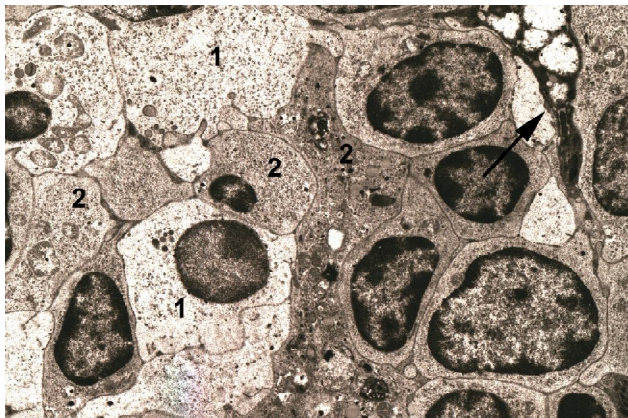




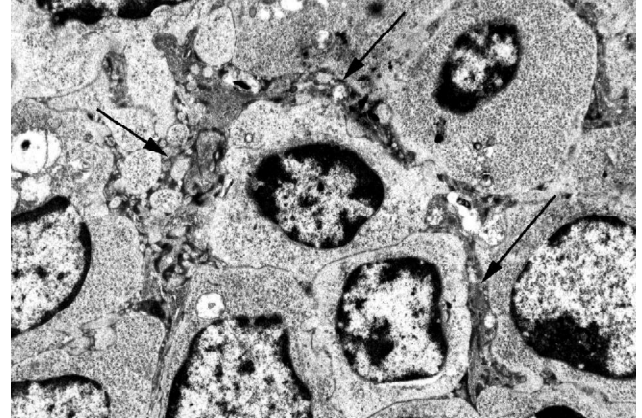
**Рис. 6.** Кровоносний капіляр та навколовузликівий лімфатичний капіляр скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 21 добу експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - просвіт лімфатичного капіляра; 3 - ендотеліоцит стінки лімфатичного капіляра. x15000.



**Рис. 7.** Кровоносний капіляр та навколовузликівий лімфатичний капіляр скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 21 добу експерименту). Позначення: 1 - еритроцит у просвіті кровоносного капіляра; 2 - цитоплазма макрофагита; 3 - лімфоцит у просвіті лімфатичного капіляра. x7000.



**Рис. 8.** Блеббінг (позначений стрілкою) у відростку суперконденсованої "темної" дендритної клітини у вузлику, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 14 дб експерименту). Позначення: 1 - цитоплазма "світлої" дендритної клітини; 2 - цитоплазма "темної" дендритної клітини. x7000.



**Рис. 9.** Блеббінг у суперконденсованій "темній" дендритній клітині (позначена стрілками) у вузлику, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 21 добу експерименту). x7000.

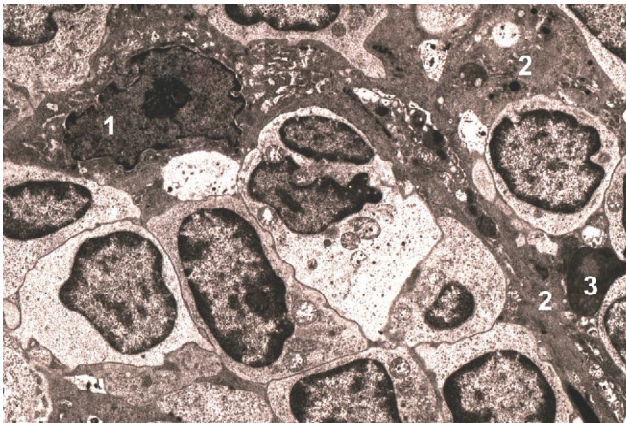
вколовузликівих лімфатичних капілярів у цей термін спостереження має звичайну будову, але зустрічаються клітини (виключаючи лімфобласти у стані мітозу) з майже тотальною руйнацією мітохондрій.

Варто окремо описати структурні зміни головних антигенпредставляючих клітин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів з опіком шкіри за умов інфузії рГ. Вже через 3 доби експерименту зареєстровані різноманітні апоптозні зміни ядра "світлих" дендритних клітин, які є асоційованими з деструкцією мітохондрій (руйнацією гребенів та внутрішньої мітохондріальної перетинки, просвітленням мітохондріального матриксу).

Через 7 дб експерименту більш характерними ознаками початкових апоптозних змін дендритних клітин є утворення ядерних перетяжок, сегментація ядра і відокремлення його різноманітних за формою і розмі-

рами фрагментів.

У пізні терміни експерименту (через 14, 21 та 30 дб після експериментального опіку шкіри за умов інфузії рГ) в субепітеліальному куполі скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки відмічене підвищення електронної щільності ядра і цитоплазми окремих дендритних клітин. Відзначається перебазування та концентрація гіпертрофованих органел в окремі компактні групи. Спостерігаються також локальні зміни щільності цитоплазматичного матриксу, в результаті чого він стає "плямистим" на вигляд. У дендритних клітин з осміофільною цитоплазмою важко ідентифікувати ядро з аморфною нуклеоплазмою високої електронної щільності. Іноді головною ознакою наявності ядра є тільки навколядерний простір, який чітко візуалізується на електроннограмах у вигляді вузького світлого поясу між осміофільним ядром і осміофільною цитоплазмою. В ци-



**Рис. 10.** Блеббінг у суперконденсованій "темній" дендритній клітині у вузлику, що належить до скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щура з опіком, за умов інфузії рГ (через 30 дб експерименту). Позначення: 1 - ядро апоптозної дендритної клітини; 2 - цитоплазма (у стані блеббінгу) апоптозної дендритної клітини; 3 - апоптозне тільце. х5000.

топлазмі локалізовані мітохондрії з просвітленим матриксом і зруйнованими гребенями, нерівномірно розширені трубочки варіабельної за конфігурацією гранулярної ендоплазматичної сітки з електроннопрозорим вмістом та численні похідні їхньої вакуольної трансформації, які різко виділяються у вигляді світлих плям на темному фоні цитоплазми. Злиття вакуолей призводить до формування великих електроннопрозорих порожнин, заповненими різноманітними залишками ущільнених деградованих клітинних структур. Вакуолізація сприяє ділянковій сегментації конденсованої цитоплазми, фрагменти якої підлягають фагоцитозу (захопленню і перетравленню) з боку сусідніх макрофагоцитів. Зазначені морфологічні зміни (рис. 8, 9, 10) відповідають процесу блеббінгу, як остаточній фазі апоптозної деградації дендритних клітин скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Темні дендритні клітини скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки щурів є вразливими щодо дії шкідливих наслідків опікової травми шкіри і деякі з них підлягають апоптозному блеббінгу. В дендритних клітинах з підвищеною осмофільною цито- та нуклеоплазми чітко візуалізується вакуолізація цитоплазми, що асоційована з низкою супутніх ультраструктурних змін цитоскелету. Трансформація трубочок гранулярної ендоплазматичної сітки у вакуолі є перехідним етапом до кінцевого розпаду цих органел та ідентифікується, найчастіше, в гіперхромних зморщених дендритних клітинах. 2. Велика кількість світлих вакуолей, стискаючи цитоплазму до рівня щільних перекладок між прозорими вакуолями, створює загальний просвітлений сотоподібний фон у порівнянні з гомогенним темним осмофільним ядром, облямованим вузькою електроннопрозорою смужкою навколядерного простору. У подальшому, довгі вузькі розгалужені відростки апоптозних дендритних клітин фрагментуються на дрібні та дуже дрібні апоптозні пухирці (apoptotic blebs), що вміщують ущільнений цитоплазматичний матрикс, а відокремлена деформована ядровмісна ділянка цитоплазми перетворюється на багато більше за розміром апоптозне тільце. Одночасні поєднання ознак гідратації (вакуолізація) та дегідратації (ущільнення) цитоплазми темних дендритних клітин є свідченням зриву компенсаторно-приспосувальних процесів, проявом порушення внутрішньоклітинного балансу "дегідратація/гідратація" і ознакою наступних апоптозних змін. З огляду на те, що ушкоджені дендритні клітини елімінуються виключно шляхом апоптозу (некрозу дендритних клітин нами не виявлено), здійснену опеченим щурам інфузійну терапію у всьому спектрі варто визнати хоч і обмеженою, але ефективною.

3. Встановлені фазні зміни гемо- та лімфомікроциркуляторного русла скупчених лімфоїдних вузликів клубової кишки опечених щурів, забезпечують можливість виконання необхідної для реалізації імунної функції рециркуляції та трансмуральної міграції імунокомпетентних клітин. Визначено, що опік шкіри індукує некроз та/або апоптоз лімфоцитів, а також клітин фолікуло-асоційованого епітелію та антигенпредставляючих клітин скупчених лімфоїдних вузликів. Компенсація відзначених проявів альтерації здійснюється не тільки за рахунок захисту клітин від тих ушкоджень, які призводять до клітинної смерті, або за рахунок підвищення проліферації неушкоджених клітин (наприклад, виразного мітозу лімфоцитів в гермінативному центрі лімфоїдного вузлика), але й із залученням додаткових механізмів, які мають змінити умови і швидкість рециркуляції імунокомпетентних клітин. Одержані результати свідчать про інтегральну реакцію імунної системи на опік, яка може бути оптимізована і стабілізована за умов своєчасної і адекватної інфузійної терапії із застосуванням рГ.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку полягають у продовженні вивчення структурних змін скупчених лімфоїдних вузликів у опечених за умов інфузії інших колоїдних та кристалоїдних розчинів.

### Список посилань

- Гунас, И.В., Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., ... Маткивская, Р.М. (2015). Роль эндогенной интоксикации в морфогенезе измененный во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 30-36.
- Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., Черкасов, Э.В., Лахтадыр, Т.В., & Маткивская, Р.М. (2014). Влияние комбинированных гипертонических растворов на нанопроцессы в стенке кровеносных капилляров и в интерстициальном матриксе внутренних органов при ожоговой болезни. *Украї-*



- нський наук.-мед. жур., 2, 81, 5-11.
3. Чепкий Л.П. (2013). Гекотон открывает новые возможности при проведении реанимационных мероприятий в терапии критических состояний. *Медицина неотложных состояний*, 8, 55, 43-48.
  4. Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., ... Маткивская, Р.М. (2014). Структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 6-12.
  5. Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., ... Маткивская, Р.М. (2014). Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Світ медицини та біології*, 4, 46, 165-170.
  6. Черкасов, В.Г., Дзевульская, И.В., Ковальчук, А.И., Маликов, И.В., Ллахтадыр, Т.В., Титаренко, В.Н., & Маткивская, Р.М. (2015). Ультраструктурные изменения эндотелия кровеносных капилляров внутренних органов при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. *Вісник морфології*, 21, 1, 96-102.
  7. Fan, J., Xie, Y., Guo, G., Meng, O., Xin, Y., Li, T., ... Ma, L. (2009). The influence of Peyer's patch apoptosis on intestinal mucosal immunity in burned mice. *Burns*, 35, 5, 687-694.
  8. Fan, J., Meng, O., Guo, G., Xie, Y., Li, X., Xin, Y., ... Ma, L. (2010). Effects of early enteral nutrition supplemented with arginine on intestinal mucosal immunity in severely burned mice. *Clin. Nutr.*, 29, 1, 124-130.
  9. Yung, C., Hugot, Y.-P., & Barea, F. (2010). Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. *Int. J. Inflamm.*, 19, 1-18.
  10. Kovalchuk, O., Cherkasov, E., Dzevulska, I., Kaminsky, R., Korsak, A., & Sokurenko, L. (2017). Dynamics of morphological changes of rats' adenohipophysis in burn disease. *Georgian Med. News*, 270, 104-108.
  11. Smole, C., Cambiaso-Daniel, Y., Forbes, A.A., Wurzer, P., Hundeshagen, G., Branski, ... Kamolz, L.-P. (2017). Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*, 43, 2, 249-257.

**Маткивская Р.М.**

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СГРУППИРОВАННЫХ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ИНФУЗИИ ГЕКОТОНА**

**Резюме.** Методами световой и электронной микроскопии установлено, что общим проявлением структурных изменений в сгруппированных лимфоидных узелках (бляшках Пейера) подвздошной кишки крыс с экспериментальной термической ожоговой травмой кожи является некроз и апоптоз функционально разных клеток, которые происходят на фоне выраженных изменений гемо- и лимфомикроциркуляторного русла. Установлены фазные изменения сгруппированных лимфоидных узелков подвздошной кишки обожженных крыс, сосуды которого обеспечивают возможность исполнения необходимой для реализации иммунной функции рециркуляции и трансмуральной миграции иммунокомпетентных клеток. Определенно, что ожог кожи индуцирует некроз и/или апоптоз лимфоцитов, а также клеток фолликуло-ассоциированного эпителия и антигенпредставляющих клеток сгруппированных лимфоидных узелков. Компенсация отмеченных проявлений альтерации осуществляется не только за счет защиты клеток от тех повреждений, которые приводят к клеточной смерти, или за счет повышения пролиферации неповрежденных клеток (например, выраженного митоза лимфоцитов в герминативном центре лимфоидного узелка), но и с привлечением дополнительных механизмов, которые должны изменить условия и скорость рециркуляции иммунокомпетентных клеток. Полученные результаты свидетельствуют об интегральной реакции иммунной системы на ожог, которая может быть оптимизирована и стабилизирована при условии своевременной и адекватной инфузионной терапии с использованием Гекотона.

**Ключевые слова:** ожоговая травма кожи, инфузионная терапия, Гекотон, структурные изменения, сгруппированные лимфоидные узелки.

**Matkivska R.M.**

**STRUCTURAL CHANGES OF RATS' AGGREGATED LYMPHOID NODULES OF ILEUM IN AN EXPERIMENTAL SKIN BURN INJURY UNDER THE CONDITIONS OF INFUSION BY GEKOTON**

**Summary.** With the help of light and electron microscopy, it has been established that the general manifestation of structural changes in the accumulated lymphoid nodules of the ileum (Peyer's patches) of rats with experimental thermal trauma of the skin is necrosis and apoptosis of functionally different cells, which take place on the background of distinct changes in the hemo- and lymphomicrocirculation bed. We have established phase changes of accumulated lymphoid nodules of the ileum of heated rats, whose vessels provide the possibility of performing the necessary immune function of recirculation and transmural migration of immunocompetent cells. It has been determined that skin burn induces necrosis and/or apoptosis of lymphocytes, as well as cells of the follicular-associated epithelium and antigen-presenting cells of congested lymphoid nodes. Compensation for marked altered manifestations occurs not only by protecting cells against damages that result in cell death, or by increasing the proliferation of intact cells (for example, expressive lymphocyte mitosis in the lymphoid nodal hermetic center), but also by involving additional mechanisms that have change the conditions and rate of recirculation of immunocompetent cells. The obtained results testify to the integral reaction of the immune system to burn, which can be optimized and stabilized in a timely and adequate infusion therapy with the use of Gekoton.

**Key words:** skin burn injury, infusion therapy, Gekoton, structural changes, aggregated lymphoid nodules.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2017р.

Матківська Ружена Михайлівна - асистент кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; rujena011279@gmail.com; +38(097)3076751

© Марченко А.В., Петрушанко Т.О., Гунас І.В.

УДК: 612.31-053.6:572.54

Марченко А.В., Петрушанко Т.О., Гунас І.В.<sup>1</sup>

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" (вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна), Міжнародна академія інтегративної антропології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>

## КОРЕЛЯЦІЇ КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗУБНИХ ДУГ З ОДОНТОМЕТРИЧНИМИ Й КЕФАЛОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ЮНАКІВ-МЕЗОЦЕФАЛІВ ІЗ ОРТОГНАТИЧНИМ ПРИКУСОМ

**Резюме.** В статті описані і проведено аналіз кореляції комп'ютерно-томографічних характеристик зубних дуг з одонтометричними й кефалометричними показниками юнаків-мезоцефалів із ортогнатичним прикусом. Доведено, що відносна більшість переважно прямих недостовірних середньої сили кореляцій розмірів зубів та кефалометричних показників встановлена з параметрами верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині (39,7% від загальної кількості зв'язків між даними показниками), а найменша - з параметрами верхньощелепної зубної дуги у сагітальній площині (28,3%). Найбільша кількість кореляцій розмірів зубів з трансверзальними розмірами верхньої і нижньої щелепи встановлена з мезіодистальними (44,4% від загальної кількості зв'язків між даними показниками) і присінково-язиковими (38,9%) розмірами коронок зубів та з шириною дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку (43,1%); з параметрами верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині - з мезіодистальними розмірами коронок зубів (50,0%) та з шириною дентинно-емалевої межі у мезіодистальному та присінково-язиковому напрямку (55,6%); з параметрами верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині - з довжиною зубів (53,3%), довжиною кореня у присінково-язиковій (50,0%) і мезіодистальній (44,4%) проєкціях та з кефалометричними показниками (49,5%).

**Ключові слова:** юнаки-мезоцефали з ортогнатичним прикусом, кореляції, трансверзальні розміри верхньої й нижньої щелепи, сагітальні характеристики зубної дуги, одонтометричні показники, кефалометричні показники.

### Вступ

З літературних джерел відомо, що утворення правильної форми зубних рядів і, як наслідок, зубних дуг є дуже складним процесом, який залежить від адекватних співвідношень кількості і величини зубів з розмірами щелеп [4, 7, 12]. Основні варіанти зубних дуг визначаються параметрами краніо-фаціального комплексу і корелюють з розмірами зубів [1, 5, 6].

В дослідженнях S. V. Dmitrienko, D. A. Domenyuk і E. G. Vedeshina [8] та K. W. Hussein із співавторами [11] доведені зв'язки розмірів зубів та зубних дуг із параметрами краніо-фаціального комплексу, що враховують расові і конституціональні особливості організму. Зубні дуги, як частини єдиного функціонального апарату, пов'язані сильними кореляціями як між собою, так і інтегровані з розмірами голови і, можливо, всього тіла [15].

Мета дослідження - провести аналіз кореляцій комп'ютерно-томографічних трансверзальних розмірів верхньої й нижньої щелепи і сагітальних характеристик зубної дуги з одонтометричними й кефалометричними показниками юнаків-мезоцефалів із ортогнатичним прикусом.

### Матеріали та методи

Первинні показники розмірів зубів та голови юнаків Поділля з ортогнатичним прикусом (n=44, визначався за 11-ти пунктами за М. Г. Бушан з співавт. [3]) отримані з банку даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у рамках договору про творче співробітництво між Вінницьким національним медичним університетом ім. М.І. Пирогова та ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" (Договір № 1 від 05.01.2015). Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" на тему: "Механізми впливу хвороботворних факторів на стоматологічний статус осіб із соматичною патологією, шляхи їх корекції та блокування" (№ державної реєстрації: 0115U001138).

Дослідження проведено згідно власно розробленої схеми [9] за допомогою дентального конусно-променевого томографа Veraviewerocs 3D, в межах наведених характеристик. Об'єм тривимірного зображення - циліндр 8x8см, - товщина шару 0,2/0,125 мм, доза опромінення 0,11-0,48 мЗв, напруга та сила струму 60-90kV/2-10mA. У верхніх і нижніх різцях, іклів, малих та перших великих кутніх зубів вимірювали: довжину зуба; довжину кореня у присінково-язиковій та мезіодистальній проєкціях; мезіодистальний розмір коронки зуба; присінково-язиковий розмір; ширину дентинно-емалевої межі у мезіодистальному напрямку; ширину дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку. Оскільки в попередніх дослідженнях при порівнянні комп'ютерно-томографічних метричних характеристик однієї сторони зубів правої і лівої сторін, достовірних або тенденцій відмінностей виявлено не було, нами в подальших дослідженнях використовуються середні значення відповідних зубів на верхній та нижній щелепах [10, 14].

Визначали наступні трансверзальні розміри верхньої й нижньої щелепи і сагітальні характеристики зубної дуги: відстань між верхівками піднебінних коренів верхніх перших великих кутніх зубів; відстань між верхівками дистальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів; відстань між верхівками медіальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів; відстань між верхівками медіальних коренів нижніх перших великих кутніх зубів; відстань між верхівками дистальних коренів нижніх

перших великих кутніх зубів; відстань між горбками іклів верхньої щелепи; відстань між верхівками коренів іклів верхньої щелепи; відстань між горбками іклів нижньої щелепи; відстань між верхівками коренів іклів нижньої щелепи; відстань між точками Пона на верхніх перших великих кутніх зубах; відстань між точками Пона на верхніх перших малих кутніх зубах; відстань між вестибулярними медіальними буграми перших великих кутніх зубів; іклова сагітальна відстань верхньої щелепи; премолярна сагітальна відстань верхньої щелепи; молярна сагітальна відстань верхньої щелепи; глибина піднебіння на рівні іклів; глибина піднебіння на рівні перших малих кутніх зубів; глибина піднебіння на рівні перших великих кутніх зубів.

Визначали наступні кефалометричні розміри [2]: сагітальну дугу, поперечну дугу, найбільший обхват голови, проєкційна відстань від маківки голови (vertex) до верхнього краю слухового отвору, найбільшу довжину голови, найбільшу ширину голови, найменшу ширину голови, середню ширину обличчя, ширину обличчя, зовнішньоочну ширину, міжчочномкову ширину, ширину основи носа, ширину ротової щілини, вушний діаметр, висоту лоба, фізіологічну довжину обличчя, довжину носа, висоту носа, глибину носа, висоту верхньої частини обличчя, відстань між назіон та міжрізцевою точкою, відстань між назіон та простион, морфологічну довжину обличчя, висоту верхньої губи, висоту нижньої губи, висоту нижньої частини обличчя, висоту червоної кайми губ, ширину нижньої щелепи, довжину тіла нижньої щелепи, відстань від аурикулярної точки до підборіддя, відстань від аурикулярної точки до кута нижньої щелепи, відстань від аурикулярної точки до глабели, відстань від аурикулярної точки до назіон, відстань від аурикулярної точки до субназіон, відстань від аурикулярної точки до міжрізцевої точки.

Аналіз кореляцій отриманих результатів у юнаків-мезоцефалів ( $n=16$ ) проводили з використанням непараметричного метода Спірмена у ліцензійному статистичному пакеті "Statistica 6.0".

### Результати. Обговорення

При аналізі особливостей достовірних і середньої сили недостовірних кореляцій трансверзальних розмірів верхньої й нижньої щелепи та сагітальних характеристик зубної дуги з одонтометричними і кефалометричними показниками юнаків-мезоцефалів із ортогнатичним прикусом встановлені наступні множинні зв'язки: прямі, переважно недостовірні, середньої сили ( $r$  від 0,30 до 0,44) та достовірні середньої сили ( $r$  від 0,51 до 0,59) і сильні ( $r$  від 0,60 до 0,87) зв'язки відстаней між верхівками дистальних та медіальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів, між точками Пона на верхніх перших малих кутніх зубах та між горбками іклів верхньої й нижньої щелеп з більшістю мезіодистальних розмірів коронок зубів та показників ширини дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку

ку (за винятком відстані між верхівками дистальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів); прямі, переважно недостовірні, середньої сили ( $r$  від 0,31 до 0,50) та достовірні середньої сили ( $r$  від 0,51 до 0,55) зв'язки відстаней між верхівками дистальних та медіальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів з більшістю присінково-язикових розмірів коронок зубів та більшістю показників ширини голови і обличчя; прямі, переважно достовірні, середньої сили ( $r$  від 0,56 до 0,59) та сильні ( $r$  від 0,62 до 0,72) зв'язки відстаней між точками Пона на верхніх перших великих кутніх зубах та між вестибулярними медіальними буграми перших великих кутніх зубів з усіма присінково-язиковими розмірами коронок іклів і малих кутніх зубів верхньої щелепи та іклів нижньої щелепи; прямі, переважно середньої сили, достовірні ( $r$  від 0,55 до 0,59) та недостовірні ( $r$  від 0,33 до 0,44) зв'язки відстаней між точками Пона на верхніх перших малих кутніх зубах та між горбками іклів верхньої й нижньої щелеп з практично усіма присінково-язиковими розмірами коронок різців верхньої і нижньої щелеп; прямі, переважно недостовірні, середньої сили ( $r$  від 0,31 до 0,50) зв'язки відстаней між верхівками медіальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів, між горбками іклів верхньої щелепи та між верхівками коренів іклів верхньої щелепи з більшістю показників довжини зубів; прямі, переважно середньої сили, достовірні ( $r$  від 0,50 до 0,59) і недостовірні ( $r$  від 0,30 до 0,48) зв'язки відстані між горбками іклів верхньої щелепи з практично усіма показниками довжини коренів різців та іклів у присінково-язиковій і мезіодистальній проєкціях та більш ніж половиною кефалометричних показників; зворотні середньої сили недостовірні ( $r$  від -0,30 до -0,51) зв'язки відстані між верхівками дистальних коренів нижніх перших великих кутніх зубів з половиною показників мезіодистальних розмірів коронок зубів, присінково-язиковими розмірами коронок та шириною дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку різців верхньої і нижньої щелеп та більшістю показників ширини голови і обличчя; зворотні середньої сили недостовірні ( $r$  від -0,30 до -0,41) зв'язки відстаней між точками Пона на верхніх перших великих кутніх зубах та між вестибулярними медіальними буграми перших великих кутніх зубів з практично усіма показниками довжини коренів різців і іклів у мезіодистальній проєкції; прямі, переважно середньої сили, достовірні ( $r$  від 0,30 до 0,48) і недостовірні середньої сили ( $r$  від 0,51 до 0,57) та сильні ( $r$  від 0,60 до 0,84) зв'язки відстаней між верхівками дистальних та медіальних коренів верхніх перших великих кутніх зубів, між точками Пона на верхніх перших малих і великих кутніх зубах та між вестибулярними медіальними буграми перших великих кутніх зубів з більшістю показників відстаней від аурикулярної точки до відповідних точок на черепі; прямі, переважно недостовірні, середньої сили ( $r$  від 0,30 до 0,50) зв'язки премолярної і молярної сагітальних відстаней верх-



ньої щелепи з більшістю мезіодистальних розмірів коронок зубів та показників відстаней від аурикулярної точки до відповідних точок на черепі; прямі, переважно недостовірні, середньої сили ( $r$  від 0,30 до 0,48) зв'язки усіх параметрів верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині з більшістю присінково-язиковий розмірів коронок та ширини дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку різців верхньої і нижньої щелепи; прямі, переважно достовірні, середньої сили ( $r$  від 0,51 до 0,57) і сильні ( $r$  від 0,61 до 0,87) зв'язки глибини піднебіння на рівні перших малих кутніх зубів з більшістю показників довжини зубів, ширини дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку та довжини кореня зубів у присінково-язиковій і мезіодистальній проекціях; переважно прямі середньої сили достовірні ( $r$  від 0,50 до 0,59) і недостовірні ( $r$  від 0,30 до 0,50) зв'язки усіх параметрів верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині з майже половиною кефалометричних показників.

Кількісний аналіз достовірних і середньої сили недостовірних кореляцій трансверзальних розмірів верхньої й нижньої щелепи та сагітальних характеристик зубної дуги з одонтометричними і кефалометричними показниками юнаків-мезоцефалів із ортогнатичним прикусом показав наступний розподіл серед лінійних розмірів необхідних для побудови коректної форми дуги: 375 зв'язків із 1116 можливих (33,6%, з яких 25,9% недостовірних середньої сили) із параметрами зубної дуги у фронтальній площині (з них, 3,2% прямих сильних; 4,1% прямих середньої сили; 19,8% недостовірних прямих середньої сили; 0,3% зворотніх сильних; 0,1% зворотніх середньої сили; 6,1% недостовірних зворотніх середньої сили); 79 зв'язків із 279 можливих (28,3%, з яких 24,1% недостовірних середньої сили) із параметрами верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині (з них, 2,2% прямих сильних; 2,2% прямих середньої сили; 21,9% недостовірних прямих середньої сили; 2,2% недостовірних зворотніх середньої сили); 110 зв'язків із 279 можливих (39,7%, з яких 25,1% недостовірних середньої сили) із параметрами верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині (з них, 6,5% прямих сильних; 7,2% прямих середньої сили; 24,4% недостовірних прямих середньої сили; 0,4% зворотніх сильних; 0,4% зворотніх середньої сили; 0,7% недостовірних зворотніх середньої сили).

Кількісний аналіз достовірних і середньої сили недостовірних кореляцій трансверзальних розмірів верхньої й нижньої щелепи та сагітальних характеристик зубної дуги з одонтометричними і кефалометричними показниками юнаків-мезоцефалів із ортогнатичним прикусом показав, наступний розподіл серед одонтометричних та кефалометричних показників: із параметрами зубної дуги у фронтальній площині - мезіодистальні розміри коронки зубів (64-44,4% від загальної кількості даних показників, з яких 31,2% недостовірних середньої сили; з них, 6,9% прямих сильних; 5,5% пря-

мих середньої сили; 22,2% недостовірних прямих середньої сили; 0,7% зворотніх сильних; 9,0% недостовірних зворотніх середньої сили); присінково-язикові розміри коронки зубів (56-38,9% від загальної кількості даних показників, з яких 26,4% недостовірних середньої сили; з них, 4,2% прямих сильних; 7,6% прямих середньої сили; 18,8% недостовірних прямих середньої сили; 0,7% зворотніх сильних; 7,6% недостовірних зворотніх середньої сили); довжина зубів (32-26,7% від загальної кількості даних показників, з яких 23,4% недостовірних середньої сили; з них, 1,7% прямих сильних; 1,7% прямих середньої сили; 21,7% недостовірних прямих середньої сили; 1,7% недостовірних зворотніх середньої сили); ширина дентинно-емалевої межі у мезіодистальному напрямку (24-33,3% від загальної кількості даних показників, з яких 27,7% недостовірних середньої сили; з них, 1,4% прямих сильних; 4,2% прямих середньої сили; 20,8% недостовірних прямих середньої сили; 6,9% недостовірних зворотніх середньої сили); ширина дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку (31-43,1% від загальної кількості даних показників, з яких 33,4% недостовірних середньої сили; з них, 2,8% прямих сильних; 5,6% прямих середньої сили; 29,2% недостовірних прямих середньої сили; 1,4% зворотніх сильних; 4,2% недостовірних зворотніх середньої сили); довжина кореня у присінково-язиковій проекції (19-26,4% від загальної кількості даних показників, з яких 23,7% недостовірних середньої сили; з них, 2,8% прямих середньої сили; 18,1% недостовірних прямих середньої сили; 5,6% недостовірних зворотніх середньої сили); довжина кореня у мезіодистальній проекції (21-29,2% від загальної кількості даних показників, з яких 27,8% недостовірних середньої сили; з них, 1,4% прямих середньої сили; 11,1% недостовірних прямих середньої сили; 16,7% недостовірних зворотніх середньої сили); кефалометричні показники (129-30,7% від загальної кількості даних показників, з яких 23,3% недостовірних середньої сили; з них, 3,6% прямих сильних; 3,6% прямих середньої сили; 19,0% недостовірних прямих середньої сили; 0,2% зворотніх середньої сили; 4,3% недостовірних зворотніх середньої сили). Із параметрами верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині - мезіодистальні розміри коронки зубів (18-50,0% від загальної кількості даних показників, з яких 38,9% недостовірних середньої сили; з них, 2,8% прямих сильних; 8,3% прямих середньої сили; 38,9% недостовірних прямих середньої сили); присінково-язикові розміри коронки зубів (12-33,3% від загальної кількості даних показників; з них, 2,8% прямих сильних; 30,6% прямих середньої сили); довжина зубів (6-20,0% від загальної кількості даних показників, з яких усі недостовірні середньої сили; з них, 6,7% недостовірних прямих середньої сили; 13,3% недостовірних зворотніх середньої сили); ширина дентинно-емалевої межі у мезіодистальному напрямку (4-22,2% від загальної кількості даних показників, з яких усі недо-

стовірні середньої сили; з них, 16,7% недостовірних прямих середньої сили; 5,6% недостовірних зворотніх середньої сили); ширина дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку (10-55,6% від загальної кількості даних показників, з яких 50,0% недостовірних середньої сили; з них, 5,6% прямих сильних; 44,4% недостовірних прямих середньої сили; 5,6% недостовірних зворотніх середньої сили); кефалометричні показники (29-27,6% від загальної кількості даних показників, з яких 21,9% недостовірних середньої сили; з них, 3,8% прямих сильних; 1,9% прямих середньої сили; 21,9% недостовірних прямих середньої сили). Із параметрами верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині - мезіодистальні розміри коронки зубів (12-33,3% від загальної кількості даних показників, усі недостовірні прямі середньої сили); присінково-язикові розміри коронки зубів (3-8,3% від загальної кількості даних показників, усі недостовірні прямі середньої сили); довжина зубів (16-53,3% від загальної кількості даних показників, з яких 20,0% недостовірних середньої сили; з них, 23,3% прямих сильних; 10,0% прямих середньої сили; 20,0% недостовірних прямих середньої сили); ширина дентинно-емалевої межі у мезіодистальному напрямку (5-27,8% від загальної кількості даних показників, з яких 22,3% недостовірних середньої сили; з них, 16,7% недостовірних прямих середньої сили; 5,6% зворотніх середньої сили; 5,6% недостовірних зворотніх середньої сили); ширина дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку (5-27,8% від загальної кількості даних показників, з яких 22,2% недостовірних середньої сили; з них, 5,6% прямих сильних; 22,2% недостовірних прямих середньої сили); довжина кореня у присінково-язиковій проекції (9-50,0% від загальної кількості даних показників, з яких 16,7% недостовірних середньої сили; з них, 16,7% прямих сильних; 16,7% прямих середньої сили; 16,7% недостовірних прямих середньої сили); довжина кореня у мезіодистальній проекції (8-44,4% від загальної кількості даних показників, з яких 22,2% недостовірних середньої сили; з них, 11,1% прямих сильних; 11,1% прямих середньої сили; 22,2% недостовірних прямих середньої сили); кефалометричні показники (52-49,5% від загальної кількості даних показників, з яких 32,3% недостовірних середньої сили; з них, 4,8% прямих сильних; 11,4% прямих середньої сили; 31,4% недостовірних прямих середньої сили; 0,9% зворотніх сильних; 0,9% недостовірних зворотніх середньої сили).

Порівнюючи отримані результати з даними отриманими в юнаків загальної групи [13] необхідно відмітити наступні розбіжності зв'язків;

- якщо в загальній групі серед лінійних розмірів необхідних для побудови коректної форми зубної дуги відносна більшість переважно прямих достовірних середньої сили, кореляцій з розмірами зубів та кефалометричними показниками встановлена з параметрами верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині

(31,2% від загальної кількості зв'язків між даними показниками), а найменша - з параметрами верхньощелепної зубної дуги у вертикальній площині (14,0%), то в юнаків-мезоцефалів відносна більшість кореляцій встановлена з параметрами верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині (39,7%), а найменша - з параметрами верхньощелепної зубної дуги у сагітальній площині (28,3%);

- на відміну від загальної групи в юнаків-мезоцефалів привертає увагу збільшення відсотка зворотніх зв'язків трансверзальних розмірів верхньої і нижньої щелепи з практично усіма розмірами зубів (відповідно 2,1% в загальній групі і 54,5% у мезоцефалів) і кефалометричними показниками (відповідно 0 і 4,5%);

- також, на відміну від загальної групи, в юнаків-мезоцефалів збільшується відсоток зворотніх зв'язків параметрів верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині з довжиною зубів (відповідно 0 і 13,3%) та з шириною дентинно-емалевої межі у мезіодистальному і присінково-язиковому напрямках (відповідно 0 і 5,6% в обох випадках).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В юнаків-мезоцефалів серед лінійних розмірів необхідних для побудови коректної форми зубної дуги відносна більшість достовірних і середньої сили недостовірних кореляцій з розмірами зубів та кефалометричними показниками встановлена з параметрами верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині (39,7% від загальної кількості зв'язків між даними показниками), а найменша - з параметрами верхньощелепної зубної дуги у сагітальній площині (28,3%).

2. В юнаків-мезоцефалів відносна більшість достовірних і середньої сили недостовірних кореляцій трансверзальних розмірів верхньої і нижньої щелепи встановлена з мезіодистальними (44,4% від загальної кількості зв'язків між даними показниками) і присінково-язиковими (38,9%) розмірами коронок зубів та з шириною дентинно-емалевої межі у присінково-язиковому напрямку (43,1%).

3. Більшість кореляцій параметрів верхньощелепної зубної дуги в сагітальній площині в юнаків-мезоцефалів встановлена з мезіодистальними розмірами коронок зубів (50,0%) та з шириною дентинно-емалевої межі у мезіодистальному та присінково-язиковому напрямку (55,6%); а параметрів верхньощелепної зубної дуги в вертикальній площині - з довжиною зубів (53,3%), довжиною кореня у присінково-язиковій (50,0%) і мезіодистальній (44,4%) проекціях та з кефалометричними показниками (49,5%).

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні кореляцій лінійних розмірів необхідних для побудови коректної форми зубної дуги з одонтометричними і кефалометричними показниками юнаків інших краніотипів.

## Список посилань

1. Бородин, В. А., & Ведешина, Э. Г. (2017). Обоснования применения трансверсального индекса зубной дуги для определения межжлыкового расстояния. Статья представлена в материалах V Всероссийской научно-практической конференции "Беликовские чтения", Пятигорск (стр. 288-291). Пятигорск : Рекламно-информационное агентство на Кавминводах.
2. Бунак, В. В. (1941). Антропометрия. Практический курс. М.: Учпедгиз.
3. Бушан, М. Г., Василенко, З. С., & Григорьева, Л. П. (1990). Справочник по ортодонтии. Кишинева: Картя Молдовеняскэ.
4. Дмитриенко, С. В., Доменюк, Д. А., Ведешина, Э. Г., Абдулпатахова, Л. М., & Орлова, И. В. (2015). Зависимость основных параметров мезогнатических зубных дуг от размеров постоянных зубов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 8-1, 42-44.
5. Доменюк, Д. А., Ведешина, Э. Г., Дмитриенко, С. В., Кочконян, А. С., Арутюнян, Ю. С., Кочконян, Т. С., & Дмитриенко, Д. С. (2015). Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь : изд-во СтГМУ.
6. Доменюк, Д. А., Давыдов, Б. Н., Ведешина, Э. Г., Дмитриенко, С. В., & Налбандян, Л. В. (2015). Основные морфометрические параметры зубных дуг у людей с брахигнатической формой зубной дуги и макро-, микро-, нормодонтными типами зубных систем. *Институт стоматологии*, 3, 44-46.
7. Camporesi, M., Marinelli, A., Baroni, G., & Defraia, E. (2009). Dental arch dimensions and tooth wear in two samples of children in the 1950s and 1990s. *Br. Dent. J.*, 207(12), 24.
8. Dmitrienko, S. V., Domenyuk, D. A., & Vedeshina, E. G. (2015). Shape individualization in lower dental arches drawn on basic morphometric features. *Archiv euromedica*, 5(1), 11-15.
9. Gunas, I. V., Dmitriev, N. A., & Marchenko, A. V. (2015). Methodological aspects of computed tomography odontomorphometry of boys and girls with the physiological bite. *Journal of Education, Health and Sport*, 5(11), 345-355.
10. Gunas, I., Glushak, A., & Samoilenko, A. (2015). Dental arch transversal characteristics in boys and girls with orthognathic bite: head shape and face type dependence. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 28(1), 44-47.
11. Hussein, K. W., Rajion, Z. A., Hassan, R., & Noor, S. N. (2009). Variations in tooth size and arch dimensions in Malay schoolchildren. *Aust. Orthod. J.*, 25(2), 163-168.
12. Kuntz, T. R., Staley, R. N., Bigelow, H. F., Kremenak, C. R., Kohout, F. J., & Jakobsen, J. R. (2008). Arch widths in adults with Class I crowded and Class III malocclusions compared with normal occlusions. *Angle Orthod.*, 78(4), 597-603.
13. Marchenko, A. V. (2017). Correlation of transversal dimensions of the jaws and sagittal characteristics of the dental arch with odontometric and cephalometric indices in boys with orthognathic bite. *World of Medicine and Biology*, 4(62), 58-63.
14. Marchenko, A. V., Gunas, I. V., Petrushanko, T. O., Serebrennikova, O. A., & Trofimenko, Yu. Yu. (2017). Computer-tomographic characteristics of root length incisors and canines of the upper and lower jaws in boys and girls with different craniotypes and physiological bite. *Wiadomosci Lekarskie*, LXX(3, 1), 499-502.
15. Walther, W. (2009). The concept of a shortened dental arch. *Int. J. Prosthodont.*, 22(5), 529-530.

**Марченко А.В., Петрушанко Т.А., Гунас И.В.**

#### КОРРЕЛЯЦИИ ЛИНЕЙНЫХ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗУБНЫХ ДУГ С ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИМИ И КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЮНОШЕЙ-МЕЗОЦЕФАЛОВ С ОРТОГНАТИЧЕСКИМ ПРИКУСОМ

**Резюме.** В статье описаны и проведен анализ корреляций компьютерно-томографических характеристик зубных дуг с одонтометрическими и кефалометрическими показателями юношей-мезоцефалов с ортогнатическим прикусом. Доказано, что наибольшее количество преимущественно прямых недоверных средней силы корреляций размеров зубов и кефалометрических показателей установлена с параметрами верхнечелюстной зубной дуги в вертикальной плоскости (39,7% от общего количества связей между этими показателями), а наименьшее - с параметрами верхнечелюстной зубной дуги в сагитальной плоскости (28,3%). Наибольшее количество корреляций размеров зубов с трансверсальными размерами верхней и нижней челюсти установлено с мезиодистальными (44,4% от общего количества связей между данными показателями) и преддверно-языковыми (38,9%) размерами коронок зубов, а так же с шириной дентинно-эмалевой границы в преддверно-языковом направлении (43,1%); с параметрами верхнечелюстной зубной дуги в сагитальной плоскости - с мезиодистальными размерами коронок зубов (50,0%) и с шириной дентинно-эмалевой границы в мезиодистальном и преддверно-языковом направлениях (55,6%); с параметрами верхнечелюстной зубной дуги в вертикальной плоскости - с длиной зубов (53,3%), длиной корня в преддверно-языковой (50,0%) и мезиодистальной (44,4%) проекциях, а так же с кефалометрическими показателями (49,5%).

**Ключевые слова:** юноши-мезоцефалы с ортогнатическим прикусом, корреляции, трансверсальные размеры верхней и нижней челюсти, сагитальные характеристики зубной дуги, одонтометрические показатели, кефалометрические показатели.

**Marchenko A.V., Petrushanko T.O., Gunas I.V.**

#### CORRELATION COMPUTED TOMOGRAPHY DENTAL ARCHES CHARACTERISTICS WITH ODONTOMETRIC AND CEPHALOMETRIC INDICES OF YOUTH-MESOCEPHALS ORTHOGNATHIC BITE

**Summary.** The article describes and analyzes the correlation of computer-tomographic characteristics of dental arcs with odontometric and cephalometric indices of youth-mesocephals with orthognathic bite. It is proved that the relative majority of the predominantly direct, unreliable mean strength correlations of the sizes of teeth and cephalometric indices is established with the parameters of the maxillary dental arch in the vertical plane (39.7% of the total number of links between the given indices), and the smallest - with the parameters of the maxillary dental arches in sagittal plane (28.3%). The greatest number of correlations of the sizes of the teeth with transversal dimensions of the upper and lower jaw are established with mesiodistal (44.4% of the total number of links between these indices) and vestibule-tongue (38.9%) sizes crowns of the teeth and with the width of the dentin-enamel border in the vestibule-

tongue direction (43.1%); with parameters of the maxillary dental arch in the sagittal plane - with mesiodistal dimensions of crowns of teeth (50,0%) and with the width of the dentin-enamel border in the mesiodistal and vestibule-tongue direction (55,6%); with parameters of maxillary dental arc in the vertical plane - with teeth length (53.3%), root length in vestibule-tongue (50.0%) and mesiodistal (44.4%) projections and with cephalometric indices (49.5%).

**Key words:** youth-mesocephals with orthognatic bite, correlations, transversal volumes of the upper and lower jaw, sagittal characteristics of the dental arch, odontometric indicators, cephalometric indicators.

Рецензент - д.б.н., проф. Сарафинюк Л.А.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2017 р.

Марченко Алла Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри терапевтичної стоматології ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"; +38(097)0719114; allamarchen@ukr.net

Петрушанко Тетяна Олексіївна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри терапевтичної стоматології ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"

Гунас Ігор Валерійович - д.мед.н., професор, виконавчий директор Міжнародної академії інтегративної антропології; +38(067)1210005

---

© Lykhytskyi O.O.

**UDC:** 616.71-007.234:611-018.4:616.716.4:576.7:618.46

**Lykhytskyi O.O.**

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pirogov str. 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine)

## **HISTOLOGICAL FEATURES OF MORPHOGENESIS OF REGENERATE IN RATS WITH OPEN LOWER JAW FRACTURE ON THE BACKGROUND OF OSTEOPOROSIS AFTER IMPLANTATION OF CRYOPRESERVED TISSUE OF HUMAN PLACENTS**

---

**Summary.** *The use of a cryopreserved fragment of the placenta with a combined pathology - a fracture of the lower jaw against the background of osteoporosis - helps to reduce the area of necrosis in the fracture zone, its rapid delimitation, which is accompanied by intensive development of connective tissue. These phenomena are more pronounced in the late stages of repair and are accompanied by an increase in the activity of the osteogenic component.*

**Key words:** osteoporosis, fracture, cryopreserved placenta, morphology.

---

### **Introduction**

Cranio-facial injury is a serious injuries category and make up a major threat to the health and life of a person what has a great social significance [1, 2, 7]. Among the injuries of the facial skeleton, fractures of the mandible are the most common, which, according to domestic and foreign authors, make up from 70 to 85% of all fractures of the maxillo-facial bones [4, 5, 8, 11].

At present, numerous methods of treatment for stimulation of reparative osteoregeneration after bone fracture have been theoretically substantiated and clinically tested, but there is no consensus among authors on ways to stimulate bone debris consolidation and therapeutic tactics. The question of the use of placental preparations as a method of influencing reparative osteogenesis in the treatment and prevention of complications in trauma and fractures, in particular, with damage to the bones of the facial skull, has not been investigated to date. At the same time, there is evidence of a positive effect of the introduced cryopreserved fragment of the placenta in inflammatory processes, hormonal and immunological failure [6, 9, 10].

*Aim of work* - to substantiate the possibility of using cryopreserved fragments of the placenta as a corrector of reparative osteogenesis in the experimental traumatic process in the bone tissue of the lower jaw against the background of osteoporosis.

### **Materials and methods**

The study was carried out on 70 male Wistar rats (body weight 180-200 g). Experimental osteoporosis in rats was induced by administration of 2.5% hydrocortisone acetate solution over a period of 60 days in a dose of 5 mg/kg body weight [3]. Subsequently, the drug was discontinued and traumatic damage to the lower jaw was restored: the rat was fixed on the back of the machine; under light hexanal (0.1 ml of 10% solution per 100 g of body weight) anesthesia in the right submandibular zone was performed damage on the skin parallel to the lower edge of the mandible in the medial direction of 10-12 mm in length; the muscles dissected and skeletoned the lower jaw; separating the external cortical plate with a separating disk, and then a full bone fracture with a bit on the line was applied, connecting the site of the fusion of the body and the branches of the jaw in the retro-molar region with a location 0.9 cm from the medial angle of the mandible. The surgical wound was connected with the oral cavity, the muscles and the skin were sutured with a catgut. All stages of experimental research have been performed in accordance with the International Humane Animal Health Practices Directive in accordance with the rules of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental

and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) and approved by the Committee on Bioethics of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Minutes No. 14 of 25.11.2010).

Animals that were in the same conditions of containment were distributed into the following groups: group 1 - control, animals with combined pathology: rats under the background of the simulated osteoporosis were performed traumatic damage to the mandible (fracture of the mandible); group 2 - study of the effect of cryoplasenta on the repair of bone tissue in animals that had a combined pathology: 24 hours after the manipulation, transplant of the placenta fragments was carried out. The implantation of the drug was performed surgically one day after the fracture of lower jaws. For this purpose, in rats on the back, in the area of the shoulder blade, underneath the local novocaine anesthesia, made a subcutaneous pocket in which a sterile fragment of the placenta weighing 200 mg per animal was fed. The incision was sewn and treated with antiseptics. Human placenta fragments weighing from 1500 to 1800 mg with observance the rules of asepsis and antiseptics were stored in sterile disposable containers of the company "Nunc" for low temperature preservation at a temperature of -196°C. Cryopreservation and storage of containers was carried out according to the technology developed at the Institute for the problem of cryobiology and cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine [9]; group 3 - study of the effect of cryoplasenta in combination with calcium (calcium citrate) in animals that had a combined pathology. The drug calcium citrate was administered to animals once a day in a therapeutic dose of 26 mg/kg, taking into account the coefficient of species sensitivity.

The research was carried out at 7, 14, 21, 30 and 45 days after fracture simulation.

For histological examination, fragments of bone tissue from the operation area were isolated, fixed in 10% of formalin solution, dehydrated and enclosed in celloidin, sections were made on a Reichert sane microtome and stained with hematoxylin and eosin. Studies of histological specimens and microphotography were performed using the "AxioStar Plus" microscope.

### Results. Discussion

Group 1. On the 7th day, extensive areas of necrosis were found, and the sequestration of fragments of bone and teeth with narrow granulation tissue zones intensively infiltrated by leukocytes on the border with soft tissues (Figure 1). In some areas, a pronounced lacunar resorption of bone fragments from the side of the granulation tissue was determined. The vast fields of necrosis, subjected to rarefaction and lacunar resorption, are separated from the bone fragments by the granulation shaft.

On the 14th day, randomly located areas of necrosis, sequestration were determined, which were partially delineated by granulation tissue infiltrated by leukocytes, and alternately alternated with irregularly shaped fields from a

fine-grained network of bone bunches. At certain sites, sequesters of lamellar bone tissue were identified, which was located among necrosis fields or on the border of necrosis and granulation tissue infiltrated by leukocytes. Sections of the newly formed bone tissue were observed in the thickness of the granulation tissue separating the necrosis fields, in the inter-beam spaces a well-vascularized cell-fibrous tissue was defined in them, at the border of necrosis and granulation tissue.

On the 21st day, various sizes of sequestration were observed among the large areas of necrosis, narrow fields of the granulation tissue alternated with large zones of pronounced leukocyte infiltration. Lacunar resorption with strata of newly formed bone tissue was determined on individual sites, mainly at the ends of fragments of the lamellar bone, along the periosteal and endosteal surfaces, diffuse and focal leukocyte infiltration of the granulation tissue.

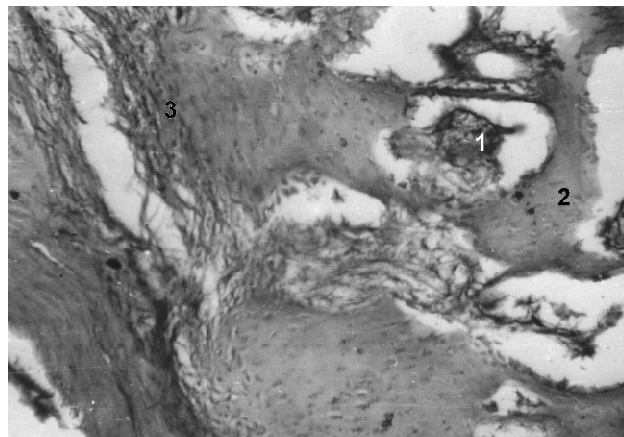
On the 30th day, randomly spaced sections of necrosis were identified, with sequesters of various sizes and granulation tissues, sometimes with intensely marked infiltration. The newly formed bone tissue was located mainly on the periphery. In some areas, pronounced lacunar resorption and zones of osteogenesis in the region of fragments were detected. Among the granulation tissue were randomly located areas of necrosis, sequestration and a small-loop network of newly formed bone beads, mostly in the form of bezystocitous sequesters, osteocytes were surrounded by lacunae with fuzzy contours. Individual cells were small, contained dense nuclei and were located in dilated lacunae with basophilic margins, which indicated a violation of mineralization and calcification of lacunar walls, which indicates osteoporotic processes.

At day 45, sequestration and necrosis occupied mainly the central areas and were separated by a narrow zone of infiltrated granulation tissue with fistulous passage. The fields of the newly formed bone tissue are found outside the granulation, forming not a continuous secondary bone "box". In some areas, sequestration is partially fused to the bony beams of the newly formed shallow loop, locally restricted by leukocyte infiltrated granulation tissue from the fields of the newly formed bone (Figure 2). Bone trabeculae were found in the central sections with microcracks and also sections of the basophilic matrix, which reflects a violation of mineralization processes, which can be regarded as manifestations of osteoporosis.

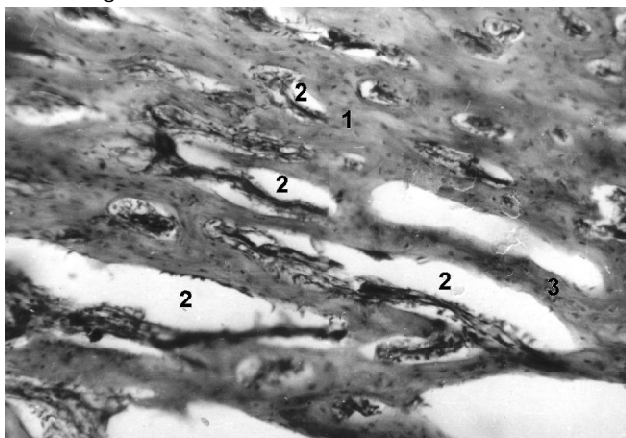
Thus, in animals of group 1 against the background of sharply expressed osteoporosis between 21 and 30 days, the regeneration of the injured lower jaw was characterized by pronounced necrosis and sequestration processes with the phenomena of primary and secondary necrosis. Typical for this process was a pronounced tissue infiltration, which consistently increased from 14 to 21 days. Despite a significant amount of necrotic changes, sequestration and infiltration of leukocytes, the granulation tissue formed by 45 days completely delimited the necrosis and sequestration zones, and beyond it a secondary bone "box" was formed



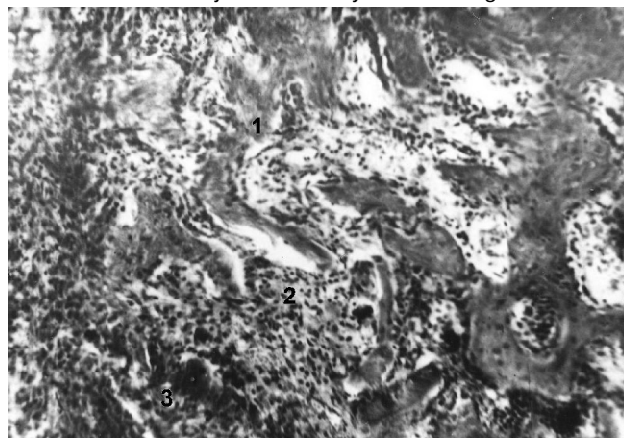
**Figure 1.** Fragments of bone fragments of the mandible on the right on day 7 after an open fracture on the background of osteoporosis. 1 - lacunar resorption of bone fragments; 2 - granulation tissue, focal infiltrated with leukocytes. Hematoxylin-eosin. Magnification 150.



**Figure 2.** Fragments of the fractures of the lower jaw bones on the right for 45 days after an open fracture against an osteoporosis background. 1 - sequestered fragments of lamellar bone tissue; 2 - a network of newly formed bone plates; 3 - granulation tissue, infiltrated with leukocytes. Hematoxylin-eosin. Magnification 150.



**Figure 3.** Fragments of the fractures of the lower jaw bones in the right-hand side of the rats with a model of open fracture of the mandible on the background of osteoporosis after implantation of cryopreserved placenta 7 days after the fracture. 1 - the surface of the fragment of the plates bone; 2 - areas of lacunar resorption; 3 - a network of newly formed bone plates. Hematoxylin-eosin. Magnification 150.



**Figure 4.** Fragments of the fractures of the lower jaw bones on the right in the rat with a model of open fracture of the mandible on the background of osteoporosis after implantation of cryopreserved placenta 45 days after the fracture. 1 - newly formed bone plates; 2 - narrow zone of granulation tissue; 3 - the area of necrosis. Hematoxylin-eosin. Magnification 150.

from the small and large-pile network of newly formed bone bunches.

Group 2. On the 7th day, extensive areas of necrosis and sequestration were identified, which were located at a considerable distance from the injury line but were delineated by a well-formed granulation tissue with narrow sections of leukocyte infiltration. In some areas (Figure 3) fragments of compact bone tissue were determined, in which along with clearly colored osteocytes, "voids" or chambers with asymmetrically located or partially fragmented osteocytes were found. The surface of bone fragments with a large number of resorption lacunae in many areas was fused to newly formed bone bunches that locally formed the fields or passed into areas of osteogenic granulation tissue in which a significant number of cells with an asymmetrically located nucleus, intensively oxyphilic homogeneous cytoplasm, to

preosteoblast. Often between these cells, thin branched areas of the newly formed bone matrix were found.

On the 14th day, the predominance of the fields of granulation and newly formed bone tissue was found in the components of the regenerate, which clearly delimited the necrosis and sequestration sites and only in certain regions was infiltrated by leukocytes in the form of narrow zones. In certain zones, the delineation of necrosis sites was determined by granulation tissue containing a large number of capillaries. Against the background of a large number of newly formed bone bunches, mainly soldered to the surface of the fragments, there were areas of compact bone tissue with separate non-stestocytic zones and places of resorption lacunae.

On the 21st day, necrosis and sequestration sites were detected. They occupied the central regions of the regenerate

and were delimited by a well-formed tissue that was infiltrated by leukocytes in places of contact with the necrosis zones. In close connection with the damaged sections of the fragments, the fields of a small- and large-pile network of bone bobs were determined. In some areas there was a transition of granulation tissue into the field-like fields of newly formed bone bunches, which were reconstructed into compact zones. In other areas, the formation of a cortical structure of thickened bone bones was found, delimited by a fibrous layer from the granulation tissue.

On day 30 maintained regenerate arrangement of components described above: small areas of necrosis and sequesters the center, a relatively narrow band of granulation tissue surrounding these regions and only in some parts of its leukocytic infiltration. The main component of the regenerate was the newly formed bone tissue, into which the remaining fragments of bone tissue were "soldered". In some places, the osteoclastic resorption of compact bone at the ends of the fragments and the fusion of the newly formed bone tissue with the surface of the same fragments was determined. The fields of the newly formed bone bunches passed into the granulation tissue, which in the layers adjacent to the necrosis site was infiltrated by leukocytes. Due to the fields of bone bunches, the ends of the fragments are fused, but in places they are separated by a granulation tissue with a distinct fibrous base.

At day 45, the pattern described above remains. The location of the main components of the regenerate did not differ significantly. Most of the fields consisted of thickened newly formed bone bunches, which form a coarse-woven network, which was locally rearranged into compact bone tissue. In some areas (Figure 4), the delineation of the fields of newly formed bone bobs from the granulation tissue was clearly detected, which narrowed the area of necrosis by a narrow zone. The preserved fragments of compact bone are welded to the newly formed bone tissue. Lacunar

resorption is found in the region of the ends of the fragments.

The data presented clearly reflect the stimulating effect of the injected cryoplacental preparation, expressed to a greater extent in the late stages of regeneration. The predominance of the activity of the osteogenic component in the fusion of fragments of damaged bone through a network of finely bony bone beams, which consists in an increase in the area of the newly formed bone tissue in the lesion zone compared with the control group. In addition, the cryoplacental preparation had a stimulating effect on the formation of provisional tissues in certain regions of the regenerate in the early periods from 14 to 21 days.

### Conclusions and perspectives of further development

1. In the control group (group 1) granulation tissue was the most active component of the regenerate in all terms of its formation and leukocyte infiltration delimited fields and sequesters, but has not received an osteogenic component predominant development and consequently to the final observation period recovery of the mandible integrity is not occurred, because in the morphogenesis of the regenerate there was no regular change in structure, which slowed down the process of restructuring.

2. At the turn of the introduction of cryopreserved placenta (group 2) was defined considerably smaller than in the group 1, the intensity of necrotic changes, the rapid necrosis delimitation portions and sequesters and more intensive development of granulation tissue. This created the conditions for the fusion of the fragments to the 30th day due to the shallow-loop network of newly formed bone bunches.

The results obtained in the experiment allow to determine the indications for the combined use of cryopreserved tissue placenta in the complex treatment of patients with disorders of reparative osteogenesis.

### List of references

- Amro, A., Grebnev, G. A., Iordanishvili, A. K., & Samsonov, V. V. (2012). *Harakteristika perelomov nizhney chelyusti u vzroslyih lyudey v razlichnyie vozrastnyie periodyi*. *Parodontologiya*, 17(3), 59-61. (in Russian).
- Babkina, T. M., & Demidova, E. A. (2013). *Sovremennyye podhody k diagnostike travm chelyustno-litsevoy oblasti. Luchevaya diagnostika i terapiya*, 4(4), 66-72. (in Russian).
- Batura, I. A. (2005). *Osteonnyie konstruksii bedrennoy kosti kryis pri dlitelnom vvedenii gidrokortizona*. *Visnyk Bilotserkivs'koho derzhavnogo ahranoho universytetu*, 33, 300-304. (in Russian).
- Dubrovin, D. M., Kopetskiy, M. N., & Polunin, V. S. (2013). *Mediko-sotsialnaya harakteristika bolnyih spovrezhd-eniyami chelyustno-litsevoy oblasti. Vestnik Roszdravnadzora*, 2, 46-48. (in Russian).
- Kang, N. V., Morrith, D., Pendegrass, C., & Blunn, G. (2013). *Use of ITAP implants for prosthetic reconstruction of extra-oral craniofacial defects*. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, 66(4), 497-505.
- Kondakov, I. I., Yurchenko, T. N., Marchenko, L. N., Govoruha, T. P., Sharlay, T. M., Zhulikova, E. P., & Strona, V. I. (2012). *Obosnovanie primeneniya preparatov kriokonservirovannoy platsentyi dlya korrektsii pochechnoy nedostatochnosti*. *Problemyi kriobiologii*, 22(3), 259. (in Russian).
- Kuchkina, E. S., & Serdyukov, A. G. (2010). *Mediko-sotsialnyiy analiz prichin polucheniya perelomov chelyusti*. *Kazanskaya nauka*, 8, 760-763. (in Russian).
- Levenets, A. A., Gorbach, N. A., & Fokas, N. N. (2013). *Chelyustno-litsevoy travmatizm kak sotsialnaya, ekonomicheskaya i meditsinskaya problema*. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2(80), 13-18. (in Russian).
- Yurchenko, T. N., & Goltsev, A. N. (2013). *Platsenta: kriokonservirovanie, klinicheskoe primenenie*. Harkov: FOP Brovin A. V. (in Russian).
- Yurchenko, T. N., Kapustyanskaya, A. A., & Shepitko, V. I. (2013). *Lechenie podagrlicheskogo artrita u bolnyih s ozhireniem s ispolzovaniem kriokonservirovannogo ekstrakta platsentyi*. *Problemyi kriobiologii i kriomeditsiny*, 23(4), 326-338. (in Russian).
- Zelken, J. A., Khalifian, S., Mundinger, G. S., & Ha, J. S. (2014). *Defining predictable patterns of craniomaxillofacial injury in the elderly: analysis of 1,047 patients*. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 72(2), 352-361.

**Ліхницький О.О.**

**ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ РЕГЕНЕРАТУ У ЩУРІВ З ВІДКРИТИМ ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НА ТЛІ ОСТЕОПОРОЗУ, ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ТКАНИНИ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ**

**Резюме.** Використання кріоконсервованого фрагмента плаценти при поєднаній патології - переломі нижньої щелепи на тлі остеопорозу - сприяє зменшенню області некрозу в зоні перелому, швидкому його відмежуванню, що супроводжується інтенсивним розвитком сполучної тканини. Ці явища більш виражені на пізніх стадіях репарації і супроводжуються підвищенням активності остеогенного компонента.

**Ключові слова:** остеопороз, перелом, кріоконсервована плацента, морфологія.

**Лихицкий А.А.**

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА РЕГЕНЕРАТА У КРЫС С ОТКРЫТЫМ ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА, ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА**

**Резюме.** Использование криоконсервированного фрагмента плаценты при сочетанной патологии - переломе нижней челюсти на фоне остеопороза - способствует уменьшению области некроза в зоне перелома, быстрому его отграничению, что сопровождается интенсивным развитием соединительной ткани. Эти явления более выражены на поздних стадиях репарации и сопровождаются повышением активности остеогенного компонента.

**Ключевые слова:** остеопороз, перелом, криоконсервированная плацента, морфология.

**Reviewer - prof. Gunas I. V.**

The article came to the editorial office 15.05.2017 p.

*Lykhytskyi Oleksiy Oleksiyovych* - Assistant of the Department of Surgery № 2 with the course of the basis of dentistry of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa; +38(067)3964340

© Мішалов В.Д., Серебреннікова О.А., Гунас В.І.

**УДК:** 340.6:572.524.12:616.-055.1(477)

**Мішалов В.Д., Серебреннікова О.А.<sup>1</sup>, Гунас В.І.<sup>1</sup>**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 02000, Україна),  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>

**ДИСКРИМІНАНТНІ МОДЕЛІ ПРИНАЛЕЖНОСТІ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ ДО ЦЕНТРАЛЬНОГО, ЗАХІДНОГО АБО СХІДНОГО АДМІНІСТРАТИВНО-ТЕРИТОРІАЛЬНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ НА ОСНОВІ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОКАЗНИКІВ ПАЛЬЦЕВОЇ І ДОЛОННОЇ ДЕРМАТОГЛІФІКИ**

**Резюме.** В статті, на основі особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки, побудовані і проведено аналіз достовірних дискримінантних моделей приналежності практично здорових чоловіків до центрального, західного або східного адміністративно-територіальних регіонів України. В більшості випадків сукупність усіх дерматогліфічних змінних мають незначний рівень дискримінації (найвищий рівень встановлено між чоловіками західного і східного регіонів України). Найбільш часто дискримінантними змінними між чоловіками даних регіонів України є тип візерунку на пальцях лівої кисті.

**Ключові слова:** дерматогліфіка, адміністративно-територіальні регіони України, дискримінантний аналіз, практично здорові чоловіки.

**Вступ**

Сучасний склад населення України є результатом складних багатотіпних процесів міграцій народів, етнічних груп, що проживали на її та суміжних з нею територіях. Більше того, станом на даний час (рубіж 20 та 21 століть, початок 21 століття) цей процес активно продовжується в силу різноманітних макрофакторів [13].

Такі виклики сьогодення як війни, різкі зміни соціально-економічного стану країн (відповідно рівня життя населення і рівень злочинності) вимагають створення все нових методів, що дозволять так чи інакше ідентифікувати расову, етнічну, і навіть регіональну приналежність особи, використовуючи при цьому легкодоступний, простий у використанні метод дослідження, що базувався б на дослідженні людської ознаки, що має бути "відображенням" столітніх процесів змін в етногенетиці. Антропологічні маркери дозволяють реконструювати, відновити процеси давнини, оминаючи такі недостовірні ознаки як лінгвістичні та культурні, що не підлягають оцінці у зв'язку з сучасним рівнем руху та урбанізації населення. Одним з таких маркерів, безсумнівно, слід вважати шкірний рельєф людини, вивченням якого займається така наука як дерматогліфіка [14].

Більшість авторів [5, 7, 10, 12, 13] схилиються до того, що дерматогліфічні ознаки можна і необхідно вико-



ристовувати для дослідження історії формування популяцій, процесів міграції населення. Але на сучасному етапі численна кількість робіт присвячена розгляду шкірних малюнків лише як одного з найпростіших маркерів тих чи інших захворювань [1, 4, 8, 9, 11, 16, 18, 19].

Ймовірність ескалації військових конфліктів та проблеми, що можуть бути цим викликані (підвищення рівня злочинності, активна внутрішня міграція населення) на території України спонукають до пошуку вирішення питання регіональної приналежності особи, з урахуванням сучасного адміністративно-територіального ділення держави. У зв'язку з цим виникає необхідність дослідження регіональних особливостей дерматогліфічних ознак населення як простого і доступного методу, що може охопити широкі маси населення.

Мета роботи - побудувати і провести аналіз дискримінантних моделей приналежності практично здорових чоловіків до центрального, західного або східного адміністративно-територіальних регіонів України на основі особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки.

### Матеріали та методи

З бази даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова взяті первинні дерматогліфічні показники 281 практично здорових чоловіків віком від 19 до 35 років у третьому поколінні мешканців центрального (165, Вінницька, Черкаська, Кіровоградська, Полтавська і Дніпропетровська області), західного (71, Волинська, Рівненська, Львівська, Чернівецька, Тернопільська, Хмельницька, Закарпатська і Івано-Франківська області) і східного (45, Харківська, Луганська і Донецька області) регіонів України [2]. Проведений аналіз медико-соціальних факторів умов життя усіх обстежених вказує на досить високу однорідність даних вибірок [15].

Відбитки долонних поверхонь кистей та окремих пальців правої та лівої руки отримували за допомогою типографської фарби на листі паперу [3]. Отриманий дерматогліфічний матеріал аналізували за методикою Н. Cummins та Ch. Midlo [17] за викладом Т. Д. Гладкової [3].

Побудова дискримінантних моделей можливого віднесення чоловіків до центрального, західного або східного регіонів України, на основі особливостей дерматогліфічних показників, проведена в ліцензійному пакеті "STATISTICA 6.1".

### Результати. Обговорення

Дискримінантна функція при урахуванні показників пальцевої і долонної дерматогліфіки охоплює 93,9% практично здорових чоловіків із *центрального* регіону України і 26,8% із *західного* регіону України. Взагалі модель коректно охоплює представників даних регіонів України в 73,7% випадків. Між практично здоровими чоловіками з центрального і західного регіонів

**Таблиця 1.** Звіт дискримінантного аналізу у практично здорових чоловіків центрального і західного регіонів України в залежності від особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки.

Wilks' Lambda: 0,879; F (5,230) = 6,304; p<0,0000					
Дискримінантні змінні	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,230)	p-level	Toler.
FRC_R5	0,905	0,972	6,636	0,0106	0,984
RL_TF1	0,915	0,961	9,340	0,0025	0,939
RL_TF5	0,899	0,978	5,087	0,0250	0,983
RL_FRC1	0,897	0,981	4,476	0,0355	0,933
RL_BC	0,896	0,982	4,197	0,0416	0,989

**Примітки:** тут і в подібних таблицях Wilks' Lambda - статистика Уїлкса лямбда; Partial Lambda - статистика Уїлкса лямбда для поодинокого внеску перемінної в дискримінацію між сукупностями; F-remove - стандартний F-критерій пов'язаний з відповідною Partial Lambda; p-level - p-рівень пов'язаний з відповідним F-remove; Toler. - толерантність змінної (міра надмірності змінної).

України дискримінантними змінними є гребінцевий рахунок 5-го пальця правої кисті (FRC\_R5), асиметрія типу візерунку 1-го пальця (RL\_TF1), асиметрія типу візерунку 5-го пальця (RL\_TF5), асиметрія гребінцевого рахунку 1-го пальця (RL\_FRC1) і асиметрія гребінцевого рахунку лінії b-c (RL\_BC) (табл. 1). Причому, найбільший внесок у дискримінацію між практично здоровими чоловіками з центрального і західного регіонів України має асиметрія типу візерунку 1-го пальця. В цілому сукупність усіх змінних має незначну (статистика Уїлкса лямбда = 0,879; F = 6,304; p<0,001) дискримінацію між чоловіками з центрального і західного регіонів України (див. табл. 1).

Встановлені коефіцієнти класифікаційних дискримінантних функцій дозволяють обчислити показник класифікації (Df), за допомогою якого можна передбачити належність показників до "типових" для чоловіків центрального або до "типових" для чоловіків західного регіонів України. Визначення Df наведено у вигляді рівнянь, де віднесення до чоловіків центрального регіону України можливе при значенні Df близькому до 10,72, а до чоловіків західного регіону України - при значенні Df, близькому до 10,62:

$Df$  (для чоловіків центрального регіону України) = FRC\_R5 x 0,349 + RL\_TF1 x 5,730 + RL\_TF5 x 5,439 + RL\_FRC1 x 0,017 + RL\_BC x 0,023 - 10,72;

$Df$  (для чоловіків західного регіону України) = FRC\_R5 x 0,284 + RL\_TF1 x 4,774 + RL\_TF5 x 6,162 + RL\_FRC1 x 0,083 + RL\_BC x 0,104 - 10,62.

При визначенні значимості усіх дискримінантних функцій за допомогою критерію  $\chi^2$  встановлено, що можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації між практично здоровими чоловіками центрального і західного регіонів України (табл. 2).

Дискримінантна функція при урахуванні показників пальцевої і долонної дерматогліфіки охоплює 97,0% практично здорових чоловіків із *центрального* регіона

**Таблиця 2.** Звіт покрового критерію з включенням для усіх канонічних коренів у практично здорових чоловіків центрального і західного регіонів України при урахуванні особливостей дерматогліфічних показників.

	Eigenvalue	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	Df	p-level
0	0,137	0,347	0,879	29,73	5	0,0000

**Примітки:** тут і в подібних таблицях Eigenvalue - значення коренів для кожної дискримінантної функції; Canonicl R - канонічне значення R для різних коренів; Chi-Sqr. - стандартний критерій  $\chi^2$  послідовних коренів; Df - кількість ступенів свободи; p-level - p-рівень пов'язаний з відповідним  $\chi^2$ .

**Таблиця 3.** Звіт дискримінантного аналізу у практично здорових чоловіків центрального і східного регіонів України в залежності від особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки.

Wilks' Lambda: 0,779; F (7,202) = 8,152; p<0,0000					
Дискримінантні змінні	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,202)	p-level	Toler.
II_R	0,812	0,960	8,410	0,0041	0,988
TF_R1	0,835	0,934	14,30	0,0002	0,953
T3_L	0,826	0,944	12,07	0,0006	0,781
TF_L3	0,808	0,965	7,370	0,0072	0,987
RL_ATB	0,798	0,977	4,806	0,0295	0,964
IK_L	0,807	0,967	6,965	0,0090	0,928
TT_L	0,799	0,976	4,973	0,0268	0,784

**Таблиця 4.** Звіт покрового критерію з включенням для усіх канонічних коренів у практично здорових чоловіків центрального і східного регіонів України при урахуванні особливостей дерматогліфічних показників.

	Eigenvalue	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	Df	p-level
0	0,282	0,469	0,780	50,88	7	0,0000

**Таблиця 5.** Звіт дискримінантного аналізу у практично здорових чоловіків західного і східного регіонів України в залежності від особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки.

Wilks' Lambda: 0,640; F (7,108) = 8,647; p<0,0000					
Дискримінантні змінні	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,108)	p-level	Toler.
TF_L3	0,685	0,936	7,446	0,0074	0,881
FRC_R3	0,751	0,854	18,51	0,0000	0,718
FRC_R1	0,724	0,885	14,06	0,0003	0,727
TF_L5	0,705	0,909	10,81	0,0014	0,810
RL_CD	0,683	0,939	7,077	0,0090	0,946
ATD_R	0,685	0,936	7,362	0,0078	0,921
RL_FRC5	0,660	0,970	3,308	0,0717	0,939

України і 31,1% із східного регіону України. Взагалі модель коректно охоплює представників даних регіонів України в 82,9% випадків. Між практично здоровими чоловіками з центрального і східного регіонів України дискримінантними змінними є візерунок на 2-й міжпальцевій подушечці правої долоні (II\_R), тип

візерунку 1-го пальця правої кисті (TF\_R1), частота центрального вісьового трирадіуса лівої долоні (T3\_L), тип візерунку 3-го пальця лівої кисті (TF\_L3), асиметрія величини кута atb (RL\_ATB), величина індексу головних долонних ліній лівої долоні (IK\_L) і частота будь-якої комбінації трирадіусів на лівій долоні (TT\_L) (табл. 3). Причому, найбільший внесок у дискримінацію між практично здоровими чоловіками з центрального і східного регіонів України мають тип візерунку 1-го пальця правої кисті і частота центрального вісьового трирадіуса лівої долоні. В цілому сукупність усіх змінних має незначну (статистика Уїлкса лямбда = 0,779; F = 8,152; p<0,001) дискримінацію між чоловіками з центрального і східного регіонів України (див. табл. 3).

Показники класифікації (Df) для чоловіків із центрального і східного регіонів України в залежності від особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки мають вигляд наступних рівнянь:

Df (для чоловіків центрального регіону України) = II\_R x 7,018 + TF\_R1 x 5,496 + T3\_L x 244,1 + TF\_L3 x 4,127 - RL\_ATB x 0,988 + IK\_L x 3,087 - TT\_L x 11,42 - 265,3;

Df (для чоловіків східного регіону України) = II\_R x 8,214 + TF\_R1 x 4,844 + T3\_L x 236,4 + TF\_L3 x 3,536 - RL\_ATB x 1,155 + IK\_L x 2,849 - TT\_L x 9,362 - 251,9.

При визначенні значимості усіх дискримінантних функцій за допомогою критерію  $\chi^2$  встановлено, що можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації між практично здоровими чоловіками центрального і східного регіонів України (табл. 4).

Дискримінантна функція при урахуванні показників пальцевої і долонної дерматогліфіки охоплює 83,1% практично здорових чоловіків із західного регіону України і 71,1% із східного регіону України. Взагалі модель коректно охоплює представників даних регіонів України в 78,5% випадків. Між практично здоровими чоловіками з західного і східного регіонів України дискримінантними змінними є тип візерунку 3-го пальця лівої кисті (TF\_L3), гребінцевий рахунок 3-го пальця правої кисті (FRC\_R3), гребінцевий рахунок 1-го пальця правої кисті (FRC\_R1), тип візерунку 5-го пальця лівої кисті (TF\_L5), асиметрія гребінцевого рахунку лінії c-d (RL\_CD), величина кута atd правої долоні (ATD\_R) і асиметрія гребінцевого рахунку 5-го пальця (RL\_FRC5) (табл. 5). Причому, найбільший внесок у дискримінацію між практично здоровими чоловіками з західного і східного регіонів України має гребінцевий рахунок 3-го пальця правої кисті. В цілому сукупність усіх змінних має майже середню (статистика Уїлкса лямбда = 0,640; F = 8,647; p<0,001) дискримінацію між чоловіками з західного і східного регіонів України (див. табл. 5).

Показники класифікації (Df) для чоловіків із західного і східного регіонів України в залежності від особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки мають вигляд наступних рівнянь:

Df (для чоловіків західного регіону України) = TF\_L3 x 3,728 - FRC\_R3 x 0,281 + FRC\_R1 x 0,432 + TF\_L5 x

**Таблиця 6.** Звіт покрокового критерію з включенням для усіх канонічних коренів у практично здорових чоловіків західного і східного регіонів України при урахуванні особливостей дерматогліфічних показників.

	Eigenvalue	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	Df	p-level
0	0,560	0,599	0,641	49,17	7	0,0000

$6,870 + RL\_CD \times 0,445 + ATD\_R \times 1,705 - RL\_FRC5 \times 0,398 - 53,29;$

$Df$  (для чоловіків східного регіону України) =  $TF\_L3 \times 2,909 - FRC\_R3 \times 0,096 + FRC\_R1 \times 0,280 + TF\_L5 \times 5,800 + RL\_CD \times 0,324 + ATD\_R \times 1,578 - RL\_FRC5 \times 0,311 - 43,21.$

При визначенні значимості усіх дискримінантних функцій за допомогою критерію  $\chi^2$  встановлено, що можлива достовірна інтерпретація отриманих показників класифікації між практично здоровими чоловіками західного і східного регіонів України (табл. 6).

Таким чином, побудовані достовірні дискримінантні моделі приналежності практично здорових чоловіків до центрального, західного або східного адміністративно-територіальних регіонів України які в залежності від особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки коректно охоплюють представників даних регіонів від 71,1 до 82,9% випадків, в більшості випадків, мають незначний рівень дискримінації (статистика Уїлкса лямбда дорівнює від 0,640 до 0,879). Найвищий рівень дискримінації встановлено між чоловіками західного і східного (статистика Уїлкса лямбда

дорівнює 0,640) регіонів України.

Необхідно відмітити, що в дослідженні Н. М. Козань [6], встановлено значно вищу дискримінацію в дискримінантних моделях визначення комплексу ознак долонної дерматогліфіки, які дозволили диференціювати етно-територіальну належність населення Івано-Франківської області бойцівської і гуцульської етнічних груп, ніж в наших дослідженнях, що обумовлено входженням до різних адміністративно-територіальних регіонів України різних за етносом груп населення.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В побудованих на основі особливостей дерматогліфічних показників достовірних дискримінантних моделях приналежності практично здорових чоловіків до центрального, західного або східного адміністративно-територіальних регіонів України найвищий рівень дискримінації встановлено між західним і східним регіоном.

2. Найбільш часто дискримінантними змінними між чоловіками центрального, західного або східного регіонів України є тип візерунку на пальцях лівої кисті.

Перспективою подальших досліджень є проведення факторного аналізу особливостей показників пальцевої і долонної дерматогліфіки щодо приналежності практично здорових чоловіків до різних адміністративно-територіальних регіонів України.

### Список посилань

- Багацька, Н. В., & Зайцева, Є. М. (2015). Характеристика дерматогліфічних параметрів у пробандів із ювенільним ревматоїдним артритом. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(1), 83-86.
- Географічна енциклопедія України. (Т. 3), (1993). К.: Укр. енциклопедія.
- Гладкова, Т. Д. (1966). Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. М.: Наука.
- Дмитренко, С. В. (2008). Аналіз особливостей зв'язків показників пальцевої і долонної дерматогліфіки із захворюванням на псоріаз. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*, 3, 14-17.
- Козань, Н. М. (2014). Етно-расові особливості дерматогліфічних параметрів пальців ніг (повідомлення 2). *Судово-медична експертиза*, 2, 43-46.
- Козань, Н. М. (2017). Судово-медична ідентифікація етно-територіальної належності невідомої особи за дерматогліфічними параметрами долонь з використанням дискримінантного аналізу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2017; 1, 2(21): 252-255.
- Козань, Н. Н., Волошинович, В. М., & Данилюк, Л. Б. (2014). Особенности дерматоглифических параметров пальцев рук у лиц женского пола Бойковской этнической группы. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*, 2(2), 121-124.
- Кулішов, С. К., Кудря, І. П., Буцький, В. С., Походенко, О. І., & Степаненко, О. Г. (2015). Застосування дерматогліфіки для діагностики ішемічної хвороби серця. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(3), 157-159.
- Кулішов, С. К., Кудря, І. П., Чередник, Є. С., Осіння, Г. П., Цимбал, М. С., & Шевченко, В. В. (2015). Визначення дерматогліфічних ознак хронічних захворювань нирок. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(3), 160-162.
- Мазур, Е. С., & Сидоренко, А. Г. (2009). Дерматоглифика в прогнозе конституциональных и физических признаков человека. *Судебно-медическая экспертиза*, 4, 18-20.
- Походенко, О. І., & Кулішов, С. К. (2016). Значення генеалогічних та дерматогліфічних досліджень для скринінгу осіб, схильних до серцево-судинної патології. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(2), 113-117.
- Ригонен, В. І., & Божченко, А. П. (2017). Этнотерриториальные особенности папиллярных узоров пальцев рук русских, киргизов и узбеков. *Судебно-медицинская экспертиза*, 1, 14-18.
- Сегеда, С. П. (2001). Антропологічний склад українського народу: етногенетичний аспект. Видавництво імені Олени Теліги.
- Теплов, К. В., Божченко, А. П., Толмачев, І. А., & Моисеєнко, С. А. (2016). Возрастные особенности ладонной дерматоглифики взрослого человека. *Судебно-медицинская экспертиза*, 2, 19-23.
- Шінкарук-Диковицька, М. М. (2012). Медико-соціальні фактори умов життя соматично здорових чоловіків із різних природних та адміністративних регіонів України. *Biomedical and biosocial anthropology*, 19, 248-254.

16. Banik, S. D. (2014). Inbreeding effects on palmar dermatoglyphic characters in three endogamous social groups of West Bengal, India. *Homo*, 65(1), 75-83.
17. Cummins, H., & Midlo, Ch. (1961). *Finger Prints, Palms and Soles. An Introduction to Dermatoglyphics*. Philadelphia.
18. Dipierrì, J. E., Gutiérrez-Redomero, E., Alonso-Rodríguez, C., Alfaro, E., Demarchi, D., & Rivaldería, N. (2014). Surnames, geographic altitude, and digital dermatoglyphics in a male population from the province of Jujuy (Argentina). *Homo*, 65(3), 256-266.
19. Temaj, G., Krajacić, P., Milicić, J., Jurić, T. S., Behluli, I., Narancić, N. S., ... Rudan, P. (2011). Comparative analysis of qualitative dermatoglyphic traits of Albanian and Turkish populations living in the area of Dukagjin Valley in Kosovo. *Coll. Antropol.*, 35(3), 905-910.

**Мишалов В.Д., Серебренникова О.А., Гунас В.И.**

**ДИСКРИМИНАНТНЫЕ МОДЕЛИ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН К ЦЕНТРАЛЬНОМУ, ЗАПАДНОМУ ИЛИ ВОСТОЧНОМУ АДМИНИСТРАТИВНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНОМУ РЕГИОНУ УКРАИНЫ НА ОСНОВЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЛЬЦЕВОЙ И ЛАДОННОЙ ДЕРМАТОГЛИФИКИ**

**Резюме.** В статье, на основе особенностей показателей пальцевой и ладонной дерматоглифики, построены и проведен анализ достоверных дискриминантных моделей принадлежности практически здоровых мужчин к центральному, западному или восточному административно-территориальному региону Украины. В большинстве случаев совокупность всех дерматоглифических переменных имеют незначительный уровень дискриминации (самый высокий уровень установлен между мужчинами западного и восточного регионов Украины). Наиболее часто дискриминантными переменными между мужчинами данных регионов Украины является тип узора на пальцах левой кисти.

**Ключевые слова:** дерматоглифика, административно-территориальные регионы Украины, дискриминантный анализ, практически здоровые мужчины.

**Mishalov V.D., Serebrennikova O.A., Gunas V.I.**

**DISCRIMINANT MODELS OF BELONGINGS PRACTICALLY HEALTHY MEN TO CENTRAL, WESTERN OR EASTERN ADMINISTRATIVE-TERRITORIAL REGION OF UKRAINE ON THE BASIS OF INDICATORS FEATURES OF DIGITAL AND PALMAR DERMATOGLYPHICS**

**Summary.** In the article, on the basis of peculiarities of finger and palmar dermatoglyphic indexes, an analysis of reliable discriminatory models of the affiliation of practically healthy men to the central, western or eastern administrative-territorial regions of Ukraine was constructed and conducted. In most cases, the aggregate of all dermatological variables has a low level of discrimination (the highest level is established between men of the western and eastern regions of Ukraine). The most frequently discriminant variables between men in these regions of Ukraine are the type of pattern on the fingers of the left hand.

**Key words:** dermatoglyphic, administrative-territorial regions of Ukraine, discriminatory analysis, practically healthy men.

**Рецензент - д.б.н., проф. Сарафинюк Л.А.**

Стаття надійшла до редакції 19.05.2017 р.

Мишалов Володимир Дем'янович - д.мед.н., проф., завідувач кафедри судової медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; +38(067)6327947

Серебренникова Оксана Анатоліївна - к.мед.н., доц., доцент кафедри психіатрії, наркології та психотерапії з курсом післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)9605672

Гунас Валерій Ігорович - асистент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(073)0376746

© Заставний І.І., Яценко А.М., Ткач І.Р., Луцик О.Д.

**УДК:** 618.39-076:611-013.84

**Заставний І.І.,<sup>1</sup> Яценко А.М.,<sup>1</sup> Ткач І.Р.,<sup>2</sup> Луцик О.Д.<sup>1</sup>**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; кафедра гістології, цитології та ембріології (вул. Пекарська 52, м. Львів, 79010, Україна)<sup>1</sup>, ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України" (вул. М. Лисенка 31-а, м. Львів, 79000, Україна)<sup>2</sup>

**РЕЗУЛЬТАТИ СКАНУЮЧОЇ ЕЛЕКТРОННОЇ МІКРОСКОПІЇ ВОРСИНОК ХОРІОНА ЕМБРІОНІВ ЛЮДИНИ ПРИ РАННЬОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ**

**Резюме.** Ворсинки хоріона (ВХ) - один із головних компонентів гематоцентарного бар'єру на першому триместрі внутрішньоутробного розвитку. В наших попередніх дослідженнях ми знайшли можливий зв'язок між порушеннями вуглеводного складу структурних компонентів ВХ та розвитком спорадичного та звичного невиношування вагітності. Іншими словами, у разі структурно-функціональних порушень ворсинок хоріона, порушується їх бар'єрна та транспортна функція, що може призвести до завмирання або сповільнення розвитку плода. Багато дослідників вивчали структурні особливості ворсинок хоріона з використанням скануючої електронної мікроскопії у першому триместрі в нормі та патології, проте нам не вдалось знайти даних про проведення подібних досліджень на ВХ, отриманих після спорадичного та звичного завмирання вагітності. Кількість синцитіальних бруньок та повноцінність мікрворсинок на поверхні синцитіального шару свідчать про активність проліферативних процесів, ексекреції та повноцінності рецепторної поверхні гістологічних структур ворсинок хоріона.

іона. Отримані результати підтверджують наші попередні дослідження щодо неповноцінності ВХ при спорадичному та звичному невиношуванні вагітності, у тому числі їх поверхневих структур (мікрворсинок) та зниження проліферативних процесів і порушення рецепторної складової їх структур.

**Ключові слова:** ворсинки хоріона, раннє невиношування вагітності, скануюча електронна мікроскопія

### Вступ

Невиношування вагітності (НВ) - це найбільш часте її ускладнення і ним завершується близько 25% усіх вагітностей, при цьому в більшості випадків діагностується раннє невиношування (РНВ, втрата плода від зачаття до 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку) [10, 8]. НВ поділяється на два основні типи - спорадичне (СНВ, одно- або двохразова втрата плода) і звичне (ЗНВ, втрата плода три і більше разів) [2, 13]. Близько 15-20% усіх клінічно підтверджених вагітностей завершуються раннім спорадичним невиношуванням [8]. Основною причиною СНВ є хромосомні аномалії плода (близько в 50-75% випадків) і сам факт спорадичної втрати плода вважається фізіологічною реакцією організму жінки на зачаття нежиттєздатного плода [14, 12]. Клінічні дослідження показали, що фетальні мальформації спостерігались у 85% випадків СНВ [14]. На звичне невиношування вагітності страждає близько 5% усіх пар, які намагаються зачати дитину [3]. Основними причинами розвитку ЗНВ є генетичні, структурні, інфекційні, ендокринні, імунні або невідомі. Приблизно у 50% випадків причина звичного невиношування вагітності залишається невстановленою і окреслюється поняттям ідіопатичного НВ [6].

Ворсинки хоріона (ВХ) - один із головних компонентів гематоплацентарного бар'єру на першому триместрі внутрішньоутробного розвитку. Їх основними функціями є постачання плода кров'ю та захист його від негативних впливів, у тому числі зі сторони організму матері. В наших попередніх дослідженнях ми знайшли можливий зв'язок між порушеннями вуглеводного складу структурних компонентів ВХ та розвитком СНВ та ЗНВ [1, 16]. Іншими словами, у разі структурно-функціональних порушень ворсинок хоріона, порушується їх бар'єрна та транспортна функція, що може призвести до замирання або сповільнення розвитку плода.

Скануюча електронна мікроскопія - метод морфологічного дослідження поверхні об'єктів при допомозі скануючого електронного променя напругою 5-30 кВ. Обов'язковою умовою проведення електроскопічних досліджень є електрична провідність поверхні зразків [9].

Багато дослідників вивчали структурні особливості ворсинок хоріона з використанням скануючої електронної мікроскопії у першому триместрі в нормі та патології, проте нам не вдалось знайти даних про проведення подібних досліджень на ВХ, отриманих після спорадичного та звичного замирання вагітності [5, 4, 7, 11].

Враховуючи все вищесказане, метою цього дослідження було вивчити структурні зміни ворсинок хоріона ембріонів людини, отриманих після СНВ та ЗНВ із використанням скануючої електронної мікроскопії та по-

рівняти отримані результати із нормальними ВХ.

### Матеріали та методи

Для дослідження використовувались ворсинки хоріона ембріонів людини, отримані після вишкрібання порожнини матки внаслідок спорадичного та звичного невиношування вагітності та ВХ, отримані після проведення артифіційних абортів до 12-го тижня внутрішньоутробного розвитку за бажанням жінок. Із отриманого матеріалу були сформовані три відповідні досліджувані групи.

*Контрольна група* включала 40 зразків ворсинок хоріона, отриманих від жінок, в яких є діти і яким була проведена процедура артифіційного аборту за їх бажанням та не діагностовані хромосомні аномалії плода цитогенетичним методом.

*Група СН* включала 38 зразків тканини ворсинок хоріона, отриманих після вишкрібання порожнини матки жінок, які вже мають дітей і звернулись за медичною допомогою в лікувальні заклади Львова з приводу втрати вагітності вперше чи вдруге в житті.

*Група ЗН* включала 35 тканини ворсинок хоріона, отриманих після вишкрібання порожнини матки жінок, які звертались за відповідною медичною допомогою більше 3-ох разів та не мають дітей. Із групи були виключені ВХ, отримані від жінок із аутоімунними та ендокринними захворюваннями та ембріони із хромосомними аномаліями, підтвердженими цитогенетичним методом.

Дослідження проводилось із дозволу жінок на гістологічному матеріалі, зануреному в фізіологічний розчин та скерованому в Інститут спадкової патології НАМНУ для проведення цитогенетичного аналізу в період 2015-2017 років та здійснювались згідно із основними стандартами GCP (1996 р.), Європейської конвенції із прав людини та біомедицини від 04.04.1997, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації із етичних принципів наукових медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 та за погодженням із Комісією з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (Протокол № 2 від 15.02.2016). Час від забору матеріалу до його фіксації не перевищував 20 хвилин.

Отриманий матеріал тричі промивався фізіологічним розчином, відбирались ворсинки хоріона під збільшенням. Одразу після цього, зразки тканин ВХ фіксували в 2% водному розчині глютаральдегіду. Фіксація тривала при 40°C протягом 2 год. Фіксовані зразки тричі промивали дистильованою водою. В подальшому проводилось сублімаційне сушіння тканин методом випаровування води із зразків у вакуумі для

збереження об'ємної форми тканин. Після сушіння зразки напиляли шаром міді товщиною 5-10 нм в установці ВУП-5 [15].

Вивчення зразків проводили в скануючому електронному мікроскопі JEOL JSM-T220A на кафедрі фізики Землі ЛНУ імені І. Франка. Напруга електричного променя дорівнювала 20 кВ при збільшеннях від  $\times 200$  до  $\times 2000$ .

**Результати. Обговорення**

*Контрольна група*

При візуалізації ворсинок хоріона ембріонів людини за допомогою скануючої електронної мікроскопії (при збільшенні  $\times 200$  -  $\times 750$ ), отриманих після проведення артифіційних абортів була помічена розгалужена деревоподібна структура ВХ із синцитіальними бруньками на їх поверхні (рис. 1, А). При великому збільшенні ( $\times 750$  -  $\times 5000$ ) вдалось відмітити наявність великої кількості мікроворсинок, які утворюють сітчасту мере-

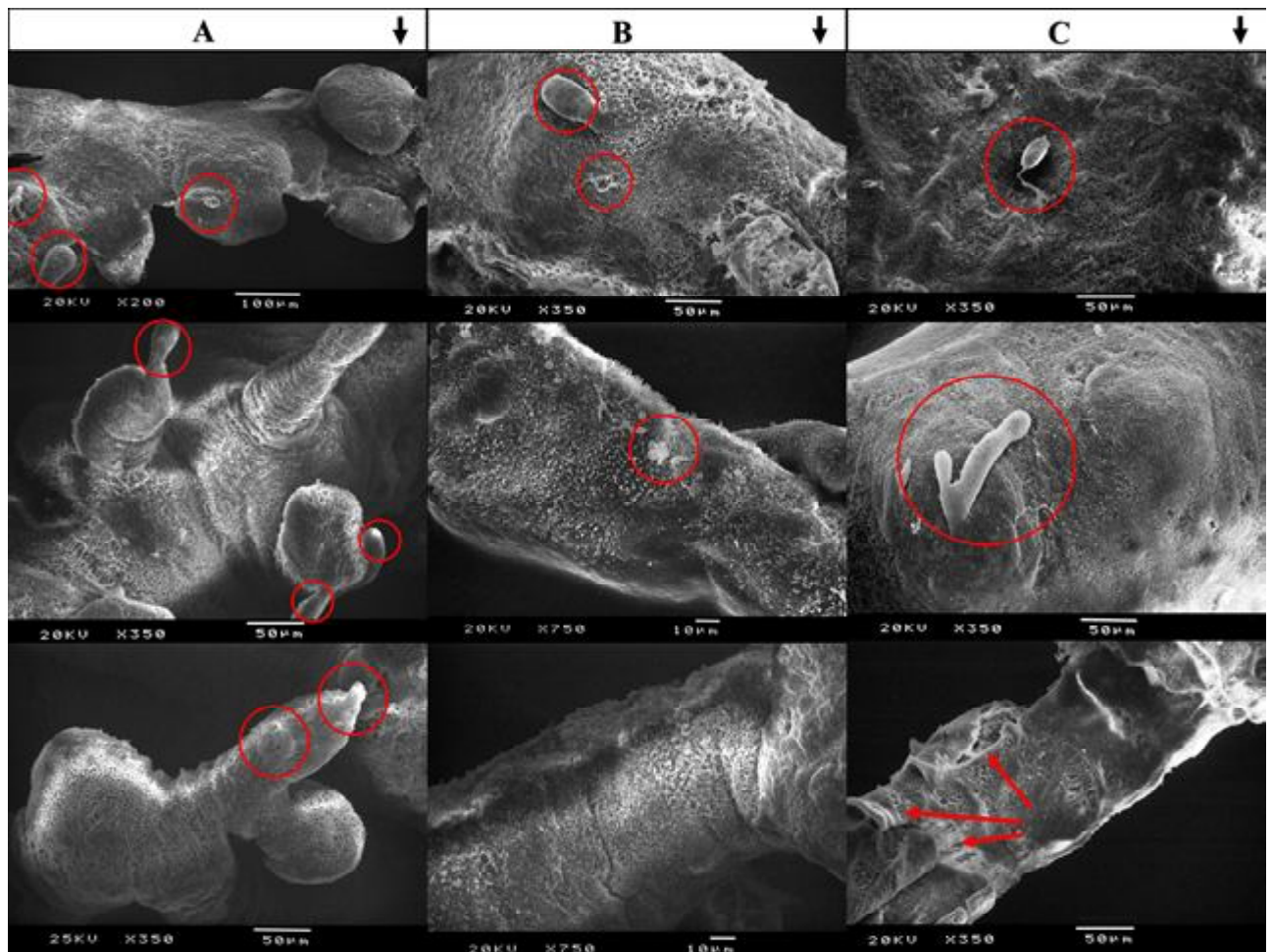
жу на поверхні синцитіального шару ворсинок хоріона (рис. 2, А). Вищезгадана картина спостерігалась у 83% (33 зразках) досліджуваних ВХ із контрольної групи. У 17% зразків відмічались деструктивні зміни із зниженою кількістю або відсутністю синцитіальних бруньок та мікроворсинок.

*Група спорадичного невиношування*

При дослідженні ВХ, отриманих після спорадичного невиношування вагітності була помічена менша кількість синцитіальних бруньок, порівняно із контрольною групою у 74% (24 зразках) досліджуваних ВХ (рис. 1, В). Що стосується мікроворсинок на поверхні синцитіотрофобласту, то загалом було помічено більшу кількість ділянок гіпо- чи атрофії цих структур (рис. 2, В).

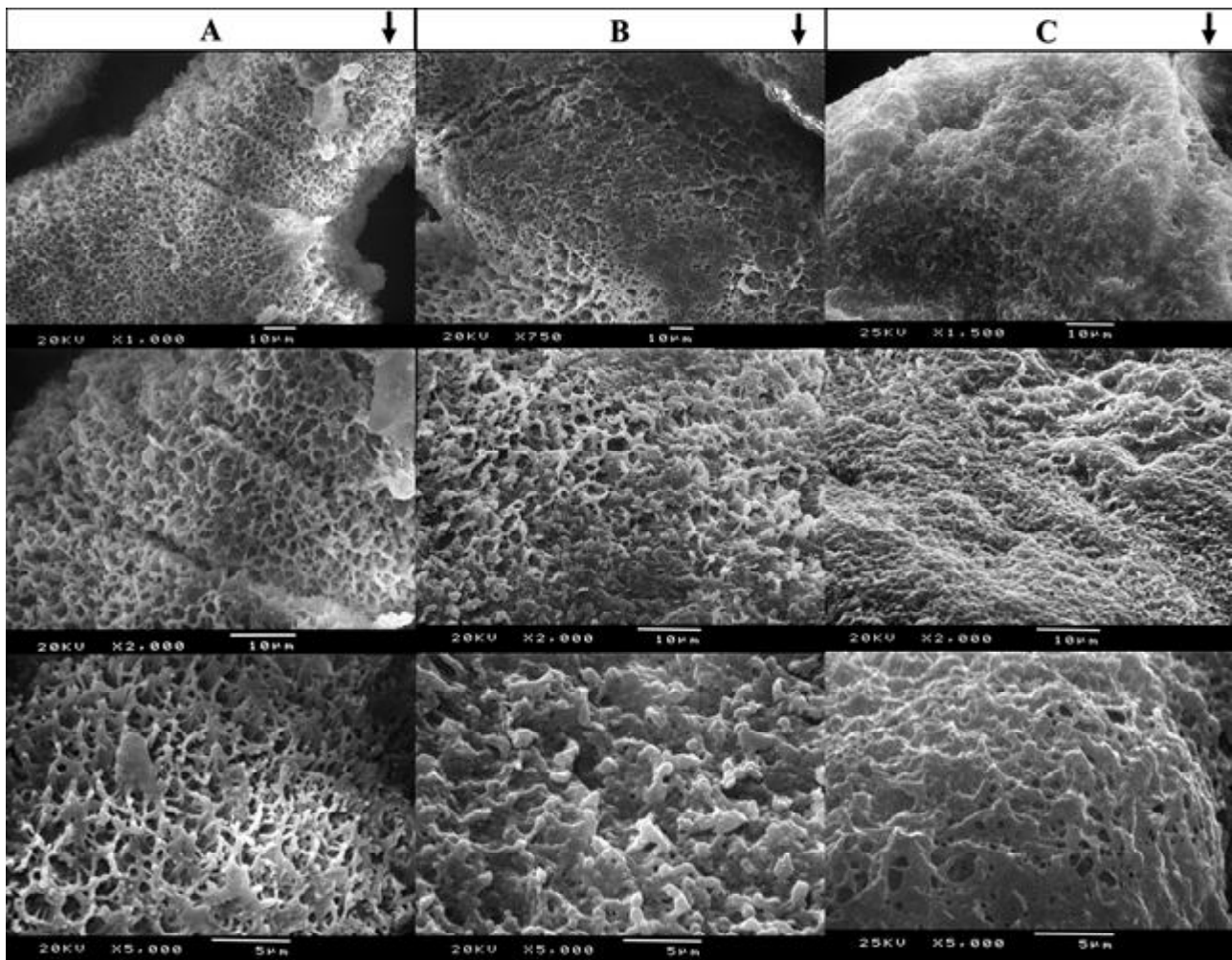
*Група звичного невиношування*

У випадку дослідження ворсинок хоріона, отриманих після звичного невиношування вагітності в 77% (27 зразків) випадків спостерігалась знижена кількість синцитіальних бруньок на їх поверхні, у порівнянні із



**Рис. 1.** Скануюча електронна мікроскопія ворсинок хоріона ембріонів людини ( $\times 200$  -  $\times 750$ ). А - ворсинки хоріона, отримані після проведення артифіційних абортів (колами позначені синцитіальні бруньки у великій кількості). В - ворсинки хоріона, отримані після спорадичного невиношування вагітності (колами позначені синцитіальні бруньки). С - ворсинки хоріона, отримані після звичного невиношування вагітності (колами позначені синцитіальні бруньки, стрілками - зони деструкції ворсинок хоріона).





**Рис. 2.** Скануюча електронна мікроскопія ворсинок хоріона ембріонів людини (x750 - x5000). А - ворсинки хоріона, отримані після проведення артифіційних абортів. В - ворсинки хоріона, отримані після спорадичного невиношування вагітності. С - ворсинки хоріона, отримані після звичного невиношування вагітності.

контрольною групою, що приблизно нагадувало картину при СНВ (рис. 1, С). Кількість повноцінних мікроросинок була різко знижена і, в основному, спостерігалась їх атрофія у 91% випадків (33 зразках) (рис. 2, С). В цій групі також відмічались численні ділянки деградації тканини ВХ (рис. 2, С).

Кількість синцитіальних бруньок та повноцінність мікроросинок на поверхні синцитіального шару свідчать про активність проліферативних процесів, екскреції та повноцінності рецепторної поверхні гістологічних структур ворсинок хоріона. Отримані результати підтверджують наші попередні дослідження [1, 16] щодо неповноцінності ВХ при СНВ та ЗНВ, у тому числі їх поверхневих структур (мікроросинок).

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Структурні порушення ВХ ембріонів людини та відповідно, їх функціональна неповноцінність можуть призводити до спорадичного чи звичного невиношу-

вання вагітності.

2. Зниження проліферативної активності ворсинок хоріона ембріонів людини може призводити до порушення їх функції та, відповідно, до раннього невиношування вагітності.

3. Порушення рецепторної та екскреторної функції зовнішньої поверхні ворсинок хоріона, яка забезпечується, у великій мірі, мікроросинками на поверхні синцитіотрофобласту може відігравати одну із ключових ролей у ранньому невиношуванні вагітності.

4. Зниження проліферативної активності та порушення з боку мікроросинок синцитіального шару ворсинок хоріона були більш виражені при звичному невиношуванні вагітності.

5. Вищезазначені спостереження, в певній мірі, підтвердили результати наших попередніх досліджень [1, 16].

У перспективі планується вивчити імуногістохімічні особливості ворсинок хоріона ембріонів людини при ранньому невиношуванні вагітності.



## Список посилань

- Zastavnyy, I. I., Yashchenko, A. M., & Tkach, I. P. (2016). Дослідження вуглеводних детермінант ворсинок хоріона при ранньому невиношуванні вагітності. *Morphologia*, (10, № 3), 170-175.
- Bhandari, H. M., Tan, B. K., & Quenby, S. (2016). Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123 (2), 217-222.
- Boots, C. E., Bernardi, L. A., & Stephenson, M. D. (2014). Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and sterility*, 102 (2), 455-459.
- Burton, G. J. (1990). On the varied appearances of the human placental villous surface visualised by scanning electron microscopy. *Scanning microscopy*, 4 (2), 501-507.
- Burton, G. J., & Jones, C. J. (2009). Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 48 (1), 28-37.
- Daya, S., & Stephenson, M. D. (1996). Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and sterility*, 66 (1), 24-29.
- Demir, R. (1979). Scanning electron-microscopic observations on the surfaces of chorionic villi of young and mature placentas. *Cells Tissues Organs*, 105 (2), 226-232.
- Farquharson, R. G., Jauniaux, E., & Exalto, N. (2005). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Human Reproduction*, 20 (11), 3008-3011.
- Khurshheed, A. (2007). U.S. Patent No. 7,294,834. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Kolte, A. M., Bernardi, L. A., Christiansen, O. B., Quenby, S., Farquharson, R. G., Goddijn, M., & Stephenson, M. D. (2014). Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human Reproduction*, 30 (3), 495-498.
- Martinoli, C., Castellucci, M., Zaccheo, D., & Kaufmann, P. (1984). Scanning electron microscopy of stromal cells of human placental villi throughout pregnancy. *Cell and tissue research*, 235 (3), 647-655.
- Philipp, T., Philipp, K., Reiner, A., Beer, F., & Kalousek, D. K. (2003). Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human reproduction*, 18 (8), 1724-1732.
- Regan, L., Rai, R., & Backos, M. (2011). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage, RCOG Green Top Guideline, 17, 1-17.
- Van den Berg, M. M., van Maarle, M. C., van Wely, M., & Goddijn, M. (2012). Genetics of early miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822 (12), 1951-1959.
- Weakley, B. S. (1975). Electron microscopy for beginners. Moscow: Mir, 314.
- Zastavnyy, I., Yashchenko, A., Lutsyk, A., & Tkach, I. (2015). Chorionic villi of human embryos, died out of sporadic and recurrent miscarriages: a lectin histochemistry analysis. *World of medicine and biology*, 11 (1), 126-132.

**Заставний І.І., Ященко А.М., Ткач І.Р., Луцик А.Д.**

#### РЕЗУЛЬТАТЫ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ ВОРСИНОК ХОРИОНА ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАННЕМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Резюме.** Ворсинки хориона (ВХ) - один из главных компонентов гематоплацентарного барьера на первом триместре внутриутробного развития. В наших предыдущих исследованиях мы нашли возможную связь между нарушениями углеводного состава структурных компонентов ВХ и развитием спорадического и привычного невынашивания беременности. Иными словами, в случае структурно-функциональных нарушений ворсинок хориона, нарушается их барьерная и транспортная функция, что может привести к замиранию или замедлению развития плода. Многие исследователи изучали структурные особенности ворсинок хориона с использованием сканирующей электронной микроскопии в первом триместре в норме и патологии, однако нам не удалось найти данных о проведении подобных исследований ВХ, полученных после спорадического и привычного невынашивания беременности. Количество синцитиальный почек и полноценность микроворсинок на поверхности синцитиального слоя свидетельствуют об активности пролиферативных процессов, экскреции и полноценности рецепторной поверхности гистологических структур ворсинок хориона. Полученные результаты подтверждают наши предыдущие исследования по неполноценности ВХ при спорадическом и привычном невынашивания беременности, в том числе их поверхностных структур (микроворсинок), снижение пролиферативных процессов и нарушение рецепторных составляющих их структур.

**Ключевые слова:** ворсинки хориона, раннее невынашивания беременности, сканирующая электронная микроскопия.

**Zastavnyy I.I., Yashchenko A.M., Tkach I.R., Lutsyk O.D.**

#### RESULTS OF SCANNING ELECTRON MICROSCOPY OF HUMAN EMBRYOS CHORIONIC VILLI DURING EARLY PREGNANCY MISCARRIAGE

**Summary.** Chorionic villi (CV) is one of the main components of the hematoplacental barrier in the first trimester of fetal development. In our previous studies, we found a possible connection between violations of the hydrocarbon complexes of the CV structural components and the development of sporadic and recurrent pregnancy miscarriages. In other words, in case of structural and functional disorders of the CV their barrier and transport function are violated, which can lead to fading or slow down the development of the fetus. Many researchers studied the structural features of chorionic villi using scanning electron microscopy in the first trimester in normal cases and during pathology, but we were not able to find data on conducting similar studies on early CV, obtained after the sporadic and recurrent pregnancy miscarriage. The number of syncytial sprouts and the number of microvilli on the surface of the syncytial layer indicate the activity of proliferative processes, excretion and the fullness of the receptor surface of the histological structures of the chorionic villi. The obtained results confirm our previous studies of inferiority of CV during recurrent and sporadic pregnancy miscarriage, including their surface structures (microvilli), and the reduction of proliferative processes and the violation of the receptor component of their structures.

**Key words:** *chorionic villi, early pregnancy miscarriage, scanning electron microscopy.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Поспішіль Ю.О.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2017 р.

*Заставний Ігор Ігорович* - асистент кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38(032)2769373; ihor.zastavnyy@gmail.com  
*Ященко Антоніна Михайлівна* - д.мед.н, професор, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38(032)2769373; yashchenko\_am@ukr.net  
*Ткач Ірина Романівна* - м.н.с., аспірант ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України"; +38(032)2752131; tkach.iryana.ihp@gmail.com  
*Луцик Олександр Дмитрович* - д.мед.н., професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38(032)2769373; Lutsyk@meduniv.lviv.ua

© Фоміна Л.В., Андрійчук В.М., Радьога Р.В.

УДК: 612.172

**Фоміна Л.В., Андрійчук В.М., Радьога Р.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЩУРІВ У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ**

**Резюме.** Велика опікова травма викликає суттєві гемодинамічні та кардіодинамічні порушення, які сприяють розвитку сепсису, поліорганної недостатності та смерті. Кардіогенний стрес є відмінною ознакою гострої фази відповіді, а гірші результати лікування опікового пошкодження пов'язані саме з тяжкою серцевою дисфункцією. Скомпрометована серцева функція призводить до гіперперфузії органів, порушення периферичної мікроциркуляції, збільшення зони опіку і зниження резистентності до бактеріальної інфекції в області опікової поверхні. У статті наведені результати дослідження структурних змін міокарду щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби. Для виконання поставлених завдань проводили гістологічне дослідження міокарду, а також дослідження клітинного циклу та визначення вмісту ДНК в ядрах клітин міокарда щурів методом проточної ДНК-цитофлуориметрії.

**Ключові слова:** опікова хвороба, міокард, морфологія, клітинний цикл, щурі.

### **Вступ**

Велика опікова травма викликає суттєві гемодинамічні та кардіодинамічні порушення, які сприяють розвитку сепсису, поліорганної недостатності та смерті. Кардіогенний стрес є відмінною ознакою гострої фази відповіді, а гірші результати лікування опікового пошкодження пов'язані саме з важкою серцевою дисфункцією [1, 2, 4]. Скомпрометована серцева функція призводить до гіперперфузії органів, порушення периферичної мікроциркуляції, збільшення зони опіку та зниження резистентності до бактеріальної інфекції в ділянці опікової поверхні [1].

*Мета* - оцінити структурні зміни міокарду щурів у ранньому періоді експериментальної опікової хвороби.

### **Матеріали та методи**

Експериментальне дослідження було проведене на базі віварію, проблемної науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру (посвідчення ДФЦ МОЗ України № 003/10 від 11.01.2010 року) та хімічної наукової лабораторії кафедри фармакології (посвідчення ДФЦ МОЗ України №000679 від 11.01.2008 року) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Всі маніпуляції з тваринами та їх утримання проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) і положеннями "Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)", у повній мірі дотримувалися правил гуманного відношення до експериментальних тварин, що затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 року).

В дослідження було включено 48 білих лабораторних щурів-самців масою 160-180 грам, отриманих із віварію Державної установи "Інститут фармакології та токсикології НАМН України".

Згідно завдань дослідження щури були випадковим чином розподілені на дві групи: контрольну групу склали 19 інтактних тварин, дослідну групу - 29 тварин із експериментальною опіковою хворобою та корекцією гіповолемічних змін фізіологічним розчином.

Термічну травму моделювали під загальним знеболенням за методикою Regas (1992) [3]. Інфузію фізіологічного розчину проводили з метою корекції гіповолемічних змін через катетер введений у стегнову вену. Перше введення здійснювали через 1 годину після моделювання опікової травми, наступні інфузії виконували 1 раз на добу протягом перших 7 діб проведення

експерименту.

Тварин виводили з експерименту на 1, 3, 7 добу шляхом передозування пропофолового наркозу із дотриманням основних вимог до евтаназії (Додаток 4 "Правила проведення работ с использованием экспериментальных животных", затверджений наказом №755 від 12.08.77 р. МОЗ СРСР "О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных", Хельсинської декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (2000)).

Серце щурів відправляли на гістологічне та цитофлуорометричне дослідження.

Вилучення матеріалу для гістологічного дослідження в усіх випадках проводили з лівого шлуночка щурів. Отримані препарати фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин, промивали, зневоднювали шляхом проведення через батарею спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та готували з них парафінові блоки. Зрізи лівого шлуночка товщиною 6-8 мкм готували на ротатійному мікротомі, розміщували на склі. Для вивчення морфоцитохістотектоніки лівого шлуночка забарвлювали зрізи гематоксилін-еозином та за ван-Гізона (для встановлення змін питомої ваги сполучної тканини міокарду). Гістологічне дослідження міокарду здійснювали на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях: 10/0,25x10, 40/0,65x10 і 100/1,25x10.

Для мікроскопічного вивчення препаратів та фотофіксації морфологічної картини ми застосовували цитофотометричний комплекс "Olympus CX-41".

Для виявлення особливостей змін показників клітинного циклу та визначення вмісту ДНК в ядрах клітин міокарда щурів був використаний метод проточної ДНК-цитофлуорометрії.

Після вилучення серця із тіла щура готували суспензії ядер з клітин міокарда лівого шлуночка щурів. Суспензію отримували за допомогою розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA Step 1 фірми Partec, Німеччина, відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє виконувати екстракцію ядер та маркувати ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (DAPI). У процесі виготовлення нуклеарних суспензій ми використовували одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина).

Проточний аналіз виконували на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитофлуорометрі "Partec PAS" фірми Partec (Німеччина), у науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Для збудження флуоресценції DAPI ми застосовували УФ-випромінювання. З кожного зразка ядерної суспензії аналізу підлягало 10 тис. подій. Розподіл ДНК, що відображає клітинний цикл і фрагментацію ДНК представлено на сторінці з однією гістограмою з використанням лінійної шкали. Обрахунки, побудова графіків, циклічний аналіз клітин

виконували за допомогою прикладного програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина), яке було надано фірмою-виробником до апаратури, у повній цифровій відповідності згідно математичної моделі, де визначали:

G0G1 (G1%) - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК=2с);

S (S%) - відсоткове співвідношення клітин у фазі синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК>2с та<4с);

G2+M (G2M%) - відсоткове співвідношення клітин у фазі G2+M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК=4с), або клітини з вмістом ДНК=4с.;

Визначення фрагментації ДНК виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах - RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК<2с. Це відсоток ядер клітин в стані апоптозу.

IP - показник проліферації (проліферативний індекс), який визначається за сумою показників S+G2+M. Чим більші його значення, тим інтенсивніша проліферація і навпаки - чим менше значення, тим менша проліферативна активність.

BP - блок проліферації. Збільшення числа клітин в фазі G2+M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку (блок проліферації) клітинного циклу в стадії G2+M. Цей показник оцінюється за співвідношенням: S/(G2+M).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакету програм "STATISTICA 6.1" (ліцензійний номер BXXR901E246022FA).

### Результати. Обговорення

Міокард, у контрольній групі тварин (без опікової травми та введення будь-яких речовин) у всі встановлені терміни мав типову для щурів гістологічну будову. Скорочувальні елементи міокарда були представлені повноцінними м'язовими волокнами (кардіоміоцитами), які рівномірно забарвлювалися гематоксиліном та еозином. Діаметр кардіоміоцитів у середньому склав: на першу добу експерименту 14,1±0,7 мкм, на третю - 11,9±0,51 мкм, на сьому - 15,3±0,75 мкм, площа їх поперечного перетину - 161,5±7,59 мкм<sup>2</sup>, 113,3±4,3 мкм<sup>2</sup> та 174,2±6,97 мкм<sup>2</sup>, відповідно. Одне округло-овальне ядро із рівномірним розподілом хроматином було розташоване у центральних відділах кардіоміоцитів. Площа поперечного перетину ядер, у середньому, дорівнювала: 29,8±1,26 мкм<sup>2</sup> на першу добу, 27,7±,2 мкм<sup>2</sup> на третю та 28,7±1,22 мкм<sup>2</sup> на сьому добу експерименту. При аналізі поздовжніх зрізів ми спостерігали поперечну посмугованість кардіоміоцитів на всьому протязі, яка була чітко вираженою. Поздовжня посмугованість була менш чітко означеною. Вставні диски між кардіоміоцитами ми спостерігали у вигляді поперечних оксифільних смужок. У середньому ширина зони перимізію складала: на першу добу експерименту 29,5±1,5 мкм, на третю - 33,8±1,39 мкм, на сьому -

25,3±1,21 мкм, ендомізію - 4,9±0,22 мкм, 5,1±0,25 мкм та 4,6 0,21 мкм, відповідно. Ознаки запалення у вигляді скупчень клітинних елементів у стромі нами виявлені не були. Ми відмітили відносно рівномірне помірне кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла. Будова стінки судин гемомікроциркуляторного русла мала звичайну структуру.

У тварин з опіковою травмою (дослідна група), яким вводили фізіологічний розчин, протягом всіх визначених термінів у міокарді ми відзначали виражені зміни дисциркуляторного характеру з боку судин гемомікроциркуляторного русла (в основному вен малого калібру, венул та капілярів). Просвіт цих судин, в основному, був розширений, виповнений вільно розташованими серед плазми еритроцитами. Стінка їх була помірно потоншена. У стінці артерій ми спостерігали ознаки плазморагії. На першу добу експерименту індекс Керногана для артерій складав 0,26±0,008, на третю - 0,23±0,009, на сьому - 0,22±0,008, для венул - 0,16±0,006, 0,15±0,006 та 0,17±0,007, відповідно. Таким чином, спостерігалися ознаки венозного повнокрів'я. Крім того, місцями, венули з розширеним просвітом були виповнені невеликою кількістю плазми, та містили деформовані еритроцити переважно по периферії судин. Тобто, ми це розцінили як явища веноулярного стазу. У частині венул, еритроцити, розташовані у просвіті судин, утворювали щільний конгломерат, відокремлений від стінки судини просвітом та вільно розташованими форменими елементами крові (сладж-феномен). Вкрай нерівномірні зміни ми визначали з боку гемокapілярів. На деяких ділянках капілярі були заблоковані для кровотоку (просвіт їх практично не визначався), на інших, навпаки, були різко, в т.ч. паретино розширені, з ознаками повнокрів'я або еритростазу. Такі зміни капілярного русла переважали на 3-ю добу експерименту. З боку строми міокарду були відмічені дрібно-вогнищеві та поширені (на 3-ю та 7-му добу) діapedезні крововиливи у перимізій, а також помірне, відносно рівномірне, розширення зони пери- та ендомізію (39,8±2,03 мкм та 13,5±0,62 мкм, відповідно, у першу добу, 42,1±2,1 мкм та 16,4±0,8 мкм, відповідно, на третю добу, 44,5±2,18 мкм та 18,3±0,91 мкм, відповідно, на сьому добу), що ми розцінили, як наявність інтерстиціального набряку серцевого м'язу.

Якщо венозна гіперемія мала відносно рівномірно поширений характер, то явища стазу, інтерстиціального набряку, сладж-феномен і діapedезні крововиливи у капілярах відзначалися частіше у субендокардіальних відділах міокарда. Ми спостерігали також обмежений субендотеліальний набряк строми шлуночків серця.

Середній діаметр кардіоміоцитів склав на першу добу 13,7±0,41 мкм, на другу - 16,8±0,34 мкм, на сьому 15,7±0,47 мкм, середня площа їх поперечного зрізу - 122,1±4,15 мкм<sup>2</sup>, 220,6±8,6 мкм<sup>2</sup>, 189,7±7,59 мкм<sup>2</sup>, відповідно. Площа поперечного зрізу ядер, в середньому, складала: на першу добу 30,0 ± 1,26 мкм<sup>2</sup>, на другу -

33,1±1,55 мкм<sup>2</sup>, на сьому - 39,8±1,83 мкм<sup>2</sup>. При цьому, на 3-ю та 7-му добу відзначалася фрагментація поодиноких м'язових волокон, виявлялися зони міофібрилярної дегенерації і ділянки з розволокненням і хвилеподібною звивистістю, як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон. Спостерігалася нерівномірність забарвлення саркоплазми еозином, глибастий розпад міофібрил кардіоміоцитів. Поряд з цим, на 7-му добу виявлялися поодинокі кардіоміоцити з ознаками контрактурного пошкодження: посиленням анізотропії А-дисків міофібрил з одночасним стоншенням ізотропних дисків, місцями аж до їх повного злиття та утворення суцільного анізотропного конгломерату, в якому не визначалася поперечна посмугованість. Також, починаючи з третьої доби, в 1,1±0,011% (1,4±0,013% на 7-му добу) ядер збережених кардіоміоцитів хроматин конденсувався по периферії ядра у вигляді чітко вираженого нашарування з нерівними обрисами, а також утворював невеликі грудочки у центрі ядра. Такі зміни ядер клітин ми розцінили як початок апоптозу. Крім того, на 7-му добу в 0,02%±0,0005 клітин мали місце явища їх глибастого розпаду, каріопікнозу та лізису ядер, що ми розцінили як ознаки їх некрозу. В значній частині таких кардіоміоцитів зміни ядра сполучалися упродовж з набуханням вираженою еозинофільною гомогенізацією їх саркоплазми.

У той же час, окремі кардіоміоцити мали ознаки міоцитолізу - значно просвітлену на всьому протязі гомогенізовану саркоплазму. Ми зустрічали також поодинокі кардіоміоцити із значним послабленням тинкторіальних властивостей у центральній частині м'язового волокна і збереженням забарвлення саркоплазми у периферичних її зонах. Ядра таких клітин мали неправильно овальну форму. Зазначені зміни спостерігали у м'язових волокнах, які були розташовані безпосередньо під ендокардом, або поблизу його. На будь-якому терміні експерименту ми визначали поодинокі (або згуртовані) хвилеподібно змінені м'язові волокна. Також на 7-му добу у міокарді ми виявляли поодинокі дрібні вогнища з виразною вакуолізацією (балонною дистрофією) кардіоміоцитів. Будь яка клітинна реакція на ушкоджені міоцити була відсутня.

У той же час, вже на 3-ю добу у стромі серцевого м'язу та базальній пластинці ендокарду ми зустрічали дрібні малочисельні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати з невеликим числом активних фібробластів. На 7-му добу запальна клітинна інфільтрація була більш вираженою, ми визначали наявність поодиноких активних фібробластів, зокрема в субендокардіальній зоні.

Показники клітинного циклу кардіоміоцитів та фрагментації ДНК у групах піддослідних тварин наведені у таблиці 1.

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать про відсутність достовірних відмінностей у показниках клітинного циклу кардіоміоцитів у тварин контрольної групи (без опікового ураження на тлі введення ФР) через 1,

**Таблиця 1.** Показники клітинного циклу кардіоміоцитів та фрагментації ДНК у групах піддослідних тварин.

Доба	Групи тварин	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2 + M	IP	SUBG0G1	BP
1	Контрольна	81,38±3,6	5,56±2,57	13,07±4,25	18,63	14,91±3,03	0,42
	Дослідна	83,93±5,76	8,42±4,26	7,65±1,51	16,07	15,33±3,81	1,1
2	Контрольна	82,96±3,8	4,06±0,76	12,98±4,37	17,04	11,41±0,37	0,31
	Дослідна	82,26±4,49	7,96±5,06	9,78±4,11	17,74	25,06±9,41	0,81
3	Контрольна	85,93±3,88	4,87±2,54	9,19±1,92	14,06	14,25±2,46	0,53
	Дослідна	87,22±1,32	6,57±2,36	6,21±1,28	12,78	22,04±5,95	1,06

3 і 7 добу після початку експерименту (табл. 1). Більшість клітин (близько 80%) у міокарді тварин контрольної групи перебувала у фазі G0G1, а порівнянна кількість клітин в фазі S та інтервалі SUB-G0G1 дає підставу припустити існування певного балансу між процесами синтезу і фрагментації ядерної ДНК у неушкодженій тканині міокарду. На відміну від показників клітинного циклу міокардіоцитів тварин групи контролю, на тлі опіку і застосування ФР вже через 1 добу дослідження були виявлені зміни, які полягали у збільшенні частки клітин, що знаходяться у фазі G0G1 ( $p < 0,05$ ) а також клітин з фрагментованою ДНК (інтервал SUB-G0G1) ( $p < 0,05$ ).

Через 3 доби після опікового ураження шкіри і застосування ФР зберігалася менша кількість клітин у фазі G2+M ( $p < 0,01$ ) на тлі зменшення частки клітин у фазі G2+M ( $p < 0,01$ ). При цьому показники S-фази міокардіоцитів групи тварин через 1 добу після опіку не відрізнялися від показників контрольної групи. Відповідно, були виявлені істотне зменшення індексу проліферації IP ( $p < 0,01$ ) і наростання блоку проліферації BP ( $p < 0,05$ ) через 1 добу після опікового ураження порівняно з показниками контрольної групи.

Через 3 доби після опікового ураження шкіри і застосування ФР зберігалася менша кількість клітин у фазі G2+M одночасно з підвищеним вмістом у міокарді клітин SUB-G0G1. При цьому також зберігався більшим показник BP ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи у відповідний період. Через 3 доби після опікового ураження, на відміну від показників клітинного циклу кардіоміоцитів через 1 добу після опіку, ми спостерігали зменшення популяції клітин G0G1 і більший індекс проліферації, які, однак, не мали достовірних відмінностей від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Порівняння показників клітинного циклу міокардіоцитів групи тварин з опіковим ураженням через 1 і 3 доби показало, що на тлі меншої частки клітин фази G0G1 і більшої частки клітин фази G2+M істотно був більшим індекс проліферації (IP) ( $p < 0,05$ ). Однак, разом з тим, зберігалася значно більша частка клітин з фрагментованою ДНК (SUB-G0G1) і показника блоку проліферації ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю. Досить несподіваним виявився більший показник S-фази через 7 днів після опікового ураження у порівнянні з цим же показником,

визначеним у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). і у групі тварин через 1 добу після опікового ушкодження шкіри ( $p < 0,05$ ).

Результати проведеного дослідження свідчать про досить стабільну картину показників клітинного циклу у клітинах міокарду тварин без опікової травми з переважанням, з одного боку, клітин, що знаходяться у фазі G0G1, і наявністю певного балансу між процесами синтезу ядерної ДНК і апоптозу. На тлі опікового ураження через 1 добу у міокардіоцитах переважали процеси апоптозу, про що свідчить суттєве збільшення клітинної популяції з фрагментованою ДНК при збереженні частки клітин, що синтезують ДНК. Поряд з цим через 1 добу після опіку відбувається збільшення частки клітин, що знаходяться у фазі G0G1, і блоку проліферації, а також менший індекс проліферації за рахунок меншого числа клітин у фазі G2+M. При подальшому розвитку опікового ураження вже через 3 доби відбувалися зміни у бік нормалізації показників клітинного циклу, що проявлялося у вигляді меншої частки клітин у фазі G0G1 і більшого індексу проліферації. На тлі опікового ураження (через 3 і 7 днів) зберігається значна кількість клітин у стані апоптозу і спостерігалось більше значення блоку проліферації, що може вказувати на недостатність компенсаторних можливостей організму до відновлення. Незважаючи на існування поглядів про захисну роль апоптозу після опікового ураження, зіставлення клінічних даних інших дослідників і отриманих нами дозволяє зробити висновок, що ураження серця може відбуватися саме на тлі посилення процесів апоптозу. Про це може свідчити збільшення і показника S-фази, виявлене через 7 днів після опікового ураження, що, у свою чергу, вказує на недостатні процеси репарації кардіоміоцитів у ранній період перебігу опікової травми.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дані гістологічного дослідження свідчать про наявність значних дистрофічних (а, особливо на 7-му добу, також некробіотичних та некротичних) змін спеціалізованих функціональних клітин серцевого м'язу, порушення його живлення внаслідок ушкодження судин гоміоциркуляторного русла у експериментальних

тварин при опіковій травмі при застосуванні фізіологічного 0,9% розчину NaCl.

2. Зміни показників клітинного циклу кардіоміоцитів на тлі термічного ураження шкіри свідчать про некореговане порушення клітинного циклу і недостатність його ефективної нормалізації на тлі застосування 0,9% роз-

чину NaCl в перші 7 днів після опіку шкіри.

Перспективним є подальше дослідження структурних змін міокарду щурів у віддаленому періоді експериментальної опікової хвороби, а також в умовах корекції гіповолемічних змін різними інфузійними розчинами.

### Список літератури

1. Hoesel, L. M., Niederbichler, A. D., Schaefer, J., Ipaktchi, K. R., Gao, H., Rittirsch, D. ... Ward, P. A. (2007). C5a-blockade improves burn-induced cardiac dysfunction. *J Immunol.*, 178, 7902-7910.
2. Jeschke, M. G., Chinkes, D. L., Finnerty, C. C., Kulp, G., Suman, O. E., Norbury, W. B. ... Herndon, D. N. (2008). Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg.*, 248, 387-401.
3. Regas, F. C., Ehrlich, H. P. (1992). Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J Trauma.*, 5, 557-563.
4. Williams, F. N., Herndon, D. N., Suman, O. E., Lee, J. O., Norbury, W. B., Branski, L. K. ... Jeschke, M. G. (2011). Changes in cardiac physiology after severe burn injury. *J Burn Care Res.*, 32, 269-274.

**Фомина Л.В., Андрийчук В.М., Радёга Р.В.**

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА КРЫС В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

**Резюме.** Большая ожоговая травма вызывает существенные гемодинамические и кардиодинамические нарушения, которые способствуют развитию сепсиса, полиорганной недостаточности и смерти. Кардиогенный стресс является отличительным признаком острой фазы ответа, а худшие результаты лечения ожогового повреждения связаны именно с тяжелой сердечной дисфункцией. Скомпрометированная сердечная функция приводит к гипоперфузии органов, нарушению периферической микроциркуляции, увеличению зоны ожога и снижению резистентности к бактериальной инфекции в области ожоговой поверхности. В статье приведены результаты исследования структурных изменений миокарда крыс в раннем периоде экспериментальной ожоговой болезни. Для выполнения поставленных задач проводили гистологическое исследование миокарда, а также исследование клеточного цикла и определение содержания ДНК в ядрах клеток миокарда крыс методом проточной ДНК-цитофлуорометрии.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, миокард, морфология, клеточный цикл, крысы.

**Fomina L.V., Andriichuk V.M., Radoga R.V.**

### STRUCTURAL CHANGES IN THE RATS' MYOCARDIUM DURING EARLY PERIOD OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE

**Summary.** A large burn injury causes significant hemodynamic and cardiodynamic disturbances that contribute to sepsis, multiple organ failure and death. Cardiogenic stress is a distinct feature of the acute phase of response, and the worst results of treatment for burn injury are associated with severe cardiac dysfunction. Compromised cardiac function leads to hypoperfusion of organs, disturbance of peripheral microcirculation, increase of burn area and decrease of resistance to bacterial infection in the burn area. The article presents the results of the study of structural changes in the myocardium of rats in the early period of experimental burn disease. To perform the tasks, histological examination of the myocardium was performed, as well as the study of the cell cycle and the determination of the DNA content in the nuclei of the rat myocardium by the flow-through DNA-cytofluorometry method.

**Key words:** burn disease, myocardium, morphology, cell cycle, rats.

Рецензент - д.мед.н., проф. Маєвський О.Є.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2017 р.

Фомина Людмила Василівна - д.мед.н., професор кафедри анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)2646168; fomina@vnm.edu.ua

Андрийчук Віталій Михайлович - д.мед.н., доцент кафедри анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)4231662

Радёга Руслан Володимирович - асистент кафедри анатомії людини ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)7746859; ruslan-radega@ukr.net

© Гузік О.В., Слободян О.М., Лукашів Т.О.

УДК: 611.663.018-053.9

Гузік О.В., Слободян О.М., Лукашів Т.О.<sup>1</sup>

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет" (пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна), Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича (вул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, 58012, Україна)<sup>1</sup>

## АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШИЙКИ МАТКИ У ЗРІЛОМУ, ЛІТНЬОМУ ТА СТАРЕЧОМУ ПЕРІОДАХ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

**Резюме.** В останні роки на новий рівень виходить математичне програмне моделювання патологічних процесів на клітинному і молекулярному рівнях. Це визначає необхідність визначення інтервальних значень розмірних характеристик

клітинних та інших структурних складових шийки матки. Встановлення кількісних вікових характеристик шийки матки має значення для правильного визначення і трактування поняття "вікова норма" за аналізу морфологічних критеріїв патологічних процесів. Простежена динаміка становлення форми і розмірів, індивідуальна анатомічна мінливість шийки матки упродовж онтогенезу людини із застосуванням макроскопічного, морфометричного методів та УЗД зі встановленням інтервальних значень морфометричних характеристик шийки матки.

**Ключові слова:** шийка матки, ультразвукове дослідження, онтогенез, людина, анатомічні особливості.

## Вступ

Інтерес дослідників до проблеми старіння людини у віковій антропології щодо змін органів і тканин в онтогенезі, які визначають розвиток процесів інволюції, не зменшується як з фундаментальних позицій, так і в прикладному плані [1]. У морфологічних дослідженнях з цього питання можна констатувати завершення етапу переходу з "описових" досліджень, заснованих на аналізі якісних ознак, на роботи, де матеріал представлений кількісними критеріями з адекватними методами математичної обробки [3, 4]. На новий рівень в останні роки виходить математичне програмне моделювання патологічних процесів на клітинному і молекулярному рівнях. Це визначає необхідність позначення інтервальних значень морфометричних характеристик шийки матки (ШМ) [8]. Встановлення кількісних вікових характеристик структурних компонентів внутрішніх органів має значення для правильного визначення і трактування поняття "вікова норма" за аналізу морфологічних критеріїв патологічних процесів [5, 7]. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню органів жіночої статеві системи в різні вікові періоди, кількісні морфологічні параметри та анатомічні особливості ШМ вивчені недостатньо, тому необхідно простежити динаміку становлення форми і розмірів, індивідуальну анатомічну мінливість шийки матки упродовж онтогенезу людини із застосуванням макроскопічного, морфометричного методів та УЗД.

*Мета* дослідження - дослідити індивідуальну анатомічну мінливість параметрів шийки матки упродовж першого зрілого, другого зрілого, літнього та старечого періодів онтогенезу людини зі встановленням інтервальних значень органометричних її характеристик.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано на 40 макропрепаратах ШМ з наступним вимірюванням довжини та діаметра ШМ, 110 даних УЗД жінок різних вікових періодів. Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій "Дотримання етичних та законодавчих норм і вимог при виконанні наукових морфологічних досліджень" та з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини (1964-2000) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Достовірність між отриманими показниками визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали значення при  $p < 0,05$ . Для вивчення взаємозв'язків між різними показниками проводився кореляційний аналіз з обчис-

ленням коефіцієнта кореляції Пірсона [2]. Для вивчення динаміки змін параметрів ШМ застосовувалась ліцензована програма RStudio. Адекватність математичних моделей перевірялась на основі F-критерія. У постнатальному онтогенезі довжина шийки матки (ДШМ) за даними УЗД, була розподілена наступним чином: перший зрілий період (21-35 р.) - групи А1 (virgo), А2 (без вагітностей), А4 (1 пологи); другий зрілий період, без менопаузи (36-55 р.) - А5 (більше 1 пологів), А3 (тільки аборти); В1 (другий зрілий, менопауза); В2 - літній (56-74 р.); В3 - старечий (75-90 р.).

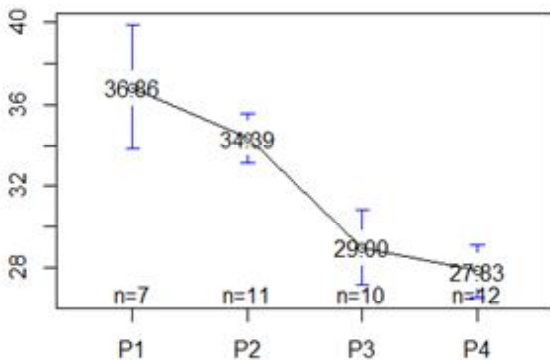
Був проведений ANOVA-аналіз засобами RStudio моделі  $Y \sim X$ , де  $X$  - пояснювальна змінна (вікові групи),  $Y$  - ДШМ, яка є залежною змінною. Однак факторна змінна  $X$  має більше, ніж два рівні, тому був проведений аналіз середніх груп попарно за допомогою теста Тьюкі.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедр анатомії людини імені М.Г. Туркевича, анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет": "Особливості морфогенезу та топографії органів і систем в пренатальному та постнатальному періодах онтогенезу" (№ держ. реєстр. 011U002769).

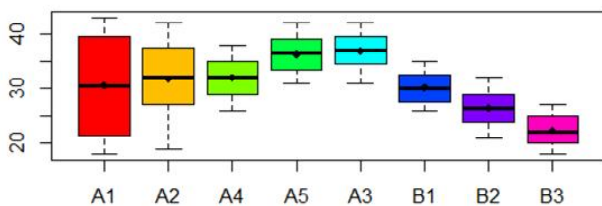
## Результати. Обговорення

ШМ у першому, другому зрілому, літньому та старечому періодах є сполучнотканинною структурою, в якій розрізняють піхвову і надпіхвову частини. Спостерігались індивідуальні варіанти форми ШМ: циліндрична та конічна. За даними УЗД переважала циліндрична форма ШМ (66,7%). За нормального положення ШМ спрямована дещо донизу і дозад, поздовжня вісь рідко проходить на одній лінії з тілом, вигин між тілом та ШМ, як правило, відбувається в ділянці перешийка. Макроскопічно канал ШМ має веретеноподібний вигляд, сплющений спереду дозад, є ширшим у середній третині більше, ніж у ділянці зовнішнього або внутрішнього вічка. За даними УЗД, канал ШМ визначався у вигляді лінійного утворення високої ехогенності. Чіткі контури каналу ШМ визначались у жінок першого, другого зрілого періодів у 71,8% (у групах А1 (virgo) та А2 (без вагітностей) цей відсоток становив відповідно 98,9% та 87,8% відповідно; у групах В2 (літній) та В3 (старечий) - 62,8% та 59,7%. Рівні контури ШМ визначались у 36,9% в репродуктивному періоді. У групі А1 (virgo) контури каналу ШМ були рівними, тоді як в групі А2 (без вагітностей) рівні контури визначались у 66,3%.





**Рис. 1.** Діаметр шийки матки залежно від вікового періоду (мм).



**Рис. 2.** Варіанти значень довжини шийки матки за групами (дані УЗД) (мм).

Найменш рівні контури визначались у групі А3 (тільки аборти) - 28,8%.

Найбільший показник діаметра зазвичай становить від 6,0 до 8,0 мм. Канал сполучається з порожниною матки над внутрішнім вічком і безперервно з піхвою - нижче зовнішнього вічка. Зовнішнє вічко обмежене двома губами: передньою та задньою, з яких передня є коротшою і товщою, завдяки лінії піхвового прикріплення. При розташуванні ШМ у звичайному положенні передня губа виступає дещо нижче, ніж задня, хоча обидві губи торкаються задньої стінки піхви. Піхвова частина вільно виступає у просвіт піхви і обмежена склепіннями. Макроскопічно слизова оболонка ШМ має декілька вертикальних складок, від яких відходять численні косі складки, спрямовані латерально і дещо вгору. Через їх схожість зі стовбуром і гілками дерев, був застосований термін "дерево життя", хоча зазвичай вони називаються пальмоподібними складками, які є найбільш вираженими у першому зрілому періоді [6].

Діаметр ШМ у першому зрілому віці становить - 36,86 мм, у другому зрілому - 34,39 мм, літньому - 29,00 мм, старечому - 27,83 мм. Коефіцієнт кореляції Пірсона для довжини шийки і діаметра ШМ становить 0,6079, що свідчить про їх достатньо тісний прямий взаємозв'язок, проте за умов дослідження їх лінійного регресійного зв'язку коефіцієнт детермінації становить 0,37. При дослідженні лінійного регресійного зв'язку діаметра ШМ і віковим періодом, коефіцієнт детермінації становить 0,49, тобто зміна діаметра ШМ на 49% пояснюється незалежною змінною - віком. Графічно діаметр ШМ залежно від вікового періоду має

вигляд лінійного спадання (рис. 1).

Довжина ШМ у першому зрілому періоді становить 27,36 мм, у другому зрілому довжина ШМ становить 28,44 мм, літньому - 25,19 мм, у старечому - 20,68 мм. При дослідженні лінійного регресійного зв'язку ШМ і віковим періодом, коефіцієнт детермінації становить 0,67. За даними УЗД, довжина ШМ у першому зрілому періоді у жінок, які не вели статеве життя (А1) - 30,50 мм; без вагітності в анамнезі (А2) - 31,79 мм; одні пологи (А4) - 32,00 мм. У другому зрілому періоді у жінок з кількістю пологів більше 2 (А5) довжина ШМ становила - 36,38 мм; з абортami в анамнезі (А3) - 37,00 мм, другий зрілий, менопауза (В1) - 31,80 мм, у літньому віці (В2) - 26,50 мм, у старечому (В3) - 22,40 мм. Наведені дані свідчать про зміну середнього значення для кожної групи. Зміни є очевидними, однак аналіз варіантів в групах призводить до висновку, що результати у групах А5 і А3 достатньо збігаються, а у групі А1 розкид є настільки значимим, що перекриває результати майже усіх груп (рис. 2).

Значення F-статистики становить 13,79, а критичне значення є дуже низьким - 1,88?10<sup>-12</sup>, що означає, що варіанти значень довжини ШМ між різними групами є значно більшою, ніж варіанти всередині груп. Отже, існує значний взаємозв'язок між групами і параметрами довжини ШМ.

За умов проведення аналізу середніх груп попарно (тест Тьюкі) були одержані наступні результати. Між групами, для пар яких Р-значення більше 0,05 не має суттєвої різниці, і навпаки, між групами існує суттєва різниця, якщо для їх пар Р-значення менше 0,05 (це пари груп А3-А2, В2-А2, В3-А2, А3-А4, В2-А4, В3-А4, В2-А5, В3-А5, В1-А3, В2-А3, В3-А3, В3-В1). З наведених даних найбільш відмінні значення довжини ШМ мала група А3 (тільки аборти) порівняно з групами А2 (жінки без пологів в анамнезі) та А4 (1 пологи), В1 (менопауза), В2 (літній), В3 (старечий). Групи В2 (старечий) та В3 (літній) відрізнялась від усіх груп репродуктивного періоду (А2, А3, А4, А5), окрім вірго (А1), що пояснюється значними варіантами показників всередині групи, а також відрізнялась група В1 (другий зрілий, менопауза) від групи В3. Не було виявлено суттєвої різниці довжини ШМ у групі А1 (вірго) та А2 (жінок, які ведуть статеве життя); у групі А5 (пологи >2) та А3 (тільки аборти), між групами В1(другий зрілий, менопауза) та група В2 (літній), групу В2 та В3 (старечий).

Крім цього, якщо розглянути графік середніх для груп В1, В2 та В3, то можна прослідкувати тенденцію до зменшення значення показника довжини ШМ. Проведений кореляційно-регресійний аналіз свідчить про тісний зв'язок між ДШМ і змінною групою (загальний коефіцієнт детермінації становить 47,8%). Прослідкувавши взаємозв'язок між віковими періодами та довжиною ШМ за результатами проведеного ANOVA-аналізу, можна зробити висновок про наявність відмінної різниці значень у різні вікові періоди. За допомогою

тесту Тьюкі встановлено, що різниця не є суттєвою тільки для пар перший зрілий-другий зрілий і літній-старечий, що є цілком природним, тому що ці пари періодів є сусідніми і зміна значень довжини ШМ є досить плавною.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначено достовірне збільшення довжини шийки матки за наявності абортів в анамнезі ( $p < 0,05$ ) - найбільш відмінні значення групи А3 (тільки аборти) порівняно з групами А2 (жінки без пологів в анамнезі) та А4 (1 пологи), В1 (другий зрілий, менопауза), В2 (літній), В3 (старечий).

2. Не виявлено тенденції до збільшення довжини шийки матки ( $p > 0,05$ ) за рахунок початку статевого життя (у групі А1 (virgo) та А2 (жінок, які ведуть статеве життя); у групі А5 (пологи  $> 2$ ) та А3 (тільки аборти), між групами В1 (другий зрілий, менопауза) та група В2 (літній), група В2 та В3 (старечий).

3. Статистичний аналіз дозволив встановити

лінійно-регресійний зв'язок між діаметром шийки матки і віковим періодом (загальний коефіцієнт детермінації становить 49,0%).

4. Чіткі контури каналу шийки матки визначаються у жінок першого, другого зрілого періодів в 71,8% , у літньому та старечому періодах він становить 62,8% та 59,7%. Рівні контури шийки матки мають виражену залежність від функціонального навантаження шийки матки (у групі А1 (virgo) контури каналу шийки матки рівні, тоді як в групі А2 (без вагітностей) рівні контури визначались у 66,3%; найменш рівні контури визначались у групі А3 (тільки аборти) - 28,8%).

5. У другому зрілому періоді (менопауза), літньому та старечому періодах довжина шийки матки зменшується у вигляді рівномірного спадання, наявний кореляційно-регресійним зв'язком між довжиною шийки матки та даними віковими періодами (загальний коефіцієнт детермінації становить 47,8%).

В майбутньому планується дослідити канал шийки матки, його рельєф у віковому аспекті за допомогою МРТ-дослідження.

### Список літератури

1. Гайворонский, И. В., Берлев, И. В., & Кузнецов, С. В. (2007). Анатомические особенности маточной артерии и параметрального венозного сплетения. *Вестник Росс. ВМА*, 1 (17), 53-59.
2. Герасимов, А. Н. (2007). Медицинская статистика. Москва: Медицинское информационное агентство.
3. Герасимович, Г. И. (2009). Онтогенез женских половых путей: клинические лекции. Беларусь: Изд-во Белорусского медицинского университета.
4. Хайруллин, Р. М., & Балацук, Е. В. (2012). Органометрические показатели матки плодов и новорожденных детей 22 недель развития по данным патоморфологического исследования. *Морфологические ведомости*, 1, 67-74.
5. Kruger, J. A., Heap, S. W., Murphy, B. A., & Dietz, H. P. (2008). Pelvic floor function in nulliparous women using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol.*, 111, 631-8.
6. Kuman, R. J., Hendrich, E. L., & Ronnett, B. M. (2011). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York, NY: Springer US.
7. Ovalle, W. K., & Nahirney, P. C. (2013). *Female Reproductive System*. In: Netter's FH. *Essential Histology*. 2th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders.
8. Rieck, G. C., Tristram, A., Hauke, A. J., Fielder, H., & Fiander, A. N. (2006). Cervical screening in 20-24-year olds. *Med Screen.*, 13 (2), 64-71. doi: 10.1258/096914106777589551.

**Гузик А.В., Слободян А.Н., Лукашів Т.О.**

### АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ В ЗРЕЛОМ, ЛЕТНЕМ И СТАРЧЕСКОМ ПЕРИОДАХ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

**Резюме.** В последние годы на новый уровень выходит математическое программное моделирование патологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях. Это определяет необходимость определения интервальных значений размерных характеристик клеточных и других структурных составляющих шейки матки. Установление количественных возрастных характеристик шейки матки имеет значение для определения и трактовки понятия "возрастная норма" по анализу морфологических критериев патологических процессов. Прослежена динамика становления формы и размеров, индивидуальная анатомическая изменчивость шейки матки в течение онтогенеза человека с применением макроскопического, морфометрического методов и ультразвукового исследования.

**Ключевые слова:** шейка матки, ультразвуковое исследование, онтогенез, человек, анатомические особенности.

**Guizik O.V., Slobodyan O.M., Lukashiv T.O.**

### ANATOMIC CHARACTERISTICS OF CERVIX IN THE MATURE, ELDERLY AND SENILE PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

**Summary.** In recent years, a mathematical program modeling of pathological processes at the cellular and molecular levels is obtained at a new level. This determines the need to determine the interval values of the dimensional characteristics of cellular and other structural components of the cervix. The establishment of quantitative age characteristics of the cervix is important for the correct definition and interpretation of the concept of "age norm" for the analysis of morphological criteria of pathological processes. The dynamics of formation of shape and size, individual anatomical variability of the cervix during human ontogenesis with application of macroscopic, morphometric methods and ultrasound with the establishment of interval values of morphometric characteristics of the cervix is researched.

**Key words:** cervix, ultrasound, ontogeny, human, anatomical features.

Рецензент - д.мед.н., проф. Півторак В.І.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2017 р.

Гузик Олександра Віталіївна - асистент кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"; +38(095)2042788; huzik.oleksandra@bsmu.edu.ua

Слободян Олександр Миколайович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет"; +38(050)5075320; slobodjanaleksandr@ukr.net

Лукашів Тарас Олегович - к.ф.-м.н, асистент кафедри математичного моделювання Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича; t.lukashiv@gmail.com

© Дмитрієв М.О., Чугу Т.В., Герасимчук В.В., Черкасова О.В.

УДК: 616.314-084

**Дмитрієв М.О., Чугу Т.В., Герасимчук В.В.<sup>1</sup>, Черкасова О.В.<sup>2</sup>**

Винницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), КЗ "Міська клінічна стоматологічна поліклініка" (вул. Артинова, 24, м. Вінниця, 21050, Україна)<sup>1</sup>, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна)<sup>2</sup>

## **ВИЗНАЧЕННЯ КРАНІОМЕТРИЧНИХ ТА ГНАТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗА МЕТОДИКОЮ А.М. ШВАРЦА ДЛЯ УКРАЇНСЬКИХ ЮНАКІВ ТА ДІВЧАТ**

**Резюме.** В статті наведені основні краніометричні і гнатометричні параметри які використовуються в аналізі А.М. Шварца для юнаків і дівчат Подільського регіону України з ортогнатичним прикусом, оцінка статевих розбіжностей даних параметрів і проведено порівняння отриманих результатів з даними, які запропоновані як нормативні. Показано, що більшість краніометричних та гнатометричних параметрів отриманих в юнаків і дівчат Поділля з ортогнатичним прикусом практично не мають відмінностей з величиною даних параметрів отриманих А.М. Шварцем.

**Ключові слова:** бокові телерентгенограми голови, цефалометрія, юнакі, дівчата, аналіз Шварца.

### **Вступ**

З моменту появи рентгенологічного методу дослідження і перших стандартизованих знімків голови зроблених В.Н. Broadbent [7] і до сьогоднішнього дня, запропоновано багато методів дослідження і аналізу характеристик та взаємин різних анатомічних структур і одиниць. Але нахаль до теперішнього часу немає якогось одного або двох методів які б повністю задовольнили антропологів, анатомів, ортопедів або ортодонтів, дозволивши їм чітко диференціювати норму і патологію, передбачати ступінь і напрямок росту, а також враховувати складний комплекс зв'язків структури і функції. Невизначеність починається буквально з перших кроків трактування норми, яка має значні коливання в залежності від рекомендацій певного автора який пропонує свої нормативні значення і які зазвичай розглядаються як якась середня величина і її допустимі відхилення [9, 14, 20] або як величина, що визначається за допомогою інших більш стабільних ключових показників [11, 15-18].

Історично склалося що телерентгенографія з'явилася як логічне продовження кефалометрії та краніометрії і відповідно багато базових точок і площини були запозичені. Так було запозичено використання мабуть самої ключової і базової площини - Франкфуртської горизонталі, яка була затверджена XIII Генеральним конгресом анатомів Німеччини у Франкфурті-на-Майні в 1882 році і Міжнародною угодою по уніфікації краніо-і цефалометричних вимірювань в Монако в 1906 році. Вона широко використовується як основний елемент в аналізах Твіда [21], Доунса [8], Рикетса [14] та ін., які досить популярні і актуальні сьогодні. На відміну від це-

фалометричних та кефалометричних досліджень в яких точки Porion (Po) і Orbitale (Or) можна точно і легко визначити та локалізувати, в телерентгенографічному дослідженні, по-перше - ці точки дуже часто не контрастують, тому що знаходяться далеко від стрілової площини і відповідно не є класичними представниками стрілових структур на відміну від таких точок як Basion (Ba), Nasion (Na), Sella (S) або Sella Entrance (Se) та ін., і по-друге - їх визначення на телерентгенограмі (далі ТРГ) пов'язане з досить суттєвими похибками і помилками [13]. Відповідно побудова цієї базової площини по відношенню до якої відбуваються інші виміри досить неточні, що відповідно позначається і на всіх наступних вимірах. Існуюча ситуація привела до формування іншої групи дослідників [7, 10] які почали використовувати інші краніальні точки і площини. Вони обґрунтовували свою позицію тим, що використовують структури розташовані ближче до сагітальній площині або власно на ній.

Третя група дослідників взагалі не розглядають якісь нормативні значення окремого показника а пропонують розглядати цілий комплекс показників які повинні бути у гармонічному співвідношенні [18, 19].

Існуюча ситуація привела до великого розмаїття власне авторських методик, показників і індексів, іноді зовсім різних нормативних значень цих показників оскільки вони були визначені на вибірках які відрізняються як у кількісному так і у якісному значенні. Практикуючий лікар або анатом досить часто не має відповіді якій з методик слід надати перевагу. Можливо для прояснення ситуації ці показники було б зручно порівняти і уніфікувати але складність полягає також в тому, що

нерідко одними і тими ж назвами можуть позначатися зовсім різні лінії. Так наприклад нижньощелепна площина за А. Шварцем [16] утворюється лінією що проходить через точку *Im* (*Incisura Masseterica*), а у Ч. Твида [20] через конструктивну точку (*Go*), які знаходяться на значній відстані. Навіть поняття змикальної площини має зовсім різні авторські визначення: так В. Доунс [8] визначає її як лінію, що проходить крізь передню змикальну точку Доунса (*ADP*) - середину вертикалі різцевого перекриття між різальними краями присередніх різців верхньої та нижньої щелепи, та задню змикальну точку Доунса (*PDP*) - середину поверхні змикання ближніх вістрів перших верхніх та нижніх великих кутніх зубів. Ц. Стайнер [19] визначає змикальну площину яка утворюється лінією, що проходить крізь середину лінії яка з'єднує різальні краї присередніх різців верхньої і нижньої щелепи та точку найбільш заднього контакту перших великих кутніх зубів. В. Хватова [5] вказує, що змикальна площина може бути визначена при інтактному зубному ряді між присередньою контактної точкою різальних країв нижніх центральних різців та вістрями далеко-щічних вістрів других нижніх великих кутніх зубів праворуч і ліворуч та паралельна камперовській горизонталі. Р. Славичек [4] визначає такі типи змикальних площин - ортопедична змикальна площина, що утворюється різальним краєм нижніх присередніх різців та дальшими вістрями перших нижніх великих кутніх зубів; змикальна площина верхньої щелепи, що проходить крізь різальний край верхніх присередніх різців та дистальні контактні точки на перших верхніх великих кутніх зубах; а також поділяє поділяє змикальну площину на передню яка визначається від різального краю присереднього різця до щічного вістря першого малого кутнього зуба і дистальну, що сполучає великі та малі кутні зуби.

Отже існування і використання в сучасній медицині великої кількості діагностичних телерентгенографічних методик [21] свідчить про їх недосконалість і обумовлює позиції видатних авторів [6, 13, 16] щодо обережного тлумачення отриманих цефалометричних результатів та розглядання їх як такі, що зазначають вектор у розумінні патології але не точними показниками.

Сучасна наука потребує подальшого чіткого визначення та відокремлення показників, що дійсно мають теоретичне і практичне значення і відповідають сучасним вимогам медицини, а саме враховують індивідуальну досить варіативну анатомію людини. Для вирішення цього завдання необхідно використовувати більш гнучкий підхід до створення нормативної медичної бази який може забезпечити застосування сучасних статистичних методів і інформаційних технологій, а також обов'язкове врахування етнічної належності, статі і віку.

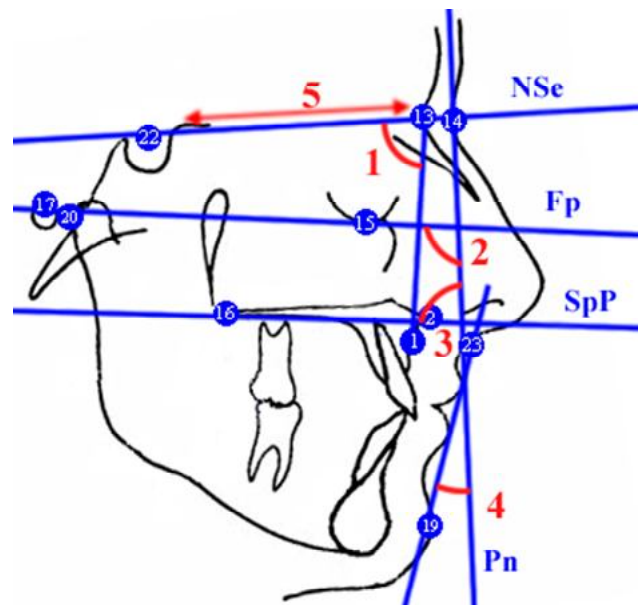
**Мета роботи** - встановити краніометричні і гнатометричні показники за методикою Шварца в юнаків і дівчат Подільського регіону України з ортогнатичним прикусом і порівняти результати з даними, що отримані А.М. Шварцем.

## Матеріали та методи

За допомогою пристрою Veraviewerocs 3D, Моріта (Японія) у 38 юнаків (віком від 17 до 21 року) та 55 дівчат (віком від 16 до 20 років) з ортогнатичним прикусом були отримані та проаналізовані бокові телерентгенограми. Вимірювання проводили згідно рекомендацій А.М. Шварца [16]. Цефалометричні точки визначали згідно В. S. Phulari [12] та С.І. Дорошенко і Є.А. Кульгінського [3].

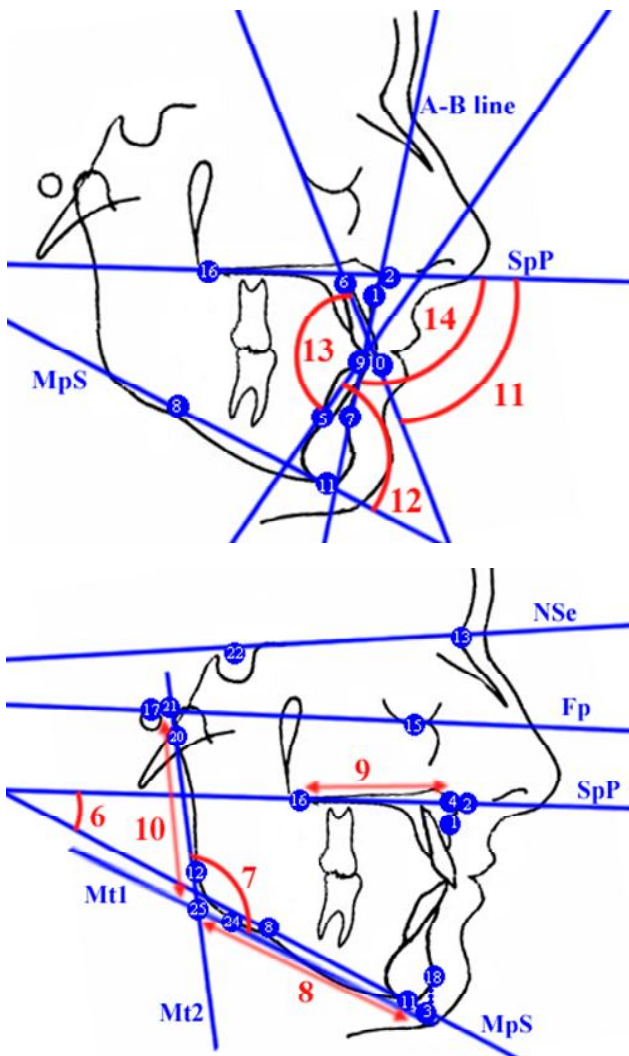
На рисунках 1 і 2 представлені кефалометричні точки (позначені цифрами білого кольору в синіх кругах); площини та лінії (позначені синім кольором) та краніометричні і гнатометричні показники за А.М. Шварцем (позначені цифрами червоного кольору).

**Точки** (див. рис. 1, 2, позначені цифрами білого кольору в синіх кругах): 1 - *A* (*subspinale*), точка *A* за Доунс, найбільш задньо розміщена точка переднього контуру верхньої щелепи; 2 - *ANS* (*spina nazalis anterior*), вершина передньої носової ості; утворює передню точку піднебінної площини *SpP*; 3 - *apMandS* (*anterior point of mandible according to Schwarz*), конструктивна точка, яка утворюється проекцією точки *Pog* на лінію *Me-tGoS*; 4 - *apMax*, проекція точки *A* на лінію *ANS-PNS* (піднебінну площину *SpP*); 5 - *Ap1L* (*apex first inferior incisor*), точка верхівки кореня присереднього нижнього різця; 6 - *Ap1u* (*apex first upper incisor*), точка верхівки кореня присереднього верхнього різця; 7 - *B* (*submentale*), точка *B* за Доунс, найбільш глибока точка на передньому контурі нижньої щелепи; 8 - *Im* (*incisura masseterica*), найбільш верхня точка вигину основи нижньої щелепи (жувальної вирізки); 9 - *Is1L* (*incision inferior*), точка розташована на різальному краю нижнього присереднього різця; 10 -



**Рис. 1.** Краніометричні показники телерентгенографічного аналізу за Шварцем: 1 - кут F (лицевий кут), 2 - кут H, 3 - кут I (інклинаційний кут), 4 - кут T (профільний кут T), 5 - відстань *Se\_N* (довжина передньої частини основи черепа).





**Рис. 2.** Гнатометричні показники телерентенографічного аналізу за Шварцем: 6 - кут В (базальний кут), 7 - кут G (гоніальний кут), 8 - відстань MAND (довжина нижньої щелепи), 9 - відстань MAX (довжина верхньої щелепи), 10 - відстань R\_ASC (довжина гілки нижньої щелепи), 11 - кут Max1\_SpP (нахил центральної вісі верхнього присереднього різця), 12 - кут Mand1\_ME (нахил центральної вісі нижнього присереднього різця), 13 - кут II (міжрізцевий кут), 14 - кут MM (верхньощелепно-нижньощелепний кут).

*Is1u* (*incision superior*), точка розташована на різальному краю верхнього присереднього різця; 11 - *Me* (*menton*), найнижча точка на скостенілому симфізі нижньої щелепи; 12 - *MT2*, точка контакту дотичної лінії (*Mt2*) до гілки нижньої щелепи проведеної з точки *ppCond*; 13 - *N* (*nasion*), найбільш передня точка лобно-носового шва, з'єднання лобової і носової кісток у серединно-стріловій площині; 14 - *N'* (*Soft tissue nasion*), шкірний назіон, найбільш задньо розміщена точка заглибини між нижнім контуром чола та носом; 15 - *Or* (*orbitale*), найнижча частина підчочномкового краю, знаходиться на очномковому краю виличної кістки; 16 - *Po* (*porion*), розміщується на верхньому краю зовнішнього слухового отвору; 17 -

*Pog'*, найбільш виступаюча шкірна точка підборіддя, також визначається дотичною опущеної з точки *N'*; 18 - *Pog* (*pogonion*), найбільш передня точка кісткового підборідного виступу; 19 - *PNS* (*spina nazalis posterior*), задня носова ость, задня точка піднебінної; 20 - *ppCond* (*Condylion posterior point*), найбільш задньо розташована точка суглобового відростка нижньої щелепи; 21 - *R.asc*, конструктивна точка, яка утворюється на перехресті ліній *ppCond-MT2* та *Po-Or*; 22 - *Se* (*sellia turcica entru*), конструктивна точка на середині відстані між заднім та переднім нахиленим відростками клиновидної кітки; 23 - *Sn* (*subnasale*), шкірна точка, знаходиться на місці переходу нижнього контуру носа у верхню губу; 24 - *T2*, точка контакту дотичної лінії (*Mt1/t2*) до нижнього контуру нижньої щелепи проведеної з точки *Me*; 25 - *tGoS*, проєкційна точка кута нижньої щелепи, яка утворюється на перехресті ліній *ppCond-MT2* (лінії *Mt2*) та *Me-T2* (лінії *Mt1/t2*).

*Площини та лінії* (див. рис. 1, 2, позначені синім кольором): *Fp* (*Франкфуртська площина або Франкфуртська горизонталь*), лінія що проходить через верхній край зовнішнього слухового отвору (*Po*, *porion*) та найнижчою частиною підчочномкового краю (*Or*, *orbitale*); *MPS* (*нижньощелепна площина за А.М. Шварцем*), лінія що проходить через точки *Im* та *Me*; *Mt1* (*дотична до нижнього контуру нижньої щелепи*), проходить через точки *Me* та *T2*; *Mt2* (*дотична до гілки нижньої щелепи*), проходить через точки *ppCond* та *MT2*; *Pn* (*шкірний або м'якотканинний носовий перпендикуляр*), перпендикуляр до лінії *Se-N* проведений з точки *N'*; *SeN* (*cranial base plane - передній краніальний базис, або площина основи черепа за А. М. Шварцем*), лінія що проходить крізь точки *Se* та *N*; *SpP* (*піднебінна, також зустрічається як верхньощелепна, стінальна площини або площина основи верхньої щелепи*), проходить крізь точки *ANS* та *PNS* (зустрічається також і така назва цих точок: *SNA* та *SNP*).

*Краніометричні показники* (див. рис. 1, 2, позначені цифрами червоного кольору): 1 - кут *F* (лицевий кут), утворюється лініями *Se-N* та *N-A*, (визначає розташування верхньої щелепи до переднього краніального базису у стріловій площині); 2 - кут *H*, утворюється лініями *Po-Or* (Франкфуртською площиною (*Fp*)) та *Pn* (носовим перпендикуляром, перпендикулярною лінією з точки *N'* до лінії *Se-N*); 3 - кут *I* (інклінаційний кут), кут утворений лінією *ANS-PNS* та *Pn* (носовим перпендикуляром, перпендикулярною лінією з точки *N'* до лінії *Se-N*), (кут нахилу верхньої щелепи, або піднебінної площини, до носового перпендикуляру); 4 - кут *T* (профільний кут *T*), утворюється лініями *Sn-Pog'* та *Pn* (носовим перпендикуляром, перпендикулярною лінією з точки *N'* до лінії *Se-N*); 5 - відстань *Se\_N*, відстань від точки *Se* до точки *N* (різними авторами називається по різному - довжина передньої частини основи черепа за А. М. Шварцем [1]; площина передньої частини основи черепа [2]; передній краніальний базис [3]; *cranial base plane* (площина основи черепа) [16]).

*Гнатометричні показники* (див. рис. 1, 2, позначені

цифрами червоного кольору): 6 - кут *B* (базальний кут), утворюється піднебінною площиною *SpP* (лінією *ANS-PNS*) та нижньощелепною площиною *MPS* за А. М. Schwarz (лінією *Im-Me*); 7 - кут *G* (гоніальний кут, кут нижньої щелепи), утворюється лініями *Mt2* (яка утворюється точками *ppCond* та *MT2*) та *Mt1* (яка утворюється точками *T2 - Me*) і які перехрещуються в точці *tGoS*; 8 - відстань *MAND* (довжина нижньої щелепи), відстань від конструктивної точки *tGoS* до конструктивної точки *apMandS*; 9 - відстань *MAX* (довжина верхньої щелепи), відстань від конструктивної точки *apMax* до точки *PNS*; 10 - відстань *R\_ASC* (довжина гілки нижньої щелепи), відстань від конструктивної точки *R.asc* до конструктивної точки *tGoS*; 11 - кут *Max1\_SpP*, утворюється лініями *Ap1u-Is1u* (нахил центральної вісі верхнього присереднього різця) та *ANS-PNS* (піднебінної площини, *SpP*); 12 - кут *Mand1\_ME*, утворюється лініями *Ap1L-Is1L* (нахил центральної вісі нижнього присереднього різця) та *Im-Me* (нижньощелепною площиною *MPS*, за А. М. Schwarz); 13 - кут *II* (міжрізцевий кут) - утворюється лініями *Ap1u-Is1u* (центральною віссю верхнього присереднього різця) та *Ap1L-Is1L* (центральною віссю нижнього присереднього різця); 14 - кут *MM* (верхньощелепно-нижньощелепний кут) - утворюється лініями *A-B* та *ANS-PNS*.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в ліцензійному пакеті "Statistica 6,0" з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою *U*-критерія Мана-Уїтні.

### Результати. Обговорення

Метод А.М. Шварца [2, 3, 16] є найбільш поширеним

і популярним методом телерентгенографічного аналізу на теренах України і займає достойне місце серед цефалометричних досліджень тому що має ряд переваг та особливостей. Автор запропонував використувати для аналізу анатомічні структури які розташовані ближче до сагітальній площині або розташовуються власно на ній. Це обумовлює більш високу стабільність показників та відсутність впливу асиметрій, які часто призводять до штучного позиціювання анатомічної точки, як деякої середньої, між правою та лівою сторонами і як наслідок більш точне зображення самої структури. Така позиція дозволяє отримувати меншу похибку при визначенні рентенологічної точки, що іноді має досить сильний вплив на визначення кінцевого діагностичного показника і може призвести до хибного трактування і подальшого лікування патології. У зв'язку з великою варіабельністю форми і розмірів "турецького сідла", А.М. Шварцем було запропоновано, як найбільш раціональне, використання точки центра входу в "турецьке сідло" і побудову відповідної базальної площини, по відношенню до якої і робиться основний аналіз. Також до основних відмінностей цього методу слід віднести виділення дев'яти індивідуальних нормальних типів профілю та розгляд характеристик оклюзії в межах індивідуальної профільної групи, використання базальної і спінальної площин як базових і незмінних, виділення та обособлення краніальних та гнатичних структур, виділення трьох варіантів розташування скронево-нижньощелепного суглоба шляхом аналізу розташування Франкфуртської площини до переднього краніального базису, відповідно визначаючи нормальне положення суглоба, його супра- або інфрапозицію. Запропоновані нормативні значенні були визначені в результаті дослід-

**Таблиця 1.** Цефалометричні параметри за А.М. Шварцем у юнаків і дівчат Поділля з ортогнатичним прикусом.

Назва показника	Значення за Шварцем	Юнаки		Дівчата		p
		M±δ	25p-l, 75p-l	M±δ	25p-l, 75p-l	
кут F	85°	85,18±3,98	82,71 - 87,11	84,73±3,34	82,61 - 86,66	>0,05
кут H	90°	94,74±3,35	93,43 - 96,53	94,33±2,50	93,06 - 95,61	>0,05
кут I	85°	85,15±2,92	83,36 - 86,83	86,14±3,00	84,33 - 88,32	=0,061
кут T	10°	11,78±5,84	6,851 - 17,15	9,991±4,796	6,736 - 12,78	>0,05
відстань Se_N		69,87±3,13	68,18 - 71,49	65,20±3,18	63,47 - 66,82	<0,001
кут B	20±5°	20,72±5,73	16,00 - 24,10	23,13±5,14	19,34 - 26,05	=0,055
кут G	123±10°	120,0±6,3	115,8 - 124,5	121,4±7,1	115,2 - 128,0	>0,05
відстань MAND	Se-N+3mm	78,14±5,27	73,63 - 82,57	72,84±3,40	70,42 - 75,23	<0,001
відстань MAX	(MAND)*2/3	48,40±3,37	46,32 - 50,28	44,77±2,67	43,55 - 46,69	<0,001
відстань R_ASC	(MAND)*5/7	65,21±5,92	63,27 - 68,47	58,66±4,19	55,86 - 61,82	<0,001
кут Max1_SpP	70±5°	67,46±6,38	63,03 - 71,78	67,89±5,94	63,09 - 72,43	>0,05
кут Mand1_ME	85±5°	83,69±8,49	78,40 - 90,33	85,50±6,12	81,22 - 90,56	>0,05
кут II	140°	130,6±7,1	126,0 - 134,9	130,5±8,0	125,4 - 135,5	>0,05
кут MM	90°	95,41±4,34	91,81 - 97,81	96,03±4,10	92,98 - 99,07	>0,05

**Примітки:** M±δ - середня ± стандартне відхилення; 25p-l, 75p-l - процентильний розмах.

ідження мешканців Німеччини і тому питання можливості їх застосування для мешканців України визиває зацікавленість.

Краніометричні і гнатометричні параметри за А.М. Шварцем (середня з стандартним відхиленням та процентильний розмах) у юнаків і дівчат Подільського регіону України з ортогнатичним прикусом представлені в таблиці 1.

При порівнянні краніометричних та гнатометричних параметрів які використовуються в аналізі Шварца між юнаками та дівчатами з ортогнатичним прикусом у юнаків встановлені достовірно більші ( $p < 0,001$  в усіх випадках) значення відстаней  $Se\_N$  (довжини передньої частини основи черепа за А. М. Шварцем),  $MAND$  (довжини нижньої щелепи),  $MAX$  (довжини верхньої щелепи) і  $R\_ASC$  (довжини гілки нижньої щелепи); а у дівчат - тенденції ( $p = 0,061$  і  $p = 0,055$ ) до більших значень *інклінаційного і базального кутів* (див. табл. 1).

Порівнюючи краніометричні і гнатометричні параметри отримані А.М. Шварцем з показниками даних параметрів, що отримані в юнаків і дівчат Поділля з ортогнатичним прикусом встановлені виражені відмінності лише для *кутів Н* (утворюється франкфуртською площиною та носовим перпендикуляром), *II* (міжрізцевого кута) і *MM* (верхньощелепно-нижньощелепного кута)

(див. табл. 1). Оцінити можливі розбіжності з *відстанями*  $Se\_N$ ,  $MAND$ ,  $MAX$  і  $R\_ASC$  неможливо, оскільки немає даних отриманих А.М. Шварцем відносно *відстані*  $Se\_N$ .

Таким чином більшість краніометричних та гнатометричних параметрів отриманих в юнаків і дівчат Поділля з ортогнатичним прикусом не мають відмінностей з величиною даних параметрів отриманих А.М. Шварцем.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Статеві розбіжності краніометричних та гнатометричних параметрів які використовуються в аналізі А.М. Шварца між юнаками та дівчатами Поділля з ортогнатичним прикусом встановлені встановлені для відстаней  $Se\_N$ ,  $MAND$ ,  $MAX$  і  $R\_ASC$  (більші значення в юнаків) та кутів I і B (більші значення у дівчат).

2. Відмінності краніометричних та гнатометричних параметрів, що отримані А.М. Шварцем від показників, що отримані в юнаків і дівчат Поділля з ортогнатичним прикусом встановлені незалежно від статі лише для кутів H, II і MM.

В подальших дослідженнях планується визначення нормативної бази вимірювань за методиками Макнамара, Доунса, Холдавей, Шмута та Твида.

### Список посилань

- Аболмасов, Н. Г., Аболмасов, Н. Н., Бычков, В. А., & Аль-Хаким, А. (2008). Ортопедическая стоматология. Учебник для студентов (6-е издание). М.: "МЕДпресс-информ".
- Головко, Н. В. (2003). Ортодонтия Развитие прикуса, диагностика зубоцелепных аномалий, ортодонтический диагноз. Полтава: УМСА.
- Дорошенко, С. И., & Кульгинский, Е. А. (2007). Основы телерентгенографии. К.: Здоров'я.
- Славичек, Р. (2008). Жевательный орган. М.: Азбука.
- Хватова, В. А. (2005). Клиническая гнатология: учебное пособие. М., Изд-во: "Медицина".
- Athanasiou, A. E. (1997). Orthodontic cephalometry. London. Osby Wolfe.
- Broadbent, B. H. (1931). A new x-ray technique and its application to orthodontia. *The Angle Orthodontist*, 1 (2), 45-66.
- Downs, W. B. (1948). Variations in facial relationship. Their significance in treatment and prognosis. *Am. J. Orthod.*, 34, 812-840.
- Gramling, J. F. (1995). The probability index. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 107 (2), 165-171.
- Jacobson, A. (2003). The "Wits" appraisal of jaw disharmony. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 124 (5), 470-479.
- Mahaini, L. (2005). Kraniofaziale Strukturen syrischer und deutscher Probanden - Eine kephalometrische Studie. [Med Diss] Munich, Germany: Ludwig Maximilian University of Munich.
- Phulari, B. S. (2013). An Atlas on Cephalometric Landmarks. (1st Edition). Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Proffit, R. W., Fields, H. W., & Sarver, D. M. (Пер. с англ. под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Л. С. Персина) (2006). Современная ортодонтия. М.: МЕД-пресс-информ.
- Ricketts, R. M. (1996). Ricketts book. American Institute for Bioprogressive Education. <https://www.mortho.com/products-services/publications>.
- Rodriguez-Cardenas, Y. A., Arriola-Guillen, L. E., & Flores-Mir, C. (2014). Björk-Jarabak cephalometric analysis on cbct synthesized cephalograms with different dentofacial sagittal skeletal patterns. *Dental Press. J. Orthod.*, 19 (6), 46-53.
- Schwarz, A. M. (1960). Röntgenostatics; practical evaluation of the tele-X-ray-photo. Publisher: Brooklyn, N.Y.: Leo L. Bruder.
- Segner, D. (1989). Floating norms as a means to describe individual skeletal patterns. *Eur. J. Orthod.*, 11 (3), 214-220.
- Segner, D., & Hasund, A. (1998). Individualisierte Kephalemetrie. Individualisierte Kephalemetrie. Aufl Hamburg, Germany: Franklin Printing and Publishing House Ltd.
- Steiner, C. C. (1959). Cephalometrics in clinical practice. *Angle Orthod.*, 29, 8-29.
- Tollaro, I., Baccetti, T., & Franchi, L. (1996). Floating norms for the assessment of craniofacial pattern in the deciduous dentition. *Eur. J. Orthod.*, 18 (1), 359-365.
- Tweed, C. H. (1954). The Frankfort-Mandibular Incisor Angle (FMIA) in Orthodontic Diagnosis, Treatment Planning and Prognosis. *Angle Orthod.*, 24 (3), 121-169.

Дмитриев Н.А., Чугу Т.В., Герасимчук В.В., Черкасова Е.В.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРАНИОМЕТРИЧЕСКИХ И ГНАТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО МЕТОДИКЕ А.М. ШВАРЦА ДЛЯ УКРАИНСКИХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

**Резюме.** В статье приведены основные краниометрические и гнатометрические параметры используемые в анализе



*А.М. Шварца для юношей и девушек Подольского региона Украины с ортогнатическим прикусом, оценка половых различий данных параметров и проведено сравнение полученных результатов с данными, которые предложены в качестве нормативных. Показано, что большинство краниометрических и гнатометрических параметров полученных у юношей и девушек Подолья с ортогнатическим прикусом практически не имеют отличий с величиной данных параметров полученных А.М. Шварцем.*

**Ключевые слова:** боковые телерентгенограммы головы, цефалометрия, юноши, девушки, анализ Шварца.

**Dmitriev M.O., Chugu T.V., Gerasymchuk V.V., Cherkasova O.V.**

**DETERMINATION OF CRANIOMETRIC AND GNATOMETRIC INDICATORS BY A.M. SCHVARTZ METHOD FOR UKRAINIAN BOYS AND GIRLS**

**Summary.** *The article presents the main craniometric and gnatometric parameters used in the analysis of A.M. Schwartz for boys and girls of the Podillia region of Ukraine with orthognathic bite, estimating the sexual differences of these parameters and compares the obtained results with the data that are proposed as normative. It is shown that the majority of craniometric and gnatometric parameters obtained in boys and girls of Podillia with orthognathic bite practically have no differences with the magnitude of these parameters obtained by A.M. Schwartz.*

**Ключові слова:** lateral teleroentgenogram of the head, cephalometry, young men, girls, Schwartz analysis.

**Рецензент - проф. Маєвський О.Є.**

Стаття надійшла до редакції 21.04.2017 р.

*Дмитрієв Микола Олександрович - к.мед.н., доц., докторант науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(063)6283178*

*Чугу Тетяна Вікторівна - к.мед.н., доц., доцент кафедри стоматології дитячого віку ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)4019085*

*Герасимчук Валентина Василівна - головний лікар КЗ "Міська клінічна стоматологічна поліклініка"; +38(097)4071747*

*Черкасова Олена Вікторівна - к.мед.н., асистент кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; +38(063)8343093; helenjob@bigmir.net*

---

© Дудар А.О., Палій Г.К., Кулик А.В., Павлюк С.В., Палій Д.В.

**УДК:** 582.282.23:615.28/281

**Дудар А.О., Палій Г.К., Кулик А.В., Павлюк С.В., Палій Д.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ АНТИБІОТИКІВ, ДЕКАМЕТОКСИНУ® ТА ФТОРХІНОЛОНІВ**

**Резюме.** *У статті наведено результати дослідження чутливості 57 клінічних штамів стафілококу до 20 антибіотиків, декаметоксину®, фторхінолонів; визначення активності антимікробних препаратів в несприятливих умовах культивування бактерій в присутності 5%, 10% білків сироватки крові. Доведено, що антимікробна активність декаметоксину®, декасану, горостену, ципрофлоксацину, офлоксацину зменшувалась в присутності білків, залишаючись високою для клінічних штамів стафілококів. Показано, що декаметоксин, фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин) мають гарну перспективу їх використання для профілактики, лікування запальних захворювань.*

**Ключові слова:** антибіотики, антисептики, чутливість, антимікробні препарати, декаметоксин®, декасан®, ципрофлоксацин, несприятливі умови.

**Вступ**

Декаметоксин® (ДМК®) діє на мікроорганізми, впливаючи на клітинну оболонку, цитоплазматичну мембрану, ферменти бактерій. В основі біологічної дії ДМК® лежить взаємодія препарату з клітинними мембранами бактерій. Мікробна клітина має оболонку і надмембранні структури, які складаються з гліколіпідів, глікопروتидів високодисперсних речовин. В механізмі дії ДМК® переважає гідрофобна взаємодія препарату з ліпідними мембранами мікроорганізмів, яка приводить до їх руйнування, фрагментації [7]. По-перше, неполярна частина молекули ДМК®, занурюючись в гідрофобну частину мембрани, руйнує надмембранний шар, розриває мембрану, підвищує її проникність для крупномолекулярних речовин. По-друге, на мембранних структурах фіксується більшість ферментів і ДМК® порушує

їх активність. Катіонний радикал спочатку зменшує, а потім нейтралізує заряд клітинної стінки. ДМК® не впливає на оболонку клітин людини, які мають значно більшу довжину ліпідних радикалів. ДМК® підвищує чутливість та ефективність антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків етіотропних лікарських препаратів.

Сучасний етап розвитку медицини характеризується прискореним розвитком технологій одержання, вивчення та промислового виробництва нових лікарських препаратів, антибіотиків, антисептиків, фторхінолонів. Синтез похідних хіноліну з атомом фтору в їх молекулі призвів до появи лікарських препаратів з принципово новими властивостями і механізмом дії на мікроорганізми. Для характеристики фторхінолонів використовують кількість атомів фтору в молекулі хімічних сполук,

поділяючи їх на монофторхінолони, дифторхінолони і трифторхінолони [1, 3-5, 8].

За механізмом дії на мікроорганізми фторхінолони належать до інгібіторів ДНК-гірази, що приводять до бактерицидного ефекту, загибелі мікроорганізмів. Фторхінолони діють в основному на грамположитивні бактерії, в тому числі, їх резистентні до антибіотиків варіанти. Фторхінолони легко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Через 1-3 години в крові виявляють їх в максимальній концентрації. Фторхінолони легко проникають в клітини.

До першого покоління фторхінолонів належать офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин (ЦФ). За хімічною будовою ЦФ близький до норфлоксацину (НФ). ЦФ відрізняється від НФ лише етильною групою при атомі азоту в положенні один хінолонового ядра (циклопропіловий радикал). Важливо відзначити, що ЦФ за спектром антибактеріальної дії є ефективним серед фторхінолонів, переважаючи у 3-8 разів активність норфлоксацину. Після перорального прийому пік концентрації ЦФ в плазмі крові спостерігають через 1-2 год, а після парентерального введення - через 30 хвилин. ЦФ застосовують у хворих з інфекціями дихальних шляхів, м'яких тканин, шкіри, кісток, суглобів, кишківника, сечових шляхів.

Офлоксацин (ОФ) - кристали жовтого кольору, без запаху, гіркий на смак, малорозчинний у воді, спирті. ОФ володіє широким спектром антибактеріальної дії переважно на грамнегативні мікроорганізми. Препарат ефективно діє на резистентні до антибіотиків штами мікроорганізмів. Пік концентрації ОФ в крові реєструють після введення через 30-60 хвилин; у високих концентраціях виявляють в органах, тканинах, жовчі, мокроті, слині. Препарат виводиться протягом 6-7 годин (75-90%). ОФ застосовують для лікування інфекцій дихальних шляхів, вуха, горла, носа, шкіри (фурункули, карбункули, флегмони), органів черевної порожнини.

Левовфлоксацин (ЛФ) належить до препаратів фторхінолонового ряду нового покоління, який є лівообертаючим ізомером ОФ [9]. Дослідженнями доведено високу антимікробну активність ЛФ до пневмококів з різним рівнем їх чутливості до бензилпеніциліну. Резистентність до ЛФ мультирезистентних пневмококів не перевищувала 1%.

*Мета* дослідження - визначити чутливість клінічних штамів стафілокока до антибіотиків, вивчити протимікробну антистафілококову активність декаметоксину®, декасану® (ДС®), горостену® (ГС®), ЦФ, ОФ в неблагоприємних умовах поживного середовища з 5% та 10% навантаженням білками сироватки крові.

### Матеріали та методи

Досліди виконували на 57 клінічних штамів стафілокока, виділених з організму пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації. Виділені штами стафілокока володіли типовими морфологіч-

ними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями. Чутливість клінічних штамів стафілокока до антибіотиків визначали за методикою стандартних паперових дисків з антибіотиками [6].

Для дослідження використовували ДМК®, ДС®, ГС®, ЦФ, ОФ. Препарати попередньо розчиняли в 10 мл стерильної дистильованої води. Мінімальну бактеріостатичну концентрацію препаратів визначали за методикою серійних послідовних розведень у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ). Протимікробну дію препаратів встановлювали по мінімальній бактерицидній концентрації (МБЦ) на м'ясо-пептонному агарі (МПА) відповідно методичних рекомендацій вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [2, 6].

Звичайно, готували 8-10 пробірок для двократних послідовних розведень антимікробних препаратів. Поживне середовище розливали по 2 мл в пробірки. В першу пробірку додавали 2 мл антимікробного препарату певної концентрації, його перемішували, після чого переносили 2 мл в наступну пробірку, продовжуючи розведення до останньої пробірки, з якої 2 мл суміші видаляли. Мікробний завис стафілококів вносили 0,2 мл в кожен пробірку з кінцевою концентрацією 107 колонієутворюючих одиниць в 1 мл поживного середовища. Досліди супроводжували контролюми: 2 пробірки з 2 мл МПБ в кожній (контроль середовища), 2 пробірки по 2 мл МПБ в кожній і 0,2 мл завису 107 КУО - контроль росту тест-мікроорганізмів; 2 пробірки з МПА та розчинником дослідного препарату в кожній (контроль розчинника). Посіви ікубували в термостаті при +37°C протягом 18-24 годин.

Результати дослідів визначали візуально за наявністю або відсутністю каламутності середовища в пробірках. Концентрацію препарату в останній пробірці з відсутністю видимого неозброєним оком росту стафілококів приймали за мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК). В контролях тест-штамів спостерігали наявність росту стафілокока. Контроль поживного середовища залишався прозорим (стерильно). Мінімальну кількість препарату, яка викликала загибель бактерій через 18-24 години називали мінімальною бактерицидною концентрацією (МБЦК), яку визначали після висіву на чашки з МПА 0,1 мл вмісту з 2-3 останніх пробірок з прозорим поживним середовищем.

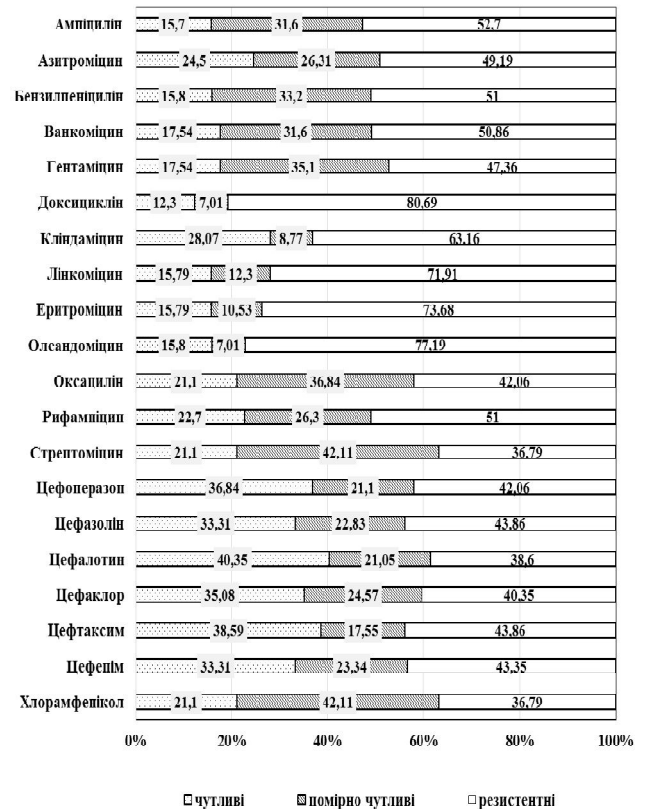
Визначення впливу 5%, 10% білків сироватки крові як дію несприятливих факторів вивчали на МПБ.

### Результати. Обговорення

Нами було досліджено чутливість стафілокока 57 клінічних штамів до антибактеріальних препаратів (табл. 1, рис. 1). Як видно з табл. 1, рис. 1, серед штамів стафілокока виявили чутливі і помірно чутливі бактерії до ампіциліну (47,3%), азитроміцину (50,81%), бензилпеніциліну (49%), ванкоміцину (49,14%), гентаміцину (52,64%), доксицикліну (19,31%), кліндаміцину (36,84%), лінкоміцину (28,09%), еритроміцину (26,32%),

**Таблиця 1.** Характеристика чутливості клінічних штамів стафілокока до антибіотиків, антибактеріальних препаратів.

Антибіотики. Антибактеріальні препарати	Ступінь чутливості					
	чутливі		помірно чутливі		резистентні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампіцилін	9	15,70	18	31,60	30	52,7
Азитроміцин	14	24,50	15	26,31	28	49,19
Бензилпеніцилін	9	15,80	19	33,20	29	51,0
Ванкоміцин	10	17,54	18	31,60	29	50,86
Гентаміцин	10	17,54	20	35,10	27	47,36
Доксициклін	7	12,30	4	7,01	46	80,69
Кліндаміцин	16	28,07	5	8,77	36	63,16
Лінкоміцин	9	15,79	7	12,30	41	71,91
Еритроміцин	9	15,79	6	10,53	42	73,68
Олеандоміцин	9	15,80	4	7,01	44	77,19
Оксацилін	12	21,10	21	36,84	24	42,06
Рифампіцин	13	22,70	15	26,30	29	51,0
Стрептоміцин	12	21,10	24	42,11	21	36,79
Цефоперазон	21	36,84	12	21,10	24	42,06
Цефазолін	19	33,31	13	22,83	25	43,86
Цефалотин	23	40,35	12	21,05	22	38,60
Цефаклор	20	35,08	14	24,57	23	40,35
Цефтаксим	22	38,59	10	17,55	25	43,86
Цефепім	19	33,31	15	23,34	23	43,35
Хлорамфенікол	12	21,10	24	42,11	21	36,79



**Рис. 1.** Чутливість клінічних штамів стафілокока до антибактеріальних препаратів.

**Таблиця 2.** Антистафілококова активність антимікробних препаратів в присутності білків сироватки крові (в мкг/мл).

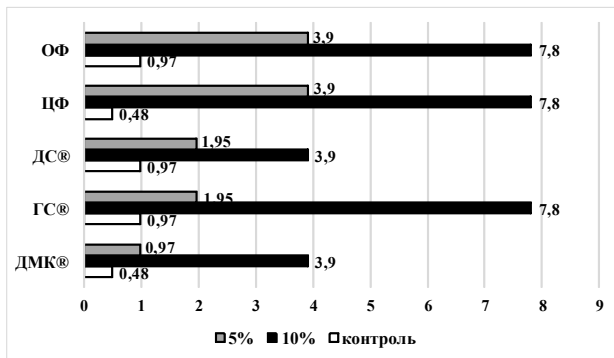
Препарати	МГБ без білків сироватки (контроль)		МГБ з 5% білків сироватки		Р до контролю	МГБ з 10% білків сироватки		Р до контролю
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК		МБсК	МБцК	
ДМК®	0,24	0,48	0,48	0,97	<0,05	1,95	3,9	<0,05
Кратність активності до контролю	-	-	2	2		8	8	
ГС®	0,48	0,97	0,97	1,95	<0,05	3,9	7,81	<0,05
Кратність активності до контролю	-	-	2	2		8	8	
ДС®	0,24	0,97	0,97	1,95	<0,05	1,95	3,9	<0,05
Кратність активності до контролю	-	-	4	2		8	4	
ЦФ	0,24	0,48	1,95	3,9	<0,05	3,9	7,81	<0,05
Кратність активності до контролю	-	-	8	8		16	16	
ОФ	0,48	0,97	1,95	3,9	<0,05	3,9	7,81	<0,05
Кратність активності до контролю	-	-	4	4		8	8	

олеандоміцину (22,81%), оксациліну (57,94%), рифампіцину (49%), стрептоміцину (63,21%), цефоперазону (53,21%), цефазоліну (56,14%), цефалотину (61,4%), цефаклору (59,65%), цефтаксиму (56,14%), цефепіму (56,65%) і хлорамфеніколу (63,21%).

Резистентними були штами стафілокока до доксицикліну (80,69%), олеандоміцину (77,19%), еритроміцину (73,68%), лінкоміцину (71,91%), кліндаміцину (63,16%), ампіциліну (52,7%), бензилпеніциліну (51%),

рифампіцину (51%), ванкоміцину (50,86%).

Результати визначення антистафілококової активності ДМК®, ГС®, ДС®, ЦФ, ОФ показали, що досліджувані препарати проявляли бактеріостатичну, бактерицидну дію на клінічні штами стафілокока (табл. 2, рис. 2). Так, МБцК ДМК®, ГС®, ДС® в присутності 5% білків сироватки знизилась у два рази, у ОФ - чотири рази, у ЦФ - у вісім разів. Важливо підкреслити, що в присутності 10% білків сироватки крові спостерігали



**Рис. 2.** Бактерицидна антистафілококова (n 57) активність лікарських препаратів в присутності білків сироватки крові.

подальше зростання МБЦК ДМК® (8 років), ДС® (4 рази), ГС® (8 разів). У фторхінолонів збільшилось МБЦК: у ОФ (8 разів), ЦФ - (16 разів).

Таким чином, на основі результатів досліджень можна зазначити що МБЦК ДМК®, ГС®, ДС®, ОФ, ЦФ збільшилась в присутності 10% білків від двох до 16 разів. Доведено, що збільшення концентрації білків

#### Список посилань

- Буш, В., Далхофф, А., & Цайлер, Х. (1993). Настоящее и будущее фторхинолонов. *Антибиотики и химиотерапия*, 38, 2-8.
- Волянський, Ю. Л., Широбоков, В. П., Бірюкова, С. В., Смірнов, В. В. (Ред.). (2004). Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ. ДФЦ. МОЗ України.
- Гебеш, В. В., & Гебеш, О. В. (1999). Эффективность фторхинолонов в лечении больных некорорыми бактериальными инфекциями. *Журнал практического лікаря*, 6, 5-6.
- Іванов, Д. Д. (2000). Застосування офлоксацину в лікуванні хворих з інфекціями сечостатевої системи. *Український медичний часопис*, 6 (20), 34-37.
- Кортик, Н. П. (1999). Застосування фторхінолонів у лікуванні гнійної хірургічної інфекції. *Клінічна хірургія*, 2, 43-44.
- Некрасова Л. С., Свита В. М., Глушкевич Т. Г., Томчук В. В., Жеребко Н.М., Яновська В.В., Поліщук О. І., Авдеева Л. В., Покас О. В. (Ред.). (2007). Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Київ. МОЗ України.
- Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Гончар, О. О., Коваленко, І. В., & Яцула, О. В. (2016). Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей лікарського препарату декаметоксину. *Медицина та клінічна хімія*, 18 (1) (66), 36-44.
- Сидоренко, С. В. (2001). Новые фторхинолоны и резистентность к антибиотикам. *Клиническая антибиотикотерапия*, 5-6, 31-36.
- Яковлев, В. П., & Изотова Г. Н. (2002). Клиническая фармакология нового фторхинолона левофлоксацина. *Клиническая фармакология и терапия*, 11 (1), 86-92.

**Дудар А. А., Палій Г. К., Кулик А. В., Павлюк С. В., Палій Д. В.**

#### АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА АНТИБИОТИКОВ, ДЕКАМЕТОКСИНА® И ФТОРХИНОЛОНОВ

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования чувствительности клинических штаммов стафилококка (57) к 20 антибиотикам, декаметоксину®, фторхинолонам и определения активности антимикробных препаратов в неблагоприятных условиях культивирования бактерий в присутствии 5%, 10% белков сыворотки крови. Доказано, что антимикробная активность декаметоксина®, декасана®, горостена®, ципрофлоксацина, офлоксацина в опытах с белками сыворотки крови оставалась высокой для стафилококков. Показано, что декаметоксин®, декасан®, горостен®, ципрофлоксацин, офлоксацин, имеют хорошую перспективу применения для профилактики, лечения воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** антибиотики, антисептики, чувствительность, антимикробные препараты, декаметоксин®, декасан®, ципрофлоксацин, неблагоприятные условия.

**Dudar A. O., Paliy G. K., Kulik A.V., Pavluk S.V., Paliy D.V.**

#### ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF ANTIBIOTICS, DECAMETHOXINUM® AND FLUOROQUINOLONES

**Summary.** The article presents the results of the study of the sensitivity in clinical strains of *Staphylococcus* (57) to 20 antibiotics, decamethoxin®, fluoroquinolones and the determination of the activity of antimicrobial agents under unfavorable conditions of cultivation of bacteria in the presence of 5%, 10% of blood serum proteins. There was proved in experiments with presence of blood proteins the high antimicrobial activity of decamethoxinum®, decasan®, horosten®, ciprofloxacin, ofloxacin against *Staphylococci*. There was shown that decamethoxinum®, decasan®, horosten®, ciprofloxacin and ofloxacin had a good prospect of their use for prevention, treatment of inflammatory diseases.

**Key words:** antibiotics, antiseptics, sensitivity, antimicrobial agents, decamethoxinum®, decasan®, ciprofloxacin, unfavorable conditions.

Рецензент - д.мед.н., проф. В. П. Ковальчук

Стаття надійшла до редакції 17.05.2017 р.

Дудар Аліна Олександрівна - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; ao.dudar@gmail.com

Палій Гордій Кіндратович - д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; g\_paliy@ukr.net

Кулик Анна Володимирівна - аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; kuli4ekav@mail.com

Павлюк Світлана Валеріївна - аспірант кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; svpavluk@ukr.net

Палій Дмитро Володимирович - к.мед.н., асистент кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; dimapaliy@gmail.com

© Ковальчук В.В.

**УДК:** 616.12-073.7:612.13-053.7(488.44)

**Ковальчук В.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **КОРЕЛЯЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ З АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ТІЛА ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ ІЗ ГІПО- ТА ЕУКІНЕТИЧНИМ ТИПАМИ ГЕМОДИНАМІКИ**

**Резюме.** У практично здорових міських юнаків Поділля з гіпо- та еукінетичним типами гемодинаміки встановлені особливості кореляцій між показниками варіабельності серцевого ритму і антропо-соматотипологічними параметрами тіла і силою стискання кистей. В юнаків з гіпокінетичним типом гемодинаміки найбільша кількість переважно прямих слабкої сили зв'язків встановлена між більшістю статистичних і спектральних показників варіабельності серцевого ритму та шириною дистального епіфіза гомілки, а також між сумарною потужністю запису в усіх діапазонах і потужністю в діапазоні дуже низьких частот та масою тіла, обхватами передпліччя у верхній третині й кисті і м'язовим компонентом маси тіла. В юнаків з еукінетичним типом гемодинаміки найбільша кількість, переважно прямих слабкої і середньої сили зв'язків встановлена між більшістю показників варіаційної пульсометрії та масою і площею поверхні тіла, шириною дистального епіфіза плеча, більшістю обхватів нижньої кінцівки і тулуба, мезоморфним компонентом соматотипу, а також між показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах, потужності в діапазоні низьких і високих частот та обхватом талії, більшістю показників товщини шкірно-жирових складок, ендоморфним компонентом соматотипу і жировим компонентом маси тіла; а зворотніх - між більшістю статистичних показників варіабельності серцевого ритму і показників варіаційної пульсометрії та екоморфним компонентом соматотипу, між показниками потужності в діапазоні дуже низьких частот і відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот та шириною дистального епіфіза передпліччя, обхватами талії і грудної клітки на видиху, більшістю показників товщини шкірно-жирових складок, ендоморфним компонентом соматотипу, кістковим і жировим компонентами маси.

**Ключові слова:** практично здорові юнаки, варіабельність серцевого ритму, типи гемодинаміки, антропометрія, кореляції.

### **Вступ**

Огляд сучасної літератури свідчить, що конституціональна типологія має важливе діагностичне і прогностичне значення. Взаємозв'язок типів конституції і схильності до певних захворювань є лише частиною більш загальної проблеми кореляцій між особливостями морфофізіологічної організації, функціональним станом і поведінкою здорової людини. При цьому слід зазначити, що більшість сучасних досліджень присвячені вивченню взаємозв'язків гемодинамічних показників переважно при різних захворюваннях серцево-судинної системи [10, 14].

На сьогодні надзвичайно актуальним залишається вивчення взаємозв'язків гемодинамічних показників з конституціональними особливостями здорової людини.

В ряді досліджень [2, 4] встановлено відмінності між типами кровообігу за показниками фізичного розвитку у осіб підліткового та юнацького віку. Для осіб з гіпокінетичним типом кровообігу характерні високі значення фізичного розвитку та відносна брахі-

морфність. Навпаки, досліджувані з гіперкінетичним типом гемодинаміки мають знижені показники фізичного розвитку і характеризуються відносною доліхоморфністю [7, 12]. Встановлені відмінності кількості зв'язків між функціональними та антропо-соматотипологічними показниками свідчать про глибокі взаємозв'язки структурних перетворень апарату кровообігу, властивих певному гемодинамічному типу і механізмів регуляції його функції [5, 9].

**Мета** дослідження - встановити і провести аналіз кореляцій показників ВСР з особливостями антропо-соматотипологічних показників, віком та показниками сили стискання кистей практично здорових юнаків із гіпо- та еукінетичним типами гемодинаміки.

### **Матеріали та методи**

На базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова проведено комплексне клініко-лабораторне, психогігієнічне, психофізіологічне і антропо-генетичне об-

стеження міського населення Поділля юнацького віку. В результаті було відібрано 130 практично здорових юнаків віком від 17 до 21 року.

Для визначення типу гемодинаміки юнакам протягом 15 секунд проводили реєстрацію тетраполярної грудної реограми синхронно з фонокардіограмою і електрокардіограмою. Тип кровообігу встановлювали за значенням величини серцевого індексу [3]. Встановлено наступний розподіл юнаків за типами кровообігу: гіпокінетичний тип - 62, еукінетичний тип - 64, гіперкінетичний тип - 4.

Юнакам із гіпо- та еукінетичним типами гемодинаміки реєстрували ритмограму при запису електрокардіографії у другому стандартному відведенні протягом 5 хвилин з наступною комп'ютерною обробкою. Синхронно з електрокардіографією за допомогою назального термістора реєстрували пневмограму. Аналіз даних серцевого ритму проводили за допомогою комп'ютерної програми сертифікованого кардіологічного діагностичного комплексу [6, 8]. В результаті обробки отриманих результатів оцінювали показники варіаційної пульсометрії, статистичні і спектральні показники ВСП згідно з рекомендаціями Європейської та Північноамериканської кардіологічної асоціації (1996).

Серед показників *варіаційної пульсометрії* визначали: моду ( $M_0$ , мс) - значення R-R інтервалу, що найбільш часто зустрічається (відповідає максимуму гістограми); амплітуду моди ( $AM_0$ , %) - число R-R інтервалів, що відповідають значенню моди, в % до об'єму вибірки; середнє значення R-R інтервалу ( $NNM$ , мс); мінімальний R-R інтервал ( $Min$ , мс) (аномальні R-R інтервали виключали); максимальний R-R інтервал ( $Max$ , мс) (аномальні R-R інтервали виключали); варіаційний розмах ( $VR$ , мс), що вираховувався як різниця між  $Max$  і  $Min$ .

Серед *статистичних показників ВСП* визначали: стандартне відхилення довжини нормальних R-R інтервалів ( $SDNN$ , мс); квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів ( $RMSSD$ , мс); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів ( $PNN50$ , %).

За допомогою відповідних формул розраховували показники *вегетативного гомеостазу за методом Баєвського*, а саме: індекс вегетативної рівноваги ( $IVR = AM_0 / VR$ ); індекс напруги регуляторних систем ( $IN = AM_0 / (2 \times VR \times M_0)$ ); вегетативний показник ритму ( $VPR = 1 / (M_0 \times VR)$ ).

Під час проведення *спектрального аналізу ВСП* визначали наступні частотні діапазони: низькочастотний (VLF, 0,003-0,04 Гц), середньочастотний (LF, 0,04-0,15 Гц) та високочастотний (HF, 0,15-0,4 Гц). Для кожного діапазону визначали як потужність сигналу, так і внесок кожної коливальної складової у сумарну потужність спектру (FO). Вираховували відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот (LF/HF).

Антропометричне обстеження юнаків було проведено згідно зі схемою В.В. Бунака [1]. Визначення соматотипу за методикою J. Carter і В. Heath [11]. Визначення компонентного складу маси тіла проводили за методикою J. Matiegka [13]. Силу стискання правої і лівої кисті проводили за допомогою кистьового динамометра.

Оцінку зв'язків показників ВСП з антропо-соматологічними параметрами тіла, віком та силою стискання кистей у юнаків із гіпо- та гіпокінетичним типами гемодинаміки проводили в ліцензійному статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" з використанням непараметричної статистики Спірмена.

### Результати. Обговорення

При аналізі зв'язків показників ВСП з антропометричними і соматотипологічними показниками в юнаків із *гіпокінетичним типом гемодинаміки* в більшості випадків *багаточисельні* достовірні прямі слабкої ( $r$  від 0,27 до 0,29) і середньої сили ( $r$  від 0,33 до 0,36) зв'язки встановлені між показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і потужності в діапазоні дуже низьких частот та масою тіла, обхватами передпліччя у верхній третині і кисті, м'язовим компонентом маси тіла за Матейко, а також між більшістю статистичних і спектральних показників ВСП та шириною дистального епіфіза (ЩДЕ) голілки; а серед достовірних зворотніх слабкої ( $r = -0,29$ ) і середньої сили ( $r = -0,31$ ) зв'язків привертають увагу лише кореляції між більшістю показників вегетативного гомеостазу за методом Баєвського та ЩДЕ голілки.

В юнаків із *еукінетичним типом гемодинаміки* в більшості випадків *багаточисельні* достовірні прямі слабкої ( $r$  від 0,24 до 0,29) і середньої сили ( $r$  від 0,30 до 0,43) зв'язки встановлені між більшістю показників варіаційної пульсометрії (за винятком мінімального значення R-R інтервалу і варіаційного розмаху) та масою і площею поверхні тіла, ЩДЕ плеча, більшістю обхватів нижньої кінцівки і тулуба, мезоморфним компонентом соматотипу, між більшістю спектральних показників ВСП (за винятком потужності в діапазоні дуже низьких частот і відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот) та обхватом талії, більшістю показників товщини шкірно-жирових складок (ТШЖС), ендоморфним компонентом соматотипу і жировим компонентом маси тіла за Матейко; між показниками потужності в діапазоні дуже низьких частот і відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот та висотою пальцевої антропометричної точки і екоморфним компонентом соматотипу; а багаточисельні достовірні зворотні слабкої ( $r$  від -0,23 до -0,29) і середньої сили ( $r$  від -0,30 до -0,37) зв'язки встановлені між більшістю показників варіаційної пульсометрії (за винятком мінімального значення R-R інтервалу і варіаційного розмаху) та екоморфним компонентом соматотипу, між більшістю статистичних показників ВСП та екоморфним компонентом соматотипу, між більшістю спектральних показників ВСП (за винятком потужності в діапа-

зоні дуже низьких частот і відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот) та висотою пальцевої антропометричної точки і екоморфним компонентом соматотипу; між показниками потужності в діапазоні дуже низьких частот і відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот та ШДЕ передпліччя, обхватами талії і грудної клітки на видиху, більшістю показників ТШЖС, еноморфним компонентом соматотипу, кістковим і жировим компонентами маси тіла за Матейко.

При кількісному аналізі кореляцій між показниками ВСП та антропо-соматотипологічними параметрами тіла і силою стискання кистей, в юнаків із різними типами гемодинаміки зафіксовано 165 достовірних зв'язків (33 середньої сили прямих, 65 слабких прямих, 11 середньої сили зворотніх та 23 слабких зворотніх). З них в юнаків із еукінетичним типом гемодинаміки - 132 (80,0% від загальної кількості), а в юнаків із гіпокінетичним типом гемодинаміки - 33 (20,0% від загальної кількості).

В юнаків із гіпокінетичним типом гемодинаміки встановлені наступні особливості кореляцій:

- більшість достовірних слабкої і середньої сили зв'язків між показниками ВСП та антропо-соматотипологічними параметрами тіла і силою стискання кистей прямі - 26 (78,8%, з яких 6 середньої сили), а лише 7 зв'язків - зворотні (21,2%, з яких 2 середньої сили);

- найбільша кількість зв'язків з антропо-соматотипологічними параметрами тіла і силою стискання кистей виявлена для групи спектральних показників ВСП - 21 (8,2 %), а найменша - для показників варіаційної пульсометрії - 4 (1,3%);

- найбільша кількість зв'язків із групами показників ВСП встановлена для ШДЕ кінцівок - 11 (16,2%).

В юнаків із еукінетичним типом гемодинаміки встановлені наступні особливості кореляцій:

- більшість достовірних слабкої і середньої сили зв'язків між показниками ВСП та антропо-соматотипологічними параметрами тіла і силою стискання кистей прямі - 98 (74,2%, з яких 33 середньої сили), а 34 зв'язки - зворотні (25,8%, з яких 11 середньої сили);

- найбільша кількість зв'язків з антропо-соматотипологічними параметрами тіла і силою стискання кистей виявлена для групи спектральних показників ВСП - 58 (22,7%) і показників варіаційної пульсометрії - 58 (19,0%), а найменша - для показників вегетативного гомеостазу за методом Баєвського - 4 (2,6%);

- найбільша кількість зв'язків із групами показників ВСП встановлена для компонентів соматотипу - 20 (39,2%), обхватних розмірів тіла - 54 (21,2%), ТШЖС - 28 (18,3%), а також тотальних розмірів тіла і показників компонентного складу маси тіла за Матейко - по 9 (по 17,6%).

Нами встановлена відсутність зв'язків:

- в юнаків із гіпокінетичним типом гемодинаміки - між статистичними показниками ВСП і та усіма групами розмірів і силою стискання правої кисті (за винятком обхватних розмірів тіла); показниками варіаційної пуль-

сометрії і вегетативного гомеостазу за методом Баєвського та усіма групами розмірів і силою стискання правої кисті (за винятком ТШЖС); спектральних показників і силою стискання правої кисті, компонентами соматотипу, поздовжніми розмірами тіла;

- в юнаків із еукінетичним типом гемодинаміки - між статистичними показниками ВСП і поперечними, поздовжніми розмірами, компонентами маси тіла, силою стискання правої кисті; показниками варіаційної пульсометрії і поперечними, поздовжніми розмірами тіла, ТШЖС, силою стискання правої кисті; показниками вегетативного гомеостазу за методом Баєвського та усіма групами розмірів (за винятком обхватних розмірів і компонентів соматотипу); спектральних показників і поперечними розмірами тіла, ТШЖС, силою стискання правої кисті.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В юнаків з гіпокінетичним типом гемодинаміки найбільша кількість переважно прямих (78,8%) слабкої сили ( $r$  від 0,27 до 0,29) зв'язків встановлена між більшістю статистичних і спектральних показників ВСП та ШДЕ гомілки, а також між сумарною потужністю запису в усіх діапазонах і потужністю в діапазоні дуже низьких частот та масою тіла, обхватами передпліччя у верхній третині й кисті і м'язовим компонентом маси тіла.

2. В юнаків з еукінетичним типом гемодинаміки найбільша кількість, переважно прямих (74,2%) слабкої ( $r$  від 0,24 до 0,29) і середньої сили ( $r$  від 0,30 до 0,43) зв'язків встановлена між більшістю показників варіаційної пульсометрії та масою і площею поверхні тіла, ШДЕ плеча, більшістю обхватів нижньої кінцівки і тулуба, мезоморфним компонентом соматотипу, а також між показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах, потужності в діапазоні низьких і високих частот та обхватом талії, більшістю показників ТШЖС, еноморфним компонентом соматотипу і жировим компонентом маси тіла; а зворотніх, також слабкої ( $r$  від -0,23 до -0,29) і середньої сили ( $r$  від -0,30 до -0,37) - між більшістю статистичних показників ВСП і показників варіаційної пульсометрії та екоморфним компонентом соматотипу, між показниками потужності в діапазоні дуже низьких частот і відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот та ШДЕ передпліччя, обхватами талії і грудної клітки на видиху, більшістю показників ТШЖС, еноморфним компонентом соматотипу, кістковим і жировим компонентами маси. Зафіксована відсутність достовірних зв'язків між усіма показниками ВСП та силою стискання кистей.

Перспективи подальших досліджень - результати дослідження надають можливість проводити ранню діагностику різноманітних захворювань серцево-судинної системи в юнацькому віці, а також доцільність їх подальшого впровадження у клінічну практику.



## Список посилань

1. Бунак, В. В. (1941). Антропометрия: практический курс. М.: Учпедгиз.
2. Варенцова, И. А., Оляшев, Н. В., & Пушкина, В. Н. (2013). Физическая работоспособность у студентов с разными типами гемодинамики. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия "Медико-биологические науки"*, 3, 5-13.
3. Виноградова, Т. С. (1986). Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы (Справочник). М.: Медицина.
4. Волков, М. А. (2013). Особенности физического развития школьников с различными типами гемодинамики. *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия "Биология, химия"*, 26 (65), 2, 18-24.
5. Гречкина, Л. И. (2015). Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у мальчиков-подростков г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения. *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН*, 1 (41), 81-85.
6. Зелінський, Б. О., Злепко, С. М., Кос-тенко, М. П., & Ковальчук, Б. М. (2000). Портативний багатофункціональний прилад діагностики судинного русла кровеносної системи. *Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах*, 1, 125-131.
7. Казакова, Т. В., Фефелова, В. В., & Николаев, В. Г. (2009). Сравнительный анализ показателей деятельности вегетативной нервной системы в зависимости от пола и типа телосложения. *Бюл. Сибирского отделения РАН*, 6, 54-60.
8. Московко, С. П., Йолтухівський, В. М., Московко, Г. С., & Костенко, М. П. (2000). Стандартизація методики комп'ютерної варіаційної пульсометрії з метою оцінки стану вегетативної регуляції. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 1, 238-239.
9. Николаев, В. И., Денисенко, Н. П., & Денисенко, М. Д. (2012). Тип кровообращения и адаптация (физиология и психология). *Вестник Российской военно-медицинской академии*, 2, 70-73.
10. Чернова, А. А., Никулина, С. Ю., & Третьякова, С. С. (2013). Кардиоритмография как метод функциональной диагностики (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*, 2 (80), 44-49.
11. Carter, J. (2003). The Heath-Carter anthropometric somatotype. Instruction manual. Department of Exercise and Nutritional Sciences San Diego State University. CA. U.S.A.
12. Duncker, R. D. M., Rebollo Rea, M. E., Ernesto Gonzalez Rodriguez, Duncker Rebollo, D. M., & Duncker Rebollo, M. E. M. (2011). Sympathovagal imbalance assessed by heart rate variability correlates with percent body fat and skeletal muscle, independent of body mass index. *Cleve. Clin. J. Med.*, 78 (1), 91-96.
13. Matiegka, J. (1921). The testing of physical efficiency. *Amer. J. Phys. Antropol.*, 2 (3), 25-38.
14. Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., Brosschot, J. F. (2009). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.*, 141 (2), 122-131.

## Ковальчук В.В.

## КОРРЕЛЯЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ТЕЛА ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЮНОШЕЙ С ГИПО- И ЕУКИНЕТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ ГЕМОДИНАМИКИ

**Резюме.** У практически здоровых городских юношей Подолья с гипо- и эукинетическими типами гемодинамики установлены особенности корреляций между показателями вариабельности сердечного ритма и антропо-соматотипологическими параметрами тела и силой сжатия кистей. В юношей с гипокинетическим типом гемодинамики наибольшее количество преимущественно прямых слабой силы связей установлена между большинством статистических и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма и шириной дистального эпифиза голени, а также между суммарной мощностью записи во всех диапазонах и мощностью в диапазоне очень низких частот и массой тела, обхватами предплечья в верхней трети и кисти и мышечным компонентом массы тела. В юношей с эукинетическим типом гемодинамики наибольшее количество, преимущественно прямых слабой и средней силы связей установлена между большинством показателей вариационной пульсометрии и массой и площадью поверхности тела, шириной дистального эпифиза плеча, большинством обхватов нижней конечности и туловища, мезоморфным компонентом соматотипа, а также между показателями суммарной мощности записи во всех диапазонах, мощности в диапазоне низких и высоких частот и обхватом талии, большинством показателей толщины кожно-жировых складок, эндоморфным компонентом соматотипа и жировой компонентом массы тела; а обратных - между большинством статистических показателей вариабельности сердечного ритма и показателями вариационной пульсометрии и эктоморфным компонентом соматотипа, между показателями мощности в диапазоне очень низких частот и отношение мощностей в диапазоне низких и высоких частот и шириной дистального эпифиза предплечья, обхват талии и грудной клетки на выдохе, большинством показателей толщины кожно-жировых складок, эндоморфным компонентом соматотипа, костным и жировым компонентами массы.

**Ключевые слова:** практически здоровые юноши, вариабельность сердечного ритма, типы гемодинамики, антропометрия, корреляции.

## Kovalchuk V.V.

## CORRELATION VARIABILITY OF HEART RHYTHM WITH ANTHROPO-SOMATOTIPOLOGICAL PARAMETERS OF THE BODY OF PRACTICAL HEALTHY JUNIORS WITH HYPO- AND EUKINETIC TYPES OF HEMODYNAMICS

**Summary.** In practically healthy urban men of Podillia with hypo- and eukinetic types of hemodynamics, features of correlations between indicators of cardiac rhythm variability and anthropo-somatotypological parameters of the body and the force of brush compression have been established. In boys with a hypokinetic hemodynamic type, the largest number of predominantly direct weak by strength connections is established between most statistical and spectral parameters of heart rate variability and the width of the distal epiphysis of the shin, as well as between the total recording power in all ranges and the power in the range of very low frequencies and body weight, girths of the forearm in the upper third and hand, and the muscular component of the body mass. In boys with eukinetic type of hemodynamics, the largest number of predominantly direct weak and average strength connections is established

between the majority of the variability pulse rate and the mass and area of the body surface, the width of the distal epiphysis of the shoulder, the majority of the girths of the lower limb and the trunk, the mesomorphic component of the somatotype, and also between indicators of total recording power in all ranges, power in the range of low and high frequencies and waist circumference, most of the indicators of the thickness of skin and fat folds, the endomorphic component volume of somatotype and fat component of body weight; and vice versa - between most statistical indicators of cardiac rhythm variability and variations pulsometry data and an ectomorphic component of the somatotype, between the power indices in the range of very low frequencies and the ratio of power in the ranges of low and high frequencies and the width of the distal epiphysis of the forearm, the wrists of waist and chest of the exhalation, the majority of indicators of the thickness of skin and fat folds, the endomorphic component of the somatotype, the bone and fat components of the mass.

**Key words:** practically healthy young men, heart rate variability, hemodynamics types, anthropometry, correlations.

Рецензент - д.б.н., проф. Сарафинюк Л.А.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2017 р.

Ковальчук Всеволод Віталійович - асистент кафедри ортопедичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)7134092; vsevolod76@rambler.ru

© Поліщук С.С., Давиденко І.С., Шувалов С.М.

УДК: 616-001.52:616.01/09:616-06:619

**Поліщук С.С., Давиденко І.С.<sup>1</sup>, Шувалов С.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна), Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет" (пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна)<sup>1</sup>

## **ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ЩУРІВ У ДІЛЯНЦІ ТРАВМАТИЧНОГО ДЕФЕКТУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

**Резюме.** Експеримент був проведений на 60 білих щурах-самцях. Тварини знаходилися на загальному раціоні харчування, мали вільний доступ до води і їжі. В процесі роботи щурів були поділені на 3 групи: контрольна - 20 щурів - дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи здорових щурів з травмою нижньої щелепи у місці нанесення дефекту; дослідна №1 - 20 щурів, проводилося дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи щурів з травмою нижньої щелепи у місці нанесення дефекту при обтураційному гепатиті, що отримували шляхом перев'язки та пересічення загального жовчного протоку; дослідна №2 - 20 щурів - дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи щурів з травмою нижньої щелепи у місці нанесення дефекту при токсичному гепатиті, що отримували шляхом введення *per os* чотирьох хлористого вуглецю. Всім щурам наносили травму нижньої щелепи шляхом перфорації та утворення дефекту. В подальшому спостерігали за гістологічними ознаками загоєнням ділянки перфораційного дефекту. При експериментальній патології гепатобіліарної системи регенерація ділянки дефекту нижньої щелепи погіршується, що проявляється зменшенням швидкості відновлення питомого об'єму (%) фіброретикулярної тканини в 2,6 рази при обтураційному гепатиті та токсичному гепатиті - 3,4 рази. При експериментальній патології печінки уповільнюються процеси остеорегенерації дефекту нижньої щелепи. У пацієнтів з травмою нижньої щелепи, при виявленні патології гепатобіліарної системи, доцільно проводити корекцію обмінних процесів.

**Ключові слова:** щур, щелепно-лицева ділянка, перфораційний дефект нижньої щелепи, регенерація, морфометричний аналіз.

### **Вступ**

Поряд з переломами нижньої щелепи та травмами обличчя, одним з актуальних питань щелепно-лицевої травматології продовжує залишатися проблема етіопатогенезу виникнення ускладнень. Переломи нижньої щелепи займають провідне місце серед травм обличчя та в структурі загального травматизму. Серед пошкоджень щелепно-лицьової ділянки вони зустрічаються у 75-87% випадків [2, 9, 10, 15, 16, 17, 19, 20]. Травми щелепно-лицьової ділянки складають близько 15-38% серед всіх госпіталізованих в клініку [2, 9, 20]. Поряд з збільшенням загальної кількості травматизму спостерігається збільшення частоти щелепно-лицевих травм та їх ускладнень, особливо це актуально при постійному зростанні пацієнтів з супутньою патологією [1, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12]. Головним етіологічним чинни-

ком виникнення ускладнень безумовно є мікробний фактор, але при цьому важливе місце займає супутня патологія. Інфікування перш за все призводить до розвитку патологічних місцевих та загальних змін, що в подальшому призводить до розвитку ускладнень. Серед ускладнень найбільш часто зустрічаються такі, як нагноєння кісткової рани, післятравматичний остеомиєліт, несправжній суглоб, патологічна рухомість кісткових фрагментів, вторинна кровотеча, післятравматичний гайморит чи неврит, порушення прикусу [2, 9, 10, 15, 17, 20].

При аналізі даної проблеми одним із неврахованих факторів слід вважати наявність захворювань гепатобіліарної системи, так як патологія її зустрічається близько у 70% населення [1, 13, 14, 17]. Ця проблема

може, при певному збігу обставин, мати основний вплив на умови загоєння пошкоджень м'яких тканин щелепно-лищевої ділянки та кісток лицевого скелету, особливо при виникненні післятравматичних ускладнень. Частота ускладнень (післятравматичний остеомієліт, нагноєння кісткової рани, несправжній суглоб) складає третину пацієнтів з травмою кісток обличчя.

Загоєння кісткової рани відбувається завдяки здатності живого організму до регенерації тканини, насамперед через утворення сполучнотканинного матриксу, внаслідок чого в результаті осифікації відновлюється попередня структура тканини [3, 4, 8, 18]. Вирішення завдань щелепно-лищевої хірургії для покращення умов регенерації переломів щелеп полягає у попередженні чи зменшенні загрози розвитку ускладнень, які можуть бути при переломах кісток лицевого скелету.

Післятравматична регенерація нижньої щелепи на фоні супутньої патології залежить від функціонального стану самої кістки та організму в цілому. Травма нижньої щелепи запускає механізм, який потребує дві складові: перше це клітини, здатні проліферувати і диференціюватися в остеогенному напрямку, та друге - клітини, які пережили травму і синтезують остеоіндуктивні продукти. Повідомлень про експериментальні дослідження особливостей регенерації тканин щелепно-лищевої ділянки на фоні патології печінки нами не знайдено.

**Мета** дослідження - експериментальне вивчення особливостей репаративної регенерації дефекту нижньої щелепи при патології гепатобіліарної системи.

### Матеріали та методи

Експеримент був проведений на 60 білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварини знаходилися на загальному раціоні харчування, мали вільний доступ до води і їжі та стандартних умов перебування в клітках віварію ВМУ ім. М.І. Пирогова. Вік тварин - 5-6 місяців. Маса пацюків коливалася в межах 240-270 г.

Існує багато моделей нанесення перелому нижньої щелепи у лабораторних тварин, але не всі ці методики можуть задовольнити необхідну об'єктивізацію та стандартизацію перелому, що не дозволить дати об'єктивну оцінку [3, 8, 17, 18, 19]. В експерименті нами було використано методику створення дефекту нижньої

щелепи щурів за допомогою хірургічного бора діаметром 1 мм, зі швидкістю обертання до 10000 обертів на хвилину, що дозволило отримати стандартний післятравматичний дефект та об'єктивно спостерігати за процесами регенерації [17].

В процесі роботи щурів поділили на 3 групи:

1. Контрольна - 20 щурів - дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи здорових щурів з травмою нижньої щелепи у місці нанесення дефекту.

2. Дослідна №1 - 20 щурів - дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи щурів з травмою нижньої щелепи у місці нанесення дефекту при обтураційному гепатиті, що отримували шляхом перев'язки та пересічення загального жовчного протоку.

3. Дослідна №2 - 20 щурів - дослідження гістологічних змін кісткової тканини нижньої щелепи щурів з травмою нижньої щелепи у місці нанесення дефекту при токсичному гепатиті, що отримували шляхом введення рег ос чотирьох хлористого вуглецю.

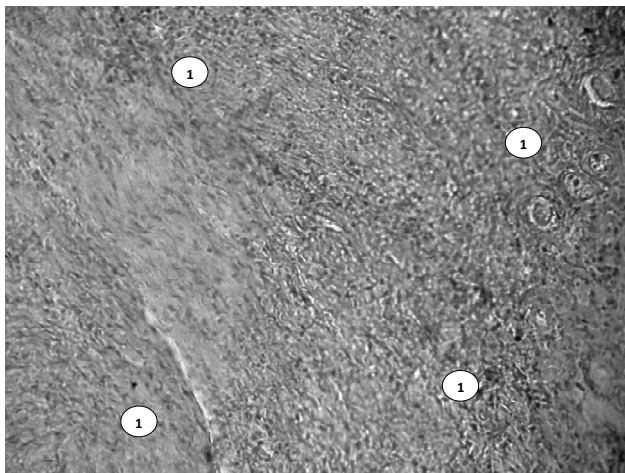
В ході поставленого експерименту, було прослідковано особливості регенерації кісткових дефектів. Кількісну оцінку гістологічних змін проводили з використанням морфометричних методик. Після виготовлення гістологічних препаратів при цьому враховувалися п'ять ознак: питомий об'єм (у %) фіброретикулярної тканини в осередку регенерації кістки, питомий об'єм (%) кровоносних судин, питомий об'єм (у %) кісткових балок в осередку регенерації кістки, кількість остеобластів на певній площі в осередку регенерації кістки, питомий об'єм (%) кісткового мозку в осередку регенерації кістки. Дослідження проводили на 7, 30, 60 добу дослідження.

### Результати. Обговорення

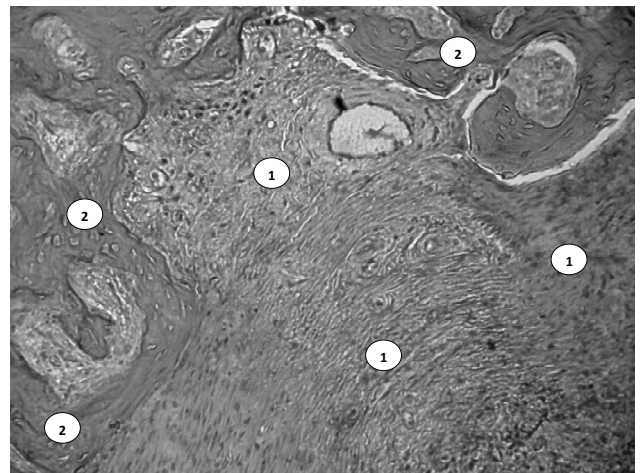
З наведених даних у табл.1, видно, що питомий об'єм фіброретикулярної тканини в осередку регенерації кістки на 7 добу є домінуючим над іншими елементами і становить близько 91,4%. Наявність окремих кісткових балок у цей період дослідження пояснюється звісно не новим створенням їх, а залишками колишніх кісткових балок, які були в місці перфорації та створення дефекту ще до нанесення цієї травми (рис.1).

**Таблиця 1.** Морфометричні показники регенераторних тканин нижньої щелепи в місці дефекту в динаміці експерименту без порушення функції гепатобіліарної системи (контрольна група, n=20).

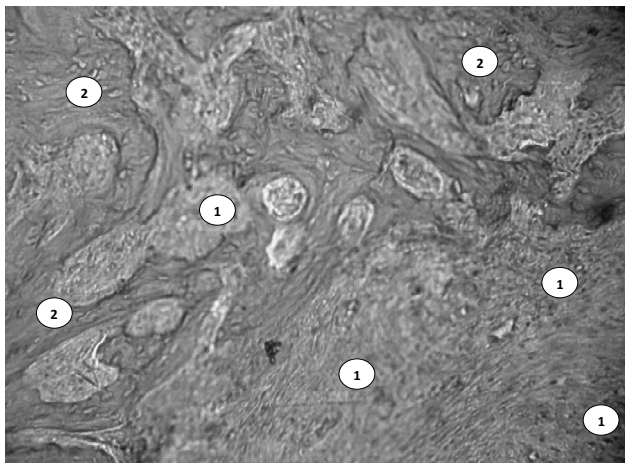
Морфометричні показники	Доби експерименту			
	7	14	30	60
Питомий об'єм (%) фіброретикулярної тканини	91,4±0,94	56,3±0,71	48,2±0,51	12,4±0,22
Питомий об'єм (%) кровоносних судин	3,2±0,05	2,0±0,05	1,6±0,05	0,5±0,01
Питомий об'єм (%) кісткових балок	1,8±0,04	12,9±0,84	48,0±0,19	72,2±0,68
Середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на площі 100 мкм <sup>2</sup>	3,5±0,04	5,7±0,15	2,0±0,06	1,0±0,05
Питомий об'єм (%) кісткового мозку	0	0	1,6±0,04	3,8±0,05



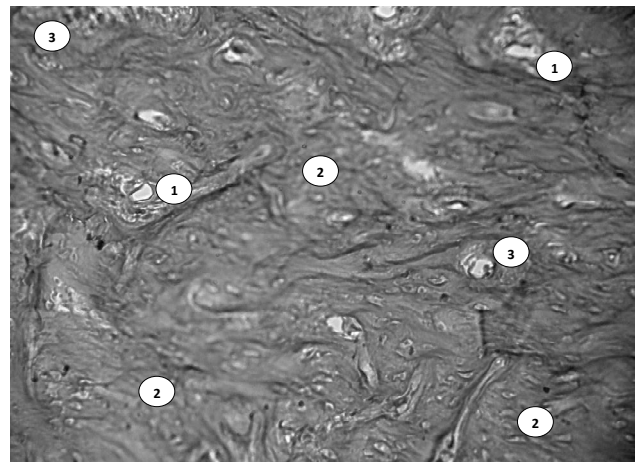
**Рис. 1.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації на 7 добу експерименту, що заміщені фіброретикулярною тканиною (1) - контрольна група. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.



**Рис. 2.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації на 14 добу експерименту - контрольна група. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.



**Рис. 3.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації на 30 добу експерименту - контрольна група. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.



**Рис. 4.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації на 60 добу експерименту - контрольна група. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. 3- кістковий мозок. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.

Разом з тим, варто відмітити підвищену кількість остеобластів на одиницю площі кісткових балок. Така їхня підвищена концентрація в кісткових балках вказує на те, що старі кісткові балки також приймають участь у процесах регенерації кістки у місці дефекту. Питомий об'єм кровоносних судин на 7 добу експерименту в осередку регенерації кістки досягає 3,5 відсотків, причому ці кровоносні судини розташовуються майже виключно в зоні фіброретикулярної тканини. Ще варто відмітити на 7 добу зовсім не спостерігається сформованих елементів кісткового мозку, хоча у фіброретикулярній тканині відмічається значна присутність клітин, які за морфологією повинні називатися лімфоїдними клітинами. Ці лімфоїдні клітини круглястої форми з круглим ядром та вузьким обідком цитоплазми. Як відомо, клітини з вищеописаною морфологією можуть бути або лімфоцитами, або стовбуровими (поліпотентними)

клітинами, з яких в майбутньому формуються елементи кісткового мозку.

Аналізуючи дані табл.1, слід зазначити, що питомий об'єм фіброретикулярної тканини в осередку регенерації кістки в динаміці експерименту без зовнішнього впливу зменшується і на 60 добу становить  $12,4 \pm 0,22\%$  проти  $91,4 \pm 0,94\%$  на 7 добу.

Разом з цим, в динаміці експерименту в осередку регенерації кістки знижується і питомий об'єм кровоносних судин, щоправда на 60 добу ці кровоносні судини локалізуються вже не тільки в фіброретикулярній тканині, але і в кістковому мозку, який також вже наявний на 30-ту та ще більше на 60 добу.

Питомий об'єм кісткових балок до 14 доби зростає більше ніж у 5 разу порівнянні з сьомою добою та становлять добре видно при забарвленні гематоксилін і еозином (рис. 2). До 30 доби питомий об'єм балок ще

**Таблиця 2.** Морфометричні показники тканин нижньої щелепи в місці дефекту при перев'язці загальної жовчної протоки в динаміці експерименту (дослідна група 1, n=20).

Морфометричні показники	Доби експерименту			
	7	14	30	60
Питомий об'єм (%) фіброретикулярної тканини	92,1±0,88	84,5±0,73	74,6±0,58	32,8±0,24
Питомий об'єм (%) кровоносних судин	3,7±0,08	3,4±0,09	3,2±0,05	1,7±0,02
Питомий об'єм (%) кісткових балок	1,4±0,05	5,6±0,14	14,8±0,16	53,4±0,64
Середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на площі 100 мкм <sup>2</sup>	3,8±0,08	3,5±0,10	3,3±0,06	2,8±0,04
Питомий об'єм (%) кісткового мозку	0	0	0	2,3±0,06

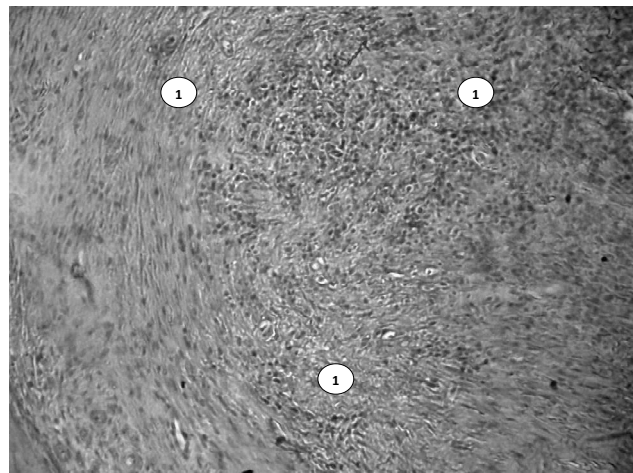
зростає (рис. 3) і на 60 добу експерименту питомий об'єм кісткових балок становить понад 72%, тобто кісткові балки в цей період вже становлять більшу частину елементів зони регенерації кістки (рис. 4).

Середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на площі 100 мкм<sup>2</sup> зменшується порівняно повільними темпами. При цьому можна відмітити, що на 14 добу в порівнянні з 7-ю вірогідного зниження середньої кількості остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на одиницю площі немає ( $p>0,05$ ), хіба що намічається лише тенденція до зниження, а ось на 30 добу в порівнянні з 7 добою зміни, хоч і не виражені, але все ж статистично достовірно ( $p<0,05$ ). Це саме можна відмітити і для 60 доби експерименту, коли середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на площі має найменшу величину серед всіх періодів експерименту.

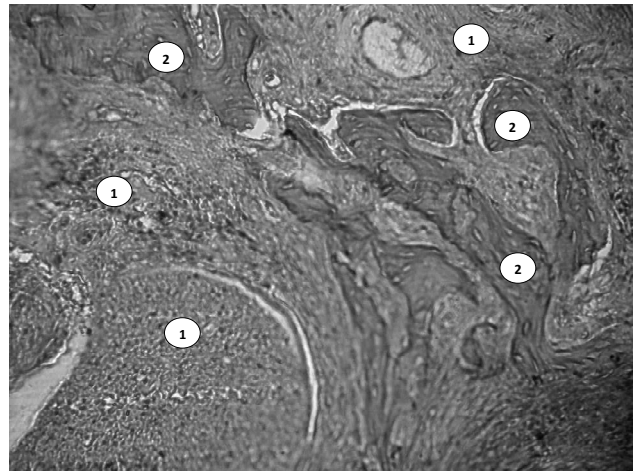
Як вже зазначалося вище, явні елементи кісткового мозку присутні тільки в гістологічних матеріалах ділянки дефекту нижньої щелепи щурів на 30 та 60 добу експерименту. У кістковому мозку переважали кровотворні елементи на різних стадіях розвитку з домінуванням клітин лімфоїдного типу, поодинокі тонкостінні щілиноподібні кровоносні судини та окремі лімфоцити. Таким чином, виявлено достатньо висока активність регенеративних елементів, що приймають участь в побудові нової кісткової тканини та заміщення дефекту кістки.

Дані про питомий об'єм (%) фіброретикулярної тканини в осередку регенерації кістки експериментальних тварин при перев'язці загальної жовчної протоки в динаміці експерименту без застосування корегувальних засобів наведені у табл. 2.

З наведених даних видно, що питомий об'єм фіброретикулярної тканини в осередку регенерації кістки на 7 добу є домінуючим над іншими елементами і становить понад 90% (рис.5). Наявність окремих кісткових балок у цей період дослідження також пояснюється звісно не новим створенням їх, а залишками колишніх кісткових балок, які були в місці перфорації ще до нанесення цієї травми. Разом з тим, варто відмітити підвищену кількість остеобластів на одиницю площі кісткових балок. Така їхня підвищена кон-

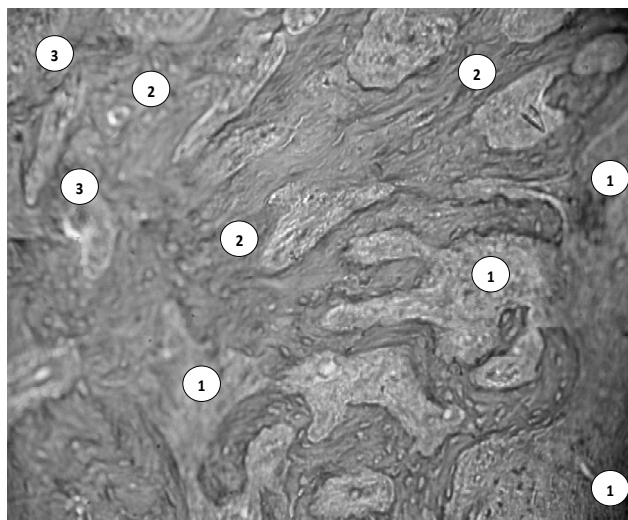


**Рис. 5.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації при перев'язці загальної жовчної протоки на 7-му добу експерименту, дослідної групи №1, заміщені фіброретикулярною тканиною - 1. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.



**Рис. 6.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації при перев'язці загальної жовчної протоки на 30 добу експерименту, дослідної групи №1. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.

центрація в кісткових балках вказує на те, що старі кісткові балки також приймають участь у процесах регенерації кістки у місці дефекту. Питомий об'єм кро-



**Рис.7.** Тверді тканини нижньої щелепи щура дослідної групи №1 в місці її перфорації при перев'язці загальної жовчної протоки на 60 добу експерименту. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. 3- кістковий мозок. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.

воносних судин на 7 добу експерименту в осередку регенерації кістки не досягає навіть чотирьох відсотків, причому ці кровоносні судини розташовуються майже виключно в зоні фіброретикулярної тканини. Ще варто відмітити те, що на 7 добу зовсім не спостерігається сформованих елементів кісткового мозку, хоча у фіброретикулярній тканині відмічається значна присутність клітин, які за морфологією повинні називатися лімфоїдними клітинами. Ці лімфоїдні клітини круглястої форми з круглим ядром та вузьким обідком цитоплазми. Як відомо, клітини з вищеописаною морфологією можуть бути або лімфоцитами, або стовбуровими (поліпотентними) клітинами, з яких в майбутньому формуються елементи кісткового мозку.

Як видно з даних таблиці 2, питомий об'єм фіброретикулярної тканини в осередку регенерації кістки в динаміці експерименту при перев'язці загальної жовчної протоки знижується і на 60 добу зменшується приблизно втричі у порівнянні з 7 добою.

Разом з цим, в динаміці експерименту в осередку регенерації кістки при перев'язці загальної жовчної

протоки знижується і питомий об'єм кровоносних судин, щоправда на 60 добу ці кровоносні судини локалізуються вже не тільки в фіброретикулярній тканині, але і в кістковому мозку, який також вже наявний на 60 добу, хоча на 30 добу експерименту сформованих елементів кісткового мозку в осередку регенерації кістки знайти не вдається, так само як і в попередні періоди експерименту.

Питомий об'єм кісткових балок до 14 доби у щурів дослідної групи 1, зростає більше ніж у 4 рази у порівнянні з сьомою добою, до 30-х доби ще зростає (рис. 6) і на 60 добу експерименту питомий об'єм кісткових балок становить понад 50%, тобто кісткові балки в цей період вже становлять більшу частину елементів зони регенерації кістки (рис. 7).

Середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на площі 100 мкм<sup>2</sup> зменшується порівняно повільними темпами. При цьому можна відмітити, що на 14 добу в порівнянні з 7 добою вірогідного зниження середньої кількості остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на одиницю площі немає ( $p > 0,05$ ), хіба що намічається лише тенденція до зниження, а ось на 30 добу в порівнянні з 7 добою зміни, хоч і не виражені, але все ж статистично вірогідні ( $p < 0,05$ ). Аналогічні показники саме можна відмітити і для 60 доби експерименту, коли середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на одиниці площі має найменшу величину серед всіх періодів експерименту.

Як вже зазначалося вище, явні елементи кісткового мозку при перев'язці загальної жовчної протоки присутні тільки в гістологічних матеріалах щурів на 60 добу експерименту. У кістковому мозку переважали кровотворні елементи на різних стадіях розвитку з домінуванням клітин лімфоїдного типу, поодинокі тонкостінні щілинноподібні кровоносні судини та окремі лімфоцити.

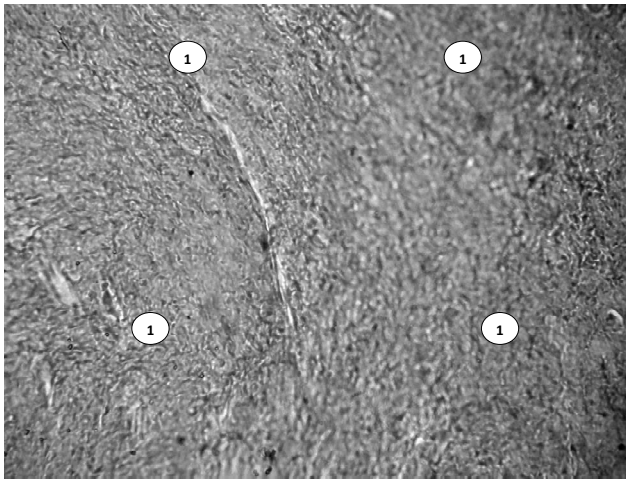
Середні дані морфометричних показників твердих тканин нижньої щелепи в місці її дефекту, у тварин дослідної групи 2, при токсичному гепатиті в динаміці експерименту, без медикаментозної корекції надані в табл. 3.

Наведені у вказаній табл. 3 показники відображають певну динаміку регенераторних процесів у кістці,

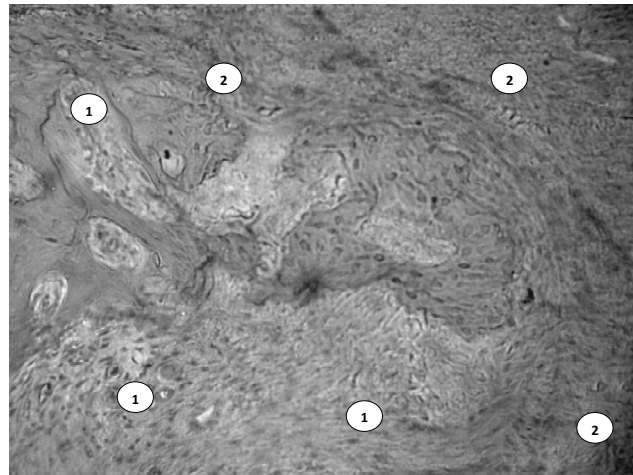
**Таблиця 3.** Морфометричні показники твердих тканин нижньої щелепи в місці дефекту при токсичному гепатиті в динаміці експерименту (дослідна група 2, n=20).

Морфометричні показники	Доби експерименту			
	7	14	30	60
Питомий об'єм (%) фіброретикулярної тканини	92,0±0,84	88,7±0,76	79,9±0,59	41,0±0,5
Питомий об'єм (%) кровоносних судин	3,2±0,08	3,0±0,08	2,7±0,04	2,0±0,03
Питомий об'єм (%) кісткових балок	1,4±0,07	3,8±0,16	11,3±0,12	48,4±0,65
Середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на площі 100 мкм <sup>2</sup>	3,7±0,05	3,6±0,10	3,5±0,07	2,8±0,05
Питомий об'єм (%) кісткового мозку	0	0	0	1,6±0,02

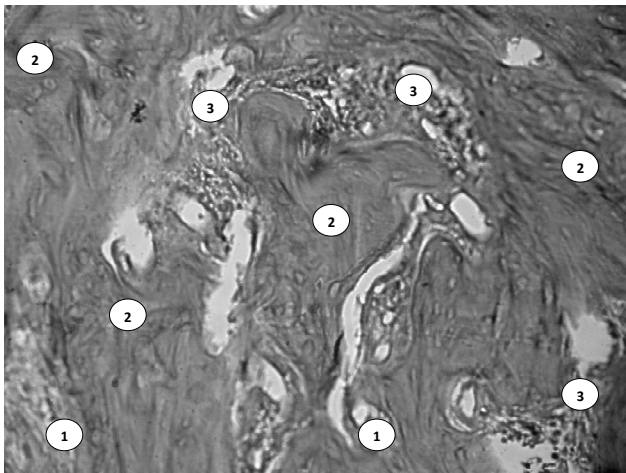




**Рис. 8.** Тверді тканини нижньої щелепи щура в місці її перфорації при токсичному гепатиті на 7 добу експерименту дослідної групи №2. 1 - фіброретикулярна тканина. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.



**Рис. 9.** Тверді тканини нижньої щелепи щура дослідної групи №2 в місці її перфорації при токсичному гепатиті на 30 добу експерименту. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.



**Рис. 10.** Тверді тканини нижньої щелепи щура дослідної групи №1, в місці її перфорації при токсичному гепатиті на 60 добу експерименту. 1 - фіброретикулярна тканина. 2 - кісткові балки. 3 - кістковий мозок. Гематоксилін-еозин. Об.х10. Ок.х20.

причому динаміка в цілому є дуже подібною до тієї, яка описана для експерименту з перев'язкою загальної жовчної протоки. Закономірності змін полягають у тому, що з часом поступово знижується питомий об'єм фіброретикулярної тканини та кровоносних судин, зменшується середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на одиницю площі, але разом з тим, зростає питомий об'єм кісткових балок (рис. 8, 9). Відмінності полягають лише в конкретних середніх величинах. Зокрема, при токсичному гепатиті темпи зменшення питомого об'єму фіброретикулярної тканини менші, ніж при перев'язці загальної жовчної протоки, при цьому, на кінцеву точку експерименту (на 60 добу) цей показник залишається значно більшим при токсичному гепатиті (рис. 10). Щодо питомого об'єму кровоносних судин ситуація є подібною.

Питомий об'єм кісткових балок навпаки є вищим при токсичному гепатиті ніж при перев'язці загальної жовчної протоки у кожній точці експерименту, у тому числі і на 60 добу. Разом з тим, при токсичному гепатиті середня кількість остеобластів кісткових балок в осередку регенерації кістки на одиницю площі показує таку ж саму динаміку, як і при перев'язці загальної жовчної протоки, статистично значимих розбіжностей немає.

Важливо відмітити, що питомий об'єм кісткового мозку на 60 добу експерименту при токсичному гепатиті у середньому є нижчим, ніж при перев'язці загальної жовчної протоки.

Динаміка регенеративних процесів в кістках щурів, як при токсичному так і при обтураційному гепатиті були схожими, але відрізнялася по темпам, зменшення питомого об'єму фіброретикулярної тканини при токсичному гепатиті.

### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. При експериментальній патології гепатобілярної системи регенерація ділянки дефекту нижньої щелепи погіршується, що проявляється зменшенням швидкості відновлення питомого об'єму (%) фіброретикулярної тканини в 2,6 рази при обтураційному гепатиті та токсичному гепатиті - 3,4 рази.

2. При експериментальній патології печінки уповільнюються процеси остеорегенерації дефекту нижньої щелепи.

3. У пацієнтів з травмою нижньої щелепи, при виявленні патології гепатобілярної системи, доцільно проводити корекцію обмінних процесів.

Дослідження регенерації кісткової тканини ділянки обличчя потребує подальшого вивчення та пояснення, що особливо важливо при патології гепатобілярної системи.



## Список посилань

1. Аврунин, А. С., Корнилов, Н. В., & Иоффе, И. Д. (2001). Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма. *Морфология*, 6, 7-12.
2. Бернадский, Ю. И. (1999). Травматология и восстановительная хирургия челюстно-лицевой области. М.: Медицинская литература.
3. Воложин, А. И., Гемонов, В. В., & Кабалоева, Д. В. (2010). Экспериментальное обоснование эффективности применения рекомбинантного эпидермального фактора роста в лечении ран слизистой оболочки полости рта при иммунодефицитном состоянии. *Стоматология*, 4, 4-6.
4. Давиденко, І. С. (2000). Напівавтоматичний кількісний комп'ютерний аналіз мікроскопічного зображення в гістопатології. *Буковинський медичний вісник*, 4 (2), 165-169.
5. Корж, Н. А., & Дедух, Н. В. (2006). Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 1, 76-84.
6. Левицкий, А. П. (2003). Адаптационно-трофические системы организма и их роль в патологии. *Вісник стоматології*, 1, 91-95.
7. Левицкий, А. П. (2007). Функциональная классификация адаптогенов. *Вісник фармакології та фармації*, 2, 32-36.
8. Левицкий, А. П., Демьяненко, С. А., Скидан, М. И., Пустовойт, П. И. (2013). Эффективность лечения хронического катарального гингивита у больных с гепатобилиарной патологией с использованием гепатопротектора и пребиотика. *Інновації в стоматології*, 2, 5-9.
9. Маланчук, В. О., Воловар, О. С., & Гарляускайте, І. Ю. (2011). Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. (Т. 1, с. 627). Київ: Логос.
10. Маланчук, В. О., Логвіненко, І. П., Маланчук, Т. О., & Ціленко, О. Л. (2011). Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. (Т. 2, с. 606). Київ: ЛОГОС.
11. Меерсон, Ф. З. (1993). Адаптационная медицина: Механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нур. Med. Ltd.
12. Мірчук, Б. М., Драгомирецька, М. С., Деньга, О. В., & Левицкий, А. П. (2007). Застосування фотоадаптогенів у стоматології (огляд літератури). *Вісник стоматології*, 2, 62-66.
13. Мороз, Л. В. (2002). Хронічні вірусні гепатити В та С. Поширеність, клініко-морфологічні паралелі. Київ.
14. Мороз, Л. В., Мусаев, Е. Е. О., Заїчко, Н. В., Андросова, О. С., & Гайдук, О. А. (2016). Вплив вітаміну D на результати лікування хронічного гепатиту С. *Гепатологія*, 4, 42-50.
15. Поліщук, С. С. (2005). Корекція психоемоційного стану у хворих з травмами щелепно-лицевої ділянки. *Вісник стоматології*, 1, 50-56.
16. Поліщук, С. С. (2016). Експериментальне дослідження впливу квертуліну на загострення травматичних пошкоджень нижньої щелепи. *Вісник стоматології*, 3, 17-22.
17. Поліщук, С. С., Скиба, В. Я., Левицкий, А. П., & Шувалов, С. М. (2015). Експериментальне дослідження впливу квертуліну на процеси загострення травматичних пошкоджень слизової оболонки порожнини рота щурів при порушенні функції гепатобіліарного тракту. *Інновації в стоматології*, 4, 9-16.
18. Скиба, В. Я., Косенко, К. М., Левицкий, А. П., & Скиба, О. І. (2002). Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота. Київ: Державний фармакологічний центр МОЗ України.
19. Ташян, А. Э., Гулюк, А. Г., & Макаренко, О. А. (2012). Стимуляция минерализации и коллагенообразования в костной ткани крыс с переломами нижней челюсти с помощью препарата "остеовит". *Вісник стоматології*, 3, 5-8.
20. Тимофеев О.О. (2011). Щелепно-лицева хірургія. Київ: ВСВ "Медицина".

**Поліщук С.С., Давиденко І.С., Шувалов С.М.**

#### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ КРЫС В УЧАСТКЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

**Резюме.** Эксперимент был проведен на 60 белых крысах-самцах. Животные находились на общем рационе питания, имели свободный доступ к воде и пище. В процессе работы крысы были разделены на 3 группы: контрольная - 20 крыс, проводилось исследование гистологических изменений костной ткани нижней челюсти здоровых крыс с травмой нижней челюсти в месте нанесения дефекта исследователя №1 - 20 крыс - исследование гистологических изменений костной ткани нижней челюсти крыс с травмой нижней челюсти в месте нанесения дефекта при обтурационном гепатите, который получали путем перевязки и пересечения общего желчного протока; исследовательская №2 - 20 крыс - исследование гистологических изменений костной ткани нижней челюсти крыс с травмой нижней челюсти в месте нанесения дефекта при токсическом гепатите, который получали путем введения *per os* четырех хлористого углерода. Всем крысам наносили травму нижней челюсти путем перфорации и образования дефекта. В дальнейшем наблюдали за гистологическими признаками заживлением участка перфорационного дефекта. При экспериментальной патологии гепатобилиарной системы регенерация участка дефекта нижней челюсти ухудшается, что проявляется уменьшением скорости восстановления удельного объема (%) фиброретикулярной ткани в 2,6 раза при обтурационном гепатите и токсическом гепатите - 3,4 раза. При экспериментальной патологии печени замедляются процессы остеорегенерации дефекта нижней челюсти. У пациентов с травмой нижней челюсти, при выявлении патологии гепатобилиарной системы, целесообразно проводить коррекцию обменных процессов.

**Ключевые слова:** крыса, челюстно-лицевая область, перфорационный дефект нижней челюсти, регенерация, морфометрических анализ.

**Polischuk S.S., Davydenko I.S., Shuvalov S.M.**

#### COMPARATIVE STUDY OF HISTOLOGICAL CHANGES OF BONE TISSUE OF THE MANDIBLE OF RATS IN THE AREA OF TRAUMATIC DEFECT IN PATHOLOGY OF HEPATOBILIARY SYSTEM

**Summary.** Experiment was conducted on 60 white male rats. Animals were in the general diet, had free access to water and food. In the process of work, the rats were divided into 3 groups: control - 20 rats - study of histological changes of bone tissue of the mandible of healthy rats with trauma of the mandible at the site of defect; experimental number 1 - 20 rats, the study of histological

changes of bone tissue of the mandible of rats with trauma of the mandible at the site of defect in obstructive hepatitis, received by ligation and intersection of the total bile duct; experimental number 2 - 20 rats - study of histological changes of the mandibular bone tissue of rats with trauma of the mandible at the site of the defect in toxic hepatitis, obtained by introducing per os four carbon monoxide. All rats injured the lower jaw through perforation and defect formation. In the future, the histological signs of healing of the area of the perforation defect were observed. In the experimental pathology of the hepatobiliary system regeneration of the defect site of the mandible worsens, which is manifested by a decrease in the rate of recovery of the specific volume (%) of fibrotic reticular tissue in 2.6 times in obstructive hepatitis and toxic hepatitis - 3.4 times. In the experimental liver disease, osteo regeneration of the defect of the mandible is slowed down. In patients with trauma of the mandible, when detecting the pathology of the hepatobiliary system, it is advisable to perform correction of metabolic processes.

**Key words:** rat, maxillofacial area, perforation defect of mandible, regeneration, morphometric analysis.

Рецензент - д.мед.н., проф. Дичко Є.Н.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2017 р.

Поліщук Сергій Степанович - к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, polischuk07@ukr.net

Давиденко Ігор Святославович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет"; dis4@online.ua

Шувалов Сергій Михайлович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; stomat@vnm.edu.ua

© Orlovskiy V.O.

UDC: 316.472.3:008.12-055.1:(477)

Orlovskiy V.O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pirogov street 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine)

## FEATURES RELATIONS COMPUTED TOMOGRAPHY SIZES OF PREMOLAR TEETH WITH CEPHALOMETRIC INDICATORS OF PRACTICALLY HEALTHY MEN FROM NORTHERN AND SOUTHERN REGIONS OF UKRAINE

**Summary.** In practically healthy men of northern and southern regions of Ukraine, features of connections of linear sizes of small angular teeth and their roots with cephalometric indices of the brain and facial skull are established. With the indicators of the skull in the northern region, predominantly direct, reliable and unreliable medium power connections (14.1% on the upper jaw, of which the relative majority are mesio-distal and vestibule-lingual and 21.9% on the lower jaw, of which a relative majority with the height of the teeth and their crowns and the length of the roots), and in the southern region - mostly inverse reliable and unreliable medium strength connections (8.6% on the upper jaw and 12.9% on the lower jaw, in both cases relative majority with the teeth height and their crowns and with the length of the roots). With the indexes of the facial skull in the northern region, predominantly direct, reliable and unreliable medium power connections (12.0% on the upper jaw, of which the relative majority with the height of teeth and their crowns and root length and 10.7% on the mandible, with the relative majority with mesio-distal and vestibule-lingual), and in the southern region - mostly inverse reliable and unreliable medium power connections (11.2% on the upper jaw and 8.8% on the lower jaw, in both cases relative majority with the teeth height and their crowns and with the length of the roots).

**Key words:** correlations, premolar teeth, computer tomography, cephalometry, practically healthy men, regional features.

### Introduction

Individualization of the approach to patients in dentistry, taking into account the features of his face, age and ethnicity, is the right key to ensure the proper quality of dental care delivery to the population and improve the performance of orthodontists, therapeutic dentists and maxillofacial surgeons [13, 16-18]. At the same time, most researches in Ukraine and abroad are devoted not to administrative-regional features of the structure and size of teeth and heads, but to climatic, historical or ecological features. Establishing regional peculiarities of these indicators will allow dentists with a greater probability to begin practical implementation of the results obtained [2, 4, 8, 11].

According to the results of a number of papers [6, 7, 14, 15] it is known that there are links between the dimensions of angular teeth, dental arches and cephalometric indices and the skull in general, which is explained by their

phylogeny, ontogenetic and morpho-functional unity.

The purpose of the work is to determine the features of correlations of the computer-tomographic size of small angular teeth and their roots with cephalometric indices of practically healthy men of northern and southern regions of Ukraine.

### Materials and methods

On the basis of the medical center "Vinintermed LTD", 65 healthy and healthy men aged from 19 to 35 years from the northern region (n=32, residents from Zhytomyr, Kyiv, Chernihiv and Sumy regions) and the southern region (n=33, residents from Odessa, Mykolaiv, Kherson, Zaporizhzhya regions and Crimea), a cone-ray computer tomography was performed using the Veraviewepocs-3D dental cavity beam (Morita, Japan). The volume of a three-dimensional image

is a cylinder of 8x8 cm, a layer thickness of 0,2/0,125 mm, an irradiation dose of 0,011-0,048 mSv, a voltage and a current of 60-90kV/2-10mA. The study of a three-dimensional model of bone structures of the tooth-jaw complex was carried out in the i-Dixel One Volume Viewer (Ver.1.5.0, J Morita Mfg. Cor.) [3, 10].

Bioethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (protocol № 8, 10.09.2013) found that the studies fully met ethical and moral requirements in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine № 281 of 01.11.2000 and do not contradict the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and biomedicine (1977).

On cone-ray computer tomograms small angular teeth of the upper and lower jaws were measured: the length of the tooth; the length of palatal and cheek's roots of small angular teeth of the upper and lower jaw; height of tooth crown; vestibular-lingual dimensions of the crown and neck of the tooth; mesio-distal dimensions of the crown and neck of the tooth [12].

The cephalometric study consisted of determining the parameters of the cerebral and facial sections of the head with the help of a large sliding compass with a scale in the real size of the Martin system and soft centimeter ribbon. Cephalometric studies were conducted taking into account the generally accepted recommendations and anatomical points [1, 5].

The form of the head was determined by the following formula [9]: the largest head width / the largest length of the head x100. Up to a value of 75.9 men attributed to dolichocephals; 76,0-80,9 - to mesocephals; 81.0-85.4 - for brachycephals; 85.5 and more - to hyperbrachycephals. The following distribution is established: men dolichocephals - northern 2, southern 2; men mesocephals - northern 11, southern 10; brachycephals male - northern 12, southern 15; men hyperbrachycephals - northern 7, southern 6.

The value of the index sign (Garson morphological index) was obtained according to the corresponding formula [12]: the morphological face length / the largest face width x100. In the meaning of the index to 78.9 men attributed groups with a very wide face; 79,0-83,9 - wide face; 84.0-87.9 - middle face; 88,0-92,9 - narrow face; 93.0 and more - very narrow face. The following distribution is established: men with a very wide face - northern 1, southern 1; men with wide faces - northern 2, southern 2; men with middle face - northern 3, southern 8; men with a narrow face - northern 8, southern 12; men with a very narrow face - northern 18, southern 10.

The statistical processing of the obtained results was carried out using the statistical software package "Statistica 6.1" using the nonparametric Spirman method.

### Results. Discussion

In the analysis of reliable and average strength of inaccurate correlations of computer-tomographic linear sizes of SCT with cephalometric indices, craniotype and the type

of the face of practically healthy men of northern and southern regions of Ukraine, the following *multiple relationships* are established:

in the *northern region* - direct reliable ( $r = 0,35-0,54$ ) and unreliable mean strength ( $r = 0,30-0,34$ ) connection of the largest girth of the head, the largest head width and the smallest head width with the majority of mesio-distal dimensions of the SCT (with the exception of the first upper) and the height of the crowns of the lower SCT (with the exception of the smallest head width); direct ( $r = 0.35-0.51$ ) and unreliable mean strength ( $r = 0,30-0,34$ ) ties of the mandible width and length of the body of the lower jaw on the left with most of the vestibular-lingual dimensions of the SCT (with the exception of other upper ones), as well as similar connections of the exterior width with the height of the other lower SCT, their crowns and mesio-distal dimensions; straight, mostly unreliable mean forces ( $r = 0,30-0,32$ ) of the face width with crown height, mesio-distal and vestibular-lingual dimensions of the lower left first SCT; inverse ( $r = -0.36 - -0.48$ ) and unreliable mean strength ( $r=-0.30 - -0.33$ ) of the Garson morphological index and face type with height and length of the roots of the upper right first SCT, as well as with the mesio-distal size of the neck of the lower first SCT;

in the *southern region* there are reverse, mostly reliable ( $r=-0.36 - -0.52$ ) and unreliable mean force ( $r=-0.30 - -0.33$ ), connections of the largest girth, sagittal arc and the greatest length of the head with the height of the crowns of the lower SCT (with the exception of the second left) and only the largest girth and sagittal arc of the head with mesio-distal cervical size of the upper second SCT; inverse, mostly reliable, average strength ( $r=-0,35 - -0,44$ ) connections of the largest head width with the height of other upper and lower SCT and their roots (with the exception of the cheek root of the upper teeth); inverse reliable mean strength ( $r = -0.36 - -0.39$ ) connections of the cranial index and head type with the length of the root of the lower first SCT; direct reliable ( $r=0.36$  and  $0.37$ ) and unreliable mean strength ( $r=0.33$  and  $0.34$ ) connections of the cranial index and head type with crown height of second lower SCT; inverse reliable mean strength ( $r=-0,35 - -0,43$ ) connections of the mandible width with mesio-distal dimensions of the upper second SCT; direct reliable ( $r=0,35-0,39$ ) and unreliable average strength ( $r=0,31-0,34$ ) ties of length and height of the nose with the height and length of the roots of the lower first SCT; direct, reliable mean power ( $r=0.35$  and  $0.38$ ) connections of nasal depth with root length and inverse reliable mean power ( $r=-0.42$  and  $-0.46$ ) connections of nasal depth with lower coronal height second SCT; inverse, mostly reliable, average strength ( $r=-0,35 - -0,52$ ) of the distance between the nasion and the inter-cutter point with mesio-distal (neck only) and vestibular-lingual dimensions of the upper first SCT; inverse, mostly reliable ( $r=-0.36 - -0.50$ ) and unreliable mean strength ( $r=-0.30 - -0.34$ ) connections of the intercostal-width, external-width and oral width with crown height and mesio-distal size of the neck of the lower first SCT (with the

exception of intraocular and outer-width for the left tooth); inverse significant ( $r=-0.39$  and  $-0.42$ ) and unreliable mean strength ( $r=-0.32$  and  $-0.33$ ) connections of the length of the body of the mandible on the right and left with mesio-distal dimensions of the upper left first SCT.

Quantitative analysis of the reliable and average strength of inaccurate correlations of computer-tomographic linear dimensions of SCT with cephalometric indices, craniotype and face type of practically healthy men in the *northern region* of Ukraine revealed the following distribution of relationships:

*between the upper SCT and the brain skull indicators*, 36 out of 256 possible (14.1%) connections, of which 4.3% direct mean strength and 9.8% of direct mean uncertainties connections; among which - with the first teeth, 14 connections of 128 possible (3.9% of direct, reliable average forces and 7.0% of direct, false median force); with other teeth, 22 connections from 128 possible (4.7% of direct, reliable mean strength and 12.5% of direct false averages); with the height of teeth and their crowns and the length of the roots of 15 connections of 128 possible (0.8% direct mean force and 10.9% direct mean uncertainty); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions 21 out of 128 possible (7.8% of direct, reliable average forces and 8.6% of direct mean uncertain forces);

*between the lower SCT and the cerebral skull indicators*, 49 connections out of 224 possible (21.9%) out of which 12.9% of the direct mean strength and 8.9% of the direct mean uncertain forces, among which - with the first teeth 24 out of the 112 possible (10.7% of direct and average strength and 10.7% of direct mean uncertainty); with other teeth, 25 out of 112 possible connections (15.2% of direct mean strength and 7.1% of direct false median power); with a height of teeth and their crowns and a root length of 24 out of 96 possible (14.6% of direct mean strength and 10.4% of direct mean uncertainty); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions of 25 connections from 128 possible (11.7% of direct mean strength and 7.8% of direct mean uncertainty);

*between the upper SCT and the facial skull indicators* 73 of the 608 possible (12.0%) of which, 0.5% of the direct reliable strengths, 3.0% of direct mean strengths, 5.4% of direct mean uncertainties, 1.0% of the returns of the true mean strength and 2.0% of the inverse unreliable mean strength, among which - with the first teeth 32 connections from 304 possible (4.3% direct, average, 3.3% of direct, unreliable average strength, 1.3% of the reciprocal of credible average strength and 1.6% of the reciprocal of unreliable mean power); with other teeth, 40 connections of 304 possible (1.0% direct strong, 1.6% direct mean force, 7.6% direct mean uncertainty, 0.7% reverse reliable average strength and 2.3% inverse false middle forces); with the height of the teeth and their crowns and the length of the roots 40 connections from 304 possible (1.0% direct strong, 1.6% direct mean force, 5.9% direct mean uncertainty, 1.0% reverse true mean force and 3.6% of inverse unreliable mean power); with mesio-distal and vestibular-lingual

dimensions 32 connections from 304 possible (4.3% direct average forces, 4.9% direct mean unreliable force, 1.0% reverse reliable mean power and 0.3% inverse false positives medium strength);

*between the lower SCT and facial skull values*, 57 of the 532 possible (10.7%) connections, of which, 4.5% of direct mean strengths, 4.9% of direct mean uncertainties, 0.8% of the reciprocal of the true mean power and 0.6% of inverse unreliable mean forces, among which - with the first teeth, 27 connections from 266 possible (3.4% of direct mean strength, 4.9% of direct unreliable average forces, 1.1% of the reciprocal of average strength and 0.8% of the inverse unreliable mean power); with other teeth, 30 connections of 266 possible (5.6% of direct, average, 4.9% of direct, unreliable average force, 0.4% of the reciprocal of credible average strength and 0.4% of the reciprocal of unreliable mean power); with the height of the teeth and their crowns and the length of the roots 22 of the 228 possible (3.9% direct mean averaged force, 5.3% direct mean unreliable force and 0.4% inverse false median force); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions of 35 connections from 304 possible (4.9% of direct, reliable average forces, 4.6% of direct mean unreliable force, 1.3% of reverse reliable mean power and 0.7% of inverse false positives medium strength).

A quantitative analysis of men in the *southern region* of Ukraine revealed the following distribution of ties:

*between the upper SCT and the cerebral skull indicators*, 22 out of 256 possible (8.6%), of which 0.8% of the direct mean uncertainty mean, 2.7% of the reciprocal true mean force and 5.1% of the reverse invalid mean power, among which - with first teeth, 2 bonds of 128 possible (1.6% of inverse false mean power); with other teeth, 20 connections of 128 possible (1.6% direct false averages, 5.5% reverse reliable mean power and 8.6% reverse false mean power); with the height of teeth and their crowns and the length of the roots of 15 connections of 128 possible (1.6% direct mean uncertainty average, 3.1% reverse reliable mean power and 7.0% reverse uncertain average strength); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions of 7 connections from 128 possible (2.3% of the reverse reliable mean power and 3.1% of inverse false median force);

*between the lower SCT and the cerebral skull indicators*, 29 out of 224 possible connections (12.9%), of which 0.9% of the direct mean strength, 1.3% of direct mean uncertainty, 7.1% of the reciprocal of the true average strength and 3.6% of the inverse unreliable mean forces, among which - with the first teeth, 13 connections from 112 possible (0.9% of direct, false median force, 9.8% of the reciprocal true mean force and 0.9% of the reverse invalid average force); with other teeth, 16 out of 112 possible connections (1.8% of direct mean strength, 1.8% of direct mean uncertainty, 4.5% of the reciprocal of credible average strength and 6.3% of the reciprocal of unreliable mean power); with the height of teeth and their crowns and the length of the roots of 27 connections from 96 possible (2.1% direct mean force, 3.1% direct mean uncertainty mean, 15.6% reverse reliable mean

strength and 7.3% reverse invalidity medium strength); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions, 2 connections from 128 possible (0.8% of the reciprocal true mean forces and 0.8% of inverse false median power);

*between the upper SCT and the facial skull indicators* 68 of the links of 608 possible (11.2%), of which 1.0% of direct mean unreliable strength, 0.2% of the reverse reliable strengths, 3.3% of the reciprocal of the true average strength, and 6.7% of inverse unreliable average forces, including 34 of the first teeth of 304 probable (4.6% of the reciprocal of average strength and 6.6% of the reverse invalid average force); with other teeth, 34 out of 304 probable (2.0% direct, unreliable average strength, 0.3% of the reverse strong strength, 2.0% of the return average, and 6.9% of the inverse unreliable mean power); with the height of teeth and their crowns and the length of the roots of 37 of the 304 possible connections (2.0% of direct mean uncertainty, 0.3% of the voices of the reliable strengths, 2.3% of the reciprocal true mean forces and 7.6% of the inverse unreliable mean force); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions 31 out of 304 possible (4.3% reverse reliable mean power and 5.9% reverse uncertain average power);

*between the lower SCT and facial skull values*, 47 of the 532 possible (8.8%) connections, of which 1.5% of direct mean strength, 0.8% of direct mean uncertainty, 3.4% of the reciprocal of the average strength and 3.2% of the inverse unreliable mean forces, among which 26 of the first 26 teeth (out of 266 possible (1.5% of direct average strength, 1.5% of direct mean uncertainty, 3.8% of the reciprocal average force) and 3.0% of the inverse unreliable mean power); with other teeth, 21 out of 266 possible (1.5% direct, average, average, 3.0%, and 3.4% of inverse unreliable mean power); with the height of teeth and their crowns and the length of the roots of 35 of the 228 possible connections (2.6% of direct mean averaged force, 1.8% of direct mean uncertainty, 6.1% of the reciprocal true mean force and 4.8% of the reverse invalidity medium strength); with mesio-distal and vestibular-lingual dimensions of 12 bonds of 304 possible (0.7% of direct, reliable average strength, 1.3% of the reciprocal true mean power and 2.0% of inverse false median force).

In line with current trends in medicine aimed at increasing

the level of diagnosis and prediction of pathology by developing standards for specific regions, our study allows us to determine the basic correlation necessary for a correct regression analysis, the final result of which will be aimed at eliminating the relevant medical and diagnostic problems in practical dentistry and preventive medicine.

### Conclusions and perspectives of further development

1. In practically healthy men, regional peculiarities of the connections of linear dimensions of SCT with the cephalometric indices of the cerebral skull are established: the northern region is direct reliable ( $r=0.35-0.54$ ) and unreliable mean force ( $r=0.30-0.49$ ) connections (14.1% on the upper jaw, of which the relative majority are mesio-distal and vestibular-lingual and 21.9% in the lower jaw, of which the relative majority are the height of the teeth and their crowns and the length of the roots); the southern region is mostly reverse reliable ( $r=-0,35 - -0,52$ ) and unreliable mean strength ( $r=-0,30 -0,49$ ) connections (8,6% on the upper jaw and 12, 9% on the lower jaw, in both cases the relative majority with the height of the teeth and their crowns and the length of the roots).

2. The regional peculiarities of the connections of linear dimensions of the SCT with the cephalometric indices of the facial skull are established: the northern region is mainly direct reliable ( $r=0.35-0.53$ ) and unreliable mean strength ( $r=0.30-0.47$ ) connections (12.0% on the upper jaw, of which the relative majority are the height of the teeth and their crowns and the length of the roots and 10.7% on the lower jaw, of which the relative majority are mesio-distal and vestibular-lingual); the southern region is mostly reverse reliable ( $r=-0,35 - -0,52$ ) and unreliable mean strength ( $r=-0,30 -0,48$ ) connections (11,2% on the upper jaw and 8, 8% on the lower jaw, in both cases the relative majority with the height of the teeth and their crowns and the length of the roots).

The prospect of further research is the development of regression models of individual linear sizes of SCT in men of different administrative-territorial regions of Ukraine, depending on features of cephalometric indices, craniotype and face type.

### List of links

- Alekseev V. P., & Debetz G. F. (1964). *Kraniometriya: metodika antropologicheskikh issledovaniy*. M.: Nauka. (in Russian)
- Andriychuk, V. M., & Zayets, P. V. (2012). Regional'ni osobly'vosti vply'vu geologichnogo seredov'y'shha na antropometri'chni parametry' cholovikiv. *Ukrayins'ky'j morfologichny'jal' manax*, 10 (1), 3-6. (in Ukrainian)
- Arzhantsev, A. P., Ahmedova, Z. R., Perfiliev, S. A., & Vynnychenko, Yu. A. (2010). *Konusno-luchevaya kompyuternaya tomografiya pri endodonticheskom lechenii zubov: Novaya meditsinskaya tehnologiya*. M. : [b.i.]. (in Russian)
- Bezvushko, Ye. V., Chukhrai, N. L., Ahmad, H. D., & Shtybel, N. V. (2013). *Formuvannya zarodkiv tretix molyariv u ditej, yaki prozhy'vayut' na tery'toriyi z pidvy'shheny'm vmistom ftoru v py'tnij vodi za dany'my' ortopantomogram*. *Visny'k problem biologiyi i medy'cy'ny'*, 4 (2), 270-273. (in Ukrainian)
- Bunak, V. V. (1941). *Antropometriya*. *Prakticheskiy kurs*. M.: Uchpedgiz. (in Russian)
- Glushak, A. A. (2015). *Vesty'bul'no-oral'ni rozmiry' zubiv u xlopchy'kiv ta divchatok z ortognaty'chny'm pry'kusom v zalezhnosti vid formy' golovy' ta ty'pu obly'chchya*. *Visny'k Vinny'cz'kogo nacional'nogo medy'chnogo univer'sy'tetu*, 19 (1), 37-43. (in Ukrainian)
- Dmitriyev, M. O., Gunas, I. V., Filimonov, Yu. V., Yakubovsky, M. M., & Holub, L. M. (2005). *Korelyaciyi kutovy'x parametriv ly'cya ta kefalometry'chny'x linijny'x rozmiriv u mis'ky'x pidlitkiv podil's'kogo regionu Ukrayiny' z*

- ortognaty'chny'm pry'kusom. *Visny'k morfologiyi*, 11 (1), 100-103. (in Ukrainian)
8. Zadorozhna, I. V. (2010). Strukturno-funktional'ny'j stan zubiv i parodonta v ditej ta pidlitkiv, shho prozhy'vayut' u rizny'x regionax Ukrayiny'. *Problemy' osteologiyi*, 13 (1), 47-49. (in Ukrainian)
  9. Zubov, A. A. (2003). *Odontologiya. Metodika antropologicheskikh issledovaniy*. M.: Nauka. (in Russian)
  10. Naumovich, S. S., & Naumovich, S. A. (2012). Konusno-luchevaya kompyuternaya tomografiya: sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy primeneniya v stomatologii. *Sovremennaya stomatologiya*, 2, 31-36. (in Russian)
  11. Povorozniuk, V. V., Zadorozhna, I. V., & Pavlyuk, T. D. (2011). Strukturno-funktional'ny'j stan zubiv i parodonta u ditej, shho prozhy'vayut' u rizny'x regionax Ukrayiny' (kliniko-epidemiologichne doslidzhennya). *Visny'k stomatologiyi*, 4, 105-106. (in Ukrainian)
  12. Proffit, U. R. (trans. from the English; Ed. L.S. Persina) (2006). *Sovremennaya ortodontiya*. M.: MEDpress-inform. (in Russian)
  13. Demirturk Kocasarac, H., Altan, A. B., Yerlikaya, C., Sinanoglu, A., & Noujeim, M. (2017). Correlation between sphenoccipital synchondrosis, dental age, chronological age and cervical vertebrae maturation in Turkish population: is there a link? *Acta Odontol. Scand.*, 75 (2), 79-86.
  14. Gunas, I., Glushak, A., & Samoilenko, A. (2015). Dental arch Transversal characteristics in boys and girls with orthognathic bite: head shape and face type dependence. *Current Issues in Pharm. and Med. Sci.*, 28 (1), 44-47.
  15. Noback, M. L. & Harvati, K. (2015) Covariation in the Human Masticatory Apparatus. *The anatomical record*, 298, 64-84.
  16. Sah, S. K., Zhang, H. D., Chang, T., Dhungana, M., Acharya, L., Chen, L. L., & Ding, Y. M. (2014). Maxillary anterior teeth dimensions and proportions in a central mainland chinese population. *Chin J. Dent. Res.*, 17 (2), 117-124.
  17. Shaweesh, A. I. (2017). Mesiodistal and faciolingual diameters of the permanent teeth in a Jordanian population. *Arch. Oral. Biol.*, 73, 253-258.
  18. Ward, D. H. (2015). Proportional Smile Design: Using the Recurring Esthetic Dental Proportion to Correlate the Widths and Lengths of the Maxillary Anterior Teeth with the Size of the Face. *Dent. Clin. North Am.*, 59 (3), 623-638.

**Орловський В.О.****ОСОБЛИВОСТІ ЗВ'ЯЗКІВ КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНИХ РОЗМІРІВ МАЛИХ КУТНІХ ЗУБІВ ІЗ КЕФАЛОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ ПІВНІЧНОГО І ПІВДЕННОГО РЕГІОНІВ УКРАЇНИ**

**Резюме.** У практично здорових чоловіків північного і південного регіонів України встановлені особливості зв'язків лінійних розмірів малих кутніх зубів і їх коренів із кефалометричними показниками мозкового і лицевого черепа. З показниками мозкового черепа в північному регіоні встановлені переважно прямі достовірні і недостовірні середньої сили зв'язки (14,1% на верхній щелепі, з яких відносна більшість з мезіо-дистальними і присінково-язиковими розмірами та 21,9% на нижній щелепі, з яких відносна більшість із висотою зубів і їх коронок та довжиною коренів), а в південному регіоні - переважно зворотні достовірні і недостовірні середньої сили зв'язки (8,6% на верхній щелепі і 12,9% на нижній щелепі, в обох випадках відносна більшість із висотою зубів і їх коронок та довжиною коренів). З показниками лицевого черепа в північному регіоні встановлені переважно прямі достовірні і недостовірні середньої сили зв'язки (12,0% на верхній щелепі, з яких відносна більшість із висотою зубів і їх коронок та довжиною коренів та 10,7% на нижній щелепі, з яких відносна більшість із мезіо-дистальними і присінково-язиковими розмірами), а в південному регіоні - переважно зворотні достовірні і недостовірні середньої сили зв'язки (11,2% на верхній щелепі і 8,8% на нижній щелепі, в обох випадках відносна більшість із висотою зубів і їх коронок та довжиною коренів).  
**Ключові слова:** кореляції, малі кутні зуби, комп'ютерна томографія, кефалометрія, практично здорові чоловіки, регіональні особливості.

**Орловский В.А.****ОСОБЕННОСТИ СВЯЗЕЙ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ РАЗМЕРОВ МАЛЫХ КОРЕННЫХ ЗУБОВ С КЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН СЕВЕРНОГО И ЮЖНОГО РЕГИОНОВ УКРАИНЫ**

**Резюме.** У практически здоровых мужчин северного и южного регионов Украины установлены особенности связей линейных размеров малых коренных зубов и их корней с кефалометрическими показателями мозгового и лицевого черепа. С показателями мозгового черепа в северном регионе установлены преимущественно прямые достоверные и недостоверные средней силы связи (14,1% на верхней челюсти, из которых относительное большинство с мезио-дистальными и преддверно-языковыми размерами и 21,9% на нижней челюсти, из которых относительная большинство с высотой зубов и их коронок и длиной корней), а в южном регионе - преимущественно обратные достоверные и недостоверные средней силы связи (8,6% на верхней челюсти и 12,9% на нижней челюсти, в обоих случаях относительное большинство с высотой зубов и их коронок и длиной корней). С показателями лицевого черепа в северном регионе установлены преимущественно прямые достоверные и недостоверные средней силы связи (12,0% на верхней челюсти, из которых относительное большинство с высотой зубов и их коронок и длиной корней и 10,7% на нижней челюсти, из которых относительное большинство с мезио-дистальными и преддверно-языковыми размерами), а в южном регионе - преимущественно обратные достоверные и недостоверные средней силы связи (11,2% на верхней челюсти и 8,8% на нижней челюсти, в обоих случаях относительное большинство с высотой зубов и их коронок и длиной корней).

**Ключевые слова:** корреляции, малые коренные зубы, компьютерная томография, кефалометрия, практически здоровые мужчины, региональные особенности.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2017 р.

Орловський Володимир Олександрович - асистент кафедри ортопедичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)4942849

© Макеев В.Ф., Крупник А.-С.А., Крупник Н.М.

УДК: 616.314.22-089.844:611.068]-092.9

Макеев В.Ф., Крупник А.-С.А., Крупник Н.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, Львів, 29010, Україна)

## ВПЛИВ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ НА РОЗВИТОК НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЗРОСТАЮЧИХ ТВАРИНАХ)

**Резюме.** Дентальна імплантація на сьогодні є невід'ємною складовою частиною сучасної стоматології в питанні повної реабілітації та збереження якості життя стоматологічних хворих різного віку. Внаслідок активного розвитку дентальної імплантації серед дорослих та розширенням показань до її застосування у віковому аспекті, дискутуються питання про можливість її використання для ортопедичного лікування дітей та підлітків, однак основними застереженнями щодо встановлення дентальних імплантів у зростаючих пацієнтів, є їх можливий вплив на ріст і розвиток щелепи.

**Ключові слова:** дентальні імпланти, нижня щелепа, зростаючі експериментальні тварини, ріст та розвиток, рентген-морфометрія.

### Вступ

Дентальна імплантація на сьогодні є невід'ємною складовою частиною сучасної стоматології в питанні повної реабілітації та збереження якості життя стоматологічних хворих різного віку. Метод дентальної імплантації став одним із провідних при заміщенні дефектів зубних рядів різного ґенезу, скерованих не лише на відновлення жувальної функції, але й на високий прогностований естетичний результат [1, 5, 7, 12]. Внаслідок активного розвитку дентальної імплантації серед дорослих та розширенням показань до її застосування у віковому аспекті, дискутуються питання про можливість її використання для ортопедичного лікування дітей та підлітків [2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 16]. Проте, основними застереженнями щодо встановлення дентальних імплантів у зростаючих осіб, які втратили постійні зуби, є їх можливий вплив на ріст і розвиток щелепи та інтеграція імплантата з кісткою, що перебуває в процесі ювенільної перебудови. Мета дослідження - рентгенологічно та морфометрично вивчити можливий вплив дентальної імплантації на ріст і формування нижньої щелепи зростаючих експериментальних тварин.

### Матеріали та методи

В якості експериментальної моделі було обрано породу свійських свиней мініатюрної в'єтнамської вислобрюхої породи. Впродовж останніх років суттєво зросло використання цієї породи тварин як моделі біомедичних досліджень, вивчення уражень слинних залоз, питань остеонекрозу, регенерації біорецепторів тощо [15]. [13, 14] вказують, що порода мініатюрних свиней має як молочні, так і постійні зуби й усі групи зубів, які є у людини, присутні в щелепах свиней. Доведено, що складний механізм розвитку тимчасових зубів у мініатюрних свиней та послідовність їх заміни є аналогічними як у людини.

Дослідження проведено на 5 тваринах цієї породи. Протокол дослідження розглянутий та затверджений комісією з біоетики ЛНМУ ім. Данила Галицького. Усі експериментальні тварини 5-6 місячного віку (приблизно 15-16 річний вік людини), з середньою масою тіла 25-27 кг.

Експериментальна частина дослідження почалася після двотижневого адаптаційного періоду та обстеження експериментальних тварин ветеринарним лікарем. Тварини утримувались у віварії Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, в належних умовах при температурі  $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  та відносній вологості приблизно 60%, вигодовувались звичайною дієтою, рекомендованою для даного виду та водою ad libitum (вільно). У кожній тварини для проведення ДІ обрано ліву дентально-альвеолярну ділянку жуйних зубів нижньої щелепи і встановлено по одному імпланту. Правий бік нижньої щелепи без ДІ слугував контролем.

Після премедикації, під загальним знеболенням згідно рекомендацій [4] для даного виду тварин, проводилось оперативне втручання з дотриманням правил асептики та антисептики. Клінічні огляди за раною, станом навколишніх м'яких тканин та загальним станом тварин проводились щоденно впродовж 5 днів, далі до трьох тижнів кожні 3-5 днів.

Експериментальних тварин розподілено на 2 групи: 1 група (3 тварини) під спостереженням перебували впродовж 3 місяців, що відповідає приблизно 3-4 рокам життя людини та 2 тварини, які перебували в експерименті впродовж 6 місяців, що відповідає приблизно 6-7 рокам життя людини. Після завершення експерименту у 1-ій групі через 90 та в 2-ій через 180 днів, евтаназія тварин здійснена шляхом передозування препарату "Пропофол 1%" доведеною ін'єкцією у вушну вену до зупинки дихання [4]. У кожній тварини вилучено нижню щелепу для проведення рентгеноморфометричних досліджень. Оцінку впливу дентальної імплантації на ріст та розвиток нижньої щелепи в експериментальних тварин проведено за допомогою спіральної комп'ютерної томографії. Дослідження проведені у Центрі комп'ютерної томографії ТзОВ "AbsolutMed" (м. Львів) та проаналізовані за допомогою програми RadiAnt-4.0.3. При проведенні рентгенологічних досліджень в одній експериментальній тварини в нижній щелепі не виявлено дентального імплантата (не з'ясовано з яких причин), тому її було виведено з подаль-



ших досліджень та не враховано при аналізі отриманих результатів. Усі отримані та проаналізовані дані опрацьовані статистично.

### Результати. Обговорення

Рентгенологічно-морфометричні дослідження нижньої щелепи по завершенні експерименту засвідчили, що всі дентальні імплантати в чотирьох тварин добре остеоінтегровані, мінеральна щільність кісткової тканини в ділянці дентальних імплантатів становить у тварин 1 групи, в середньому,  $665,0 \pm 26,07$  HU, що практично відповідає мінеральній щільності кістки аналогічної ділянки нижньої щелепи без дентальної імплантації  $673,0 \pm 24,55$  HU, ( $p > 0,05$ ), (рис. 1). Подібна закономірність виявлена й у тварин 2 експериментальної групи, де усереднені показники МЦКТ склали  $713,0 \pm 31,23$  HU та  $711,0 \pm 19,87$  HU, ( $p > 0,05$ ) відповідно, (рис. 2).

Для об'єктивної оцінки змін, що можуть виникати в процесі росту нижньої щелепи після проведення ДІ, важливою є оцінка взаємодії її структур у трьох взаємно-перпендикулярних площинах (сагітальній, коронарній та аксіальній). Динаміку таких змін можливо визначити за допомогою тривимірних лінійних відстаней на 3-D сканах. Хоча ці лінійні відстані є спрощенням складних морфологічних процесів, все ж вони

дають з досить високою точністю об'єктивну оцінку змін тієї чи іншої анатомічної структури, (рис. 3 та рис. 4).

Морфометричний порівняльний аналіз правої та лівої половин нижньої щелепи експериментальних тварин, наведений у таблиці 1, засвідчив, що дентальна імплантація в пізній період статевого дозрівання піддослідних тварин, не має суттєвого впливу на ріст та розвиток нижньої щелепи. Отримані дані є практично однаковими як при проведенні вимірів за оклюзійними поверхнями ( $p > 0,5$ ), так і за краєм тіла нижньої щелепи ( $p > 0,5$ ).

У проекції зверху (superior) розміри правої (без ДІ) та лівої (з ДІ) половин нижньої щелепи змінюються відповідно в межах від  $1,21 \pm 0,22$  см у фронтальній ділянці до  $3,25 \pm 0,11$  см в ділянці СНЩС та  $1,21 \pm 0,22$  см -  $3,23 \pm 0,13$  см. У проекції знизу (inferior) розміри правої половини н/щ змінюються в межах  $1,26 \pm 0,15$  см (фронтальна ділянка),  $2,30 \pm 0,13$  см (ділянка пре-молярів),  $3,26 \pm 0,11$  см (ділянка молярів) та  $4,89 \pm 0,12$  см (від кута н/щ до серединно-сагітальної площини). Аналогічні розміри на половині н/щ з ДІ становлять:  $1,29 \pm 0,18$  см,  $2,32 \pm 0,09$  см,  $3,24 \pm 0,12$  см та  $4,91 \pm 0,13$  см відповідно.

Суттєвих змін не виявлено й при проведенні тих самих вимірювань через 6 місяців після ДІ. В обох

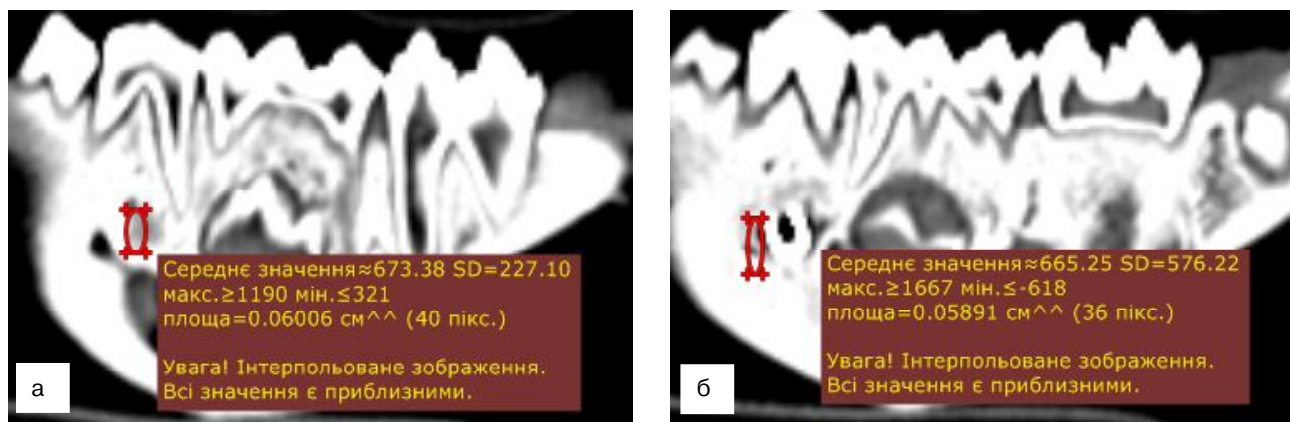
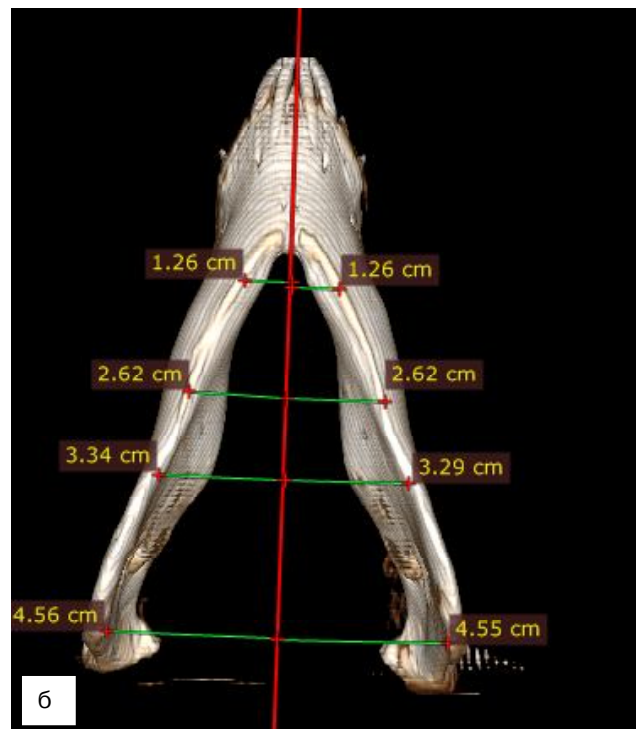
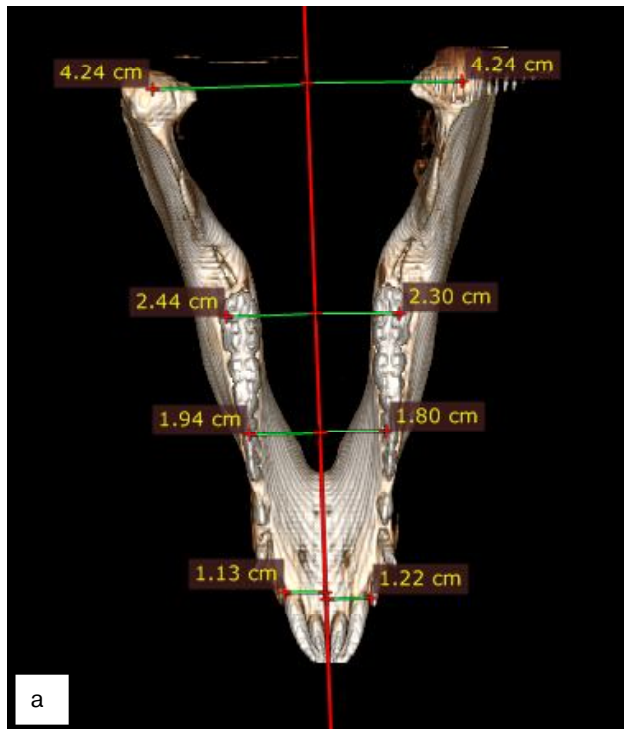


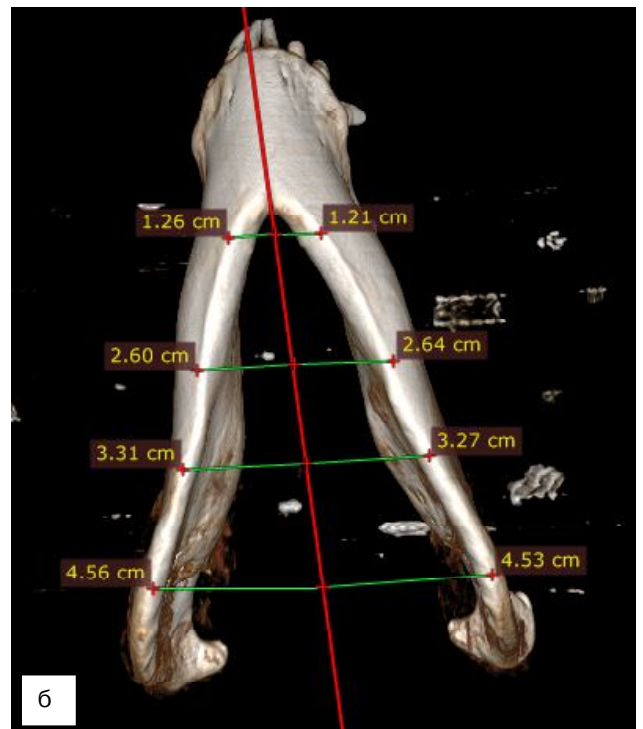
Рис. 1. МЦКТ нижньої щелепи експериментальної тварини 1 групи: а - в ділянці без ДІ; б - в ділянці з ДІ.



Рис. 2. МЦКТ нижньої щелепи експериментальної тварини 2 групи: а - в ділянці без ДІ; б - в ділянці з ДІ.



**Рис. 3.** Розміри правої та лівої половин н/щ експериментальної тварини 1-ої групи відносно серединної сагітальної площини: а - вигляд зверху; б - вигляд знизу.



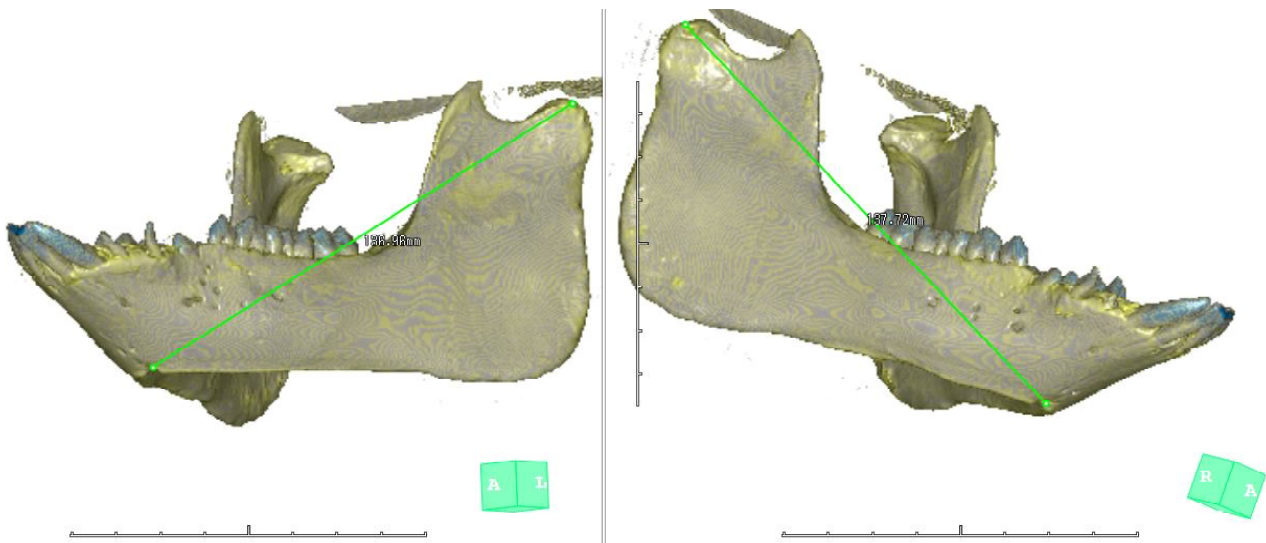
**Рис. 4.** Розміри правої та лівої половин н/щ експериментальної тварини 2-ої групи відносно серединної сагітальної площини: а - вигляд зверху; б - вигляд знизу.

проекціях як superior, так і inferior, розміри і правої, і лівої половин нижніх щелеп були практично однаковими за оклюзійними та різучими поверхнями зубів і за краєм тіла нижньої щелепи, ( $p > 0,5$ ). У проекції зверху

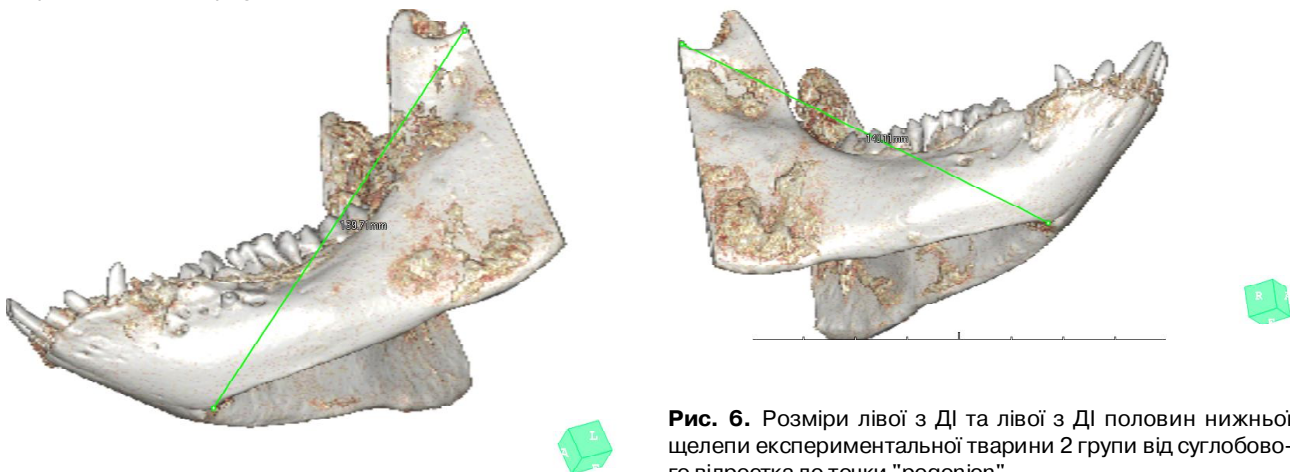
розміри половини н/щ з ДІ змінюються з  $3,19 \pm 0,15$  см в ділянці СНЦС суглобу до  $1,25 \pm 0,16$  см - у фронтальній ділянці в області різців та ікол. На половині н/щ без ДІ вони коливаються в межах від  $3,20 \pm 0,12$  см

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз розмірів правої половини (без ДІ) та лівої половини (з ДІ) нижньої щелепи до серединно-сагітальної площини, (см).

Ділянка н/щ		1 експериментальна група				2 експериментальна група			
		правий бік без ДІ	Лівий бік з ДІ	t-критерій Стюдента	p	правий бік без ДІ	Лівий бік з ДІ	t-критерій Стюдента	p
За оклюзійними та ріжучими поверхнями зубів н/щ	різці	1,14±0,14	1,19±0,13	0,26	0,80	1,24±0,12	1,27±0,10	0,24	0,81
	премоляри	1,81±0,05	1,95±0,04	2,26	0,03	1,80±0,04	1,92±0,04	1,95	0,06
	моляри	2,29±0,07	2,42±0,08	1,20	0,23	2,35±0,05	2,41±0,08	0,63	0,53
	СНЩС	4,24±0,24	4,22±0,24	0,06	0,96	4,23±0,24	4,22±0,24	0,00	1,00
За краєм тіла н/щ	різці	1,24±0,01	1,26±0,02	0,64	0,53	1,22±0,02	1,25±0,01	1,30	0,20
	премоляри	2,60±0,16	2,62±0,15	0,11	0,91	2,62±0,16	2,63±0,15	0,08	0,94
	моляри	3,33±0,08	3,28±0,02	0,58	0,56	3,32±0,08	3,28±0,02	0,50	0,62
	кут	4,56±0,05	4,53±0,10	0,26	0,79	4,54±0,06	4,52±0,10	0,22	0,83



**Рис. 5.** Розміри лівої з ДІ та лівої з ДІ половин нижньої щелепи експериментальної тварини 1 групи від суглобового відростка до точки "gonion".



**Рис. 6.** Розміри лівої з ДІ та лівої з ДІ половин нижньої щелепи експериментальної тварини 2 групи від суглобового відростка до точки "gonion".

до 1,26±0,18 см, відповідно. У проекції знизу від кута до ментальної ділянки н/щ її розміри зменшуються з 4,88±0,13 см до 1,23±0,14 см на половині щелепи з ДІ та відповідно з 4,88±0,13 см до 1,20±0,12 см на поло-

вині без ДІ. При порівнянні динаміки вимірюваних відстаней до серединної сагітальної площини з віком в експериментальних тварин, встановлено, що вони практично є стабільними та змінюються в межах 0,01-0,04

**Таблиця 2.** Середня конділярно-погоніальні правої половини (без ДІ) та лівої половини (з ДІ) нижньої щелепи, см.

Групи порівняння	Правий бік	Лівий бік	t-критерій Стюдента	P
Перша група	136,61±0,27	137,29±0,41	1,39	0,27
Друга група	137,59±0,57	138,21±1,07	0,51	0,61

мм, що, на нашу думку, може бути пов'язано з особливостями генотипу тварин, що певною мірою визначає лінійні розміри скелету в цілому та ЩЛД зокрема.

Зважаючи на те, що у розвитку нижньої щелепи в процесі росту, важливу роль відіграють фактори її переміщення до переду, а також певні фактори ротації, нами проведено порівняння відстаней між правим та лівим суглобовим відростками та точкою рогопіон в експериментальних тварин обох груп дослідження, (рис. 5, рис. 6 та табл. 2). Ці виміри, на нашу думку, дозволяють об'єктивно оцінити динамічні зміни у нижній щелепі з точки зору її реконструкції з віком у суглобових відростках та у ментальній ділянці.

Наведені на рисунках 5 та 6 та таблиці 2 конділярно-погоніальні розміри нижньої щелепи свідчать про

їх ідентичність у тварин обох експериментальних груп як справа (без ДІ), так і зліва (з остеоінтегрованим ДІ) та їх усереднені довжини в 1-й групі склали відповідно 13,6 см та 13,7 см та у 2-й групі - 13,7 см та 13,8 см відповідно.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Таким чином, ґрунтуючись на рентгенологічному та морфометричному аналізі впливу дентальної імплантації на ріст та розвиток нижньої щелепи у зростаючих експериментальних тварин нами не виявлено статистичного підтвердження суттєвих змін між правою (без ДІ та лівою (з ДІ) половинами нижньої щелепи.

2. Мінеральна щільність кісткової тканини нижньої щелепи як з правого, так і з лівого боків є ідентичною, а дентальні імплантати добре остеоінтегровані.

Проведені експериментальні дослідження дають підставу рекомендувати метод дентальної імплантації в ортопедичній реабілітації малих включених дефектів зубних рядів у підлітковому віці для подальших досліджень.

### Список посилань

- Вакуленко, В. І., Гончаренко, Є. В., Шнайдер, С. А., & Ковшар, І. П. (2014). Стабільність дентальних імплантатів у процесі остеоінтеграції. *Досягнення біології та медицини*, 1 (23), 32-34.
- Дорошенко, С. І., Стороженко О. В., & Кульгінський Є. А. (2010). Особливості дентальної імплантації у підлітковому віці. *Український стоматологічний альманах*, 5, 66-68.
- Ерадзе, Н. Е., Лебеденко, И. Ю., & Топольницький, О. З. (2009). Применение у детей зубных протезов с опорой на внутрикостные имплантаты. *Рос. стоматологический жур.*, 2, 51-54.
- Полатайко, О. (2009). Ветеринарная анестезия. Київ: Перископ.
- Потапчук, А. М. & Криванич, В. М. (2015). Вплив структури поверхні імплантатів на процеси остеоінтеграції (огляд літератури). *Інновації в стоматології*, 1, 82-88.
- Угрин, М. М., Готь, І. М., Смоляр, Н. І. (2009). Використання методики дентальної імплантації при стоматологічному лікуванні та реабілітації у дітей з вродженою адентією. *Профілактична та дитяча стоматологія*, 1, 28-35.
- Чуйко, А. М. (2008). Про біомеханічну дентальну імплантацію залежно від діаметра і товщини. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*, 4 (12), 67-74.
- Agarwal, N., Kumar, D., Anand, A., & Bahetwar, S. (2016). Dental implants in children: A multidisciplinary perspective for long-term success. *Natl J Maxillofac Surg.*, 7 (2), 122-126.
- Brahmin, J. S. (2005). Dental implants in children. *Orl Maxillofacial Surg Clin N Am*, 17, 375-381.
- Heuberger, S., Dvorak, G., & Mayer, C. (2015). Dental implants are a viable alternative for compensating oligodontia in adolescents. *Clin. Oral Implants Res.*, 4, 22-7.
- Jofré, J., & Werner, A. (2015). Use of mini implants to replace a missing tooth in a growing patient: a six-year follow up case report. *Eur J Paediatr Dent*, 16 (4), 284-6.
- Jovanovic, S. A. (2005). Esthetic therapy with standard and scalloped implant designs: the five biologic elements for success. *J. Calif. Dent. Assoc.*, 33 (11), 873-80.
- Li, A., Song, T. L., & Wang, F. (2012). MicroRNAome and expression profile of developing tooth germ in miniature pigs. *PLoS One*, 7 (12), 252-256.
- Song, T., Wu, T., & Wei, F. (2014). Construction of a cDNA library for miniature pig mandibular deciduous molars. *BMC Dev Biol.*, 14, 16-29.
- Xu, J. J., Zheng, Z. M., & Fang, D. J. (2012). Mesenchymal stromal cell-based treatment of jaw osteoradionecrosis in swine. *Cell Transplant.*, 21 (8), 1679-1686.
- Carmichael, R. P., & S?ndor, G. K. (2008). Dental implants, growth of the jaws, and determination of skeletal maturity. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 16, 1-9.

**Макеев В.Ф., Крупник А.-С.А., Крупник Н.М.**

### ВЛИЯНИЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА РАЗВИТИЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА РАСТУЩИХ ЖИВОТНЫХ)

**Резюме.** Дентальная имплантация сегодня является неотъемлемой составной частью современной стоматологии в вопросе полной реабилитации и сохранения качества жизни стоматологических больных разного возраста. Вследствие активного развития дентальной имплантации среди взрослых и расширением показаний к ее применению в возрастном аспекте, дискутируются вопросы о возможности ее использования для ортопедического лечения детей и подростков, однако основными оговорками по установлению дентальных имплантов в растущих пациентах, является их возможное влияние на рост и развитие челюстей.

**Ключевые слова:** дентальные импланты, нижняя челюсть, растущие экспериментальные животные, рост и развитие, рентген-морфометрия.



**Makeev V.F., Krupnyk A.-S.A., Krupnyk N.M.**

**THE EFFECT OF DENTAL IMPLANTS ON THE MANDIBLE DEVELOPMENT (EXPERIMENTAL STUDY IN GROWING ANIMALS)**

**Summary.** Dental implantation is an integral part of modern dentistry in the issue of complete rehabilitation and preservation of the quality of life of dental patients of all ages. Due to the active development of dental implantation among adults and the expansion of indications for its application in the age aspect, the question of the possibility of its use for prosthetic treatment of children and adolescents is discussed, but the main reservations about the establishment of dental implants in growing patients are the possible dental implants impact on jaws growth and development.

**Key words:** dental implants, mandible, growing experimental animals, growth and development, radiological morphometry.

Рецензент - д.мед.н., проф. Павленко О.В.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2017 р.

Макеєв Валентин Федорович - д.мед.н., професор кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ ім. Данила Галицького; +38(067)7160167

Крупник Анна-Софія Андріївна - аспірант кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ ім. Данила Галицького; +38(097)4607160; anna.krupnyk@gmail.com

Крупник Наталія Миколаївна - к.мед.н., доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ЛНМУ ім. Данила Галицького; anna.krupnyk@gmail.com

© Третьякова Е.В., Шафран Л.М., Почтарь В.Н., Потапов Е.А.

**УДК:** 612.1;613.2;615;616.-02

**Третьякова Е.В.<sup>1</sup>, Шафран Л.М.<sup>1</sup>, Почтарь В.Н.<sup>2</sup>, Потапов Е.А.<sup>1</sup>**

ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины" (ул. Канатная, 92, г. Одесса, 65039, Украина)<sup>1</sup>, ГУ "Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины" (ул. Решильевская, 11, г. Одесса, 65026, Украина)<sup>2</sup>

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

**Резюме.** Полимерные материалы за последние десятилетия стали облигатными компонентами среды жизнедеятельности человека и средствами восстановительной медицины. Уровни миграции компонентов из полимерных материалов по степени потенциального негативного действия на организм могут быть отнесены к факторам малой интенсивности. Цель исследования состояла в экспериментальном изучении роли эндотелиальной дисфункции и гиперчувствительности замедленного типа в патогенезе экспериментальных токсикопатий, обусловленных воздействием компонентов полимерных материалов. Развитие эндотелиальной дисфункции оценивали по цитологическим и биохимическим показателям, аллергической реакции - по общему анализу крови, реакции специфической агломерации лейкоцитов и соотношениям отдельных популяций лейкоцитов. Исследования показали, что введение комбинации ДБФ+CdCl<sub>2</sub> вызывало усиление иммунологического воспаления по сравнению с изолированным введением, при этом наибольший эффект наблюдался по показателям состояния эндотелиальной системы - увеличению количества десквамируемых эндотелиальных клеток, а также повышению содержания эндотелина -1 и церулоплазмينا в крови более чем в 1,17-1,19 раз. Исследование патофизиологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при воздействии различных компонентов полимерных материалов может дать новое представление при изучении механизмов комбинированного действия компонентов полимерных материалов как факторов малой интенсивности.

**Ключевые слова:** полимерные материалы, токсичность, патогенетические механизмы, гиперчувствительность замедленного типа, эндотелиальная дисфункция.

**Введение**

Полимерные материалы (ПМ) за последние десятилетия стали облигатными компонентами среды жизнедеятельности человека и средствами восстановительной медицины [15, 17]. Для улучшения их эксплуатационных характеристик в состав полимерных композиций вводят различные добавки - пластификаторы, стабилизаторы, отвердители, наполнители, пигменты, антипирены и др. Наиболее часто в рецептуру ПМ в качестве пластификаторов вводят эфиры фталевой кислоты (например, дибутилфталат (ДБФ)), а в качестве пигментов и стабилизаторов - соединения тяжелых металлов, в частности кадмия и свинца [28]. При длительной эксплуатации полимерных изделий данные веще-

ства способны мигрировать в контактирующие среды и даже в небольших дозах могут негативно влиять на здоровье человека [10, 16]. Химические факторы могут стать пусковым механизмом развития дисрегуляторной патологии, а также ряда заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, печени, почек, желудочно-кишечного тракта [9, 21, 26].

С полимерами контактирует практически все население планеты, поэтому актуальность данной проблемы неуклонно возрастает, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, в которых раскрываются новые аспекты химии, токсикологии, гигиены и экологии данной группы токсикантов [3]. Хотя гигиена и токсико-

логия полимерных материалов как самостоятельное направление сформировалось еще в 50-х годах прошлого столетия в профилактической медицине, многие аспекты проблемы остаются недостаточно изученными. Поэтому в разных странах активно ведутся экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования по изучению механизмов действия потенциально опасных компонентов, разработке новых методов оценки и поиску чувствительных биомаркеров, позволяющих выявить негативное воздействие на организм химических веществ даже в очень низких (подпороговых) дозах и концентрациях [16, 24].

Наиболее чувствительной к дополнительной химической нагрузке на организм является иммунная система человека и животных. Фактором, который способен в различной степени модулировать иммунный ответ, может быть длительное воздействие нескольких веществ (комбинированное действие), обладающих зачастую различными патогенетическими механизмами токсического действия [12]. К таким химическим веществам относятся представитель широко применяемых в качестве пластификаторов ПМ фталевых эфиров, дибutilфталат (ДБФ), и ставший практически облигатным загрязнителем окружающей среды - кадмий (Cd). Оба вещества являются гаптенами, но приобретают свойства полноценного аллергена лишь после соединения с белком в организме. В литературе имеются указания на наличие у этих веществ иммунотоксических свойств [33, 34], однако механизмы их совместного действия изучены еще недостаточно.

Химические вещества (гаптены) способны sensibilizировать организм и при многократном контакте вызывать развитие аллергических реакций. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) - относится к IV типу аллергии (по Джеллу и Кумбсу) и является клеточно-опосредованной, связанной с наличием sensibilizированных лимфоцитов. Специфика ГЗТ - иммунное воспаление тканей, которое "организуют" CD4+T-лимфоциты субпопуляции Th1 - продуценты  $\gamma$ -ИФН, а клетками-исполнителями являются активированные макрофаги [8, 20].

Активация иммунокомпетентных клеток (моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов) сопровождается выбросом в кровь цитокинов, которые могут существенно влиять на функцию эндотелия кровеносных сосудов. Вместе с лейкоцитами, тромбоцитами и макрофагами, а также многочисленными синтезируемыми этими клетками гуморальными факторами белковой и липопротеидной природы, эндотелиоциты образуют эндотелиальную систему (ЭС) [8]. В обеспечении эффективного функционирования эндотелиальной системы, сосудистого и микроциркуляторного гомеостаза, а также предотвращения эндотелиальной дисфункции ведущая регуляторная роль, с одной стороны, принадлежит вазодилляторам NOx, интерлейкинам IL1, IL6, TNF, а с другой - вазоконстриктору эндотелину (преимущественно ET1) [11, 23].

Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) доказана при ряде наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний - атеросклерозе, ишемической болезни сердца, раке, вирусных инфекциях, стоматологических заболеваниях и др. [4, 18]. Таким образом, в литературе совершенно справедливо уделяется внимание гуморально-метаболическим маркерам изменений эндотелиальной системы (ЭС) при различных видах патологии, однако работы по изучению роли ЭД в развитии патологии химической этиологии носят единичный и разрозненный характер [29].

*Цель* исследования состояла в экспериментальном изучении роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) в патогенезе экспериментальных токсикопатий, обусловленных изолированным и комбинированным действием компонентов ПМ.

### Материалы и методы

Исследования проведены на 64 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г с соблюдением требований биоэтики, которые согласуются с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных при проведении экспериментальных исследований [25].

Животные были разделены на 4 группы по 16 особей в каждой. По стандартной схеме аллергизации [1, 34] животным 1-й группы подкожно вводили полный адьювант Фрейнда (ПАФ) в дозе 0,2 мл в 0,2 мл физ. р-ра (контроль); 2-й - ДБФ в дозе 1/100 DL<sub>50</sub> в/б (5,0 мг/кг в ПАФ), 3-й - CdCl<sub>2</sub> в дозе 1/100 DL<sub>50</sub> в/б (0,3 мг/кг в ПАФ) и 4-й - комбинацию ДБФ и CdCl<sub>2</sub> по той же схеме. Экспозиция после начала sensibilizации составляла 33 и 72 дня. Развитие аллергических реакций оценивали по общему анализу крови и реакции специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) [13]; соотношению отдельных популяций лейкоцитов [14]; ЭД - по количеству циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (живых, находящихся в состоянии апоптоза и мертвых) [17, 27], моноцитограмме [6], содержанию эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови методом ИФА на иммуноферментном анализаторе "KAYATO RT-2100C" (Япония) с использованием набора реактивов фирмы "Biomedica" (Австрия), оксидов азота с использованием реактива Грисса [5], церулоплазмينا по степени ферментативного окисления п-фенилендиамина [7] на спектрофотометре "Arel PD-303UY" (Япония), а также проводили морфометрические исследования.

Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований выполнена методами вариационного анализа с использованием критерия Стьюдента (t) [2].

### Результаты. Обсуждение

Проведенные исследования показали, что на протяжении эксперимента не отмечено достоверных от-

**Таблица 1.** Динамика изменения индексов соотношения отдельных популяций лейкоцитов в крови на протяжении эксперимента.

№ группы	33-й день эксперимента			72-й день эксперимента		
	ИСНЛф	ИСНМ	ИСЛфМ	ИСНЛф	ИСНМ	ИСЛфМ
1-я - ПАФ	0,43±0,03	14,5±5,3	34,1±9,0	0,47±0,05	15,5±5,8	33,4±6,9
2-я - ДБФ+ПАФ	0,25±0,04/**	3,8±1,1	15,2±1,7	0,32±0,02	2,8±0,6/*	8,6±1,2/**
3-я -CdCl <sub>2</sub> +ПАФ	0,51±0,04	10,7±3,3	21,3±6,2	0,52±0,06	3,4±0,7	9,6±1,9/**
4-я - ДБФ+ CdCl <sub>2</sub> +ПАФ	0,15±0,02/***	1,7±0,2/*	11,4±1,3/*	0,53±0,07	4,8±0,9	8,9±1,7/**

**Примечание:** \*/ -  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

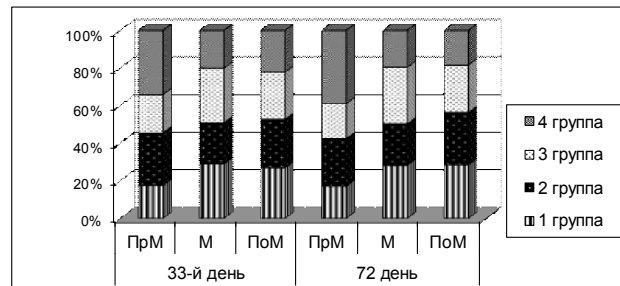
личий ( $p > 0,5$ ) между опытной и контрольными группами в приросте массы тела. Это свидетельствует об отсутствии токсического действия вводимых доз компонентов на организм животных. При изучении морфометрических показателей в 3-й 4-й группе выявлено снижение весовых коэффициентов почек в 1,1-1,2 раза ( $p < 0,05$ ), и увеличение весовых коэффициентов селезенки во 2-й и 4-й группах в 1,15-1,20 раза ( $p < 0,05$ ). Весовые коэффициенты печени в опытных группах достоверно не отличаются от показателей контроля.

Введение ДБФ в ПАФ и комбинации ДБФ+CdCl<sub>2</sub>+ПАФ на 33-й день эксперимента вызывало развитие аллергической реакции, которая оценивалась по показателю РСАЛ. Во 2-й группе данный показатель составил  $1,93 \pm 0,12$  балла ( $p < 0,01$ ), в 4-й -  $2,06 \pm 0,15$  баллов ( $p < 0,001$ ), а в контроле и в 3-й группе - не превышал 1,27 баллов. К концу эксперимента показатель РСАЛ во 2-й и 4-й группах оставался достоверно выше показателей контрольной группы в 1,5-1,7 раз ( $p < 0,01$ ).

Результаты анализов периферической крови животных показали, что на протяжении эксперимента во 2-й и 4-й группах имел место лейкоцитоз (превышение в 1,29-1,45 раз по отношению к контролю,  $p < 0,01$ ) и эозинофилия. Содержание гемоглобина и эритроцитов у животных всех групп ( $140,0 \pm 16,0$  г/л и  $7,84 \pm 0,18$  Т/л, соответственно) на протяжении эксперимента практически не отличались от контроля ( $156,3 \pm 9,9$  г/л и  $7,65 \pm 0,24$  Т/л, соответственно).

Оценка динамики изменения индексов (соотношений) отдельных популяций лейкоцитов в лейкоцитарной формуле выявило (табл. 1), что на 33-й день эксперимента в крови животных 2-й и 4-й групп достоверно снизился ИСНЛф (индекс соотношения нейтрофилов/лимфоциты) в 1,7-2,7 раза,  $p < 0,01$ , в 4-й - ИСНМ (индекс соотношения нейтрофилов/моноциты) и ИСЛфМ (индекс соотношения лимфоциты /моноциты) более чем в 8 и 3 раза, соответственно ( $p < 0,05$ ). Изменение данных соотношений по отношению к контрольным показателям подтверждает развитие аллергической реакции с активацией клеточного (лимфоцитарного и макрофагального) звеньев иммунной системы.

В более поздние сроки наблюдения активация моноцитарного звена сохранялась, однако показатель ИСНЛф уже имел тенденцию в сторону увеличения по отношению к контролю ( $p > 0,5$ ) и в 4-1 группе был до-



**Рис. 1.** Изменение соотношения различных стадий дифференциации моноцитов в динамике эксперимента (ПрМ - промоноциты, М - моноциты, ПоМ - полиморфмоноциты).

стительно выше по отношению к 33-му дню наблюдения в 3,5 раз ( $p < 0,001$ ).

Для более детальной оценки состояния моноцитарного звена была проведена оценка моноцитогаммы в мазках крови. Как показали результаты исследования, представленные на рис. 1, при воздействии на организм ДБФ и комбинации ДБФ+CdCl<sub>2</sub> изменяется соотношение различных стадий дифференциации моноцитов. На 33-й день эксперимента отмечено увеличение более чем в 1,6-1,9 раз ( $p < 0,01$ ) числа промоноцитов и снижение в 1,3-1,5 раза ( $p < 0,05$ ) зрелых моноцитов. К концу эксперимента данная направленность реакций сохранялась, а при воздействии комбинации веществ была еще более выраженной.

Как показали проведенные исследования (табл. 2), на 33-й день эксперимента общее количество эндотелиальных клеток в кровяном русле существенно возросло только у животных 4-й группы (в 1,6 раз,  $p < 0,01$ ), а на 72-й день - во 2-й и 4-й группах - более чем в 2,1 и 2,9 раз, соответственно ( $p < 0,01$ ). При этом соотношение мертвые:живые эндотелиальные клетки (%) к концу эксперимента имело направленность к увеличению количества живых клеток - средний показатель 94:6 и 92:8, соответственно. В контроле данный показатель составил 96:4.

Изучение стадий апоптоза десквамируемых со стенок сосудов и мигрирующих в кровь эндотелиальных клеток выявило (табл. 2), что при воздействии комбинации веществ ДБФ + CdCl<sub>2</sub> к концу эксперимента (72 день) на фоне увеличения абсолютного количества десквамируемых клеток, увеличивалось и относительное количество клеток в выраженной стадии апоптоза



**Таблица 2.** Содержания эндотелиальных клеток в плазме крови крыс после окончания эксперимента.

№ группы	Сроки исследования	Количество эндотелиальных клеток на разных стадиях апоптоза/общее количество (кл/мл плазмы)/соотношение, % - в скобках			
		начальная	выраженная	конечная	общее кол-во (кл/мл пл.)
1-я - ПАФ	33-й день	433±72 (20,9)	1107±153 (53,8)	526±58 (25,3)	2066±149 (100)
	72-й день	438±96 (20,3)	1083±2015 (0,4)	633±79 (29,3)	2154±166 (100)
2-я- ДБФ+ПАФ	33-й день	593±104 (22,2)	1381±195 (51,8)	693±112 (26,0)	2667±208 (100)
	72-й день	721±83* (15,4)	2767±253*** (58,9)	1206±122** (25,7)	4694±299*** (100)
3-я CdCl <sub>2</sub> +ПАФ	33-й день	458±64 (21,9)	1078±164(51,5)	557±61 (26,6)	2094±159 (100)
	72-й день	519±73 (23,6)	1162±186(52,7)	522±48 (23,7)	2203±206 (100)
4-я - ДБФ+ CdCl <sub>2</sub> +ПАФ	33-й день	625±75 (18,6)	1861±218(55,4%)	874±93 (26,0 %)	3360±380** (100)
	72-й день	634±96* (10,4)	4429±498*** (72,6)	1037±210 (17,0)	6102±419*** (100)

**Примечания:** \*/ -  $p < 0,05$ ; \*\*/ -  $p < 0,01$ \*\*\*/ -  $p < 0,001$ .

**Таблица 3.** Содержание эндотелина (1-21), оксидов азота и церулоплазмينا в сыворотке крыс после окончания эксперимента.

№ группы	Сроки исследования	Концентрация эндотелина-1 в сыворотке, фмоль/мл	Содержание оксидов азота,	Концентрация церулоплазмينا, мг/мл
1-я - ПАФ	33-й день	7,9±0,38	20,1±1,6	162,8±10,6
	72-й день	8,4±0,42	22,8±1,9	170,4±12,2
2-я- ДБФ+ПАФ	33-й день	9,2±0,72	19,6±1,5	198,6±14,6
	72-й день	12,9±0,94***	15,7±1,2**	275,2±28,8**
3-я CdCl <sub>2</sub> +ПАФ	33-й день	8,2±0,51	21,4±1,8	177,9±13,2
	72-й день	9,3±0,62	23,8±1,9	183,1±14,9
4-я - ДБФ+ CdCl <sub>2</sub> +ПАФ	33-й день	10,1±0,74*	18,7±1,4	192,9±16,5
	72-й день	16,9±1,52***	14,4±1,1**	324,1±31,4***

**Примечания:** \*/ -  $p < 0,05$ ; \*\*/ -  $p < 0,01$ \*\*\*/ -  $p < 0,001$ .

- рост на 22,2 % ( $p < 0,01$ ). При этом Cd<sup>2+</sup> мог играть роль триггера иммунного воспаления [32].

Определение в сыворотке крови маркерного показателя состояния эндотелиальной системы эндотелина (табл. 3) показало, что наиболее значимые изменения отмечены в более отдаленные сроки эксперимента (на 72-й день) во 2-й и 4-й группах животных. Концентрация эндотелина в данных группах увеличилась в 1,5 и 2,0 раза по сравнению с животными контрольной группы ( $p < 0,01$ ), а содержание оксидов азота снизилось на 31,1 и 36,8 % ( $p < 0,01$ ).

Содержание ЦП в сыворотке крови в динамике эксперимента достоверно изменялось только на 72-й день во 2-й и 4-й группах животных (увеличение более чем в 1,7-1,9 раз,  $p < 0,01$ ), что может свидетельствовать о развитии воспалительной реакции в более отдаленные сроки экспозиции.

Таким образом, проведенные исследования показали, что п/к введение ДБФ в дозе 1/100 от DL<sub>50</sub> в/б вызывает развитие аллергической реакции по типу ГЗТ с участием лимфоцитарного звена. Не выявлено признаков развития реакции при введении CdCl<sub>2</sub> в аналогичной дозе. Экспозиция комбинации веществ

(ДБФ+CdCl<sub>2</sub>) в тех же дозах усиливает проявление аллергических свойств. Активное участие в развитии данного процесса принимают моноциты/макрофаги, что свидетельствует об увеличении роли макрофагов в защите организма при воздействии химических факторов.

Активация иммуно-компетентных клеток (ИКК) сопровождается выбросом в кровь цитокинов, способных существенно влиять на функцию эндотелия кровеносных сосудов. В более отдаленные сроки эксперимента выявлено достоверное повышение количества десквамируемых со стенок сосудов эндотелиальных клеток, и увеличение количества клеток в выраженной стадии апоптоза при введении ДБФ. При введении комбинации веществ наблюдалось усиление эффекта.

В обеспечении эффективного функционирования эндотелиальной системы, сосудистого и микроциркуляторного гомеостаза, а также предотвращения эндотелиальной дисфункции ведущая регуляторная роль принадлежит вазодилляторам NO<sub>x</sub>, интерлейкинам IL1, IL6, TNF, с одной стороны, и вазоконстриктору эндотелину (преимущественно ЭТ-1) с другой. Проведенные

исследования показали, что при воздействии исследованных ксенобиотиков и их комбинации в более отдаленные сроки наблюдения (72 дня) возникает дисбаланс в соотношении вазоконстрикторов и вазодилаторов: активность ЭТ-1 у животных экспериментальных групп увеличивалась более чем в 1,5-2,0 раза при одновременном снижении суммарной концентрации оксидов азота в крови - более чем в 1,5 раза.

Одним из регуляторов эндотелий-зависимых процессов является ЦП, который при повреждениях проявляет свойства противовоспалительного медиатора, а повышение его концентрации способствует стабилизации единой клеточно-гуморальной системы организма. Определение содержания ЦП в сыворотке крови после окончания эксперимента показало, что у животных 2-й и 4-й группы его уровень был достоверно выше контрольных, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса уже в более отдаленные сроки экспозиции и при одновременно активном протекании репаративных процессов в эндотелиальной системе. Сложность интерпретации полученных результатов связана, с одной стороны, с различием механизмов действия ДБФ и CdCl<sub>2</sub>, что коррелирует с данными других авторов, изучавших действие тяжелых металлов, эндокринных дизрапторов, цитологические и иммунотоксические эффекты ДБФ, других фталатов, бисфенола А в опытах на экспериментальных моделях *in vitro et in vivo* [22, 30, 31]. Особенно четко такие различия прослеживались на низких уровнях воздействия, хотя механизмы, лежащие в основе наблюдаемых проявлений синергизма либо антагонизма остаются прослеженными недостаточно и требуют проведения дальнейших исследований.

### Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Комплексными экспериментальными исследованиями показано, что входящие в состав полимерных материалов и мигрирующие в контактирующие с человеком среды компоненты в пороговых дозах обладают выраженным токсикоаллергическим действием, которые у органических компонентов (на примере ди-

бутилфталата) протекает и проявляется преимущественно как гиперчувствительность замедленного типа, а у тяжелых металлов (на примере кадмия) - как иммуно-токсичность.

2. Введение лабораторным животным ДБФ в дозе 1/100 от DL<sub>50</sub> в/б совместно с адьювантом Фрейнда на 33 день опыта приводило к росту показателя РСАЛ до 1,93 баллов, против 1,27 в контроле, лимфоцитозу (в 1,1-1,3 раз на фоне умеренного лейкоцитоза и эозинофилии). Экспозиция CdCl<sub>2</sub> в той же дозе вызывала умеренную лейкопению с относительным увеличением числа нейтрофилов и моноцитопенией. В более поздние сроки (72 сутки опыта) признаки токсико-аллергического действия нарастали.

3. Тенденция к хронизации аллергического и токсического действия исследованных компонентов полимерных материалов проявлялась в развитии иммуновоспалительных реакций, сопровождавшихся признаками эндотелиальной дисфункции: возрастало число циркулирующих в крови эндотелиальных клеток с ростом в 1,5-2,0 раза, изменение соотношения живые/мертвые в пользу живых эндотелиоцитов и количества клеток, находящихся в состоянии апоптоза; отмечался повышенный синтез и выброс в периферическую кровь эндотелина-1 и церулоплазмина, а также сдвиг моноцитогаммы влево (преимущественный рост числа промоноцитов).

4. Комбинированные эффекты экспозиции животных ДБФ+CdCl<sub>2</sub> вызывали усиление исследованных токсико-аллергических процессов с признаками кумуляции (преимущественно на более поздних стадиях опыта) и элементами потенцирования, особенно с учетом показателей эндотелиальной дисфункции, свидетельствующих о системном характере наблюдаемых изменений.

Перспективными являются дальнейшие углубленные исследования патофизиологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при воздействии различных компонентов полимерных материалов, которые помогут получить новое представление о механизмах комбинированного действия компонентов полимерных материалов как факторов малой интенсивности.

### Список ссылок

- Алексеева, О. Г. & Дуева, Л. А. (1978). Аллергия к промышленным химическим соединениям. Москва. "Медицина".
- Антомонов, М. Ю. (2006). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев.
- Батян, А., Фрумин, Г., & Базылев, В. (2009). Основы общей и экологической токсикологии. С-Пб: "Спец. Лит."
- Гавриленко, Т. И., Лутай, М. И. & Ломаковский, А. Н. (2010). Состояние иммунного воспаления и функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Имунологія та алергологія: наука і практика*, 3-4, 96-102.
- Голиков, П. П. (2004). Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. Москва: "Медпрактика".
- Григорова, О. П. (1958). Роль моноцитарной системы в реактивности организма. Москва: "Медгиз".
- Данилова, Л. А. (2003). Справочник по лабораторным методам исследования. С-Пб.: "Питер".
- Зайчик, А. Ш., & Чурилов, Л. П. (2001). Общая патофизиология. Том 1. Общая нозология. (Учебник для ВУЗов). С-Пб.: ЭЛБИ-С-Пб.
- Крыжановский, Г. Н. (2002). Дисрегуляторная патология. Москва.
- Курляндский, Б. А., & Филон, В. А. (Ред.). (2002). Общая токсикология. Москва: Медицина.
- Манухина, Е. Б., & Малышева И. Ю. (2003). Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник ВГМУ*, 2 (2), 5-17.
- Мартынов А. И., Пинегин, Б. В., &

- Ярилин, А. А. (2011). Оценка иммунологического статуса человека в условиях воздействия химического и биологического фактора. Москва: "ГЭОТАР-Медиа".
13. Методические рекомендации № 10-8/94. "Методы лабораторной специфической диагностики профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии". Київ.
  14. Методичні рекомендації МР 8.1.4.104-2003. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації. Київ.
  15. Пахаренко, В. А., Яковлева, Р. А. & Пахаренко, А. В. (Ред.). (2006). Переработка полимерных композиционных материалов. Київ: Воля.
  16. Трахтенберг, І. М. (Ред.). (2011). Профілактична токсикологія та медична екологія. Київ: ВД "Авіцена".
  17. Шафран, Л. М. & Третьякова, О. В. (2012). Дослідження клітинних механізмів комбінованої дії основних компонентів полімерних матеріалів у проблемі безпеки життєдіяльності населення. *Вестник гигиены и эпидемиологии*, 16 (1), 42-47.
  18. Шафран, Л. М., Потапов, Є. А., & Леонова, Д. І. (2014). Патент на винахід 106268 "Спосіб виявлення раннього апоптозу". Державний реєстр патентів України на винаходи.
  19. Шафран, Л. М., Салех, Е. Н., Потапов, Е. А., & Третьякова, Е. В. (2014). Клеточные элементы дисфункции эндотелия сосудов при гестозах. *Бюллетень XIII чтений им. В.В. Подвысоцкого*, 272-276.
  20. Шефтель, В. О. (Ред.). (1991). Вредные вещества в пластмассах. Москва: "Химия".
  21. Abraham, D., & Distler, O. (2007). How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, 9 (2), 2. (doi:10.1186/ar2186). Retrieved from <http://arthritis-research.com/content/9/S2/S2>.
  22. Bodin, J., Kocbach, B. A., & Wendtet, A. (2015). Exposure to bisphenol A, but not phthalates, increases spontaneous diabetes type 1 development in NOD mice. *Toxicol. Rep.*, 2 (2), 99-110.
  23. Brandi, D., Freeman, L., & Fabiana, S. (2014). Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci*, 118 (2), 110-119.
  24. Calabrese, E. (2012). Hormesis: improving predictions in the low-dose zone. *EXS*, 101, 551-564.
  25. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (2009). Council of Europe. Strasbourg.
  26. Gorini, F., Chiappa, E., Gargani, L., & Picano, E. (2014). Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease. *Pediatric cardiology*, 35 (4), 559-68.
  27. Hladovec, J., Prerovsky, I., Stanek, V., & Fabian J. (1978). Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris. *Klinische Wochenschr.*, 56, 1033-1036.
  28. Kawamura, Y., Mutsuga, M., Yamauchi, T., & Ueda, S, (2009 ). Tanamoto Migration tests of cadmium and lead from paint film of baby toys. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 50 (2), 93-96.
  29. Krüger, T., Cao, Y., & Kjærgaard, S. (2012). Effects of phthalates on the human corneal endothelial cell line B4G12. *Int. J. Toxicol.*, 31, 364-371.
  30. Li, L., Li, H. S., Song, N. N., & Chen, H. M. (2013). The immunotoxicity of dibutyl phthalate on the macrophages in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 35 (2), 272-281.
  31. Smith, K. R., Nation, J. R., & Bratton, G. R. (2002). The effects of developmental cadmium exposure on morphine sensitization and challenge with selective D(1) and D(2) antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 72 (3), 581-590.
  32. Stejskal, V. (2014). Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: diagnosis and treatment. *Isr. Med. Assoc. J.*, 16 (12), 753-758.
  33. Wu, B., Li, W., & Fu, Y. (2011). Study on effect of heavy metal cadmium ions on the ultramicrostructure damage of *Pheretima aspergillum* gastrointestinal epithelial cells. *Zhong Yao Cai*, 34 (12), 1833-1837.
  34. Zuo, H., Li, J., & Han, B. (2014). Di-(n-butyl)-phthalate-induced oxidative stress and depression-like behavior in mice with or without ovalbumin immunization. *Biomed Environ Sci*, 27, 268-280.

**Третьякова Е.В., Шафран Л.М., Почтарь В.Н., Потапов Е.А.**

#### **ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ КОМПОНЕНТІВ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ**

**Резюме.** Полімерні матеріали за останні десятиліття стали облігатними компонентами середовища життєдіяльності людини і засобами відновної медицини. Рівні міграції компонентів з полімерних матеріалів за ступенем потенційного негативного дії на організм можуть бути віднесені до факторів малої інтенсивності. Мета дослідження полягала в експериментальному вивченні ролі ендотеліальної дисфункції і гіперчутливості уповільненого типу в патогенезі експериментальних токсикопатій, обумовлених впливом компонентів полімерних матеріалів. Розвиток ендотеліальної дисфункції оцінювали по цитологічним і біохімічними показниками, алергічної реакції - за загальним аналізом крові, реакції специфічної агрегації лейкоцитів і співвідношенням окремих популяцій лейкоцитів. Дослідження показали, що введення комбінації ДБФ+CdCl<sub>2</sub> викликало посилення імунологічного запалення в порівнянні з ізольованим введенням, при цьому найбільший ефект спостерігався за показниками стану ендотеліальної системи - збільшення кількості десквамуємих ендотеліальних клітин, а також підвищення вмісту ендотеліну -1 і церулоплазмину в крові більш ніж в 1,17-1,19 разів. Дослідження патофізіологічних механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при впливі різних компонентів полімерних матеріалів може дати нове уявлення при подальшому вивченні механізмів комбінованої дії компонентів полімерних матеріалів як факторів малої інтенсивності.

**Ключові слова:** полімерні матеріали, токсичність, патогенетичні механізми, гіперчутливість уповільненого типу, ендотеліальна дисфункція.

**Tretyakova E.V., Shafran L.M., Pochtar V.N., Potapov E.A.**

#### **ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATHOGENESIS OF COMBINED ACTION OF POLYMERIC MATERIALS COMPONENTS**

**Summary.** Polymeric materials over the past decades have become obligate components of the human environment and the means of restorative medicine. Levels of migration of components from polymeric materials by the degree of potential negative effects on the body can be attributed to low-intensity factors. The aim was to experimentally study the role of endothelial dysfunction and delayed type hypersensitivity in the pathogenesis of experimental toxicopathies caused by exposure to components of polymeric materials.

The development of endothelial dysfunction was assessed by cytological and biochemical indices, allergic reaction - by general blood analysis, specific agglomeration of leukocytes and ratios of individual leukocyte populations. Studies have shown that the administration of the combination DBP+CdCl<sub>2</sub> caused an increase in the immunological inflammation compared with the isolated administration, with the greatest effect on the endothelial system state indices - an increase in the number of desquamated endothelial cells, as well as an increase in endothelin-1 and ceruloplasmin in the blood in more than 1, 17-1, 19 times. The study of pathophysiological mechanisms of the development of endothelial dysfunction under the influence of various components of polymeric materials can give a new insight into the mechanisms of combined action of components of polymeric materials as low-intensity factors.

**Key words:** polymeric materials, toxicity, pathogenetic mechanisms, hypersensitivity delayed type, endothelial dysfunction.

Рецензент - д.мед.н., проф. Сергета І.В.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017 р.

Третьякова Елена Владимировна - к.б.н., с.н.с., зав. отделом гигиены и токсикологии ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(066)1171760; helen.tre67@gmail.com

Шафран Леонид Моисеевич - д.мед.н., проф., 1-й зам директора ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(067)4862931; lmshafran182@gmail.com

Почтарь Виктория Николаевна - д.мед.н., с.н.с., Заслуженный врач Украины, в.н.с. ГУ "Институт стоматологии НАМН Украины"; +38(050)5010400; v.pochtar@ukr.net

Потапов Евгений Анатольевич - н.с. отдела гигиены и токсикологии ГП "Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины"; +38(096)5898963; eugenika0510@ukr.net.

© Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.

УДК: 616- 002.3-089:615.28:544.77.022:612.08

**Вільцанюк О.А., Беляєв П.В.**

Кафедра загальної хірургії, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ КОМПОЗИЦІЇ З АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ОСНОВІ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Резюме.** В експерименті на кроликах вивчили ефективність застосування композиції на основі нанодисперсного кремнезему з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін для лікування гнійно-запальних процесів викликаних як аеробними, так і анаеробними мікроорганізмами. Отримані дані свідчать, що композиція на основі нанодисперсного кремнезему з антимікробними властивостями ефективна при лікуванні експериментальної ранової інфекції викликаной як аеробними, так і анаеробними бактеріями. Використання композиції забезпечувало швидке очищення експериментальних гнійних ран від некротичних тканин, мікроорганізмів, знижувало ендогенну інтоксикацію за рахунок запобігання резорбції токсичних речовин з ранової поверхні, стимулювало процеси репаративної регенерації і, тим самим, сприяло більш швидкому загоєнню ран ніж у тварин групи порівняння.

**Ключові слова:** гнійні рани, місцеве лікування, композиція на основі нанодисперсного кремнезему.

### Вступ

Проблема лікування гнійно-запальних післяопераційних ускладнень та гнійно-запальних процесів залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії [6, 8]. Важливе місце в комплексному лікуванні післяопераційних ускладнень та гнійно-запальних захворювань займають лікарські засоби для місцевого лікування таких процесів [1]. Існує велика кількість лікарських засобів для місцевого лікування гнійно-запальних процесів, але вони не зовсім задовольняють лікарів у зв'язку з тим, що вони, як правило, діють однонаправлено. Тому розробка нових видів засобів для місцевого лікування гнійних ран, які мають багатонаправлену дію, залишається актуальною проблемою хірургії [4]. Нами розроблена композиція на основі гідрофільного і гідрофобного сорбентів у поєднанні з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін та проведена порівняльна оцінка її використання в експерименті на моделях гнійних ран у кроликів.

**Мета дослідження** - провести порівняльну оцінку ефективності використання композиції на основі нанодисперсного кремнезему з антисептиком мірамістін при лікуванні експериментальних гнійних ран.

### Матеріали та методи

Обґрунтування доцільності використання розробленої композиції на основі гідрофільного і гідрофобного сорбентів в суміші з катіонним поверхнево-активним антисептиком мірамістін [4] було проведено на моделях гнійних ран у кролів згідно рекомендацій щодо клінічного вивчення препаратів для місцевого лікування гнійно-запальних процесів. При цьому моделювали гнійні рани, викликані як аеробними, так і анаеробними бактеріями. Під час проведення експериментального дослідження дотримувались основних біоетичних норм Гельсінської декларації про права людини та біомедицину (1977), вимог Гельсінської декларації прав людини

(1975) та Ванкуверської конвенції (1979, 1994.) щодо біомедичних експериментів, відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законів України.

Дослідження були проведені на 33 кролях породи Шиншила, масою тіла 2,5-3 кг у 6 серіях дослідів по 6 тварин у кожній серії, котрих утримували у віварії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова відповідно до загальноприйнятих норм на звичайному харчовому режимі [5, 9]. До експерименту тварини знаходились на карантині протягом 2 тижнів.

У 1, 3 і 5 серіях дослідів моделювали гнійно-запальний процес викликаний стафілококом, а в 2, 4 і 6 серіях дослідів створювали модель гнійної рани з інфікуванням клостридіями. В 1 та 2 серіях дослідів гнійно-запальний процес лікували 10% розчином хлориду натрію, в 3 та 4 - мазью на гідрофільній основі Левоміколь, а 5 та 6 серіях дослідів - розробленою композицією на основі нанодисперсного кремнезему.

Для визначення терапевтичної дії розробленого препарату і проведення порівняльної його оцінки були використані моделі гнійних ран у кролів, інфікованих *S. aureus* ATCC 25923 і *Cl. perfringens* 27. Гнійні рани моделювали наступним чином. Для моделювання стафілокової інфекції на боковій поверхні шкіри кроликів вистригали шерсть на ділянці 15-20 см. Для розвитку некрозу в центр цієї ділянки вводили 5 мл 10% розчину хлориду кальцію з 3 мл 0,5% розчину новокаїну. Через 2-4 доби після формування некротичної ділянки в її центр підшкірно вводили суспензію добової агарової культури бактерій в об'ємі 1,0 мл, в котрому містився 1 млрд. мікробних тіл стафілококу. Після утворення гнійно-запального інфільтрату проводили розтин, якщо гнояк сам не розкривався, його вміст видаляли, а некротизовані тканини висікали. При створенні експериментальної ранової інфекції, обумовленої клостридіями, використовували 16-18-годинну культуру штаму *Cl. perfringens* 27 (титр лецитинази (0-1; 2). Агарові культури суспензували у фізіологічному розчині з розрахунку 20 мільярдів мікробних тіл, після чого 0,1 мл такої суспензії змішували з 0,9 мл напіврідкого тіогліколевого поживного середовища. Потім 1 мл цієї суспензії вводили підшкірно в центр вистриженої ділянки шкіри. У всіх серіях дослідів після стадії гіперемії та розвитку гнійно-запального інфільтрату проводили розтин гнійного вогнища, гнійний вміст видаляли, некротизовані тканини висікали. У випадку виникнення кровотечі - її зупиняли 3% розчином перекису водню і щоденно накладали пов'язки з тим, чи іншим лікарським засобом порівняння ефективності котрого проводили.

Крім того, проводили клінічні спостереження, які включали оцінку загального стану тварин, рухливу активність, апетит. Визначали терміни ліквідації перифокального набряку, гіперемії, інфільтрації тканин, кількість і характер ексудату, терміни завершення некролізу, тер-

міни появи грануляцій та ступеню адгезії пов'язки. Забір крові та матеріалу для мікробіологічних досліджень проводили через 3, 5, 7, 10, 12 днів після початку експерименту.

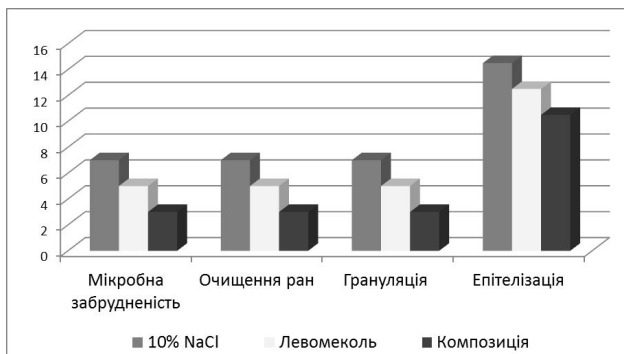
Оцінку рівня ендогенної інтоксикації та її змін у процесі лікування проводили за рівнем молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові, рівень яких визначали за методом [2]. Для визначення мікробної забрудненості тканин рани в динаміці гнійно-запального процесу місце забору матеріалу попередньо обробляли фізіологічним розчином, потім 70% етиловим спиртом з метою видалення вегетуючої на поверхні тканин мікрофлори і препаратів, котрі використовували місцево. При заборі матеріалу з ран для знеболення на поверхню рани наносили 5% розчин ЛІД на 1-2 хвилини у вигляді аплікації. Після цього висікали ділянку тканини в рані на всю глибину стерильним лезом бритви. Взятий із дотриманням стерильності шматочок тканини вміщували до стерильного флакончика з 1 мл фізіологічного розчину і направляли до бактеріологічної лабораторії. Там біоптат зважували в умовах боксу на торзійних вагах у стерильній кюветі. Вагу біоптату реєстрували, вираховували коефіцієнт перерахунку на 1 г тканини - К. Зважений біоптат розтирали в стерильній ступці і суспензували у фізіологічному розчині із розрахунку 1 : 10 з урахуванням 1 мл транспортного фізіологічного розчину. Після десятикратного розчинення суспензії у фізіологічному розчині до 103, із кожного розведення проводили висів 0,1 мл суспензії на поверхню щільного поживного середовища і культивували в аеробних та анаеробних умовах. Підрахунок колоній проводили на тій чашці, де колонії росли ізольовано та їх кількість не перевищувала 300. Кількість мікроорганізмів в 1 грамі тканини перераховували за формулою:

$$N = n \times 10 \times r \times K,$$

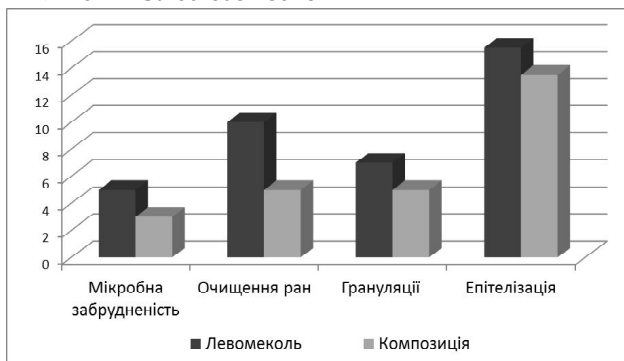
де: N - кількість бактерій на грам тканини; n - кількість бактерій, які виростили на чашці з посівами; 10 - перерахунок на 1 грам суспензії; r - розведення матеріалу за сіяного на чашку з якої ведеться підрахунок колоній; K - коефіцієнт перерахунку наважки на 1 грам біоптату. Для статистичної обробки результатів мікробіологічного дослідження при підрахунку колоній брали середню величину з трьох посівів максимального розведення, де спостерігався ріст бактерій. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики з визначенням середніх величин і порівнювали на різні терміни спостереження. Для визначення достовірності їх відмінностей використовували t-критерій Стьюдента [7]. Для проведення статистичної обробки отриманих даних було використано інтегральну систему STATISTICA® 5.5 (STAT+SOFT® Snc, USA), ліцензія за номером A XX 910A374605FA.

### Результати. Обговорення

Проведені дослідження показали, що використання композиції на основі нанодисперсного кремнезему



**Рис. 1.** Динаміка змін основних показників перебігу ранового процесу при лікуванні експериментальних гнійних ран, викликаних *St. aureus* 25923.



**Рис. 2.** Динаміка змін основних показників перебігу ранового процесу при лікуванні експериментальних гнійних ран, викликаних *Cl. Perfringens* 27.

забезпечувало більш сприятливий перебіг ранового процесу.

При використанні 10% хлориду натрію для лікування гнійних ран інфікованих стафілококом гнійний процес носив затяжний характер і проходив на фоні вираженої інтоксикації. Мікробна забрудненість ран знижувалась нижче критичного рівня тільки на 7 добу спостереження і становила  $10^1$ - $10^2$  КУО\г, тканини на цей термін спостереження рани очищались від некротичних тканин і починали з'являтися в'ялі грануляції. Крім того, рівень МСМ залишався достовірно вище нормальних показників ( $p < 0,05$ ) і складав  $0,273 \pm 0,49$  ум.од.

Починаючи з 10 доби процеси регенерації активізувались і тільки на 14-15 добу наступала повна епітелізація ран, а рівень МСМ наближався до нормальних показників і складав  $0,267 \pm 0,09$  ум.од.

При використанні левомеколу мікробна забрудненість ран була нижче критичного рівня вже на 5 добу спостереження, рани майже повністю очищались від некротичних тканин, в ранах починали з'являтися поодинокі грануляції, рівень МСМ складав  $0,301 \pm 0,30$  ум.од. На 7 добу спостереження рани повністю очищались від некротичних тканин, виповнювались грануляціями. При бактеріологічному дослідженні висівали поодинокі колонії мікроорганізмів, рівень МСМ складав  $0,290 \pm 0,19$  ум. од. Повна епітелізація ран на-

ступала на 12-13 добу.

При використанні композиції з антимікробними властивостями, вже на 3 добу спостереження, бактерії висівали в  $10^3$ - $10^4$  КУО\г тканини. Перифокальний набряк і інфільтрація країв рани значно зменшувались, ранова поверхня майже повністю очищавалась від некротичних тканин, з'являлись грануляції, а рівень МСМ у периферійній крові достовірно відрізнявся ( $p < 0,05$ ) від аналогічних показників у всіх попередніх серіях дослідів і становив  $0,280 \pm 0,08$  ум. од. Через 7 дб рани повністю очищались від некротичних тканин, виповнювались грануляціями, відмічалась епітелізація ран у вигляді поодиноких острівців, рівень МСМ становив  $0,259 \pm 0,11$  ум.од. Повна епітелізація ран наступала на 10-11 добу, на цей термін спостереження рівень МСМ складав  $0,246 \pm 0,19$  ум. од. і достовірно не відрізнявся ( $p < 0,05$ ) від нормальних показників.

При лікуванні гнійних процесів викликаних *Cl. Perfringens* 27 лікування 10% розчином хлориду натрію виявилось неефективним, так як всі кролі загинули на 3-5 добу після оперативного лікування на фоні клостридіального сепсису і вираженої інтоксикації (рівень МСМ становив  $0,379 \pm 0,70$  ум. од.).

Використання мазі левомеколь для лікування клостридіального враження тканин показало, що через 3 доби кількість бактерій в тканинах зменшувалась до  $10^4$ - $10^5$  КУО\г тканини, але рівень МСМ залишався високим і становив  $0,350 \pm 0,09$  ум.од. У ранах відмічено велику кількість некротичних тканин. На 5 добу загальний стан тварин покращувався, рани частково очищались від некротичних тканин, при бактеріологічному дослідженні бактерії висівали у кількості  $10^2$ - $10^3$  КУО\г тканини і достовірно зменшувалась ( $p < 0,05$ ) рівень МСМ - до  $0,328 \pm 0,18$  ум. од. На 7 добу перифокальний набряк зникав, відмічалась незначна інфільтрація країв рани. Рани очищались від некротичних тканин, починали виповнюватись грануляціями, висівалися одиничні бактерії, рівень МСМ складав  $0,288 \pm 0,01$  ум. од. Через 10 дб рани були чистими, вони виповнювались грануляціями, починалась епітелізація, кількість МСМ знижувалась до  $0,258 \pm 0,09$  ум. од. Повна епітелізація ран наступала на 13-14 добу.

При використанні сорбційної композиції для лікування гнійних ран інфікованих клостридіями на 3 добу, на відміну від левомеколу, набряк тканин навколо ран зменшувался, кількість некротичних тканин в ранах була значно меншою, бактерії висівали в  $10^2$ - $10^3$  КУО\г тканини, рівень МСМ був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у попередній термін спостереження і становив  $0,309 \pm 0,11$  ум. од. На 5 добу спостереження рани очищались від некротичних тканин, з'являлись в'ялі грануляції. При мікробіологічному дослідженні висівалися одиничні колонії мікроорганізмів, рівень МСМ складав  $0,289 \pm 0,01$  ум. од., що було достовірно нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у всіх серіях дослідів на цей термін спостереження. Через 7 дб рани повністю очищались

від некротичних тканин, виповнювались грануляціями, з'являлись острівці епітелізації. Рівень МСМ становив  $0,260 \pm 0,07$  ум. од. Повна епітелізація ран завершувалась на 11-12 доби при нормальних показниках рівня МСМ.

Отримані дані свідчать, що розроблена композиція ефективна при місцевому лікуванні експериментальної ранової інфекції викликаній клостридіями та стафілококом. Її використання при лікуванні експериментальних гнійних ран забезпечувало швидке очищення ран від мікроорганізмів, некротичних тканин та знижувало інтоксикацію, що, тим самим, сприяло швидкій регенерації пошкоджених тканин, тому що за даними багатьох дослідників процеси репаративної регенерації залежать від рівня інтоксикації організму.

#### Список посилань

- Благун, А.А. (2011). Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия*, 4, 51-59.
- Габриэлян, Н.И. & Липатова, В.И. (1984). Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело*, 3, 138-140.
- Геращенко, І.І., Вільцанюк, О.А., & Шевченко, Л.М. (2007). Патент України, 79478. Київ: Державне патентне відомство України.
- Даценко, Б.М., Тамм, Т.И., Белов, С.Г., Або Мохаммад, & Кравцов Е.А. (2007). Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции. *Клінічна хірургія*, 11-12, 19-20.
- Западнюк, И.П., Западнюк, В.И., Захарина, Е.А., & Западнюк, Б.В. (1983). Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа.
- Кондратенко, П.Г. (2007). Хирургическая инфекция. Практическое руководство. Донецк.
- Реброва, О.Ю. (2003). Статистический анализ данных. Применение пакета прикладных программ СТАТИКА. М.: Медиа Сфера.
- Тимофеев, А.А. (2012). Руководство по челюстно-лицевой хирургической стоматологии. Київ: Червона Руга - Турс.
- Шалимов, А.А., Радзиховский, А.П., Кейсевич, Л.В. (1989). Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина.

**Вильцанюк А.А., Беляев П.В.**

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПОЗИЦИИ С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА ОСНОВНИИ НАНОДИСПЕРСНОГО КРЕМНЕЗЕМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** В эксперименте на кроликах изучили эффективность использования композиции на основе нанодисперсного кремнезема с катионным поверхностно-активным антисептиком мирамистин для лечения гнойно-воспалительных процессов, вызванных как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами. Полученные данные свидетельствуют, что композиция на основе нанодисперсного кремнезема с антимикробными свойствами эффективна при лечении экспериментальной раневой инфекции, вызванной как аэробными, так и анаэробными бактериями. Использование композиции обеспечивало быстрое очищение экспериментальных гнойных ран от некротических тканей, микроорганизмов, снижало уровень эндогенной интоксикации за счет профилактики резорбции токсических веществ с раневой поверхности, стимулировало процессы репаративной регенерации и, тем самым, способствовало более быстрому заживлению ран, чем у животных группы сравнения.

**Ключевые слова:** гнойные раны, местное лечение, композиция на основе нанодисперсного кремнезема.

**Viltsaniuk O.A., Belyaev P.V.**

#### EFFICIENCY OF THE USE OF COMPOSITION WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES BASED ON NANODISPERSE SILICA IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE EXPERIMENT

**Resume.** The study of the composition effectiveness based on nanodisperse silica with cationic surface-active antiseptic miramistin for the treatment of purulent-inflammatory processes caused by both aerobic and anaerobic microorganisms was conducted in an experiment on rabbits. The obtained data testify that the composition based on nanodispersed silica with antimicrobial properties is effective in the treatment of experimental early infection caused by both aerobic and anaerobic bacteria. The use of the composition provided for the rapid purification of experimental purulent wounds from necrotic tissues, microorganisms, reduced endogenous intoxication by preventing the resorption of toxic substances from the wound surface, stimulated the processes of reparative regeneration, which led to faster wound healing than in the animals of the comparison group.

**Key words:** purulent wounds, local treatment, composition based on nanodisperse silica.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 3.07.2017 р.

Вільцанюк Олександр Афанасійович - к.мед.н., доцент кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38(067)7093442; viltsanuyk@gmail.com

Беляев Павло Володимирович - асистент кафедри хірургії з курсом стоматології ФПО ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38(067)3813257



© Кривда Р.Г.

УДК: 340.6: 616-076: 577.21

Кривда Р.Г.

Одеський національний медичний університет (Валіховський провулок, 4, м. Одеса, 65083, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНОМНОЇ ДНК, ВИДІЛЕНОЇ З БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН, ФІКСОВАНИХ ФОРМАЛІНОМ У ВИГЛЯДІ "ПАРАФІНОВИХ БЛОКІВ"

**Резюме.** В роботі проаналізовані способи депарафінізації і методи виділення ДНК, а також визначено найбільш ефективний спосіб молекулярно-генетичного дослідження біологічних тканин, фіксованих формаліном у вигляді "парафінових блоків". Показано, що існує залежність між способами депарафінізації біологічних тканин і методами виділення ДНК. Запропонований нами спосіб III депарафінізації та виділення ДНК виявився оптимальним для проведення судово-медичного молекулярно-генетичного дослідження біологічних тканин, фіксованих формаліном у вигляді "парафінових блоків".

**Ключові слова:** ПЛР, біологічна тканина, фіксована формаліном у "парафінових блоках", депарафінізація, геномна ДНК, судово-медична експертиза.

### Вступ

Молекулярно-генетичне дослідження гістологічних препаратів у судово-медичній практиці займає шосте місце серед всіх досліджених біологічних об'єктів, що складає 2,5% від загальної кількості досліджених біологічних об'єктів. Найчастіше судово-медичне молекулярно-генетичне експертне дослідження саме таких об'єктів призначається ухвалами по цивільним справам з метою встановлення біологічного батьківства або встановлення родинних зв'язків, у разі відсутності біологічних зразків від конкретної особи, наприклад, передбачуваного батька. Внаслідок цього в якості біологічних об'єктів у 75% випадків виступає аутопсійний (трупний), у 25% випадків - біопсійний матеріал, якщо особа протягом життя страждала від захворювань, при котрих проводяться діагностичні біопсійні заходи.

Друга задача, яку вирішують при судово-генетичному дослідженні "парафінових блоків" - це встановлення тотожності між гістологічним препаратом та біологічним зразком особи, у випадках коли заявник ставить під сумнів результати саме його гістологічного дослідження, котре проведене в процесі діагностики захворювань, особливо при онкологічних процесах, де має місце активне розмноження клітин пухлини. Таке дослідження проводиться шляхом проведення порівняльного аналізу ДНК-профілю гістологічного препарату з ДНК-профілем зразка особи. Даний вид досліджень зустрічається вкрай рідко, але він існує і може бути вирішений саме таким чином.

Підстави для використання гістологічних препаратів у вигляді "парафінових блоків" в експертній практиці судово-медичних експертів-генетиків наступні: відповідно до Наказу № 6 Міністерства охорони здоров'я України від 17 січня 1995 року про проведення судово-медичних експертиз (досліджень) у відділеннях судово-медичної гістології бюро судово-медичної експертизи відібрані під час проведення судово-медичної експертизи трупів шматочки органів та тканин фіксують у 10% розчині формаліну. Біологічний матеріал у

вигляді шматочки органів та тканин, який зберігається у 10% розчині формаліну, називається "вологим архівом", особливості дослідження якого є одним з етапів нашої роботи. Зі шматочків органів та тканин, які були зафіксовані у 10% розчині формаліну, після їх зневоднення в батареї спиртів висхідної концентрації, ущільнюють заливкою у парафін. Біологічний матеріал у вигляді шматочків органів та тканин у парафіні - це гістологічні препарати у вигляді "парафінових блоків". Об'єкти, залиті у парафіні (чи целоїдині), зберігаються 3 роки в сухому місці у відповідних пакетах з етикетками, де вказують номер аналізу та рік дослідження. Після закінчення вказаного терміну препарати знищують.

Таким чином, у разі відсутності біологічних зразків від конкретної особи, біологічний матеріал у вигляді "парафінових блоків" гістологічного архіву є єдиним придатним об'єктом для проведення порівняльного дослідження та може бути використаний в якості зразків для вирішення питань встановлення біологічної спорідненості або ідентифікації біологічного матеріалу при проведенні судово-медичних експертиз молекулярно-генетичними методами. Аналогічний варіант дослідження використовують для біопсійних препаратів.

Дослідження гістологічних препаратів нами було розпочате у 2013 році. На сьогодні це є етапом науково-дослідної роботи кафедри судової медицини ОН-МедУ (УДК 340.6:616-076:577.21; № держреєстрації 0115U006636) за темою: "Оптимізація проведення судово-медичної експертизи різних біологічних об'єктів з використанням ДНК-аналізу в експертних установах МОЗ України" [1, 2, 3].

Перспективним напрямком науково-дослідної роботи, етапом якої є розробка та впровадження в експертну практику уніфікованого алгоритму проведення судово-медичної експертизи речових доказів - фіксованих тканин об'єктів судово-гістологічного дослідження та біологічного матеріалу гістологічних препаратів

у вигляді "парафінових блоків", відібраних у процесі проведення біопсій у живих осіб та біологічного матеріалу, відібраного від трупів, під час аутопсій.

Перші спроби використовувати біологічний матеріал людських тканин, фіксованих формальдегідом для молекулярно-генетичних досліджень, були зроблені в медицині для вивчення генетичних захворювань у 1985 році авторами Goelz та Hamilton. Результати дослідження показали, що вихід ДНК за допомогою використаних методів був низьким, на нього впливали термін фіксації та спосіб зберігання [4, 5, 6, 7, 8, 9].

У подальших дослідженнях людських тканин, фіксованих у формаліні та ущільнених у парафіні, з використанням молекулярно-генетичних методів займалися вчені в напрямку клінічної медицини з метою отримання генетичних маркерів для діагностики онкологічних, генетичних та спадкових захворювань та виділення з тканин інфекційних маркерів [10, 11, 12].

Найбільш складною проблемою при проведенні молекулярно-генетичного дослідження біологічного матеріалу у вигляді "парафінових блоків" є етап депарафінізації фіксованих тканин - об'єктів судово-гістологічного дослідження та вибір методики виділення ДНК з цих об'єктів.

Відповідно до літературних джерел процес депарафінізації тканини може бути простим (двохетапним), складним (багатоетапним) і коштовним з використанням комерційних наборів [13, 14].

Розглянемо варіанти етапу депарафінізації фіксованих тканин в залежності від способу та механізму дії, наприклад, із застосуванням хімічних реагентів - органічних розчинників, дія яких направлена на зв'язування парафіну. На практиці використовують наступні речовини: ксилен (ксилол) - це органічна сполука ряду аренів, ізомери складу  $C_6H_4(CH_3)_2$ , толуол (метилбензол), хлороформ (трихлорометан,  $CH_2Cl$ ), ацетон (аліфатичний кетон,  $(CH_3)_2CO$ , метилсаліцилат (метиловий ефір саліцилової кислоти,  $C_8H_8O_3$ ), також можливо використовувати бензол ( $C_6H_6$ , PhH) та бензин. Використання хімічного способу пов'язано з придбанням коштовних хімічних речовин, багато з яких є прекурсорами та в більшості є легкозаймистими та токсичними для людини при інгаляційному потраплянні та потраплянні на шкіру.

Фізичний спосіб базується на властивостях парафіну та дії високої температури, а саме, різні види вживаних парафінів мають різну температуру топлення, котра знаходиться в межах  $40-60^\circ C$ , тобто, для зменшення кількості парафіну у шматочку тканини можна його прогріти в термостаті або мікрохвильовий печі, або прокип'ятити, або обробити паром. Фізичний спосіб найдешевший, при цьому необхідно пам'ятати про негативну термічну дію на клітини досліджених об'єктів.

При дослідженні будь яких гістологічних препаратів необхідно враховувати фактори, які впливають на біо-

логічний матеріал, а саме: використання буферу, дія фіксатору, пенетрація в тканини, об'єм, температура, концентрація фіксатору, термін фіксації і проміжок від моменту відібрання біологічного матеріалу до його фіксації. При дослідженні гістологічних препаратів у вигляді "парафінових блоків" виникає проблема вибору способу депарафінізації і методу виділення ДНК. Вибір способу депарафінізації і метода виділення ДНК залежить від устаткування лабораторії, навичок фахівців-експертів, часу, відведеного на дослідження біологічного матеріалу, кількості та якості біологічного матеріалу. Основними задачами даного етапу є ефективно видалення парафіну та очистка ДНК від білків (гістонів), жирів, вуглеводів та неорганічних домішок і осадження ДНК.

У зв'язку з вищевикладеним, актуальним є систематизація отриманих раніше даних та розробка уніфікованого алгоритму по дослідженню біологічного матеріалу у вигляді "парафінових блоків" за допомогою молекулярно-генетичних методів для підвищення теоретичного та практичного рівня використання ДНК-аналізу при проведенні судово-медичної експертизи даних об'єктів.

*Мета роботи* - визначення найбільш ефективного способу молекулярно-генетичного дослідження об'єктів судово-гістологічного дослідження у вигляді "парафінових блоків" для встановлення ДНК-профілю та розробка тактики проведення судово-медичної експертизи гістологічних препаратів у вигляді "парафінових блоків".

### Матеріали та методи

Для проведення молекулярно-генетичного експериментального дослідження була протестована група гістологічних препаратів - це біологічний матеріал шматочки печінки ( $n=12$ ), розмірами  $2,0 \times 2,0 \times 2,0$  см, відібраний від 12 померлих осіб чоловічої та жіночої статі для проведення судово-медичного гістологічного дослідження в межах судово-медичної експертизи трупів відділу СМЕ трупів Одеського обласного бюро СМЕ. Біологічні об'єкти фіксували 10% нейтральним розчином формаліну в умовах кімнатної температури ( $22^\circ C$ ) протягом 6 год та аналогічну групу біологічних об'єктів ( $n=12$ ) фіксували за допомогою 10% нейтрального розчину формаліну в умовах побутового холодильника ( $4^\circ C$ ) протягом 24 год. Після фіксації 10% розчином формаліну, шматочки об'єктів обезводнювали в батареї спиртів у висхідній міцності, після чого ущільнювали методом заливки в парафін. Об'єкти залиті у парафін зберігали у сухому місці у пакетах з етикеткою, де вказано номер аналізу. Дана група експериментальних об'єктів є моделлю, яка відображає об'єкти судово-гістологічного дослідження, виготовлені з біологічних тканин трупів.

Контрольну групу (К) біологічних об'єктів - аналогічні шматочки печінки, розмірами  $2,0 \times 2,0 \times 2,0$  см,

від тих самих дванадцяти трупів досліджували за допомогою молекулярно-генетичних методів у день відбору матеріалу, через 15 хвилин після отримання матеріалу.

Досліджували три способи депарафінізації і методи виділення ДНК, які на наш погляд відображають основні моменти етапу депарафінізації і виділення ДНК, та якими користуються науковці при дослідженні гістологічних препаратів.

Спосіб I - простий та швидкий спосіб проведення етапу депарафінізації і виділення ДНК, який базується на використанні ксилолу та лізуючого буфера з м'яким детергентом - неіонною поверхнево-активною речовиною ТВІН 20 (TWEEN®20, C58H114O26, SIGMA®), спосіб який був розроблений авторами [15].

Етап депарафінізації: зрізи парафінових блоків товщиною 7,0 мкм і загальною масою 25,0 нг переносили до стерильних мікроцентрифужних пробірок типу "Еппендорф" об'ємом 1,5 мл та додавали ксилол, інкубували 20 хв. при 60°C, періодично перемішуючи, ксилол зливали, процедуру проводили двічі. Далі до матеріалу додавали 500,0 мкл 96% етанолу для регідратації, інкубували при кімнатній температурі 20 хв., струшували, центрифугували при 3000 об/хв. 1 хв., до матеріалу додавали 1,0 мл дистильованої води та кип'ятили протягом 20 хв.

Етап виділення ДНК: пробірки з матеріалом центрифугували при 3000 об/хв. 1 хв. дистильовану воду зливали, матеріал ресуспендіровали у буфері об'ємом 100,0 мкл, який містив: 50 мМ КСІ, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ Трис-НСІ, 0,5% ТВІН 20 (рН 9,0 при 25°C) та додавали протеїназу К (20 мг/мл) до кінцевої концентрації 0,1 мг/мл. Інкубували 3 год при 55°C, періодично перемішуючи. Потім проводили інактивацію протеїнази К шляхом кип'ятіння протягом 8 хв.

Спосіб II - складний та тривалий спосіб проведення етапу депарафінізації й виділення ДНК, який базується на використанні ксилолу та лізуючого буфера, до складу якого входить аніонний детергент додецилсульфат натрію (SDS) у концентрації 0,5% і протеолітичний фермент протеїназа К, котрі денатурують білки, внаслідок чого відбувається руйнування мембран клітин і вихід ДНК у розчин. Спосіб який був розроблений авторами [16].

Етап депарафінізації: зрізи парафінових блоків, товщиною 7,0 мкм і загальною масою 25,0 нг, переносили у стерильні мікроцентрифужні пробірки типу "Еппендорф" об'ємом 1,5 мл та додавали ксилол, інкубували 20 хв. при 60°C, періодично перемішуючи, ксилол зливали, процедуру проводили двічі. Далі до матеріалу додавали 500,0 мкл 96% етанолу для регідратації, інкубували при кімнатній температурі 20 хв., струшували, центрифугували при 3000 об/хв. 1 хв.

Етап виділення ДНК: пробірки з матеріалом центрифугували при 3000 об/хв. 1 хв. дистильовану воду зливали, матеріал ресуспендіровали у буфер об'ємом

1000,0 мкл, який містив: 100 мМ NaCl, 10 мМ Трис-НСІ, 25 мМ ЕДТА; 0,5% SDS (рН 8,4 при 25°C) та додавали протеїназу К (20 мг/мл) до кінцевої концентрації 0,1 мг/мл. Інкубували 5 діб, при 37°C, періодично перемішуючи. Далі лізат центрифугували при 5000 об/хв. протягом 20 хв., відокремлювали супернатант до стерильної пробірки, додавали такий же об'єм суміші фенол/хлороформ/ізоаміловий спирт (25:24:1). Протягом 5 сек струшували на вортексі, центрифугували при 12000 об/хв. протягом 5 хв., переносили водну фазу до стерильної пробірки, додавали такий же об'єм суміші хлороформ/ізоаміловий спирт (24:1). Протягом 5 сек. струшували на вортексі, центрифугували при 12000 об/хв. протягом 3 хв., переносили водну фазу до стерильної пробірки, де проводили осадження ДНК холодним етанолом в присутності 3 М ацетату натрію до кінцевої концентрації 0,3 М, інкубували 60 хв. при -20°C. Пробу центрифугували протягом 2-3 хв. при 12000 об/хв., супернатант видалляли, осад ДНК розчиняли в 50,0 мкл ТЕ. Пробу зберігали при температурі +4°C.

Спосіб III - проведення етапу депарафінізації проводили відповідно до запропонованого нами способу. Видалення парафіну (депарафінацію) проводили зі шматочків (не зі зрізів) тканини, з використанням фізичного способу, тобто нагріванням в умовах стабілізуєчого буфера, до складу якого входить 10 мМ Трис-НСІ, 10 мМ ЕДТА (рН 8,5 при 25°C). Наявність у розчині Трис-НСІ забезпечує буферні властивості розчину до потрібної рН 8,5, що зупиняє активізацію хімічних реакцій окиснення і гідролізу, та дію нуклеаз, а ЕДТА хелатує іони тяжких металів, що запобігає ініціації вільнорадикальних процесів.

Об'єкти дослідження - фіксовані тканини у вигляді парафінових блоків розмірами 1,0x1,0 см за допомогою стерильних скальпелів порізали на шматочки тканини розмірами до 0,2x0,2 см, загальною масою 25,0 нг, які перенесли до мікроцентрифужних пробірок типу "Еппендорф" об'ємом 1,5 мл додали 1,0 мл стабілізуєчого буфера (10 мМ Трис-НСІ, 10 мМ ЕДТА (рН 8,5 при 25°C)) та інкубували на термошейкері "Biosan TS-100" протягом 20 хв. у режимі інтенсивного ротаційного перемішування (1000-1200 об/хв.) при температурі 70°C. Після інкубації пробірки зі вмістом швидко охолоджували в умовах кімнатного холодильнику до 4°C протягом двох хвилини. Парафін утворював твердий шар на поверхні, який видалляли за допомогою одноразових пластикових наконечників. Етап депарафінізації проводили двічі, після чого шматочки тканин видалляли та просушували за допомогою стерильних серветок.

Далі проводили попередній етап виділення ДНК. Сутність його полягає в початковій депротеїнізації та видалення залишків формаліну, в умовах стабілізуєчого буфера з додаванням протеолітичного ферменту протеїнази К, який викликає швидку денатурацію

білків та інактивацію нуклеаз. Для підвищення ефективності депротейнізації (роботи ферменту) до стабілізуючого буферу додавали реагент тіовідновлювач - дітіотреїтол (ДТТ), який руйнує дисульфідні білкові зв'язки, у кінцевій концентрації до 40 мМ. Для цього висушені шматочки тканин перенесли у мікроцентрифужні пробірки типу "Еппендорф" об'ємом 1,5 мл додали 1,0 мл стабілізуючого буферу (10 мМ Трис-НСІ, 10 мМ ЕДТА (рН 8,5 при 25°C), протеїназу К (20 мг/мл) до кінцевої концентрації 0,1 мг/мл, та дітіотреїтол (1М) до кінцевої концентрації 40 мМ) та інкубували на термошейкері "Biosan TS-100" протягом 180 хв. у режимі інтенсивного ротаційного перемішування (1000-1200 об/хв.) при температурі 60°C. Лізат центрифугували при 14500 об/хв. протягом 1 хвилини, розчин зливали. Шматочки тканин подрібнювали безпосередньо у пробірках за допомогою одноразових пластикових наконечників для забезпечення доступу лізуючих агентів до тканин.

Після проведення попереднього етапу виділення ДНК, процедуру безпосередньої очистки та виділення ДНК з досліджуваних об'єктів проводили за допомогою за допомогою комерційного спеціального набору реагентів "PrepFiler® Forensic DNA Extraction Kit" ("Applied Biosystems", США) для виділення ДНК з криміналістичних зразків, за відповідним рекомендованим виробником протоколом для дослідження біологічного матеріалу.

До пробірок типу "Еппендорф" об'ємом 1,5 мл з подрібненими тканинами об'єктів додали 300,0 мкл лізуючого буферу (PrepFiler™ Lysis buffer), який входить до складу набору, м'яко перемішували та центрифугували протягом 15 секунд при 14500 об/хв. при кімнатній температурі. Переносили пробірки в термошейкер "Biosan TS-100" та інкубували їх протягом 40 хв. у режимі інтенсивного ротаційного перемішування (1000-1200 об/хв.) при температурі 70°C. Далі м'яко перемішували та центрифугували протягом 20 секунд у центрифугу "Вортекс". Далі лізат переносили в нові пробірки які містили фільтрувальні колонки (додаються виробником), закривали кришками та центрифугували протягом 2 хв. при 14500 об/хв. при кімнатній температурі. Фільтрувальні колонки видаляли, до лізату додавали 15,0 мкл магнітних частинок, м'яко перемішували в центрифугу "Вортекс", додавали 200,0 мкл ізопропанолу кімнатної температури. Пробірки поміщали в термошейкер "Biosan TS-100" та інкубували їх протягом 10 хвилин у режимі інтенсивного ротаційного перемішування (1000-1200 об/хв.) при температурі 22°C. Далі вміст пробірок м'яко перемішували та центрифугували протягом 15 секунд при 14500 об/хв. при кімнатній температурі. Пробірки переносили до магнітного штативу та інкубували в ньому протягом 1 хв. безпосередньо в штативі, вміст пробірок відбирали за допомогою дозаторів, після чого додавали відмивочний буфер 300,0 мкл (PrepFiler™

Wash buffer A, додається виробником), перемішували в центрифугу "Вортекс", переносили пробірки до магнітного штативу та додавали 300,0 мкл (PrepFiler™ Wash buffer B, додається виробником), вміст пробірок видаляли, осад з магнітними частинками висушували при кімнатній температурі протягом 15 хв., додавали до кожної пробірки 15,0 мкл елюючого буферу (PrepFiler™ Elution buffer, додається виробником), пробірки інкубували протягом 5 хв. у режимі ротаційного перемішування (1000 об/хв.) при температурі 70°C. Пробірки переносили до магнітного штативу, далі надосадову рідину переносили до нових стерильних пробірок.

Концентрацію виділеної геномної ДНК визначали за допомогою флуориметра Qubit 2.0 Instrument Q 32866 ("Invitrogen", США) та набору реагентів Qubit® dsDNA BR, виробництва ("Invitrogen", США), для кількісного визначення дволанцюгової ДНК, відповідно до інструкції, яка додається виробниками реагентів.

Виділену ДНК фракціонували методом горизонтального "підводного" електрофорезу в електрофорезній камері "Hoefer Scientific Instruments" (США). Електрофорез здійснювали протягом 1 год. при напрузі постійного струму 70 В у 1xTBE буфері (50 мМ Трис-НСІ, 2 мМ Na<sub>3</sub>ЕДТА; рН 8,0) в 1%-му агарозному гелі з додаванням бромистого етидію до кінцевої концентрації 0,5 мкг/мл. При проведенні електрофорезу одна або кілька доріжок містили маркер молекулярної ваги рGEM® DNA Markers ("Promega", США) і контрольну високомолекулярну ДНК ("Promega", США) з концентрацією 10 нг/мкл. Виділену ДНК, а також контрольну високомолекулярну ДНК наносили на гель у кількості 10,0 мкл.

Типування гіперваріабельних STR-локусів ДНК генотипу людини проводили в мультилокусному форматі за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), використовували набір реагентів для ПЛР-ампліфікації "AmpFISTR® Identifier® Plus" ("Applied Biosystems", США), з використанням систем ензиматичної ампліфікації наступних локусів: локуси D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA, Amelogenin), відповідно до інструкції, яка додається виробниками реагентів. При постановці ПЛР здійснювали негативний контроль (реакційна суміш містила всі компоненти, крім ДНК) і позитивний контроль (реакційна суміш містила ДНК із відомим набором алелів по кожному локусу). Для оцінки специфічності реакції використовували позитивний контроль (проба контрольної ДНК 9947A, яка входить до складу набору). Дослідження проводили з використанням системи "GeneAmp® PCR 2720" ("Applied Biosystems", США).

Розділення та детекцію флуоресцентно мічених ампліфікованих фрагментів проводили з використанням автоматичного аналізатору ДНК "3130 Genetic Analyzer" ("Applied Biosystems", США) в середовищі полімеру POP-4, довжина капілярів - 36,0 см, час прогону

45 хв. Визначення довжин ампліфікованих фрагментів та встановлення номерів алелей проводили відповідно до внутрішнього стандарту довжини GeneScan-600 LIZ Size Standard ("Applied Biosystems", США) та алельного леддери, який входить до набору, за допомогою програмного комплексу "Gene Mapper ID Software Version 3.1".

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням t-критерію Стьюдента, який визначали за допомогою комп'ютерної програми Statistica-6. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними групами при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Результати проведеної науково-дослідної роботи по дослідженню експериментальних зразків біологічного матеріалу (шматочків печінки) - об'єктів судово-гістологічного дослідження у вигляді "парафінових блоків" оцінювали відповідно до наступних критеріїв: кількісні та якісні характеристики виділеної геномної ДНК; придатність виділеної ДНК для аналізу методом ПЛР (можливість отримання продуктів ампліфікації на матриці виділеної ДНК та отримання повного генетичного профілю. Якість ДНК-профілів експериментальних об'єктів встановлювали шляхом проведення порівняльного аналізу отриманих ДНК-профілів з ДНК-профілями контрольної групи відповідних об'єктів для

встановлення тотожності за результатами генотипування.

I етап. Визначали кількість ДНК (нг), виділеної із біологічних об'єктів, - (шматочків печінки масою 25,0 мг) ( $n=12$ ), які фіксували за допомогою 10% розчину формаліну в умовах кімнатної температури (22°C) протягом 6 год та в умовах побутового холодильника при температурі (4°C) протягом 24 год та досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою трьох способів (I, II, III). Дані про кількість виділеної ДНК (нг) показані в таблиці 1.

Відповідно до даних, наведених у таблиці 1 впливає наступне: статистичні дані показують, що існує достовірна різниця (при  $p < 0,001$ ) відносно способів депарафінізації і методів виділення ДНК з біологічних об'єктів шматочків печінки ( $n=12$ ) у вигляді "парафінових блоків", які фіксували в умовах кімнатної температури та в умовах побутового холодильника.

У кількісному відношенні при фіксації в умовах кімнатної температури протягом 6 годин способом II дає можливість виділити ДНК з досліджених об'єктів у 1,9 рази більше, ніж способом I, використання способу III показує вихід ДНК у 1,5 рази більше ніж способом I. При фіксації об'єктів в умовах побутового холодильника протягом 24 годин в кількісному відношенні способом II дає можливість виділити ДНК з досліджених об'єктів у 1,4 рази більше, ніж способом I, використання способу III показує вихід ДНК у 1,2 рази більше ніж способом I.

Таким чином, використання способу II є найбільш ефективним з точки зору кількості виділюваної ДНК з досліджених об'єктів, внаслідок чого даний спосіб можливо використовувати при наявності у експертів біологічного матеріалу масою до 25,0 мг та значного проміжку часу відведеного на дослідження (в середньому до 7 діб). Спосіб III дає можливість виділити достатню для проведення ПЛР кількість ДНК за невеликий проміжок часу, що продуктивно при обмеженні часу дослідження. Використання способу I не раціонально з кількісних характеристик, та є критичним критерієм при виборі способу дослідження малих кількостей біологічного матеріалу.

У зв'язку з вищевикладеним слід відмітити, що на процес отримання потрібної кількості ДНК, котру виділяють, із досліджених об'єктів, зокрема способу, вагомо впливає термін та температура фіксації біологічних тканин, котрі були відібрані під час судово-медичної експертизи трупів.

II етап. Результати електрофоретич-

**Таблиця 1.** Кількість ДНК (нг), виділеної із біологічних об'єктів - шматочків печінки ( $n=12$ ), які фіксували за допомогою 10% нейтрального розчину формаліну при кімнатній температурі протягом 6 годин та досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою трьох способів (I, II, III).

№ об'єкту дослідження	К	Температура (22°C), термін фіксації, 6 год.			Температура (4°C), термін фіксації, 24 год.		
		Спосіб I	Спосіб II	Спосіб III	Спосіб I	Спосіб II	Спосіб III
1	1349,0	134,0	276,0	201,0	<5,0	<7,0	<6,0
2	1465,0	151,0	298,0	223,0	<5,0	<7,0	<6,0
3	1500,0	156,0	306,0	230,0	<5,0	<7,0	<6,0
4	1528,0	163,0	315,0	242,0	<5,0	<7,0	<6,0
5	1548,0	167,0	316,0	243,0	<5,0	<7,0	<6,0
6	1553,0	170,0	323,0	253,0	<5,0	<7,0	<6,0
7	1420,0	142,0	290,0	212,0	<5,0	<7,0	<6,0
8	1650,0	183,0	335,0	264,0	<7,0	<9,0	<8,0
9	1605,0	175,0	325,0	254,0	<8,0	<10,0	<9,0
10	1695,0	191,0	343,0	276,0	<7,0	<9,0	<8,0
11	1440,0	149,0	291,0	219,0	<5,0	<7,0	<6,0
12	1505,0				<5,0	<7,0	<6,0
<b>M</b>	<b>1521,5</b>	<b>161,6</b>	<b>310,41</b>	<b>237,0</b>	<b>5,58</b>	<b>7,58</b>	<b>6,58</b>
<b>m</b>	<b>28,33</b>	<b>4,81</b>	<b>5,67</b>	<b>6,37</b>	<b>0,31</b>	<b>0,31</b>	<b>0,31</b>
<b>t</b>	-	-	<b>20,01</b>	<b>9,44</b>	-	<b>4,56</b>	<b>2,28</b>
<b>p</b>	-	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	-	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,05</b>

**Примітки:** тут і в подібних таблицях M - середнє арифметичне; m - стандартна похибка, t - критерій Стьюдента.

ного розділення ДНК, виділеної із біологічних об'єктів - шматочків печінки масою 25,0 мг (n=12), які фіксували за допомогою 10% нейтрального розчину формаліну при кімнатній температурі протягом 6 годин та при температурі 4°C протягом 24 год. та досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою трьох способів (I, II, III) демонструють, що при використанні II та III способу виділена ДНК - фрагментована та має молекулярну масу в межах 500 п. н., також візуалізуються фрагменти із меншою масою (від 150 до 450 п.н.). Висновок: спостерігається часткова деградація ДНК клітин досліджуваного матеріалу.

При використанні I способу виділена ДНК фрагментована, має молекулярну масу в межах 250 п.н., у більшій кількості візуалізуються фрагменти з меншою довжиною до 100-150 п.н.

III етап. Визначали придатність ДНК, виділеної з біологічних об'єктів у вигляді "парафінових блоків" методом ПЛР за наступними критеріями: отримання повного ДНК-профілю при типуванні 15 гіперваріабельних STR-локусів ДНК геному людини при використанні набору реагентів для ПЛР-ампліфікації "AmpFISTR® Identifier® Plus" ("Applied Biosystems", США), отримання часткового ДНК-профілю при типуванні, враховуючи ефекти "випадіння" алелей або повну відсутність продуктів ПЛР. Дані про придатність виділеної ДНК показані в таблиці 2.

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, виділена ДНК із біологічних об'єктів - шматочків печінки масою 25,0 мг (n=12), які фіксували в умовах кімнатної температури (22°C) протягом 6 годин та в умовах побутового холодильника протягом 24 годин і досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою II і III способів придатна для генотипування, тобто повний ДНК-профіль при типуванні 15 гіперваріабельних STR-локусів був отриманий для 100% об'єктів, способи II і III є найбільш ефективними для дослідження таких об'єктів. Спосіб I при тих самих умовах фіксації показав негативні результати типування - профіль ДНК не був отриманий для дев'яти об'єктів, для чотирьох об'єктів (33%) був отриманий лише частковий ДНК - профіль.

IV етап. Визначали якість (автентичність) отриманих ДНК-профілів шляхом проведення порівняльного аналізу ДНК-профілів біологічних об'єктів з ДНК-профілями відповідних зразків контрольної групи для встановлення тотожності за результатами генотипування. Аналізуючи одержані дані встановлено, що: всі отримані повні ДНК-профілі об'єктів, які піддавали фіксації в умовах кімнатної температури (22°C) протягом 6 го-

**Таблиця 2.** Результати типування ДНК, виділеної із біологічних об'єктів, які фіксували в умовах кімнатної температури та побутового холодильника та досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою трьох способів (I, II, III).

№ об'єкту дослідження	К	Температура (22°C), термін фіксації, 6 год.			Температура (4°C), термін фіксації, 24 год.		
		Спосіб I	Спосіб II	Спосіб III	Спосіб I	Спосіб II	Спосіб III
1	+	-	+	+	-	+	+
2	+	-	+	+	-	+	+
3	+	-	+	+	-	+	+
4	+	-	+	+	-	+	+
5	+	-	+	+	-	+	+
6	+	-	+	+	-	+	+
7	+	-	+	+	-	+	+
8	+	±	+	+	±	+	+
9	+	±	+	+	±	+	+
10	+	±	+	+	±	+	+
11	+	-	+	+	-	+	+
12	+	-	+	+	-	+	+

**Примітка:** "+" - отримання повного ДНК-профілю при типуванні 15 гіперваріабельних STR-локусів; "±" - отримання неповного ДНК-профілю при типуванні 15 гіперваріабельних STR-локусів; "-" - повна відсутність продуктів ензиматичної ампліфікації.

дин та в умовах кімнатного холодильника протягом 24 годин і досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою II і III способів, цілком співпадають з ДНК-профілями відповідних об'єктів контрольної групи, тобто було визначено повне співпадіння ДНК-профілів, що вказує на автентичність отриманих ДНК-профілів. При проведенні порівняльного аналізу отриманих неповних ДНК-профілів об'єктів, які фіксували в умовах кімнатної температури та побутового холодильника та досліджували у вигляді "парафінових блоків" за допомогою способу I, з ДНК-профілями контрольної групи була визначена відсутність алелів для чотирьох "важких" локусів - CSF1PO, D2S1338, D18S51, FGA з 15 досліджених локусів, та встановлений ефект випадіння (хิьної гомозиготності) для 6 локусів D7S820, D13S317, D16S539, vWA, TPOX, D5S818. Це вказує на неможливість використання в експертній діяльності способу I для виділення ДНК з об'єктів судово-гістологічного дослідження, виготовлених з біологічних тканин трупів, внаслідок непридатності виділеної ДНК для проведення молекулярно-генетичного аналізу при використанні наявного обладнання та наявними методиками у повному обсязі.

### Висновки та перспективи розробок

1. Статистична обробка отриманих результатів проведених досліджень відносно кореляції між способами депарафінізації та методами виділення ДНК з об'єктів судово-гістологічного дослідження, виготовлених з біологічних тканин трупів у вигляді "парафіно-

вих блоків", показує достовірну різницю, тобто, існує залежність між способами депарафінізації та методами виділення ДНК із вищезазначених препаратів.

2. Розглянутий в роботі спосіб II депарафінізації та метод виділення ДНК з гістологічних препаратів у вигляді "парафінових блоків" є ефективним з точки зору кількісних та якісних характеристик ДНК, але потребує набагато більше часу (більш ніж сім діб). Спосіб III дає можливість виділити достатню для проведення ПЛР кількість придатної для типування ДНК за невеликий проміжок часу, що має істотне значення при обмеженні часу дослідження. Таким чином, запропонований нами спосіб є оптимальним для проведення судово-медичного молекулярно-генетичного дослідження.

### Список посилань

1. Орлова О.А., Ланцман І.В. (Ред.) (2012). Використання гістологічних препаратів при проведенні судово-медичних молекулярно-генетичних експертиз із метою ідентифікації особи і встановлення біологічного батьківства (материнства). Науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини". Одеса.
2. Ланцман І.В. (2013). Судово-медичне молекулярно-генетичне дослідження мітохондріальної ДНК біопсійного матеріалу у парафінових блоках. Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Молодь - медицині майбутнього". Одеса.
3. Кривда, Р.Г. & Ланцман, І.В. (2013). Дослідження геномної ДНК, виділеної із гістологічних препаратів, для проведення судово-медичних молекулярно-генетичних експертиз. *Буковинський медичний вісник*, 17(3) (67), ч.1, 82-83.
4. Goelz, S.E., Hamilton, S.R., & Vogelstein, B. (1985). Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 130(1), 118-126.
5. Herrmann, B., & Hummel, S. (1994). Ancient DNA: recovery and analysis of genetic material from paleontological, archaeological, museum, medical, and forensic specimens. New York, Berlin: Springer.
6. D'az-Cano, S.J., & Brady, S.P. (1997). DNA extraction from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: protein digestion as a limiting step for retrieval of high-quality DNA. *Diagn Mol Pathol.*, 6(6):342-6.
7. Impraim C.C., Saiki R.K., Erlich H.A., & Teplitz R.L. (1987). Analysis of DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues by enzymatic amplification and hybridization with sequence-specific oligonucleotides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 142(3), 710-716.
8. Shibata, D.K., Arnheim, N., & Martin, W.J. (1988). Detection of human papilloma virus in paraffin-embedded tissue using the polymerase chain reaction. *J. Exp. Med.*, 167(1), 225-230.
9. Goelz, S.E., Hamilton, S.R., & Vogelstein, B. (1985). Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue. *Biochem Biophys Res Commun.*, 130(1), 118-126.
10. Shibata, D., Martin, W.J., Arnheim, N. (1988). Analysis of DNA sequences in forty-year-old paraffin-embedded thin-tissue sections: a bridge between molecular biology and classical histology. *Cancer Res.* 48(16), 4564-4566.
11. Greer, C.E., Peterson, S.L., Kiviat, N.B., & Manos M.M. (1991). PCR amplification from paraffin-embedded tissues. Effects of fixative and fixation time. *Am. J. Clin. Pathol.*, 95(2), 117-124.
12. Giannella, C., Zito, F.A., Colonna, F., Paradiso, A., Marzullo, F., Alaibac, M., & Schittulli, F. (1997). Comparison of formalin, ethanol, and Histochoice fixation on the PCR amplification from paraffin-embedded breast cancer tissue. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 35(8), 633-635.
13. Bielawski, K., Zaczek, A., Lisowska, U., Dybikowska, A., Kowalska, A., & Falkiewicz, B. (2001). The suitability of DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues for double differential polymerase chain reaction analysis. *Int. J. Mol. Med.*, 8(5), 573-578.
14. Dietrich, D., Uhl, B., Sailer, V., Holmes, E.E., Jung, M., Meller, S., & Kristiansen, G. (2013). Improved PCR performance using template DNA from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues by overcoming PCR inhibition. *PLoS One.*, 8(10).
15. Sepp, R., Szabo, I., Uda, H., & Sakamoto, H. (1994). Rapid techniques for DNA extraction from routinely processed archival tissue for use in PCR. *J. Clin. Pathol.*, 47, 318-323.
16. Jackson, D.P., Lewis, F.A., Taylor, G. R., Boylston, A.W., & Quirke, P. (1990). Tissue extraction of DNA and RNA and analysis by the polymerase chain reaction. *J. Clin. Pathol.*, 43, 499-504.

**Кривда Р.Г.**

### ОСОБЕННОСТИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОМНОЙ ДНК, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ, ФИКСИРОВАННЫХ ФОРМАЛИНОМ В ВИДЕ "ПАРАФИНОВЫХ БЛОКОВ"

**Резюме.** В работе проведен анализ способов депарафинизации и методов выделения ДНК и определен наиболее эффективный способ молекулярно-генетического исследования биологических тканей, фиксированных формалином, в виде "парафиновых блоков". Показано, что существует зависимость между способами депарафинизации биологических тканей и методами выделения ДНК. Предложенный нами способ III депарафинизации и выделения ДНК является оптимальным для проведения судебно-медичинского молекулярно-генетического исследования биологических тканей, фиксированных формалином, в виде "парафиновых блоков".



**Ключевые слова:** ПЦР, биологическая ткань фиксированная формалином в "парафиновых блоках", депарафинизация, геномная ДНК, судебно-медицинская экспертиза.

**Kryvda R.G.**

**FEATURES OF FORENSIC-MEDICINE INVESTIGATION OF GENOMIC DNA EXTRACTED FROM FORMALIN FIXED BIOLOGICAL TISSUES IN THE FORM OF "PARAFFIN BLOCKS"**

**Summary.** *In the work an analysis of the methods of deparaffinisation and methods of DNA extraction was carried out and it was determined the most effective method of molecular-genetic investigation of formalin fixed biological tissues in the form of "paraffin blocks". It has been shown that there is a relationship between methods of deparaffinisation and DNA extraction methods. The proposed by us method III of the deparaffinisation and extraction of DNA is optimal for conducting forensic-medicine molecular-genetic investigation of formalin fixed biological tissues in the form of "paraffin blocks".*

**Key words:** PCR, formalin fixed biological tissue in the "paraffin blocks", deparaffinisation, genomic DNA, forensic medicine examination.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас И.В.

Стаття надійшла до редакції 4.07.2017

Кривда Руслан Григорович - к. мед. н., доцент, доцент кафедри судової медицини Одеського національного медичного університету; +38(048)7238017

---

©Погоріла А.В., Шінкарук-Диковицька М.М., Ходаківський О.А. Черешнюк І.Л.

**УДК:** 615.216:616.833.16-002.4:577.13

**Погоріла А.В.<sup>1</sup>, Шінкарук-Диковицька М.М.<sup>1</sup>, Ходаківський О.А.<sup>2,4</sup>, Черешнюк І.Л.<sup>3,5</sup>**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології<sup>1</sup>, навчально-науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар"<sup>2</sup>, науково-дослідний центр<sup>3</sup>, кафедри фармакології<sup>4</sup>, кафедра очних хвороб<sup>5</sup> (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**ВПЛИВ АМАНТАДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА АКТИВНІСТЬ АПОПТОТИЧНИХ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У НИЖНЬОМУ АЛЬВЕОЛЯРНОМУ НЕРВІ КРОЛІВ ІЗ ЙОГО ЯТРОГЕННИМ КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ ПЛОМБУВАННІ МАТЕРІАЛАМИ "FOREDENT" ТА "АН-PLUS"**

---

**Резюме.** Використовуючи метод протоково-цитометричного аналізу встановлено факт активації апоптозу та проліферації серед клітин Гасерового вузла при попередній 30-ти денній взаємодії паст "Foredent" або "АН-Plus" з нижньощелепним нервом. Такі деструктивно-дегенеративні зміни верифікувались наростанням пулу клітин, ядерна ДНК яких перебувала у періоді відповідно Sub-G0G1 (апоптоз) та синтетичній фазі S (проліферація). Найбільшою мірою описані феномени відмічались при внесенні у трепанаційний отвір пломбувальної суміші "Foredent",  $p < 0,05$ . Відсутність нейрональної компресії та токсичного впливу кожної із досліджуваних паст при проведенні кістково-пластичної трепанації нижнього щелепного нерву, жодним чином, вірогідно ( $p < 0,05$ ) не змінило співвідношення клітин у різних фазах клітинного циклу у цитометричній суспензії із Гасерового вузла. Терапевтичне внутрішньошлункове щоденне упродовж 30-ти днів ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву кролів застосування препарату амантадину сульфату дозою 10 мг/кг проявляє нейроцитопротекторну дію на клітини трійчастого вузла.

**Ключові слова:** амантадину гідрохлорид, апоптоз, нейропротекція, ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву.

---

**Вступ**

Ефективне лікування ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву може бути здійснено при одночасному поєднанні терапевтичних заходів, направлених на його декомпресію, із паралельним застосуванням препаратів нейропротекторної активності. Останнє, є обґрунтованим, оскільки механізм первинного пошкодження структур нервових волокон пов'язаний із формуванням глутамат-кальцієвого каскаду та активацією NMDA-рецепторів нейронів трійчастого нерву (Гасерового вузла), аксони, яких безпосередньо і формують нервовий стовбур. Продукти перекисного окиснення ліпідів, нітрозативного стресу, енергетичного дефіциту та інші фактори,

що активують апоптоз і некроз, шляхом аксонального транспорту, через певний час, вражають нейрони трійчастого нерву. Після локалізації деструктивних явищ на периферії (нерв), у самому Гасеровому вузлі активними є, і апоптоз, і некроз [2]. Таким чином відбувається генералізація процесу. На користь такого твердження свідчать результати власних досліджень стосовно вмісту сироваткових нейромаркерів: нейрон-специфічної енолази та білку S100 через 30-ть днів після моделювання ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву у кролів [1]. Обидва показника у тварин контрольної групи залишались достеменно вищими відносно фонових,

однак вірогідно знижувались при лікуванні амантадином гідрохлоридом [1].

*Мета* - з'ясувати ступінь активності процесів апоптозу та нейпроліферації у Гасеровому вузлі кролів із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву при диференційованому пломбуванні матеріалами "Foredent" та "АН- plus", а також при терапії амантадином гідрохлоридом.

### Матеріали та методи

Експерименти проведено на кролях-самцях породи Шиншила, які знаходились у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України і вимог біоетики згідно до Національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (2001), що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей". Попередньо наркотизованим пропофолом (40 мг/кг, Kabi, Австрія) кролям породи Шиншила, відтворювали власне розроблену модель компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву, шляхом інтраопераційного введення через трепанаційний отвір в ділянці нижньощелепного каналу пломбувальних матеріалів "Foredent" або "АН- plus" (патент України № 30029).

Трепанацию проводили за кістково-пластичною методикою зі збереженням цілісності окістя. Через годину після відтворення компресії нерву, відбувалось перше введення амантадину гідрохлориду ("Амантадин", Олайнфарма, Латвія) наступним дотриманням інтервалу кратності у12 год упродовж 30-ти діб експерименту (тобто двічі на добу). Амантадин застосовували натще після 6 год депривації їжі, через орогастральний еластичний зонд. Зонд, щоразу перед процедурою, встановлювали у шлунок через спеціальну міжщелепну зубну капу для кролів, що розміщувалась у ротовій порожнині тварин між верхніми та нижніми різцями. По завершенню процедури, перед екстракцією зі шлунка, зонд промивали водою.

Наприкінці експерименту, після декапітації та препарування трійчастого вузла, останній видалявся повністю, готувалась суспензія клітин, в якій за допомогою протоково-цитометричного аналізатора верифікували фазу Sub-G0G1 - апоптоз та фазу S, яка вказує на нейпроліферацію і відповідає за активність нейроглії [3].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Модельне ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву супроводжувалось активацією апоптотичних процесів, як при використанні в якості пломбувального матеріалу "Foredent", так і пасти "АН-Plus". Про наявні апоптотичні зміни у досліджуваній суспензії клітин трійчастого нерву свідчила поява ядерної ДНК із вмістом генетичного матеріалу меншого ніж 2n. Тобто, на отриманих ДНК-гістограмах суспензії з клітин Гасерового вузла кролів наростає період Sub-G0G1, що у відсотковому та якісному аспекті верифікувалось як апоптоз (табл. 1.). Слід зауважити, що у псевдооперованих тварин, сама процедура кістково-пластичної трепанації нижньощелепного каналу, або застосування в цих умовах неомідантану дозою 10 мг/кг в/ш, не чинила вірогідного впливу на відсоткове співвідношення клітин у суспензії, отриманої із трійчастого вузла. Тобто в цих умовах зберігався рівень апоптотичних процесів в межах менше одного відсотка (табл. 1).

Внесення в трепанаційний отвір пломбувальних сумішей супроводжувалось достеменним зростанням відсотка клітин, ДНК яких перебуває в періоді Sub-G0G1, тобто має місце фрагментація ядерної ДНК, що дає підстави стверджувати про необоротність апоптотичних змін, у т.ч. нейронів Гасерового вузла. Якщо на тлі пасти "Foredent" рівень апоптозу збільшився відносно аналогічного показника псевдооперованих кролів в середньому у 21,15 рази, то на фоні використання пасти "АН-Plus" досліджуваний маркер зріс дещо менше, в середньому у 15,54 рази, однак, все одно, це є достовірним відносно псевдооперованих тварин. Отже, обидва пломбувальні матеріали при контакті з нижньощелепним нервом на 30-ту добу призводять до апоптотичних змін в клітинах трійчастого нерву, і, в першу чергу, мова йде саме за його нейронний пул.

Терапевтичне застосування амантадину гідрохлориду дозою 10 мг/кг в/ш гальмувало та профілакувало деструктивно-дегенеративні явища в клітинах Гасерового вузла. Це відбувалось саме за рахунок зменшення апоптотичної компоненти цього процесу. При пломбуванні нижньощелепного каналу кролів сумішшю "Foredent", через один місяць при щоденному введенні "Амантадину" знижувало активність апоптозу в клітинах трійчастого нерву відносно контрольної патології в середньому у 1,52 рази, проти 1,6-кратного зменшення при використанні пасти "АН- plus". Тобто, в умовах внутрішньоканального потрапляння і контакту нерву з пломбувальним матеріалом "АН- plus", апоптоз в клітинах Гасерового вузла виявився меншим, а антиапоптотична дія досліджуваного препарату проявилась вищою ніж за рівноцінних умов при бломбуванні резорцин-формаліновою сумішшю "Foredent".

Синхронною та закономірною відповіддю до апоптотичних процесів, є ініціація нейрорпроліферативних

**Таблиця 1.** Вплив амантадину гідрохлориду на кількість клітин Гасероного вузла кролів в періоді Sub-G0G1 при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву при диференційованому пломбуванні матеріалами "Foredent" та "AH-plus" ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Дослідні групи	Період Sub-G0G1 на ДНК-гістограмах (% апоптотичних клітин) на 30-ту добу експерименту	
	Пломбування резорцин-формаліновою сумішшю "Foredent"	Пломбування епоксидним амінополімером "AH-Plus"
Псевдооперовані тварини	0,782±0,05	
Псевдооперовані тварини+ Неомідантан (10 мг/кг в/ш)	0,766±0,03	
Контрольна патологія	16,542±0,26*#&	12,156±0,41**&®
Амантадину гідрохлорид, 10 мг/кг в/ш "Амантадин"	10,904±0,27**	7,622±0,266**

**Примітки:** в/ш - внутрішньошлунково; \* -  $p < 0,05$  відносно групи псевдооперованих тварин; # -  $p < 0,05$  групи псевдооперованих тварин на тлі терапії неомідантаном; & -  $p < 0,05$  відносно показників у тварин на тлі пломбування сумішшю "Foredent"; ® -  $p < 0,05$  відносно показників у тварин на тлі пломбування сумішшю "AH-Plus"

**Таблиця 2.** Вплив амантадину гідрохлориду на кількість клітин Гасероного вузла кролів в синтетичному періоді (фаза S циклу) при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерву при диференційованому пломбуванні матеріалами "Foredent" та "AH-plus" ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Дослідні групи	Фаза S циклу на ДНК-гістограмах (% апоптотичних клітин) на 30-ту добу експерименту	
	Пломбування резорцин-формаліновою сумішшю "Foredent"	Пломбування епоксидним амінополімером "AH-Plus"
Псевдооперовані тварини	0,178±0,01	
Псевдооперовані тварини+ Неомідантан (10 мг/кг в/ш)	0,19±0,008	
Контрольна патологія	0,868±0,025*#&	0,63±0,008**&®
Амантадину гідрохлорид, 10 мг/кг в/ш "Амантадин"	0,55±0,018**	0,396±0,025**

**Примітки:** в/ш - внутрішньошлунково; \* -  $p < 0,05$  відносно групи псевдооперованих тварин; # -  $p < 0,05$  групи псевдооперованих тварин на тлі терапії неомідантаном; & -  $p < 0,05$  відносно показників у тварин на тлі пломбування сумішшю "Foredent"; ® -  $p < 0,05$  відносно показників у тварин на тлі пломбування сумішшю "AH-Plus".

змін, шляхом поділу олігодендроцитів. Про цей процес, який типовий для будь-якого ураження нервової тканини, свідчить відсоткове збільшення пулу в клітинній в суміші з Гасероного вузла, ядерна ДНК котрих перебуває у синтетичній фазі S. Відомо, що регенерація після та під час нейродеструкції є можливою лише за рахунок низько диференційованих клітин. Тобто, при зменшенні питомої ваги нейронів, нервова тканина трійчастого вузла регенерує за рахунок

поділу нейроглії і поступово заміщується останньою. За нормальних умов, до яких можна наблизити і псевдооперованих кролів через 30-ть діб після кістково-неопластичної трепанації нижньощелепного каналу обов'язково існує фоновий рівень нейропроліферації за рахунок клітин, що перебувають у фазі S, а сам відсоток не переважає 0,2 (табл. 2). Курсове застосування неомідантану не супроводжується зміною клітинного співвідношення в тій частині вузла, що є справедливим не тільки для фонового апоптозу (табл. 1), а й для нейропроліферації (табл. 2).

Нарізне внесення в трепанаційний отвір пломбувальних сумішей "AH-Plus", або "Foredent" супроводжувалось вірогідним наростанням кількості клітин у фазі S відносно показника у псевдооперованих кролів в середньому відповідно у 4,88 та 3,54 рази. При цьому, контакт нижньоальвеолярного нерву із пломбувальним матеріалом "Foredent", аналогічно, як це мало місце і при аналізі ДНК-гістограм коли мова йшла за характеристику періоду Sub-G0G1, супроводжувався нейрогліальною проліферацією, яка за своєю активністю переважала синтетичні ефекти, що мали місце на тлі пасти "AH-Plus" в середньому 1,36 рази,  $p < 0,05$ .

Лікувальне застосування амантадину гідрохлориду дозою 10 мг/кг в/ш, як і при оцінці його антиапоптотичних ефектів, гальмувало та профілакувало проліферативні явища в клітинах Гасероного вузла, зменшуючи пул клітин, які перебувають в синтетичній фазі S при первинному пломбуванні сумішшю "Foredent" та "AH-Plus" однаковою мірою в середньому у 1,58 рази,  $p < 0,05$ .

Якщо оцінювати та проводити міжгрупову оцінку величини антипроліферативної активності у "Foredent" та "AH-Plus", то на тлі другої пасти синтетичні процеси виявились вірогідно меншими за такі, що виявились характерними для суміші "Foredent" в середньому у 1,39 рази.

Таким чином, використовуючи метод протоково-цитометричного аналізу було встановлено факт активації апоптозу та проліферації серед клітин Гасероного вузла при попередній 30-ти денній взаємодії паст "Foredent" або "AH-Plus" з нижньощелепним нервом. Такі деструктивно-дегенеративні зміни верифікувались наростанням пулу клітин, ядерна ДНК яких перебувала у періоді відповідно Sub-G0G1 (апоптоз) та синтетичній фазі S (проліферація). Найбільшою мірою описані феномени відмічались при внесенні у трепанаційний отвір пломбувальної суміші "Foredent",  $p < 0,05$ . Відсутність нейрональної компресії та токсичного впливу кожної із досліджуваних паст при проведенні кістково-пластичної трепанації нижнього щелепного нерву, жодним чином, вірогідно ( $p < 0,05$ ) не змінило співвідношення клітин у різних фазах клітинного циклу у цитометричній суспензії із Гасероного вузла.

Курсове застосування в таких експериментальних умовах компресійно-токсичного ураження нерву і

клітин нервового вузла амантадину гідрохлориду дозою 10 мг/кг в/ш проявило нейроцитопротективну дію клітинні елементи Гассерового вузла.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. За допомогою методу протокової цитометрії шляхом, аналізу та оцінки періоду Sub-G0G1 на ДНК-гістограммах ядерних суспензій клітин, отриманих із Гасерового вузла тварин із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву на тлі пасти "Foredent", або "AH-Plus" рівень апоптозу вірогідно підвищився в середньому відповідно у 15,54 та 21,15 рази.

2. Дзеркально, аналогічним чином, у цих же тварин, одночасно верифіковано наростання кількості ядер із синтетичною фазою S на тлі пасти "Foredent", або "AH-Plus" в середньому відповідно у 4,88 та 3,54 рази.

3. Такі типові достеменні, валідизовані на значній кількості спостережень зміни у якісному складі ядер-

них суспензій клітин Гасерового вузла кролів на відтворених моделях ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву на тлі пасти "Foredent" або "AH-Plus", вказують на розвиток апоптозу та нейропроліферації у тканині трійчастого вузла на 30-ту добу спостереження.

4. Описані зміни носять вірогідно більший деструктивно-дегенеративний характер при використанні в якості пломбувального матеріалу пасти "Foredent" над "AH-Plus", а терапевтичне внутрішньошлункове щоденне упродовж 30-ти діб ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерву кролів застосування препарату амантадину сульфату дозою 10 мг/кг проявляє нейроцитопротекторну дію.

Перспективним є провести клінічне вивчення нейропротекторної ефективності амантадину гідрохлориду при позаканальному потрапленні пломбувального матеріалу у пацієнтів із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього щелепного нерву.

### Список посилань

1. Погоріла, А. В. & Ходаківський О. А. (2016). Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності церебраліну, берлітіону та нуклео ц.м.ф. форте при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва за маркерами невроцитодеструкції. (с. 93-94). Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України. Харків.
2. Походенько-Чудакова І. О. Вилькицкая, К. В., & Попова І. І. (2014). Изменение биохимических показателей сыворотки крови при различных видах комплексного лечения травматического токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва в эксперименте. *Вісник проблем біології і медицини*, Вип. 2, 2 (108), 89-103.
3. Ходаківський О. А. (2014). Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження). (Дис. докт. мед. наук). Одеський національний медичний університет, Одеса.

### **Pogorelaya A.V., Shinkaruk-Dykovytska M.M., Khodakovskiy A.A., Cheresnyuk I.L. ВЛИЯНИЕ АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИДА НА АКТИВНОСТЬ АПОПТОТИЧЕСКИХ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В НИЖНЕМ АЛЬВЕОЛЯРНОМ НЕРВЕ КРОЛИКОВ С ЕГО ЯТРОГЕННЫМ КОМПРЕССИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ ПЛОМБИРОВАНИИ МАТЕРИАЛАМ "FOREDENT" И "AH-PLUS"**

**Резюме.** Используя метод протоково-цитометрического анализа установлен факт активации апоптоза и пролиферации среди клеток Гассерового узла при предварительной 30-ти дневном взаимодействии паст "Foredent" или "AH-Plus" с нижнечелюстным нервом. Такие деструктивно-дегенеративные изменения верифицировались нарастанием пула клеток, ядерная ДНК которых находилась в периоде Sub-G0G1 (апоптоз) и синтетической фазе S (пролиферация). В наибольшей степени описанные феномены отмечались при внесении в трепанационное отверстие пломбувочной смеси "Foredent",  $p < 0,05$ . Отсутствие нейрональной компрессии и токсического воздействия, каждой из исследуемых паст при проведении костно-пластической трепанации нижнего челюстного нерва, никоим образом не изменило соотношение клеток в различных фазах клеточного цикла в цитометрической суспензии с Гассерового узла,  $p < 0,05$ . Терапевтическое внутривенное ежедневное, в течение 30-ти суток ятрогенного компрессионно-токсического поражения нижнего альвеолярного нерва кроликов применения препарата амантадина сульфата в дозе 10 мг/кг проявляет нейроцитопротекторное действие на клетки тройничного узла.

**Ключевые слова:** амантадин гидрохлорид, апоптоз, нейропротекция, ятрогенное компрессионно-токсическое поражение нижнего альвеолярного нерва.

### **Pogorila A.V., Shinkaruk-Dykovytska M.M., Khodakovskiy A.A., Cheresnyuk I.L. INFLUENCE OF AMANTADINE HYDROCHLORIDE ON THE ACTIVITY OF APOPTOTIC AND PROLIFERATIVE PROCESSES IN THE LOWER ALVEOLAR NERVE OF RABBITS WITH ITS IATROGENIC COMPRESSION-TOXIC LESION WITH DIFFERENTIATED FILLING OF THE MATERIALS "FOREDENT" AND "AH-PLUS"**

**Summary.** Using the method of protocol-cytometric analysis, the fact of activation of apoptosis and proliferation among the cells of the Gasserum node was established with a preliminary 30-day interaction of the Foredent or AH-Plus pastes with the mandibular nerve. Such destructive-degenerative changes were verified by the growth of a pool of cells whose nuclear DNA was in the period of Sub-G0G1 (apoptosis) and the synthetic phase S (proliferation). The most described phenomena were noted when inserting a Foredent filling solution into the trepanation hole,  $p < 0.05$ . The absence of neuronal compression and toxic effects, of each of the pastes undergoing bone-plastic trepanation of the mandibular nerve, in no way changed the ratio of cells in different phases of the cell

cycle in the cytometric suspension from the Gasser node,  $p < 0.05$ . Therapeutic intragastric daily, during 30 days of iatrogenic compression-toxic affection of the lower alveolar nerve of rabbits using the drug amantadine sulfate at a dose of 10 mg/kg exhibits neurocytoprotective effect on the cells of the trigeminal node.

**Key words:** amantadine hydrochloride, apoptosis, neuroprotection, iatrogenic compression-toxic lesion of the lower alveolar nerve.

Рецензент - д. мед. н., проф. Волощук Н. І.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2017 р.

Погоріла Анна Василівна - магістр медицини, асистент кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(098)3263626; pogorelajaanna@mail.ru

Шінкарук-Диковицька Марія Михайлівна - д. мед. н., завідувач кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(098)3263626; pogorelajaanna@mail.ru

Ходаківський Олексій Анатолійович - д. мед. н., завідувач Науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "Фармадар", Радник Генерального директора по науці фармацевтичної фірми "Дарниця", професор кафедри фармакології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(098)7910533; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

Черешнюк Ігор Леонідович - к. мед. н., асистент кафедри очних хвороб, с. н. с. Науково-дослідного центру ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(063)1970028

© Гаврилюк А. О., Гунас І. В., Галунко Г. М., Черешнюк І. Л., Лисенко Д. А.

УДК: 611.341:616-001.17:541.182.6

Гаврилюк А. О., Гунас І. В.,<sup>1</sup> Галунко Г. М., Черешнюк І. Л., Лисенко Д. А.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Міжнародна академія інтегративної антропології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)<sup>1</sup>

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ І ФРАГМЕНТАЦІЇ ДНК КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ЧЕРЕЗ 14, 21 ТА 30 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКОВОГО УШКОДЖЕННЯ ШКІРИ НА ФОНІ ІНФУЗІЇ 0,9% РОЗЧИНУ NaCl

**Резюме.** За допомогою метода ДНК-цитометрії досліджена динаміка змін показників синтезу і апоптозу (S-фази і інтервалу SUB-G0G1), а також інших показників клітинного циклу клітин слизової оболонки тонкої кишки при опіковому ушкодженні шкіри через 14, 21 і 30 діб на фоні попереднього введення перших сім діб 0,9% розчину NaCl. Через 14 діб після опікової травми шкіри на фоні використання 0,9% розчину NaCl встановлені менші зниження показників S-фази і блоку проліферації ( $p < 0,05$ ), ніж в групі без опіку шкіри. Через 21 добу практично відновлюється рівень показника S-фази, а інтервал SUB-G0G1 - перевищує значення ( $p < 0,05$ ) отримані в групі без опіку шкіри. Через 30 діб показники фази G2+M ( $p < 0,05$ ) та індексу проліферації підвищені, а блоку проліферації і фази G0G1 - знижені ( $p < 0,05$ ). Таким чином через 30 діб після термічної травми шкіри спостерігається недостатнє відновлення проліферативної активності на фоні застосування 0,9% розчину NaCl.

**Ключові слова:** опік шкіри, клітинний цикл, тонка кишка, ДНК-цитометрія.

### Вступ

Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на фоні термічного ураження є досить частим явищем і може призвести до фатальних наслідків при значній площі опіку і розвитку опікової хвороби (ОХ) [5]. Однак ушкодження ШКТ на фоні ОХ є досить пролонгованим процесом та серйозним патогенетичним чинником навіть у віддалені терміни патологічного процесу. Дослідження апоптозу і проліферації ентероцитів щурів після 60% опіку поверхні тіла вказало на суттєві порушення даних процесів вже через 12 та 24 години після термічної травми [15]. В поодиноких дослідженнях встановлено суттєве посилення апоптозу та сповільнення проліферації клітин слизової тонкої кишки на ранніх строках ОХ [13], яке зберігалось через 1, 2, 5 та 7 діб після травми. Рівень апоптозу корелював із рівнем прозапальних цитокінів. Husain K. D. та ін. [10] встановили, що на фоні термічного ушкодження легень відбуваються суттєві по-

рушення клітинного циклу ентероцитів через 12 годин у вигляді зменшення показників S-фази, що не залежало від активності фактору некрозу пухлини. Викликає значний науковий інтерес висока активність поділу клітин слизової оболонки тонкої кишки [8, 14] і їх постійне оновлення шляхом апоптозу при термічному пошкодженні шкіри у віддаленні строки розвитку ОХ, коли клінічно і морфологічно зафіксовано існування пошкодження функціонування тонкої кишки [6, 7], однак не вивчено внутрішньоклітинні механізми розвитку даної ланки патології.

**Мета роботи** - вивчення за допомогою методу ДНК-цитометрії динамічних змін показників синтезу та апоптозу (S-фази і інтервалу SUB-G0G1), а також інших показників клітинного циклу клітин тонкої кишки на фоні опікового ушкодження шкіри через 14, 21 та 30 діб при попередньому використанні перших 7 діб 0,9% розчину NaCl.

## Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на 35 білих щурах-самцях масою 160-180 г, отриманих із віварію Інституту фармакології та токсикології НАМН України, проводили на базі науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, яка сертифікована МОЗ України (посвідчення № 003/10 від 11.01.2010 року).

Щури перебували в умовах науково-експериментальної клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі у вигляді збалансованого комбікорму відповідно до встановлених норм. Температура в приміщенні, де утримувались тварини, підтримувалась на рівні 24-25 °С, вологість повітря - в межах 40-60%. Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) і положеннями "Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)" Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались: правил гуманного відношення до експериментальних тварин, які затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010 р.); Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" (1984); методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про "Доклінічні дослідження лікарських засобів" [4].

Перед моделюванням опіку шкіри всім тваринам голили бічні поверхні тулуба механічною машинкою та безпечною бритвою. Опікову травму викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок на 10 с (по дві пластинки з кожного боку, площа поверхні кожної пластинки складала 13,86 см<sup>2</sup>), які попередньо тримали протягом 6 хвилин у воді з постійною температурою 100С [9, 12]. Для розрахунку площі поверхні шкіри щура використовували формулу М.О. Lee [11]. Відповідно маси, середня площа поверхні тіла щурів складала 240±26 см<sup>2</sup> і, отже, опік від експозиції чотирьох нагрітих пластинок загальною площею (S=55,44 см<sup>2</sup>) відповідав 21-23% поверхні тіла тварини. Така площа при експозиції 10 секунд є достатньою для формування опіку 2-3 ступеню (згідно класифікації прийнятих на 20 з'їзді хірургів України, вересень 2000р. м. Тернопіль) та викликання шокового стану середнього ступеню

важкості, що було підтверджено сумісно з колективом виконавців наукової роботи науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

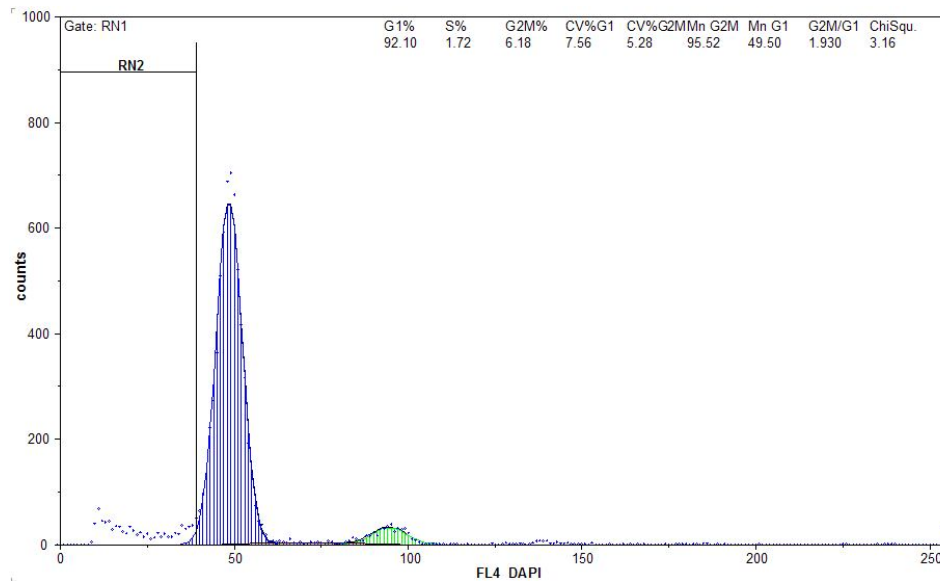
Інфузію розчину 0,9% розчину NaCl в об'ємі 10 мл/кг маси тіла тварини проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегову вену. Катетер підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Інфузії виконували раз на добу на протязі перших 7 діб.

Бриття щурів, постановку опіків, катетеризацію магістральних судин та декапітацію (через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб) здійснювали в умовах прополового наркозу (60 мг/кг маси в/в).

Вміст ДНК в ядрах клітин слизової тонкої кишки визначався методом проточної цитометрії. Забір матеріалу для проточно-цитометричного аналізу здійснювали в ділянках тонкої кишки щурів аналогічних тим, які були обрані й для гістологічного дослідження (клубова кишка). Видалений відрізок тонкої кишки довжиною близько 20 мм розрізали повздовж, промивали 0,9% розчином NaCl, розправляли на склі та під контролем біокулярного мікроскопу за допомогою гострої мікрорургічної ложечки виконували зіскрібки слизової оболонки у достатній кількості.

Суспензії ядер з клітин слизової оболонки тонкої кишки отримували за допомогою розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA фірми Partec, Німеччина, відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє швидко виконувати екстракцію ядер і маркувати ядерну ДНК діамідинофенілндолом (DAPI), який входить до його складу. У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовували одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина). Проточний аналіз виконувався на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "Partec PAS" фірми Partec, Німеччина, в науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Для збудження флуоресценції DAPI застосовувалось УФ-випромінювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягало 10 тис. подій. Аналіз клітинного циклу виконувався засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина) у повній цифровій відповідності згідно математичної моделі, де визначались: G0G1 - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК=2с); S - відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК >2с та <4с); G2+M - відсоткове співвідношення фази G2+M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК=4с); IP - індекс проліферації, який визначався за сумою показників S+G2+M; BP - блок проліферації, який оцінювався по співвідношенню S/(G2+M) (збільшення числа клітин



**Рис. 1.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин слизової оболонки тонкої кишки щура через 14 діб після опіку шкіри на фоні застосування 0,9% розчину NaCl. RN2=10,83%.

в фазі G2+M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку проліферації в стадії G2+M). Визначення фрагментації ДНК (апоптоз) виконано шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах - RN2 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < c.

Статистична обробка отриманих результатів проведена в ліцензійному пакеті "STATISTICA 6.1" із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася та стандартне квадратичне відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

**Результати. Обговорення**

Через 14 діб після опікового ураження шкіри на фоні застосування 0,9% розчину NaCl (рис. 1) зафіксовані достовірно більші значення показників інтервалу SUB-G0G1 та менші значення показників S-фази і блоку проліферації (p<0,05 в усіх випадках) клітин

слизової оболонки тонкої кишки відносно аналогічних показників через 14 діб спостереження без опікового ушкодження шкіри (табл. 1). Встановлено, що показники апоптозу через 14 діб після опіку шкіри при використанні 0,9% розчину NaCl практично не змінюються у порівнянні із показниками синтезу ДНК, що свідчить про наявність порушення клітинного циклу який не є компенсованим.

Через 21 добу після термічного опіку шкіри (табл. 1) отримані дані які вказують на суттєве підвищення показників S-фази і інтервалу SUB-G0G1 в групі 0,9% розчин NaCl + опік у порівнянні

із 14 добою спостереження і незначну тенденцію (p=0,076) до підвищення індексу проліферації. Також спостерігаються подібні до попереднього терміну значення показників фаз G0G1 та G2+M, що свідчить про збереження декомпенсації у функціонуванні клітин в даний термін експерименту при застосуванні 0,9% розчину NaCl. Також динаміка показників фаз G0G1 та G2+M через 21 добу виявилась несуттєвою і в порівнянні із показниками групи із використанням розчину 0,9% NaCl без опіку шкіри (див. табл. 1), що підтверджує припущення про недостатню компенсацію даного розчину на негативний вплив ОХ на клітини слизової оболонки тонкої кишки.

Через 30 діб після термічного ураження шкіри на фоні використання 0,9% розчину NaCl відмічається зниження (p<0,05) показників G0G1 у порівнянні із попереднім терміном спостереження і з показниками групи 0,9% NaCl без опіку в даний термін (див. табл. 1). Показники фази G2+M та індексу проліферації виявились підвищеними (p<0,05), а блоку проліферації знизеними (p<0,05) у порівнянні із попередніми термінами та показниками групи контролю в даний термін,

**Таблиця 1.** Показники клітинного циклу в клітинах слизової оболонки тонкої кишки при застосуванні 0,9% розчину NaCl, через 14, 21 та 30 діб після термічного опіку шкіри (M±σ).

Доба	Група	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2+M	IP	BP	SUB-G0G1
	0,9% NaCl	89,11±1,86	4,572±1,717	6,320±0,271	10,89±1,86	0,720±0,251	9,968±2,118
14	0,9% NaCl+ опік	89,13±4,04	2,684±0,618*	6,790±1,463	9,474±1,438	0,416±0,155*	11,11±1,58
21	0,9% NaCl+ опік	88,31±1,73	4,262±0,622	7,430±1,710	11,69±1,73	0,600±,168	16,69±4,04*
30	0,9% NaCl+ опік	83,78±3,37*	4,130±1,300	12,09±2,44*	16,22±3,37*	0,340±0,080*	9,174±3,284

**Примітки:** \* - p<0,05 порівняно з показниками групи 0,9% NaCl без опіку шкіри.



що свідчить про поступове оновлення популяції клітин шляхом посилення синтезу при збереженні рівня апоптозу. Але навіть через 30 днів нормалізації показників клітинного циклу на фоні використання 0,9% розчину NaCl при опіковому ушкодженні не відбувається.

Ураження тонкої кишки навіть у віддалений термін розвитку ОХ є суттєвою патогенетичною ланкою цього стану, що виникає внаслідок впливу цілого комплексу факторів опікового ушкодження і, в свою чергу, потенціє прояви захворювання. Апоптоз ентероцитів на сьогодні [8], розглядається як ключовий чинник запуску вищезгаданої ланцюгової реакції, однак саме даний феномен і залишається маловивченим питанням, особливо у віддалений період ОХ. Одиначні публікації присвячені дослідженню апоптозу ентероцитів на фоні термічної травми розглядають ранні терміни (1-7 днів) і оперують гістологічними і цитологічними даними [7, 14]. Досить високий рівень апоптозу і синтезу ДНК без впливу опіку вказує на швидке оновлення епітелію тонкої кишки в умовах нормального функціонування.

Отримані нами дані вказують на поглиблення дисбалансу проліферативних процесів та процесів оновлення шляхом апоптозу клітин слизової тонкої кишки у терміни 14, 21 та 30 днів після опікового ушкодження шкіри. Надзвичайно важливим є встановлення зниженого рівня синтезу ДНК на фоні застосування 0,9% розчину NaCl через 14 днів після опіку шкіри. Відомо [3, 6], що апоптоз являється основним механізмом пошкодження клітин багатьох систем на фоні ОХ, що задіяний в багатьох проявах цього патологічного процесу і вимагає посиленого контролю і ефективної корекції з метою запобігання системного ураження всього організму. Однак роль апоптозу в цей термін спостереження нівелюється суттєвим знижен-

ням проліферативної активності клітин. Також важливо відмітити відсутність повного відновлення показників клітинного циклу клітин слизової оболонки тонкої кишки через 21 та 30 днів після опіку шкіри на фоні використання 0,9% розчину NaCl. Дані отримані методом ДНК-цитометрії узгоджуються із отриманими нами в цей же термін результатами гістологічного і ультраструктурного дослідження слизової оболонки тонкої кишки [1, 2]. Лише через 30 днів отримані показники клітинного циклу наближаються до рівня показників зафіксованих без опікового ушкодження, що свідчить про неповне відновлення проліферативної активності на фоні застосування 0,9% розчину NaCl.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Через 14 днів після опікової травми шкіри на фоні використання 0,9% розчину NaCl встановлені менші зниження показників S-фази і блоку проліферації ( $p < 0,05$ ) в клітинах слизової оболонки тонкої кишки, ніж в групі тварин без опіку шкіри.

2. Через 21 добу практично відновлюється рівень показника S-фази, а інтервал SUB-G0G1 - перевищує значення ( $p < 0,05$ ) отримані в групі без опіку шкіри.

3. Через 30 днів показники фази G2+M ( $p < 0,05$ ) та індексу проліферації підвищені, а блоку проліферації і фази G0G1 - знижені ( $p < 0,05$ ), що вказує на збереження дисбалансу в клітинному циклі клітин слизової оболонки тонкої кишки.

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу інших інфузійних розчинів на показники клітинного циклу клітин слизової оболонки тонкої кишки після термічної травми шкіри.

### Список літератури

1. Галунко Г. М. (2017). Гістологічні зміни в тонкій кишці у пізній стадії опікової хвороби. *Світ медицини та біології*, 3 (61), 90-96.
2. Галунко, Г. М., & Гаврилюк, А. О. (2014). Електронно-мікроскопічні зміни слизової оболонки тонкої кишки шурів в пізній стадії опікової хвороби. *Світ медицини та біології*, 4 (47), 97-101.
3. Макарова, О. І., & Чайковський, Ю. Б. (2014). Особливості ультраструктурних змін в респіраторному відділі легень шурів у віддалений період після термічної травми за умов її корекції колоїдно-гіперосмолярним інфузійним розчином HAES-LX-5%. *Світ медицини та біології*, 4 (46), 115-120.
4. Стефанов, О. В. (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ: Авіцена.
5. Фисталь, Э. Я., Козинец, Г. П., Самойленко, Г. Е., Носенко, В. М., Фисталь, Н. Н., Солошенко, В. В. (2005). Комбустиология: Учебник. Донецк: [б.и.].
6. Auger, C., Samadi, O., Jeschke, M. G. (2017). The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochim Biophys Acta*, pii:S0925-4439(17)30068-6.
7. De Jong, P. R., Gonzalez-Navajas, J. M., Jansen, N. J. G. (2016). The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Critical Care*, 20, 279.
8. Grimes, L., Doyle, A., Miller, A. L., Pyles, R. B., Olah, G., Szabo, C., ... Eaves-Pyles, T. (2016). Intraluminal Flagellin Differentially Contributes to Gut Dysbiosis and Systemic Inflammation following Burn Injury. *PLoS ONE*, 11 (12), e0166770.
9. Gunas, I., Dovgan, I., Masur, O. (1997). Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence. Abstracts are presented in zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, Olsztyn (p. 105). Jena - München: Der Urban & Fischer Verlag.
10. Husain, K. D., Stromberg, P. E., Woolsey, C. A., Turnbull, I. R., Dunne, W. M., Javadi, P., ... Coopersmith, C. M. (2005). Mechanisms of decreased intestinal epithelial proliferation and increased apoptosis in murine acute lung injury. *Critical care medicine*, 33 (10), 2350-2357.
11. Lee, M. O., (1989). Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *American Journal of Physiology*, 24, 1223.
12. Regas, F. C., & Ehrlich, H. P. (1992). Elucidating the vascular response to burns with a new rat model. *J. Trauma*,

- 32, 5, 557-563.
13. Varedi, M., Greeley, G. H. Jr., Hemdon, D. N., Englander, E. W. (1999). A thermal injury-induced circulating factor(s) compromises intestinal cell morphology, proliferation, and migration. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 277 (1), 175-182.
14. Williams, J. M., Duckworth, C. A., Burkitt, M. D., Watson, A. J., Campbell, B. J., Pritchard, D. M. (2015). Epithelial Cell Shedding and Barrier Function: A Matter of Life and Death at the Small Intestinal Villus Tip. *Veterinary Pathology*, 52 (3), 445-455.
15. Wolf, S. E., Ikeda, H., Matin, S., Debroy, M. A., Rajaraman, S., Herndon, D. N., Thompson, J. C. (1999). Cutaneous burn increases apoptosis in the gut epithelium of mice. *J. Am. Coll. Surg.*, 188 (1), 10-16.

**Гаврилюк А.А., Гунас И.В., Галунко А.М., Черешнюк И.Л., Лысенко Д.А.**

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ ЧЕРЕЗ 14, 21 И 30 ДНЕЙ ПОСЛЕ ОЖОГОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ НА ФОНЕ ИНФУЗИИ 0,9% РАСТВОРА NaCl**

**Резюме.** С помощью метода ДНК-цитометрии исследована динамика изменений показателей синтеза и апоптоза (S-фазы и интервала SUB-G0G1), а также других показателей клеточного цикла клеток слизистой оболочки тонкой кишки при ожоговом повреждении кожи через 14, 21 и 30 суток на фоне предварительного введения первых 7 суток 0,9% раствора NaCl. Через 14 суток после ожоговой травмы кожи на фоне использования 0,9% раствора NaCl установлены меньшие значения показателей S-фазы и блока пролиферации ( $p < 0,05$ ), чем в группе без ожога кожи. Через 21 день практически восстанавливается уровень показателя S-фазы, а интервал SUB-G0G1 - превышает значения ( $p < 0,05$ ) полученные в группе без ожога кожи. Через 30 суток показатели фазы G2+M ( $p < 0,05$ ) и индекса пролиферации повышены, а блока пролиферации и фазы G0G1 - снижены ( $p < 0,05$ ). Таким образом через 30 дней после термической травмы кожи наблюдается недостаточное восстановление пролиферативной активности на фоне применения 0,9% раствора NaCl.

**Ключевые слова:** ожог кожи, клеточный цикл, тонкая кишка, ДНК-цитометрия.

**Gavryluk A.O., Gunas I.V., Galunko G.M., Chereshniuk I.L., Lysenko D.A.**

**INDICATORS OF THE CELL CYCLE AND FRAGMENTATION OF DNA OF CELLS OF SMALL INTESTINAL MUCOSA THROUGH 14, 21 AND 30 DAYS AFTER BURN SKIN DAMAGE ON THE BACKGROUND OF INFUSION OF 0.9% NaCl SOLUTION**

**Summary.** The dynamics of changes in the parameters of synthesis and apoptosis (S-phase and SUB-G0G1 interval), as well as other parameters of the cell cycle of cells of the mucous membrane of the small intestine with burn injuries of the skin after 14, 23 and 30 days on the background of the previous injection the first seven days of 0.9% solution of NaCl was investigated using the method of DNA cytometry. 14 days after the skin burn injury in the background of using 0.9% NaCl solution, lower decreases in S-phase and proliferation ( $p < 0,05$ ) were observed than in the non-burning skin group. After 21 days, the level of the S-phase is practically restored, and the SUB-G0G1 interval exceeds the values ( $p < 0,05$ ) obtained in the group without skin burns. After 30 days, the G2+M ( $p < 0,05$ ) and the proliferation index increased, while the proliferation and G0G1 phase decreased ( $p < 0,05$ ). Thus, 30 days after the thermal trauma of the skin there is insufficient recovery of proliferative activity against the background of application of 0.9% solution of NaCl.

**Key words:** skin burn, cell cycle, small intestine, DNA cytometry.

**Рецензент - д.мед.н. Маєвський О.Є.**

Стаття надійшла до редакції 19.06.2017 р.

Гаврилюк Алла Олександрівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)7912863

Гунас Ігор Валерійович - д.мед.н., проф., виконавчий директор Міжнародної академії інтегративної антропології; +38(067)1210005

Галунко Ганна Михайлівна - асистент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; +38(067)7958098; hannagalunko15@gmail.com

Черешнюк Ігор Леонідович - к.мед.н., с.н.с., старший науковий співробітник науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(068)2102101

Лысенко Дмитро Андрійович - к.мед.н., доц., доцент кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)7953734

© Шаповалова Г.А., Бабов К.Д.

УДК: 159.923.31:616.15-006-036.66-053.2:[616-036.82:615.327]

Шаповалова Г.А., Бабов К.Д.

ДУ "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України" (пров. Лермонтовський, 6, м. Одеса, 65014, Україна)

## ПСИХОЛОГІЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ В ПЕРІОД РЕМІСІЇ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УМОВАХ САНАТОРІЮ ДЛЯ ДІТЕЙ З БАТЬКАМИ

**Резюме.** Мета роботи полягала у характеристиці динаміки психологічного стану дітей в період ремісії онкогематологічних захворювань за комплексом реабілітації в умовах санаторію для дітей з батьками. Використано диференційний підхід до психологічної підтримки хворих дітей з урахуванням проявів тривоги та типів агресії, який сприяє покращенню соціальної адаптації, психоемоційного статусу, взаємовідношень у колективі. Встановлено, що психологічна допомога матерям дітей, що виховують дітей після лікування онкогематологічних захворювань, сприяє вірогідному зниженню проявів особистісної та реактивної тривожності.

**Ключові слова:** діти, онкогематологічні захворювання, психологічна реабілітація.

### Вступ

Повне одужання багатьох дітей після перенесеного онкологічного захворювання ставить питання про якість життя, відновлення фізичного і психічного здоров'я. Як свідчать дані літератури, психотравмуючий вплив захворювання негативно відображається на психологічному статусі дитини та її сім'ї в цілому [3, 4, 5, 8].

Слід зазначити недостатність вітчизняного досвіду психологічної допомоги онкохворим дітям. Реабілітація в дитячій онкології має свої особливості, оскільки завдання відновлення фізичного та психічного здоров'я після хвороби накладаються на завдання того чи іншого вікового періоду. Тобто, дитина повинна не тільки зуміти впоратися з травматичними наслідками хвороби, а й сформуватися як особистість, отримати необхідні для повноцінного дорослого життя навички і досвід. Також важливо відзначити, що вся сім'я дитини-пацієнта довгий час переживає наслідки стресу, викликаного захворюванням. Наявність посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у даній категорії батьків свідчить про доцільність діагностики у них рівня тривожності і наявності депресивних станів.

Таким чином, мета даної роботи полягала у характеристиці динаміки психологічного стану дітей в період ремісії онкогематологічних захворювань в комплексі реабілітації в умовах санаторію для дітей з батьками.

### Матеріали та методи

Комплекс санаторно-курортної реабілітації для 30 дітей з онкогематологічними захворюваннями включав диференційований питний прийом мінеральної води "Моршинська" з урахуванням періоду ремісії онкозахворювання. Методи психодіагностики викладено у роботах [2, 6, 7].

Для діагностики психологічного стану дітей застосовували наступні психодіагностичні методики: анкета з виявлення тривожності у дітей; запам'ятовування 10 слів; "Коректурна проба" (літерний варіант).

Для психодіагностики батьків використовували ко-

ротку шкалу тривоги, депресії і ПТСР (Б. Харт); опитувальник депресивності Бека; шкалу тривожності Гамільтона.

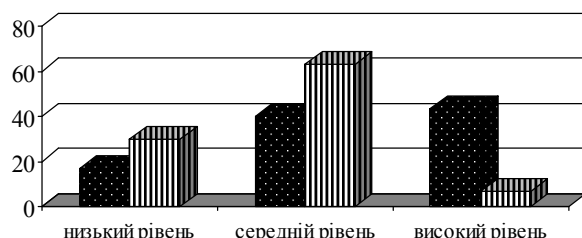
### Результати. Обговорення

Проведення корекційних і розвиваючих занять (протягом 21 дня, двічі на тиждень) з дітьми, а також консультацій з батьками за допомогою діагностики психологічного стану сприяли позитивній динаміці психологічного стану.

За результатами діагностики тривожності за допомогою методики "Рівень тривожності" виявили зниження високого рівня тривожності у дітей після корекційних занять (рис. 1).

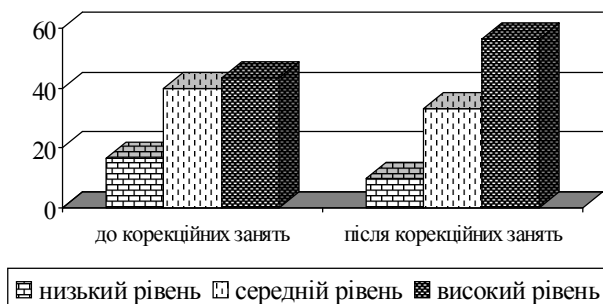
У дітей, які характеризувались низьким рівнем тривожності при проведенні діагностики одразу після приїзду, рівень тривожності залишився незмінним після проведення корекційних занять, але їх кількість збільшилась з 16,7% до 30%. У 36,6% дітей рівень тривожності знизився з високого до низького та середнього рівнів. Після проведення корекційних занять лише у 6,66% дітей був реєстрований високий рівень тривожності. Кількість дітей з тривожністю середнього рівня вираженості збільшилась до 63,3%.

За результатами повторної діагностики процесу довільного запам'ятовування за допомогою методики "За-

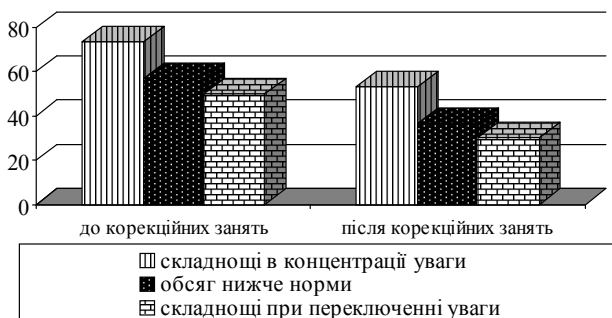


■ до корекційних занять ■ після корекційних занять

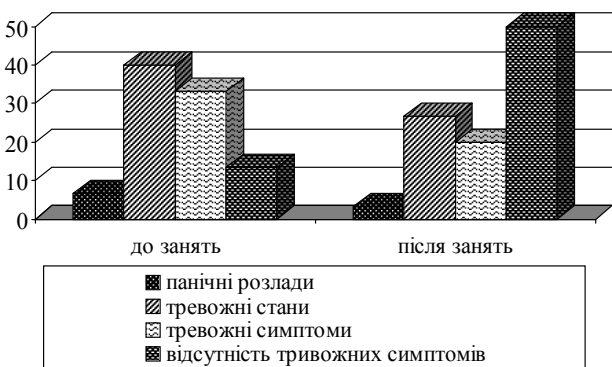
**Рис. 1.** Результати методики "Рівень тривожності" до та після корекційних занять.



**Рис. 2.** Результати за методикою "Запам'ятовування 10 слів" (А.Р. Лурія) до та після корекційних занять.



**Рис. 3.** Результати методики "Коректурна проба" до та після корекційних занять.



**Рис. 4.** Результати методики "Шкала Гамільтона" до та після корекційних занять.

пам'ятовування 10 слів" отримали наступні результати (рис. 2).

Після проведення корекційних занять, направлених на розвиток пізнавальної сфери дітей, покращився процес довільного запам'ятовування у дітей.

Високий рівень запам'ятовування показали 56,6% дітей, швидкість запам'ятовування з кожною пробою збільшувалась. Випадки дітей з низьким рівнем довільного запам'ятовування зменшились і після проведення корекційних занять становили 10%. Середній рівень довільного запам'ятовування, який характеризується підвищеним рівнем втомлюваності, був зафіксований у 33,3% дітей після проведення корекційних занять.

За результатами методики "Коректурна проба" після

проведення корекційних занять отримано наступні результати діагностики обсягу уваги у дітей (рис. 3).

Зазнали змін такі показники, як складнощі в концентрації уваги, обсяг уваги нижче норми та складнощі при переключенні уваги. На кінець реабілітації виявлення труднощів у концентрації уваги знизилось від 73,3 до 53,3% випадків. Частота виявлення показників, що характеризують обсяг уваги нижче норми зменшилась від 56,6 до 36,6%, складнощі при переключенні уваги - від 50 до 30% випадків. Для отримання кращих результатів рекомендовано батькам подовження розвитку пізнавальної сфери дітей за допомогою розвиваючих ігор.

На етапі тестування програми була проведена діагностика 30 матерів віком від 29 до 42 років.

Результати повторної діагностики за допомогою "Короткої шкали тривоги, депресії і ПТСР" (Б. Харта) дозволяють сказати, що після проведення занять потреба в психологічній допомозі була задовільна для 70% матерів. Для 30% матерів виявлена потреба у більш поглибленій роботі з психотерапевтом в індивідуальному форматі.

При повторній діагностиці рівня депресії за допомогою опитувальника депресивності Бека встановлено зниження кількості матерів із помірно вираженою депресією: при першій діагностиці - 26,6%, після занять - 16,6% матерів. Тобто, кількість матерів, у яких після закінчення занять відсутні депресивні симптоми, становить 83,4%.

Повторна діагностика рівня тривожності у матерів за допомогою шкали Гамільтона також свідчить про зміни рівня тривожності після проведення занять (рис. 4).

Кількість матерів із відсутністю тривожних симптомів збільшилась до 50%. Тривожні стани та тривожні симптоми знизались до 26,6% та 20% відповідно. Панічний розлад зафіксовано у 3,3% матерів, для яких рекомендовано продовжувати роботу з психологом або психотерапевтом за місцем проживання.

Як зазначено у роботі [1], з точки зору психологічного підходу до лікування дітей з онкологічними захворюваннями ця хвороба сприймається як "сімейна". Тому психологічний супровід батьків протягом лікування має важливе значення для формування позитивної активної позиції співпраці. Психологічну підтримку дитини та її сім'ї необхідно починати з моменту встановлення діагнозу. Формування у дитини та батьків активної позиції щодо участі у процесі лікування дає позитивний психологічний ефект та впливає на ефективність лікування.

Важливим фактором формування позитивної активної позиції батьків є довіра до лікаря та методів лікування захворювання; через позицію батьків формується відношення дитини до процесу лікування. Під час хвороби дитини емоційний та психологічний взаємозв'язок між дитиною та матір'ю зростає, тому важливим є підтримання стійкого позитивного стану матері.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Диференційний підхід до психологічної підтримки хворих дітей з урахуванням проявів тривоги та типів агресії сприяє покращенню соціальної адаптації, психо-емоційного статусу, взаємовідношень у колективі. Психологічна допомога матерям дітей, що виховують дітей

після лікування онкогематологічних захворювань, сприяє вірогідному зниженню проявів особистісної та реактивної тривожності.

Слід визнати необхідним продовження досліджень психологічного стану дітей та матерів у процесі різних комплексів реабілітації на етапах санаторно-курортного лікування.

## Список посилань

1. Анопрієнко, О. В., Дубініна, Т. Ю., & Кубаля, Н. О. (2010). Проблеми адаптації дітей з онкогематологічною патологією до умов стаціонарного лікування та етапи їх психологічної реабілітації на різних стадіях хвороби. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*, 2(62), 12-16.
2. Дерманова, И. Б. (2002). Диагностика эмоционально-нравственного развития (с. 124-126). СПб.: Речь.
3. Колыгин, Б. А., & Кулева, С. А. (Ред.). (2011). Последствия противоопухолевой терапии у детей. СПб.: Гиппократ.
4. Мирошкін, Р. Б., Фісун Є. В., & Філіппова, Н. Є. (2010). Психологічна реабілітація сімей з дітьми, які перенесли онкологічне захворювання. *Практична психологія та психоаналіз*, 3, 24-28.
5. Равич-Щербо, И. В., Румянцев, А. Г., & Киян, И. Г. (2004). Психологические особенности детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы психологии*, 6, 85-92.
6. Хайтович, М. В. (1999). Якість життя у дітей, хворих на вегетативну дисфункцію. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 4, 84-85.
7. Яньшин, П. В. (2007). Клиническая психодиагностика личности. СПб.: Речь.
8. Stam, H., Oort, F. J., & Last, B. F. (2008). Emotional functioning of parents of children with cancer: the first five years of continuous remission after the end of treatment. *Psychooncology*, 5(17), 448-459.

**Шаповалова А.А., Бабов К.Д.**

### ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД РЕМИССИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С РОДИТЕЛЯМИ

**Резюме.** Цель работы состояла в характеристике динамики психологического состояния детей в период ремиссии онкогематологических заболеваний в комплексе реабилитации в условиях санатория для детей с родителями. Использован дифференцированный подход к психологической поддержке больных детей с учетом проявлений тревоги и типов агрессии, который содействует улучшению социальной адаптации, психоэмоционального статуса, взаимоотношений в коллективе. Установлено, что психологическая помощь матерям детей, которые воспитывают детей после лечения онкогематологических заболеваний, содействует достоверному снижению проявленной личностной и реактивной тревожности.

**Ключевые слова:** дети, онкогематологические заболевания, психологическая реабилитация.

**Shapovalova A.A., Babov K.D.**

### PSYCHOLOGICAL REHABILITATION OF CHILDREN IN THE PERIOD OF REMISSION OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES IN THE CONDITIONS OF SANATORIA FOR CHILDREN AND PARENTS

**Summary.** The objective: to characterize the dynamics of psychological state of children during the remission of oncohematological diseases in the rehabilitation complex conducted in a sanatorium for children and parents. Differentiated approach to the psychological support of sick children is used. Manifestations of anxiety and types of aggression were taking into account. The approach mentioned contributes to the improvement of social adaptation, psycho-emotional status, and relationships in society. It is established that psychological help to the mothers who bring up children after oncological diseases treatment, causes a significant decrease in the manifestations of personal and reactive anxiety.

**Key words:** children, oncohematological diseases, psychological rehabilitation.

Рецензент - д.мед.н., проф. Насібуллін Б.А.

Стаття надійшла до друку 26.04.2017 р.

Шаповалова Ганна Анатоліївна - к.мед.н., доцент, докторант ДУ "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України"; +38(067)6087606; anna30@bk.ru

Бабов Костянтин Дмитрович - д.мед.н., професор, директор ДУ "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України"; +38(048)7280653; mrik@kurort.odessa.net

© Дудник В.М., Куцак О.В.

УДК: 616.248-053-056.3

Дудник В.М., Куцак О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ПРЕМОРБІДНИЙ ФОН РОЗВИТКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ФУНКЦІЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ДІТЕЙ

**Резюме.** У статті висвітлені патогенетичні та етіологічні особливості розвитку супутньої патології та оцінена функція зовнішнього дихання у 316 дітей, хворих на бронхіальну астму. Серед 253 пацієнтів з персистуючою БА мали місце різно-

манітні алергічні прояви. Побутові алергени домінували серед інших неінфекційних чинників та становили 40,93% ( $p < 0,05$ ), переважали у хлопчиків (28,82%;  $p < 0,05$ ) у віковій групі 6-7 років. Результати досліджень етіологічних чинників, які викликають загострення інтермітуючої БА виявили переважання побутових алергенів в групі пацієнтів 8-12 (16,98%) та 13-16 років (20,76%;  $p < 0,05$ ). Спірометричні дослідження функції зовнішнього дихання засвідчили зниження відносних величини ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, індекса Тіффно та ПОШВ хворих відносно показників практично здорових дітей ( $p < 0,05$ ), переважно у дітей з персистоючою БА.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, алергени, функція зовнішнього дихання.

### Вступ

Протягом останніх десятиліть поширеність алергічних захворювань серед дітей неухильно зростає, на різні форми алергії хворіє від 10-60% населення земної кулі [4, 5], в тому числі 10% дітей [6]. Алергічні захворювання (АЗ) представляють собою системну патологію, що провокує частому поєднанню преморбідності деяких форм алергічної патології у дітей [1].

**Мета** - дослідити преморбідний фон та функцію зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від форми та важкості захворювання.

### Матеріали та методи

В основу роботи покладений клініко-статистичний аналіз результатів лікування та спостереження за 316 дітьми, хворими на бронхіальну астму, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова у період з 2014 по 2017 роки. Контрольну групу склали 25 практично здорових дітей відповідного віку та статі. До групи хворих на БА увійшли: 63 дитини (19,94%), з інтермітуючим та 253 (80,06%) - з персистоючим перебігом захворювання. Рівень контролю становив: контрольований перебіг - 44 дитини (13,05%), частково-контрольований - 68 (26,87%) та 141 дитина (55,73%) з неконтрольований перебігом. Стаціонарне обстеження та лікування хворих на БА проводилося згідно Протоколу МОЗ України №868 (08.10.2013) [3] та Глобальної стратегії лікування та профілактики бронхіальної астми GINA-2017 [4]. Тип порушень зовнішнього дихання оцінювали на підставі показників життєвої

ємності легень (ЖЕЛ), форсованої ЖЕЛ (ФЖЕЛ), об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1) та індекса Тіффно (ІТ) [2].

Алергологічне дослідження допомагало визначити індивідуальні фактори ризику: позитивні результати шкірних проб (прик-тест, як найбільш специфічний).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакету прикладних програм багатомірного варіаційно - статистичного аналізу "STATISTIKA 6,0", який належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA для Windows'XP (ліцензійний №RKKFD-W8DDF-6PMC4-KX3WW-CR6TI).

### Результати. Обговорення

Нами проаналізований преморбідний фон розвитку БА у дітей як при персистоючому так і при інтермітуючому перебігу захворювання у хлопчиків та дівчаток (табл. 1).

З високою статистично значущою різницею ( $p < 0,05$ ) алергічний риніт та побутова алергія часто зустрічалися у хлопчиків як при персистоючій БА (алергічний риніт: 113 - 24,62% та 76 - 16,55%, відповідно побутова алергія), так і при інтермітуючій БА (алергічний риніт: 31 - 6,75% та 19 - 4,14%, відповідно побутова алергія).

В таблицях 2 та 3 наведені специфічні алергени, що викликали загострення персистоючої та інтермітуючої БА залежно від віку дітей. (табл. 2).

Аналіз представлених матеріалів свідчить, що у 253

**Таблиця 1.** Розподіл частоти супутньої патології у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості захворювання.

Супутні захворювання	Тяжкість перебігу бронхіальної астми							
	Персистоюча (n=253; 80,06%*)				Інтермітуюча (n=63; 19,94%)			
	Хлопчики, n=193		Дівчатка, n=60		Хлопчики, n=43		Дівчатка, n=20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Алергічний риніт	113	24,62*	35	7,63	31	6,75*	10	2,18
Атопічний дерматит	11	2,4	7	1,53	3	0,65	2	0,44
Побутова алергія	76	16,55*	26	5,67	19	4,14*	7	1,53
Ожиріння	17	3,7	3	0,65	7	1,52	1	0,22
Викривлення носової перетинки	5	1,09	2	0,44	6	1,31	1	0,22
Інші	46	10,02	15	3,26	14	3,05	2	0,44
Загалом	268	58,38*	88	19,18	80	17,42*	23	5,02

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  - статистично значуща різниця між групами дітей з персистоючою та інтермітуючою бронхіальною астмою.

**Таблиця 2.** Специфічні алергени, що викликають загострення персистоючої бронхіальної астми залежно від віку дітей.

Вік	Алергени		Харчові		Побутові		Пилкові		Епідермальні		Всього	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
6-7 років, n=47	22	6,69	60	18,24*	22	6,69	8	2,45	112	34,04		
8-12 років, n=134	24	7,29	35	10,64*	20	6,08	18	5,47	97	29,48		
13-16 років, n=62	31	9,42	54	16,41*	12	3,65	11	3,34	108	32,83		
17-18 років, n=10	5	1,52	-	-	7	2,12	-	-	12	3,65		
Загалом, n=253	82	24,92	149	45,29	61	18,54	37	11,25	329	100		

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  - статистично значуща різниця між групами алергенів.

**Таблиця 3.** Специфічні алергени, що викликали загострення інтермітуючої бронхіальної астми залежно від віку дітей.

Вік	Алергени		Харчові		Побутові		Пилкові		Епідермальні		Всього	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
6-7 років, n=4	4	7,55*	3	5,66	2	3,77	1	1,89	10	18,87		
8-12 років, n=24	5	9,43	9	16,98*	4	7,55	4	7,55	22	41,51*		
13-16 років, n=34	3	5,66	11	20,76*	3	5,66	2	3,77	19	35,85*		
17-18 років, n=1	1	1,89	-	-	-	-	1	1,89	2	3,77		
Загалом: n=63	13	24,53	23	43,4	9	16,98	8	15,09	53	100		

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$  - статистично значуща різниця між групами алергенів.

**Таблиця 4.** Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей.

Показники	Всі хворі на БА, n=316	Хворі на персистоючу БА, n=253	Хворі на інтермітуючу БА, n=63	Практично здорові діти, n=25
ЖЕЛ(%)	73,93±0,44*	71,62±0,37*	83,23±1,00*	91,28±0,13
ФЖЕЛ(%)	73,08±0,42*	70,85±0,36*	82,03±0,93*	95,92±0,12
ОФВ1(%)	64,7±0,58*	61,08±0,47*	79,28±0,97*	91,97±0,12
Індекс Тіффно	87,93±0,52*	85,75±0,54*	96,95±0,85	95,87±0,10
ПОШВ (%)	73,49±0,27*	71,93±0,21*	79,76±0,56*	83,32±0,18

**Примітки:** \* -  $p < 0,001$  - статистично значуща різниця відносно показників практично здорових дітей.

пацієнтів з персистоючою БА мали місце різноманітні алергічні прояви. Побутові алергени домінували серед інших неінфекційних чинників, становили 40,93% ( $p < 0,05$ ) та переважали у хлопчиків (94 - 28,82%;  $p < 0,05$ ) лише у групі 6-7 років і були у 16,59%. З них 47 хлопчиків, що становить 12,91% ( $p < 0,05$ ) та 13 дівчаток - 3,58%. Статистично значущих статевих відмінностей в інших вікових періодах життя пацієнтів нами не виявлено ( $p < 0,05$ ). В групі 17-18 років загострень БА, етіологічним чинником яких могли бути побутові алергени, взагалі виявлено не було.

Епідермальні (шерсть, волосся, лупа тварин), пилкові (пилки трав, дерев), харчові рослинного та тваринного походження (фрукти, овочі, злакові, м'ясо, риба, яйця), медикаментозні алергени загострень персистоючої БА з одаковою частотою зустрічалися у всіх вікових групах як у хлопчиків так і у дівчаток.

Результати досліджень етіологічних чинників, які викликають загострення інтермітуючої БА (табл.3) виявили переважання побутових алергенів статистично значимо в групі пацієнтів 8-12 (9 дітей - 16,98%) та 13-16 років (11 дітей - 20,76%;  $p < 0,05$ ) (табл.3).

Результати дослідження функції зовнішнього дихан-

ня у дітей, хворих на БА, показали, що величини ЖЕЛ та ФЖЕЛ нижче встановлених норм у здорових дітей (табл.4).

Так рівні показників ЖЕЛ в загальній групі дітей, хворих на БА, були на 17,35%; ( $p < 0,001$ ), а ФЖЕЛ - на 22,84% ( $p < 0,001$ ) нижчими порівняно з практично здоровими дітьми.

Результати спірометричних досліджень у дітей, хворих на інтермітуючу та персистоючу БА, встановили різницю показників ЖЕЛ в 11,01% та виявили статистично значущі відмінності ЖЕЛ (83,23±1,00% та 71,62±0,37%, відповідно;  $p < 0,001$ ), що може бути наслідком не лише збільшенням легеневого опору, але і зниженням пружності легеневої тканини.

У хворих на персистоючу БА середні показники ФЖЕЛ становили 70,85±0,36%, були статистично значуще нижчими результатів дослідження ФЖЕЛ у пацієнтів з інтермітуючим перебігом захворювання на 11,18%, відповідно 82,03±0,94% ( $p < 0,001$ ) та значно нижчими порівняно з практично здоровими дітьми (95,92±0,12%;  $p < 0,001$ ). В свою чергу, ОФВ1 при персистоючому перебігу БА становив всього 61,08±0,47%, а при інтермітуючому - 79,28±0,98%, що становив



**Таблиця 5.** Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання.

Рівень контролю БА	ЖЕЛ (%)	ФЖЕЛ (%)	ОФВ1 (%)	Індекс Тіффно (%)	ПОШВ (%)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Хворі на БА, n=253	71,62±0,37*	70,85±0,36*	61,08±0,47*	85,75±0,54*	71,93±0,21*
Контрольована, n=44	73,75±0,98*	74,00±0,87*	63,90±1,22*	86,40±1,38*	73,65±0,51*
Частково-контрольована, n=68	72,94±0,59*	71,97±0,57*	61,71±0,98*	85,22±1,1*	72,16±0,40*
Неконтрольована, n=141	70,20±0,49	69,31±0,49*	60,09±0,57*	86,22±0,68*	71,354±0,29*
Практично здорові діти, n=25	91,28±0,13	95,92±0,12	91,97±0,12	95,87±0,10	83,32±0,18

**Примітка:** \* - p<0,05 - статистично значуща різниця відносно показників практично здорових дітей.

різницю в 18,2%, а також був статистично значуще зниженим порівняно з показниками практично здорових дітей у 1,51 рази (91,97±0,12%; p<0,001).

Оскільки наведені результати досліджень свідчать про пропорційне зниження ОФВ1 і ФЖЕЛ, як у дітей, хворих на персистуючу так і на інтермітуючу БА, можна припустити, що це ознака, яка характеризує опір дихальних шляхів, підвищення аеродинамічного опору, особливо при персистуючому перебігу захворювання. Відповідно, при звуженні дихальних шляхів, видих подовжується і значення ОФВ1 зменшується.

У хворих з персистуючим перебігом БА індекс Тіффно був вищим, за рахунок зниження ОФВ1 (61,08±0,47%), ніж ФЖЕЛ (70,85±0,36%; p<0,001), що більш характерно для обструктивного синдрому, який переважає у пацієнтів у період загострення. Для дітей з інтермітуючим перебігом захворювання індекс Тіффно на 11,2% є вищим порівняно з показниками персистуючого перебігу захворювання (85,75±0,54%). Показники пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШВ) у пацієнтів з інтермітуючою БА були на 7,83% вищими порівняно з персистуючою БА (71,93±0,21%; p<0,001).

Показники спірометрії також знижувались при зменшенні рівня контролю бронхіальної астми (табл. 5).

Так при контрольованому перебігу показник ОФВ1 був у 1,44 рази нижчим порівняно з практично здоровими дітьми, ФЖЕЛ - в 1,3 рази, індекс Тіффно - в 1,11, а ПОШВ - в 1,13 рази. Нами відмічено зниження ОФВ1 і ФЖЕЛ при неконтрольованому перебігу у 1,06 рази у порівнянні з контрольованими формами.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед найбільш значущих алергенів у пацієнтів

#### Список посилань

1. Зайков, С. В., Гришило, П. В., & Вარიцкая, А. А. (2016). Алергический ринит и эозинофильный эзофагит как возможные коморбидные заболевания. *Педиатрия. Восточная Европа*, (3), 4, 462-474.
2. Сабадош, М. (2016). Показники функціонального стану системи дихання в дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*, 3, 85-90.
3. Уніфікований клінічний Протокол МОЗ України №868. (2013).
4. Global Initiative for asthma. Глобальна стратегія лікування та профілактики бронхіальної астми GINA-2017.
5. Nishimuta, T., Kondo, N., & Hamasaki Y. (2011). Japanese Guideline for Childhood Asthma. *Allergology International*, 60 (2), 147-169.
6. Weryszko-Chmielewska, E., & Piotrowska, K. (2010). Pylek ambrozji i iwy w powietru Lublina i Lwowa. *Annales Universitatis sMariae Curie-Sklodowska*, 8, 341-348.

Дудник В.М., Куцак О.В.

### ПРЕМОРБИДНИЙ ФОН РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье освещены патогенетические и этиологические особенности развития сопутствующей аллергической и неаллергической патологии у 316 детей, больных бронхиальной астмой. Среди 253 пациентов с персистирующей БА имели место разные аллергические проявления. Бытовые аллергены доминировали среди других неинфекционных факторов и составили 40,93% ( $p < 0,05$ ) и преобладали у мальчиков (28,82%;  $p < 0,05$ ) только в возрастной группе 6-7 лет. Результаты исследований этиологических факторов, которые вызывают обострение интермиттирующей БА обнаружили преобладание бытовых аллергенов в группе пациентов 8-12 (16,98%) и 13-16 лет (20,76%;  $p < 0,05$ ). Спирометрические исследования функции внешнего дыхания показали снижение относительных величины ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, индекса Тиффно и ПОСВ больных относительно показателей практически здоровых детей ( $p < 0,05$ ), преимущественно у больных с персистирующей БА.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, аллергены, функция внешнего дыхания.

Dudnyk V.M., Kutsak O.V.

### PREMORBID BACKGROUND OF BRONCHIAL ASTHMA DEVELOPMENT AND FUNCTION OF EXTERNAL RESPIRATION IN CHILDREN

**Resume.** The article deals with the pathogenetic and etiological features of the development of concomitant allergic and non-allergic pathology in 316 children with bronchial asthma. Among the 253 patients with persistent asthma, there were various allergic manifestations. Predominant allergens dominated among other non-infectious factors and accounted for 40.93% ( $p < 0.05$ ) and prevailed in boys (28.82%;  $p < 0.05$ ) only in the age group of 6 to 7 years. The results of studies of etiological factors that exacerbated intermittent asthma revealed predominance of household allergens in the group of patients 8-12 (16.98%) and 13 to 16 years (20.76%;  $p < 0.05$ ). Spirometric studies of the function of external respiration showed a decrease in the relative values of FEV, OFV, FEV<sub>1</sub>, PEF and Tiffen's index and relative to the indices of practically healthy children ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** children, bronchial asthma, allergens, external respiration function.

Рецензент - д.мед.н., проф. Токарчук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2017 р.

Дудник Вероніка Михайлівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)7449148  
Куцак Олеся Володимирівна - аспірант кафедри педіатрії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; ovkytsak@gmail.com; +38(098)9044546

© Брехлічук П.П., Костенко С.Б., Гончарук-Хомин М.Ю.

УДК: 616-06:616-079.66:122:167.7

Брехлічук П.П., Костенко С.Б., Гончарук-Хомин М.Ю.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (вул. Університетська, 16/а, м. Ужгород, 88000, Україна)

## ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ХОДІ ОЦІНКИ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ НА ЕТАПАХ ПРОВЕДЕННЯ СУДОВО-СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ ТА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

**Резюме.** В результаті проведеного аналізу вдалось встановити, що використання томографічних методів дослідження забезпечує вищі діагностичні можливості оцінки переломів нижньої щелепи у порівнянні із методами ортопантомографії, прицільної рентгенографії чи позаротової рентгенографії виконаної у різних проєкціях. За показниками чутливості, специфічності, прогностично позитивного та прогностично негативного результатів методу КПКТ є аналогічним методу КТ у випадках діагностики травм нижньощелепової кістки, проте характеризується меншим рентгенологічним навантаженням, вищою доступністю та меншою вартістю процедури. У випадках високої підозри на ризик ураження краніальних структур при переломах нижньої щелепи аргументування томографічного дослідження рекомендовано проводити за алгоритмом запропонованим Szerwinski та колеги (2008). Ефективність використання діагностичного методу візуалізації переломів нижньощелепової кістки у формі конусно-променевої томографії з позицій ієрархічного підходу за Fryback-Thorbury є очевидною на усіх шести рівнях, що дозволяє рекомендувати даний метод для застосування у судово-стоматологічній практиці та в ході планування та контролю результатів стоматологічного лікування.

**Ключові слова:** переломи нижньої щелепи, методи оцінки, конусно-променева комп'ютерна томографія.

### Вступ

За даними результатів ретроспективного аналізу первинної медичної документації, проведеного Локес Е.П., поширеність переломів нижньої щелепи серед 2396 хворих, пролікованих в межах щелепно-лицевого відділення, складала 27%, серед яких найбільш частими були односторонні переломи в області кут та тіла

щелепи (32,5% та 20,2% відповідно) [6]. При цьому, Барило О.С. та Фурман Р.О. при комплексному аналізі больового синдрому у хворих з переломами нижньої щелепи відмітили, що постраждали зі щелепно-лицевими травмами становлять від 20 до 40% пацієнтів стаціонарних хірургічних відділень [1]. Дані отримані Лісо-

вою І.Г. (2006) вказують на те, що пошкодження нижньощелепової кістки можна вважати однією з найбільш типових патологій мирного часу, оскільки вагома частка такої у структурі всіх випадків переломів кісток лицевого скелету становить від 72% до 91,9% [5]. Аналогічні показники були зареєстровані Мустафаєвим М.Ш та колегами (2012), які відмітили частку переломів нижньої щелепи серед усіх переломів ЩЛО у 67,3% [8]. У випадках політравми частка пацієнтів з наявними ураженнями краніо-церебрального та краніофасціального характеру складає 79,4%.

Враховуючи значну поширеність ураження кісток лицевого скелету, та вагому частку ураження саме нижньої щелепи, що висвітлено у публікаціях вітчизняних та зарубіжних вчених [3, 4, 7, 8, 11, 15], доцільним є подальший аналіз можливостей оцінки важкості переломів нижньої щелепи та їх об'єктивної верифікації, як на етапах проведення судово-стоматологічної експертизи, так і на етапі комплексної стоматологічної реабілітації. Використання сучасних томографічних методів візуалізації дозволяє визначити точну локалізацію, складність та поширеність перелому, однак наявні проблеми імплементації конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ) полягають у потребі оцінки достовірності отриманих результатів діагностики, їх співвідношення із результатами, отриманими в ході практичного використання аналогічних, але уже доказово-аргументованих підходів, та виокремити ефективність застосування КПКТ виходячи із рівнів уніфікованої ієрархічної моделі.

*Мета* дослідження - провести аналіз доцільності використання методу конусно-променевої комп'ютерної томографії з метою ідентифікації та об'єктивізації параметрів переломів нижньої щелепи у порівнянні із іншими рентгенологічними методами діагностики травм зубо-щелепового апарату, та обґрунтувати ефективність застосування КПКТ виходячи із багаторівневої структури емпіричної моделі Fryback-Thorbury.

### Матеріали та методи

Мета дослідження реалізовувалась за рахунок проведення ретроспективного аналізу публікацій присвячених питанню категоризації та адаптивної оцінки переломів нижньої щелепи із використанням ортопантомографії, комп'ютерної томографії та конусно-променевої комп'ютерної томографії. Цільовими завданнями даного аналізу були: 1) порівняння КПКТ із іншими рентгенологічними методами діагностики переломів нижньої щелепи; 2) пошук аргументованого підходу до використання методів томографічного дослідження при переломах нижньої щелепи; 3) проведення аналізу ефективності використання діагностичного методу візуалізації переломів нижньощелепової кістки у формі конусно-променевої томографії, виходячи із вищеописаних переваг його використання у клінічній та судово-експертній діяльності та критеріїв концепції оцінки ефективності за Fryback-Thorbury.

### Результати. Обговорення

За даними попереднього аналізу проведеного Casselman J.W. (2013) використання КПКТ у стоматологічній практиці найчастіше аргументовано плануванням процедури імплантації (64%), ендодонтичними-пародонтологічними втручаннями (19,5%), передопера- тивним скринінгом (10%), потребою видалення третіх молярів (4,5%), травмою (2%) [12].

В ході дослідження, проведеного Каерплер Г. та колегами (2012), направлено на вивчення клінічної ефективності застосування конусно-променевої комп'ютерної томографії для діагностики переломів нижньої щелепи, було виявлено, що серед 164 пацієнтів із підозрою на наявність нижньощелепового перелому, даний діагноз був підтверджений у 63,2%, у 4,33% - діагноз не підтвердився, проте у 17,75% були верифіковані додаткові переломи, а у 14,72% пацієнтів - переломи без зміщення уламків [19]. Таким чином, план лікування за даними КПКТ-дослідження був модифікований у 9,52% випадків у порівнянні з тим, що був сформований первинно до проведення додаткового рентгенологічного обстеження.

Результати попередньо проведених досліджень свідчать про те, що використання мультidetекторної комп'ютерної томографії підвищує точність діагностики переломів нижньої щелепи у порівнянні із такими методами дослідження як ортопантомографія та при- цільна рентгенографія, особливо якщо аспект діагно- стики стосується субконділярних переломів та переломів тіла щелепи. При цьому, однак, деякі автори вказують на неефективність використання аксіальної комп'ютер- ної томографії у випадках підозри на перелом кута щелепи та переломи із мінімальним зміщенням уламків.

У дослідженні іранських вчених, які порівнювали показники чутливості, специфічності, прогностично по- зитивного та прогностично негативного результатів метод комп'ютерної томографії та конусно-промене- вої комп'ютерної томографії в ході ідентифікації пере- ломів нижньої щелепи, вдалось встановити, що всі ви- щеперелічені показники при застосуванні першого методу дорівнюють одиниці, в той час як для КПКТ вони становлять відповідно - 0,97, 1, 1 та 0,97, таким чином можна резюмувати, що достовірність використання КПКТ в умовах перелому нижньої щелепи не відрізняється від мультишарового комп'ютерно-томо- графічного дослідження [20].

Carinci F. та колеги (2007) використовуючи можли- вості томографічних методів дослідження розробили нову класифікацію переломів нижньої щелепи, яка вра- ховувала важкість перелому, та передбачала наступні чотири класи: F in situ - наявність лінії перелому без рухомості фрагментів; F2 - наявність одиночного рухо- мого фрагменту альвеолярної чи базальної кістки; F3 - наявність двох рухомих фрагментів альвеолярної чи базальної кістки або ж одиночна повна сепарація тіла нижньої щелепи; F4 - наявність трьох або більше сепар-

рованих фрагментів нижньої щелепи [11]. При цьому, авторами було запропоновано також специфічну систему реалізації ятрогенних втручань базуючись на різних класах класифікації. Такий підхід дозволив досягти редукції рівня післяопераційного інфікування рани до менше, ніж 10%, що обґрунтовує доцільність її використання у практичній діяльності лікаря-стоматолога.

Ersan та İlgü (2015) описуючи випадок рідкісного перелому нижньої щелепи з формуванням лінійного дефекту, але без сепарації кістки в цілому, звернули увагу, що використання планіметричних методів дослідження не завжди дозволяє об'єктивно інтерпретувати рентгенологічні ознаки, а використання КПКТ враховуючи варіативність можливих проявів є прерогативним у випадках діагностики такої функціонально важливої області людського організму, як зубо-щелеповий апарат [16]. Важливість використання КПКТ також була відмічена у публікації Achaya P. та колег (2017), в якій дослідники наголосили на унікальні можливості даного методу при верифікації переломів голови суглобового відростка, котрий виключає вплив ефекту сумачії зображення, характерного для планіметричних методів рентгенологічної діагностики [10]. Крім того, КПКТ дозволяє об'єктивно проаналізувати стан лицевого скелету особи у випадках попередньої його травми, що спровокувала обмеження відкривання рота у пацієнта [15], або ж такої, що викликала формування множинних переломів [18].

При цьому навіть із використанням сучасних комп'ютерних технологій існують проблеми забезпечення високоякісного рендерингу зображень у випадках травм кісток лицевого скелету, при якому можна було б адекватно інтерпретувати важкість перелому та об'єм сформованих внаслідок травми дефектів. У окремих дослідженнях було відмічено, що якість рендерингу поверхонь є превалюючою у порівнянні із об'ємним рендерингом для візуалізації області переломів щелепно-лицевої ділянки. При цьому при рендерингу поверхонь авторами був запропонований нижній рівень трешхолдингу у 260 одиниць Хаунсвільда, який забезпечував найкращі показники якості отриманого зображення.

Czerwinski та колеги (2008) розробили спеціальний алгоритм обґрунтування доцільності застосування томографічних досліджень області голови у випадках переломів нижньої щелепи, враховуючи той факт, що у 68,6% пацієнтів із переломами нижньої щелепи було відмічено також травматичне ураження області головного мозку, а у 27% - інтракраніальні порушення [13]. Відтак дослідниками після факту діагностики перелому нижньої щелепи рекомендовано проводити дослідження неврологічного статусу пацієнта та даних його анамнезу. Якщо реалізувати дані завдання неможливо, виконання комп'ютерної томографії області голови є обов'язковим. При дослідженні анамнезу та неврологічного статусу і встановленні травматичного ураження головного мозку також обов'язковим є проведення КТ. При відсутності даних анамнезу у вищезгаданих

пацієнтів, проте при констатації факту втрати свідомості та відповідних показниках шкали коми Глазго і відсутності незалежних предикторів погіршення стану пацієнту - виконання КТ є рекомендованим, проте при наявності незалежних предикторів потенційного погіршення клінічного стану пацієнта - обов'язковим. При цьому незалежними факторами прогнозу інтракраніальних порушень серед пацієнтів із наявними переломами нижньої щелепи були виявлені такі, як стан алкогольного сп'яніння (відносний ризик - 3,97), супутня наявність перелому кістко лицевого скелету (відносний ризик - 2,77) та інші системні порушення (відносний ризик - 2,59), що було підтверджено результатами лінійно-регресійного аналізу. При неврахуванні потенційних ускладнень, що можуть виникнути в умовах перелому нижньої щелепи, існує ризик розвитку патологічних станів, котрі можна розцінювати як небезпечні для життя, при цьому використання томографічних методів дослідження області голови серед пацієнтів по відповідному строго визначеному алгоритму дозволить знизити ризик розвитку непрогнозованих змін у безпосередній та віддаленій періоди спостереження за пацієнтом.

Ефективність використання діагностичного методу візуалізації у формі конусно-променевої терапії, виходячи із вищеописаних переваг його використання у клінічній та судово-експертній діяльності, проведеного аналізу та систематизації даних, може бути також обґрунтовано з позиції концепції Fryback-Thorbury [17]. На першому рівні ієрархічної авторської моделі (Level 1 - technical efficacy) використання КПКТ може бути аргументовано, виходячи із технічних переваг методу з можливістю регулювання параметрів точності, контрасту, розширення, експозиції, мінімізації ролі артефактів та тривалості зйомки. Другий рівень переваг полягає у підвищенні показника діагностичної точності при верифікації переломів щелеп. На даному рівні (Level 2 - Diagnostic accuracy efficacy) для об'єктивізації складових ефективності можуть бути використані такі критерії як кількість зареєстрованих порушень, діагностична точність (відсоток коректно продіагностованих патологій у серії клінічних випадків), рівень прогнозування позитивних та негативних результатів діагностики, чутливість та специфічність методу у чітко визначених умовах, а також робоча характеристика прийомника (що виражається через графік залежності чутливості від частоти хибно-позитивних висновків). Третій рівень (Level 3 - Diagnostic thinking efficacy) передбачає аргументацію вищої ефективності КПКТ у випадках діагностики переломів щелеп через вплив на процес діагностичного мислення. Для квантифікації останнього передбачено врахування кількості випадків, в яких метод візуалізації вплинув на етап постановки діагнозу, ентропічних змін в структурі ймовірного розподілу диференційних діагнозів, показника відмінності від діагнозу поставленого клініцистом суб'єктивно та інформації отриманої до та після виконання КПКТ-дослідження, логарифмічного співвідношення правдоподібності потен-

ційних позитивних та негативних результатів. На четвертому рівні (Level 4 - Therapeutic efficacy) ефективність застосування томографічного методу визначається кількістю випадків, коли отримане зображення вплинуло на планування лікування пацієнта, відсотком відміни певних ятрогенних маніпуляцій базуючись на інформації отриманої із сформованих зрізів, кількості випадків зміни первинного плану лікування в результаті отримання додаткової інформації. Окрім вищеперелічених, ефективність використання КПКТ також обґрунтовується на рівні значення даного методу безпосередньо чи опосередковано для самого пацієнта (Level 5 - Patient outcome efficacy). Цей рівень передбачає визначення редукції рівня захворюваності та післяопераційного дискомфорту, внаслідок уникнення виконання певних маніпуляцій, що було аргументовано результатами КПКТ-дослідження, змін у якості надання стоматологічної допомоги, зменшенні кількості витрат пов'язаних із лікуванням. З соціальної точки зору (Level 6 - Social efficacy) використання КПКТ також обґрунтовано безпосередньою вигодою та достатнім фінансовим обґрунтування, враховуючи економію грошових витрат.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В результаті проведеного аналізу вдалось встановити, що використання томографічних методів дос-

лідження забезпечує вищі діагностичні можливості оцінки переломів нижньої щелепи у порівнянні із методами ортопантомографії, прицільної рентгенографії чи позаротової рентгенографії виконаної у різних проєкціях.

2. За показниками чутливості, специфічності, прогностично позитивного та прогностично негативного результатів метод КПКТ є аналогічним методу КТ у випадках діагностики травм нижньощелепової кістки, проте характеризується меншим рентгенологічним навантаженням, вищою доступністю та меншою вартістю процедури.

3. У випадках високої підозри на ризик ураження краніальних структурах при переломах нижньої щелепи аргументування томографічного дослідження рекомендовано проводити за алгоритмом запропонованим Czerwinski та колеги (2008).

Перспектива подальших досліджень, виходячи із доведеної ефективності використання діагностичного методу візуалізації переломів нижньощелепової кістки у формі конусно-променевої томографії з позицій ієрархічного підходу за Fryback-Thorbury, полягає у розробці вдосконалених алгоритмів аналізу результатів реєстрації травм щелепно-лицевої ділянки, які б могли бути рекомендовані для застосування у судово-стоматологічній практиці та в ході планування і контролю результатів соматологічного лікування.

### Список посилань

1. Барило, О. С., & Фурман, Р. Л. (2014). Комплексний аналіз больового синдрому в пацієнтів з переломами нижньої щелепи при використанні перпарату Нуклео ЦМФ форте. *Современная стоматология*, 3, 62-67.
2. Брехлічук, П. П., Костенко, Є. Я., & Гончарук-Хомин, М. Ю. (2017). Можливості об'єктивізації параметрів травм щелепно-лицевої ділянки. *Судово-медична експертиза*, 1, 73-78.
3. Варес, Я. Е. (2009). Серединні переломи нижньої щелепи. Сучасні погляди на хірургічне лікування. *Український морфологічний альманах*, 7 (2), 19-21.
4. Варес, Я. Е., Готь, М. М., & Філіпська, Т. А. (2008). Структура переломів нижньої щелепи. *Практична медицина*, 4, 72-75.
5. Лесовая, И. Г. (2006). Ретроспективный анализ частоты переломов нижней челюсти по данным клиники ХМАПО. *Современная стоматология*, 3, 108-111.
6. Локес, Е. П. (2006). Частота переломов нижней челюсти и методы их лечения. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 6 (4), 16.
7. Маланчук, В. А., & Копчак, А. В. (2002). Фактори ризику виникнення пост-травматичних ускладнень у хворих з відкритими переломами нижньої щелепи. *Вісник стоматології*, 2, 18-20.
8. Мустафаев, М. Ш., Кужонов, Д. Т., & Акаев, Р. И. (2012). Структура травм костей ЧЛО и их воспалительных осложнений по данным анализа архивных материалов клиники челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) г. Нальчик. *Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке"*, 14 (9), 266-267.
9. Нагірний, Я. П. (2010). Вплив гострої травми на ультраструктурні зміни клітин окістя у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи. *Вісник стоматології*, 4, 66-68.
10. Acharya, P., Ren, G., Jaisani, M. R., Dongol, A., Yadav, R. P., Mahat, A. K., & Dong, F. (2017). Application of cone-beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and management of mandibular condyle fractures. *Health Renaissance*, 13 (3), 73-81.
11. Carinci, F., Arduin, L., Pagliaro, F., Zollino, I., Brunelli, G., & Cenzi, R. (2009). Scoring mandibular fractures: a tool for staging diagnosis, planning treatment, and predicting prognosis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66 (1), 215-219.
12. Casselman, J. W., Gieraerts, K., Volders, D., Delanote, J., Mermuys, K., De Foer, B., & Swennen, G. (2013). Cone beam CT: non-dental applications. *Jbr-Btr*, 96 (6), 333-353.
13. Czerwinski, M., Parker, W. L., & Williams, H. B. (2008). Algorithm for head computed tomography imaging in patients with mandible fractures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66 (10), 2093-2097.
14. De Vos, W., Casselman, J., & Swennen, G. R. J. (2009). Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 38 (6), 609-625.
15. Dölekoglu, S., Fisekçioğlu, E., İlgü, D., İlgü, M., & Bayırlı, G. (2010). Diagnosis of jaw and dentoalveolar fractures in a traumatized patient with cone beam computed tomography. *Dental Traumatology*, 26 (2), 200-203.
16. Ersan, N., & Olgü, M. (2015). Diagnosis of unusual mandibular split fracture with cone-beam computed tomography. *Journal of Oral and*

- Maxillofacial Radiology*, 3 (2), 67.
17. Fryback, D. G., & Thornbury, J. R. (1991). The efficacy of diagnostic imaging. *Medical decision making*, 11 (2), 88-94.
18. Guven, Y., Zorlu, S., Cankaya, A. B., Aktoren, O., & Gencay, K. (2015). A complex facial trauma case with multiple mandibular fractures and dentoalveolar injuries. *Case reports in dentistry*, 2015.
19. Kaeppler, G., Cornelius, C. P., Ehrenfeld, M., & Mast, G. (2013). Diagnostic efficacy of cone-beam computed tomography for mandibular fractures. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 116 (1), 98-104.
20. Ogura, I., Kaneda, T., Mori, S., Sekiya, K., Ogawa, H., & Tsukioka, T. (2012). Characterization of mandibular fractures using 64-slice multidetector CT. *Dentomaxillofacial Radiology*, 41 (5), 392-395.

**Брехличук П.П., Костенко С.Б., Гончарук-Хомин М.Ю.**

#### ЦЕЛЕСОБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ХОДЕ ОЦЕНКИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ СУДЕБНО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме.** В результате проведенного анализа удалось установить, что использование томографических методов исследования обеспечивает высокие диагностические возможности оценки переломов нижней челюсти по сравнению с методами ортопантомографии, прицельной рентгенографии или внеротовой рентгенографии выполненной в различных проекциях. По показателям чувствительности, специфичности, прогностически положительного и прогностически негативного результатов метод КЛКТ аналогичен методу КТ в случаях диагностики травм нижнечелюстной кости, однако характеризуется меньшей рентгенологической нагрузкой, высокой доступностью и меньшей стоимостью процедуры. В случаях высокого подозрения опасности поражения краниальных структурах при переломах нижней челюсти аргументацию томографического исследования рекомендуется проводить по алгоритму предложенному Czerwinski и коллегами (2008). Эффективность использования диагностического метода визуализации переломов нижнечелюстной кости в форме конусно-лучевой томографии, с позиций иерархического подхода по Fryback-Thorbury очевидна на всех шести уровнях, что позволяет рекомендовать данный метод для применения в судебно-стоматологической практике и в ходе планирования и контроля результатов стоматологического лечения.

**Ключевые слова:** переломы нижней челюсти, методы оценки, конусно-лучевая компьютерная томография.

**Brehlichuk P.P., Kostenko S.B., Goncharuk-Khomyn M.Yu.**

#### REASONABILITY OF CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY USE DURING THE EVALUATION OF MANDIBLE FRACTURES AT THE STAGES OF THE FORENSIC-DENTAL EXAMINATION AND DENTAL TREATMENT

**Summary.** As a result of provided analysis it was possible to establish that the use of tomographic methods of examination provides higher diagnostic possibilities to evaluate mandible fractures in comparison to orthopantomography, peri-apical and extraoral radiography performed in different projections. According to the sensitivity, specificity, prognostic positive and prognostic negative results, the method of CTBT is similar to the CT method in cases of diagnosis of mandibular bone injuries, but is characterized by lower X-ray load, higher availability and lower cost of the procedure. In cases of high suspicion of the risk of the cranial structures lesions during mandible fracture, the argument of the tomographic examination is recommended to be carried out according to the algorithm proposed by Czerwinski and colleagues (2008). The effectiveness of using the diagnostic method for visualizing fractures of the mandible in the form of cone-beam computed tomography from the positions of the hierarchical approach proposed by Fryback-Thorbury, is evident at all six levels, which allows us to recommend this method for use in forensic dentistry and during the planning and control of dental treatment results.

**Keywords:** mandible fractures, evaluation methods, cone-beam computed tomography.

Рецензент - д.мед.н., проф. Костенко Є.Я.

Стаття надійшла до редакції 21.04.2017 р.

Брехличук Павло Павлович - к.мед.н, доцент кафедри хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та онкостоматології ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; pavlo.brehlichuk@uzhnu.edu.ua; +38(066)5639697

Костенко Світлана Борисівна - к.мед.н, доцент кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; svitlana.kostenko@uzhnu.edu.ua; +38(067)3882519

Гончарук-Хомин Мирослав Юрійович - асистент кафедри ортопедичної стоматології, директор науково-навчального центру судової стоматології ДВНЗ "Ужгородський національний університет"; myroslav.goncharuk-khomyn@gmail.com; +38(099)1212813

© Півторак К.В.

УДК: 616.36-003.826:616.36-004.2

**Півторак К.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЗМІНИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТО-ГЕПАТИТОМ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ МЕТАБОЛІЧНОГО ТИПУ

**Резюме.** У статті проаналізовані результати анкетування хворих на неалкогольний стеатогепатит за допомогою опитувальника SF-36. Хворі розподілені на чотири групи в залежності від наявності ендотеліальної дисфункції та способу лікування. У перший день обстеження встановлено зниження показників якості життя за всіма шкалами опитувальника, порівняно зі

здоровими особами. Застосування кардіопротекторного засобу метаболічного типу тіотриазоліну сприяло покращенню показників якості життя хворих на неалкогольний стеатогепатит. Засіб показав високу ефективність також при наявності у хворих ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, ендотеліальна дисфункція, лікування, якість життя.

### Вступ

Відповідно до нової парадигми, підвищення рівня якості життя (ЯЖ) пацієнта є головною метою лікування пацієнтів при захворюваннях, що не обмежують тривалість життя, або додатковою метою лікування пацієнтів при захворюваннях, що обмежують тривалість життя (головною метою в цій групі є збільшення тривалості життя) [4].

У патогенезі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) важливу роль відіграє розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД), що призводить до розвитку гіпоксії, ішемії гепатоцитів, порушення процесів метаболізму, кардіоваскулярних ускладнень [10]. Наявність проявів метаболічного синдрому відображається у зниженні показників ЯЖ [11]. Виникає активація процесу перекисного окислення ліпідів при одночасній депресії антиоксидантної системи. Враховуючи необхідність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) із підвищеною масою тіла та ожирінням, доцільно призначення в схему лікування хворих препарату тіотриазоліну, який сприяє зниженню підвищеного рівня ендотеліну-1, показників перекисного окислення ліпідів, що робить тіотриазолін патогенетично виправданим компонентом у лікуванні цього захворювання [5].

Вченими досліджено ефективність впливу комплексної терапії з використанням тіотриазоліну на стан окисно-відновної системи, основні клініко-біохімічні показники та "якість життя" у хворих на цироз печінки невірусного походження [6]. Істотне зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів спостерігали у хворих на цироз печінки після лікування ін'єкціями тіотриазоліну [9], що дозволяло досягнути клінічної ремісії та стабілізації фібротичних змін в печінці при цирозах різного походження, покращити якість життя хворих [7]. Застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на НАЖХП покращувало показники гуморального та клітинного імунітету та сприяло нормалізації вмісту маркерів запалення [3].

У клінічній практиці тіотриазолін широко застосовується як кардіопротекторний засіб у терапії хворих з ішемічною хворобою серця, аритміями, серцевою недостатністю та як гепатопротекторний - для лікування захворювань печінки різного генезу [8]. Тіотриазолін - високоефективний антиоксидантний, мембраностабілізуючий, протизапальний, імуномодулюючий і ранозагоювальний препарат, який надає кардіопротекторну, гепатопротекторну та метаболітотропну дію [1].

Проте, у сучасному світі лікарю, крім об'єктивних даних лабораторних та інструментальних методів дослідження, які не дають повного уявлення про життєве благополуччя хворого, необхідне дослідження ЯЖ як у

найближчий, так і у віддалений період після курсу лікування. Метод оцінки ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, дозволяє оцінити процеси адаптації людини.

Багатоцентрове дослідження ЯЖ хворих на НАЖХП показало статистично значуще значне зниження ЯЖ порівняно з середнім показником ЯЖ населення США [13]. Вчені вказують на необхідність провести дослідження з вивчення змін ЯЖ після лікувальних та реабілітаційних заходів, що визначило мету дослідження.

*Мета* дослідження - визначити зміни у ЯЖ хворих на НАСГ після комплексного лікування із застосуванням тіотриазоліну у найближчий та віддалений період після лікування.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були 154 хворих на НАСГ, з них 83 чоловіки та 71 жінка. Для порівняльного аналізу ЯЖ хворих на НАЖХП обстежені 32 здорові особи (20 чоловіків і 12 жінок), репрезентативних за віком, рідним станом, освітою. В залежності від наявності ЕД та способу лікування всі хворі на НАСГ були розподілені на 4 групи: I група (n=43) - хворі на НАСГ з наявністю ЕД, що отримували комплексне лікування, згідно протоколу МОЗ та спільними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO); II група (n=48) - хворі на НАСГ з наявністю ЕД, які, крім комплексної терапії, протягом 5 діб 2 рази на добу отримували тіотриазолін по 2 мл 2,5% розчину внутрішньом'язово, після чого протягом 20 діб вживали тіотриазолін по 100 мг (1 табл.) 3 рази на добу; III група (n=30) - хворі на НАСГ без ЕД, що отримували комплексне лікування, згідно протоколу МОЗ та рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL); IV група (n=33) - хворі на НАСГ без ЕД, які, крім комплексної терапії, отримували тіотриазолін за схемою як і хворі II групи.

Діагноз ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень, відповідно до уніфікованого клінічного протоколу (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року). У ході обстеження виключались: алкогольне, вірусне, медикаментозне ураження печінки, аутоімунні та вроджені захворювання печінки. Вивчення ЕД проводилося за допомогою вимірювання ендотелій-залежної вазодилатації у плечовій артерії.

ЯЖ оцінювалась за неспецифічним для будь-якого захворювання опитувальником, який відображає зміни у соматичному, психічному і соціальному стані пацієнтів. Опитування проводилося у перший день обстеження



та через місяць від початку терапії. Опитувальник "Medical Outcomes Study-Short Form" (MOS SF-36, або SF-36) з 90-х років XX століття широко використовується у всьому світі для оцінки якості життя, при порівнянні програм лікування або при оцінці ефективності лікарських препаратів [2].

Опитувальник SF-36 містить 36 запитань, що були згруповані у 8 шкал: PF - фізичне функціонування; RP - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; BP - інтенсивність болю; GH - загальний стан здоров'я; VT - життєва активність; SF - соціальне функціонування; RE - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; MH - психічне здоров'я.

Використовуючи та застосовуючи кількісні методи дослідження SF-36, на основі результатів суб'єктивної оцінки ЯЖ пацієнтами, можуть бути здійснені конкретні заходи, такі як корекція лікування або психологічне консультування, з метою поліпшення фізичного, психологічного та соціального благополуччя людини [12].

### Результати. Обговорення

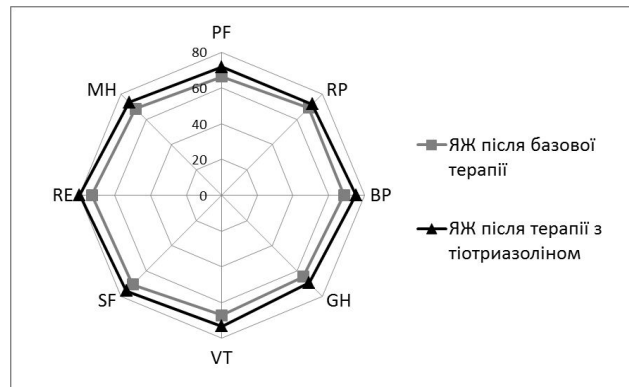
Встановлено, що фізична активність хворих на НАСГ значно обмежена, значно зменшувалась здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Пацієнти відмічали стомлюваність. Фізичний та емоційний стан обмежував соціальну активність. Деякі хворі відмічали наявність депресії.

Аналіз параметрів ЯЖ показав, що у хворих на НАСГ з наявністю ЕД і без ЕД, анкетованих до початку лікування, ЯЖ, порівняно з ЯЖ здорових осіб, була статистично значуще знижена за всіма показниками, найбільше ( $p < 0,05$ ) при наявності ЕД (PF - на 32,3% та 22,9% відповідно; RP - на 36,6% та 16,1% відповідно; BP - на 22,2% та 10,9% відповідно; GH - на 23,7% та 14,3% відповідно; VT - на 26,5% та 15,7% відповідно; SF - на 32,9% та 22,2% відповідно; RE - на 33,3% та 25,1% відповідно; MH - на 19,5% та 14,1% відповідно).

Порівнюючи ЯЖ хворих I та II груп після проведення лікування, слід відмітити статистично значуще поліпшення ЯЖ за усіма шкалами опитувальника SF-36 (рис. 1), причому ЯЖ хворих, яким проводилося лікування з додаванням тіотриазоліну була вищою.

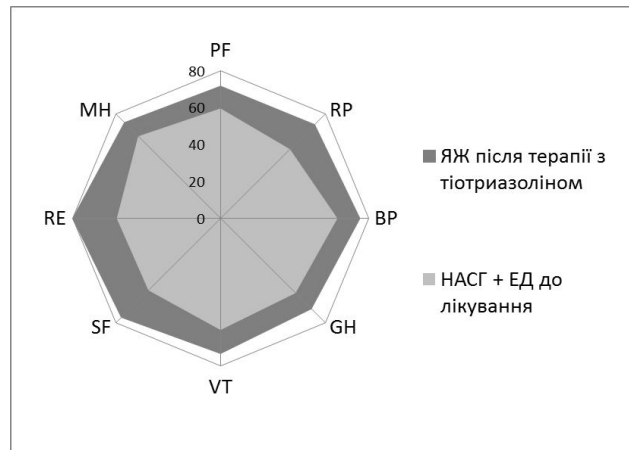
Параметри ЯЖ після лікування тіотриазоліном хворих на НАСГ з ЕД збільшилися: PF - на 16,9%, RP - на 26,2%, BP - на 16,1%, GH - на 17,4%, VT - на 17,5%, SF - на 27,3%, RE - на 29,8%, MH - на 14,3% (рис. 2). Після отримання комплексного лікування без додавання триазоліну параметри ЯЖ збільшилися наступним чином: PF - на 10,1%, RP - на 23,4%, BP - на 7,9%, GH - на 11,4%, VT - на 9,9%, SF - на 21,9%, RE - на 23,1%, MH - на 8,0%.

Порівнюючи ЯЖ хворих III та IV груп після проведення лікування, теж слід відмітити статистично значуще поліпшення ЯЖ за усіма шкалами опитувальника SF-36. Параметри ЯЖ були вищими як після комплекс-

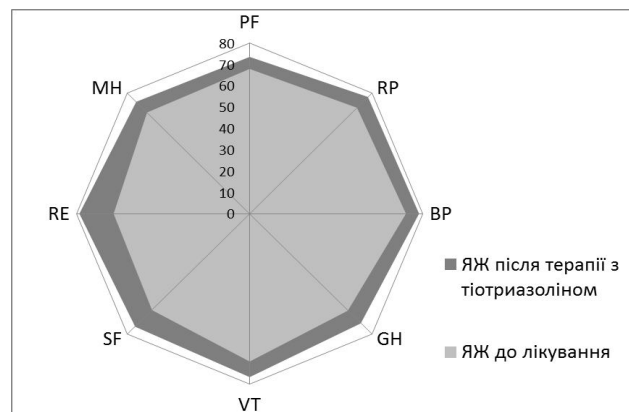


**Рис. 1.** Порівняльна оцінка ЯЖ (у балах) хворих на НАСГ з ЕД після комплексного лікування без і з додаванням тіотриазоліну.

**Примітка.** Умовні позначення - див. у тексті.



**Рис. 2.** Порівняльна оцінка ЯЖ (у балах) хворих на НАСГ з ЕД до та після комплексного лікування з додаванням тіотриазоліну.



**Рис. 3.** Порівняльна оцінка ЯЖ (в балах) хворих на НАСГ без ЕД після комплексного лікування з додаванням тіотриазоліну.

ного лікування без, так і з додаванням тіотриазоліну відповідно: PF -  $69,5 \pm 2,1$  бала та  $73,5 \pm 1,8$  бала, RP -  $73,3 \pm 1,4$  бала та  $77,4 \pm 2,6$  бала, BP -  $74,7 \pm 2,2$  бала та  $78,4 \pm 1,4$  бала, GH - на  $67,6 \pm 2,8$  бала та  $72,7 \pm 2,2$  бала, VT -  $70,1 \pm 3,2$  бала та  $76,6 \pm 3,3$ , SF -  $70,0 \pm 2,5$  бала та

74,9±2,4 бала, RE - 73,3±2,4 бала та 78,8±3,1, MN - 69,7±2,3 та 74,2±2,1 бала.

Порівнюючи приріст ЯЖ у хворих на НАСГ з наявністю ЕД (рис. 2) та у хворих на НАСГ без ЕД (рис. 3), потрібно відмітити, що після комплексного лікування з додаванням тіотриазоліну приріст параметрів ЯЖ був більшим при наявності ЕД.

Більш значне підвищення ЯЖ хворих на НАСГ з наявністю ЕД підкреслює ендотеліопротективну дію тіотриазоліну.

Інтегральні показники здоров'я після лікування підвищилися наступним чином. Фізичний компонент здоров'я у хворих I групи підвищився на 6,6%, у хворих II групи - на 10,2%, у хворих III групи - на 2,7%, у хворих IV групи - на 5,7%. Психологічний компонент здоров'я у хворих I групи підвищився на 9,7%, у хворих II групи - на 14,3%, у хворих III групи - на 6,4%, у хворих IV групи - на 8,2%.

### Список літератури

1. Волошин, Н. А., Мазур, І. А., Волошина, І. Н., Загородний, М. І., & Кучеренко, Л. І. (2015). Тіотриазолін в лікуванні та профілактиці захворювань серцево-судинної системи. Запоріжжя: Мультимедійне видавництво Стрельбицького.
2. Звягина, Н. М., Кудренко, С. С., & Антонов, О. В. (2015). Качество жизни как критерий оценки эффективности лечебных и реабилитационных программ. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 6. Взято з <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1970>.
3. Муренець, Н. О., & Орловський, В. Ф. (2010). Вплив Тіотриазоліну на клінічні та імунологічні показники в складі комплексної терапії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Вісник СумДУ*, 2, 131-132.
4. Новик, А. А., & Ионова, Т. И. (2007). Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО "Олма Медиа Групп".
5. Півторак, К. В. (2015). Ендотеліопротекторна дія тіотриазоліну при лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Матеріали VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного Форуму (ПСЕМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ). Одеса: Видавництво Бартенева.
6. Самогальська, О. Є. (2010). Оптимізація лікування хворих на цироз печінки не вірусного генезу. *Запоріжський медичний журнал*, 15 (5), 66-68.
7. Стародуб, Є. М., Самогальська, О. Є., Мазур, І. А., Волошин, М. А., & Грошовий, Т. А. (2006). Азатиоприн і тіотриазолін в комплексній терапії цироза печінки. *Запоріжський медичний журнал*, 1 (34), 33-36.
8. Супрун, Е. В., Чекман, І. С., Беленічев, І. Ф., Горчакова, Н. О., Свінціцький, А. С., Загородний, М. І., & Бурлака, Б. С. (2017). Цитокінова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень. *Раціональна фармакотерапія*, 1 (42), 19-30.
9. Хухліна, О. С., Воевідка, О. С., & Шоріков, Є. І. (2002). Диференційоване застосування тіотриазоліну при хронічному гепатиті та цирозі печінки з дезінтоксикаційною метою. "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики": Зб. наук. ст. Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ.
10. Хухліна, О. С., & Дрозд, В. Ю. (2016). Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця. *Ліки України*, 9 (205), 69-75.
11. Шевчук, В. В. (2012). Якість життя хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований з метаболічним синдромом. *Буковинський медичний вісник*, 16 (2), 127-131.
12. Dan, A. A., Kallman, J. B., Wheeler, A., Younoszai, Z., Collantes, R., Bondini, S. ... Younoszai, Z. M. (2007). Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 26 (6), 815-820. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03426.x.
13. David, K., Kowdley, K.V., Unalp, A., Kanwal, F., Brunt, E.M., Schwimmer, J. B., & NASH CRN Research Group. (2009). Quality of Life in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Baseline Data from the NASH CRN. *Hepatology*, 49 (6), 1904-1912. doi: 10.1002/hep.22868.

**Пивторак Е.В.**

### ИЗМЕНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ТИПА

**Резюме.** В статье проанализированы результаты анкетирования больных неалкогольным стеатогепатитом с помощью опросника SF-36. Больные разделены на четыре группы в зависимости от наличия эндотелиальной дисфункции и способа лечения. В первый день обследования установлено снижение показателей качества жизни по всем шкалам опросника, по сравнению со здоровыми лицами. Применение кардиопротекторного средства метаболитического типа тиотриазолина способствовало улучшению показателей качества жизни больных неалкогольным стеатогепатитом. Средство показало высокую эффективность также при наличии у больных эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, эндотелиальная дисфункция, лечение, качество жизни.

**Pivtorak K. V.**

**CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS USING INTEGRATED CARDIOPROTECTIVE METABOLIC THERAPY**

**Summary.** *The results of the questioning of patients with non-alcoholic steatohepatitis using the SF-36 questionnaire are analyzed in the article. Patients are divided into four groups, depending on the presence of endothelial dysfunction and the method of treatment. On the first day of the survey, the quality of life indicators was reduced in all scales of the questionnaire, compared to healthy individuals. The use of a cardioprotective agent of the metabolic type of thiothiazoline helped to improve the quality of life of patients with non-alcoholic steatohepatitis. The agent showed high efficiency also in patients with endothelial dysfunction.*

**Key words:** *nonalcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, treatment, quality of life.*

*Рецензент - д.мед.н., проф. Яковлева О.О.*

*Стаття надійшла до редакції 10.05.2017 р.*

*Півторак Катерина Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(096)2703224; ek3727@gmail.com*

© Рой І.В., Луцишин В.Г., Калашніков А.В., Баяндіна О.І., Майко В.М., Майко О.В.

**УДК:** 616.728.2-007.2-001-072

**Рой І.В.<sup>1</sup>, Луцишин В.Г.<sup>2</sup>, Калашніков А.В.<sup>1</sup>, Баяндіна О.І.<sup>1</sup>, Майко В.М.<sup>2</sup>, Майко О.В.<sup>3</sup>**

ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" (вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, 01601, Україна)<sup>1</sup>, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>2</sup>, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>3</sup>

**ЛІКУВАЛЬНА ФІЗКУЛЬТУРА У ХВОРИХ НА РАННІХ СТАДІЯХ КОКСАРТРОЗУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ АРТРОСКОПІЇ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА**

**Резюме.** *На основі проведеного комплексного обстеження хворих на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба розроблені вправи лікувальної фізкультури в комплексному лікуванні цієї категорії хворих. Запропоновані вправи відповідали терміну післяопераційного періоду, особливостям оперативного втручання під час виконання артроскопії кульшового суглоба та індивідуальним особливостям пацієнтів та дали можливість у 100% хворих провести ефективне відновне лікування. Впровадження запропонованих авторами вправ лікувальної фізкультури дозволить проводити повноцінне диференційоване лікування та покращить ефективність надання медичної допомоги цієї категорії хворих.*

**Ключові слова:** *коксартроз, артроскопія кульшового суглоба, вправи лікувальної фізкультури.*

**Вступ**

Деформуючий артроз кульшового суглоба - коксартроз (КА) складає 40% від загальної кількості хворих на остеоартроз та вражає від 7% до 25% дорослого населення. КА в 60% випадків призводить до зниження працездатності та в 11,5% - до інвалідності [3, 7, 16]. Усе це свідчить про високу медичну та соціальну значимість КА, який не тільки значно погіршує якість життя хворого, але й призводить до великих соціально-економічних витрат суспільства [6].

КА належить до дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів. КА - це дистрофічний процес, який поєднує локальну і прогресивну втрату гіалінового суглобового хряща з супутніми змінами в субхондральній кістці, розвиток крайових розростань (остеофітів) та потовщення проміжної кісткової пластинки (субхондральний склероз). Уражаються також структури м'яких тканин в суглобі і навколо нього, включаючи синовіальну оболонку, де можуть спостерігатися помірні запальні інфільтрати, а також м'язи і зв'язки, які стають слабкими [1, 2, 4].

КА належить до багатофакторних захворювань суглобів. Серед факторів ризику значне місце займають травми, запальні процеси та дисплазія кісткової і хря-

щової тканин, у 26% випадків причини виникнення дегенеративно-дистрофічного процесу є невизначеними.

Одним з можливих чинників розвитку так званого "ідіопатичного" коксартрозу можуть бути недіагностовані внутрішньосуглобові ушкодження ділянки кульшового суглоба. На сьогодні біля 60% внутрішньосуглобових ушкоджень безпосередньо кульшового суглоба (КС) діагностуються неправильно через відсутність змін на рентгенограмах на ранніх (дорентгенологічних) стадіях [11].

Внутрішньосуглобові ураження м'якотканинних елементів КС різноманітні, зокрема: травматичні та дегенеративні пошкодження ацетабулярної губи, круглої зв'язки, хряща суглобових поверхонь головки стегнової кістки та вертлюгової западини, феморо-ацетабулярний імпінджмент, вільні тіла КС [18, 22]. При початкових ураженнях суглобового хряща, яке і характеризує I-II стадію КА, артроскопія КС є "золотим стандартом" [14, 21] діагностики і лікування, який дозволяє візуально оцінити не тільки структурно-функціональний стан внутрішньосуглобових структур, але й виявити взаємовідношення та їх поведінку під час рухів у суглобі.

Протягом останнього десятиліття артроскопія куль-

шового суглоба набула все більшого використання. Із запровадженням артроскопії кульшового суглоба збільшились можливості розпізнання внутрішньо-суглобових патологій стегна, а також покращилась методика їх лікування [10, 12, 13, 18, 19]. Якщо механічні проблеми можна часто відкорегувати за допомогою хірургічного втручання, то функціональні недоліки повинні бути усунуті під час періоду реабілітації. Тому, внаслідок поширення практики виконання артроскопії кульшового суглоба, виникає необхідність розвитку методів реабілітації для забезпечення оптимальних післяопераційних результатів. Розуміння всього процесу реабілітації, починаючи з передопераційної підготовки і закінчуючи повним відновленням функцій, є надзвичайно важливим у досягненні пацієнтом повної функціональної незалежності. І хоча загально визнано, що реабілітація після артроскопії кульшового суглоба є важливою, на сьогодні існує ще мало доказових досліджень на підтримку принципів/рекомендацій реабілітації [17, 24]. Розробка програм реабілітації для хворих після оперативних втручань з використанням сучасних методів остеосинтезу - один з найважливіших напрямків розвитку сучасного відновного лікування хворих ортопедо-травматологічного профілю. Тому цікавим в науковому та практичному плані вважали розробку вправ лікувальної фізкультури в комплексному лікуванні хворих на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба.

*Мета роботи* - розробити вправи лікувальної фізкультури в комплексному лікуванні хворих на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба.

**Матеріали та методи**

Проведений аналіз лікування 100 хворих, із остеоартрозом кульшового суглоба I-II ст., яким проводилось артроскопічне оперативне втручання на базі травматологічного відділення Вінницької обласної лікарні ім. М.І. Пирогова та ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" в період з 2006-2015 рр. У дослідженні брали участь 105 (65 чоловіків, 40 жінок) хворих із початкови-

ми стадіями коксартрозу та феморо-ацетабулярним імпінджментом, віком від 22 до 72 років (в середньому - 42,21±10,99 років), з середньою тривалістю захворювання 13,26±8,5 місяців.

Критеріями включення були: вік хворих менше 75 років, виконане артроскопічне лікування з приводу початкових стадій коксартрозу (артроскопічна парціальна резекція ацетабулярної губи та/або остеохондропластика головки стегнової кістки та/або ацетабулярна остеохондропластика), згода пацієнта на участь у дослідженні. У дослідження не включалися хворі віком < 18 та > 75 років; з III та IV стадією коксартрозу; наявністю ожиріння (індекс маси тіла більше 30); порушеннями серцевого ритму; вираженою недостатністю кровообігу IIБ-III стадій; супутньою тяжкою соматичною патологією; вагітністю.

В основу оцінки результатів лікування хворих покладені удосконалені стандарти оцінки якості лікування ушкоджень та захворювань органів руху та опору, викладені в Наказі МОЗ України № 41 від 30.03.1994 р. "Про регламентацію ортопедо-травматологічної служби в Україні" із модифікацією [5].

**Результати. Обговорення**

Вправи лікувальної фізкультури залежали від терміну після виконання оперативного втручання та розділялися на: 1 - вправи на мобільність і початкові вправи; 2 - вправи на стабілізацію і проміжні вправи; 3 - вправи на нейром'язовий контроль і ускладнені вправи; 4 - вправи для повернення до трудової (спортивної) діяльності.

Навантаження на прооперовану кінцівку залежало від виду виконаного оперативного втручання представлено в табл. 1.

Вправи на мобільність і початкові вправи.

Під час початкової фази реабілітації метою програми є захистити відновлену тканину, зменшити біль та запалення, відновити безболісний об'єм рухів, попередити ослаблення м'язів та нормалізувати ходу. Перше завдання на цьому етапі - загоєння м'яких тканин та уникнення негативних наслідків іммобілізації [9, 25].

**Таблиця 1.** Рекомендації щодо навантаження на прооперовану кінцівку.

Оперативне втручання	Навантаження	Мілиці	Об'єм рухів
Видалення вільного тіла, видалення внутрішньосуглобових тіл, хондропластика	WBAT	5-7 днів, або до нормалізації ходи	Без обмежень
Феморопластика	WBAT	1 місяць	Без обмежень
Ацетабулопластика	WBAT	2 тижні або до нормалізації ходи	Без обмежень
Відновлення/рефіксація вертлюжної губи	50% від маси тіла	1 місяць	Без обмежень
Мікроперелом	30% від маси тіла	2 місяці	Без обмежень
Відновлення клубово-поперекової ділянки	WBAT	2 тижні або до нормалізації ходи	Без обмежень при об'ємі пасивних рухів, з обмеженням згинальних рухів при об'ємі активних рухів

**Примітка:** WBAT - навантаження, яке може витримувати пацієнт.

Якщо стан патології не потребує тривалого відновлення, дозволяється навантаження на всю ступню і користування милицями протягом 1 тижня (хондропластика, видалення внутрішньосуглобових тіл, вільних тіл, синовектомія). У випадках необхідності біологічного загоєння (мікроперелом, феморопластика, ацетабулопластика, відновлення вертлюжної губи) пацієнт може залишатися з обмеженим навантаженням до 8 тижнів. Хоча дискомфорт, пов'язаний з артроскопією досить малий, через поєднання проникнення артроскопічних порталів в капсулу і витягування (тракції), що застосовується до капсули під час процедури, все ж, може залишатись значне рефлекторне пригнічення (гальмування). Таке рефлекторне пригнічення може призвести до обмеженого або поганого збудження м'язів і як результат, до зміни нормальних рухових дій [23]. У пацієнта з патологією кульшового суглоба зазвичай спостерігають гальмування середнього сідничного м'яза внаслідок болю [23]. Найбільш ефективний метод нейтралізації дії компресійних сил через кульшовий суглоб - дозволити пацієнту застосовувати (прикладати) еквівалентну масу ноги на підлогу [15]. Під час післяопераційного відновлення вправи, які виконуються з підтримкою (опорою), і направлені на відновлення амплітуди активних рухів, поступово результатують у відновлення амплітуди активних рухів. Також виконують вправи з гравітацією, а потім з протидією гравітації. Вправи направлені на всі площини рухів кульшового суглоба, а кінцева амплітуда рухів визначається за рівнем дискомфорту для пацієнта. Розтягнення (розтяжки) зазвичай проводять лише до межі переносимості (терпимості). Техніка проведення мобілізації вручну може допомогти знизити дію компресійних сил через поверхні суглоба. Це зменшує дискомфорт і з часом сприяє загоєнню хряща [15]. При помірному болю в суглобі виконують диференційовану мобілізацію із збереженням згинальних та аддуктивних рухів або обертальних рухів всередину [20]. Тренування на велотренажері з мінімальним опором або без нього являється відмінним доповненням до програми по відновленню амплітуди рухів, і повинно виконуватись щоденно.

Основна мета після операції - відновлення динамічної стабільності кульшового суглоба. Попередження послаблення м'язів можна досягнути через вправи для підвищення м'язового тону, які слід починати уже з першого тижня після операції. Прогрес лікування залежить від витривалості пацієнта, але не повинен бути надмірно інтенсивним. Вибір вправ повинен базуватися на даних, пов'язаних з специфікою задіяних м'язів, і в той же час враховувати всі післяопераційні застереження стосовно впливу застосування сили на відновлення тканин. Ізометричні вправи являються найпростішими, і їх використання навряд чи посилить існуючі больові симптоми у суглобі [8]. Сюди відносять комплекси вправ для сідничних м'язів, квадрицепсів, задніх м'язів, груп м'язів аддукторів і абдукторів, а також м'язів

нижньої частини живота [15]. Крім того, ізометричне скорочення груп м'язів-антагоністів може зменшити спазм і сприяти полегшенню болю.

В програмі зміцнення м'язів особливу увагу слід звернути на сідничні м'язи. Середній сідничний м'яз відіграє основну роль в стабілізації стегна під час ходьби [8]. Початкову оцінку ізольованої слабкості сідничного м'яза найкраще проводити стандартними ручними тестовими процедурами в положенні пацієнта лежачи на спині і на боці. Якість динамічної підтримки однієї ноги можна оцінити з точки зору функціональності за допомогою присідання пістолетом. Виконання такого тесту вимагає стабільності фронтальної площини тазу, а також контролю нижньої кінцівки як у фронтальній, так і в поперечній площині, що в свою чергу вимагає високої активності середнього сідничного м'яза. Присідання пістолетом на одній нозі також значно активує великий сідничний м'яз. Було встановлено взаємозв'язок між силою стегнових м'язів і контролем руху коліна і стегна протягом однієї вправи для ноги [8]. Було встановлено, що біль і чутливість в клубово-поперековому м'язі часто зустрічається під час післяопераційної реабілітації [20]. Вправи, які використовуються для відновлення сили сідничних м'язів можуть посилити запалення клубово-поперекового м'яза. Тому вибір вправ для відновлення сили сідничних м'язів повинен бути направлений одночасно на зниження активації клубово-поперекового м'яза [20]. Таблиця 2 пропонує перелік вправ на зміцнення сідничних м'язів у необхідному порядку активації на основі даних EMG (електроміографії) і виходячи з показників максимального вольового ізометричного скорочення (MBIC). Попередні дослідження вказують на те, що активація м'язів більше, ніж на 50-60% від MBIC вважається достатньою для зміцнення м'язів [23].

Програма водних вправ також корисна для раннього повернення до тренувань, її можна розпочинати, як тільки заживають місця проведення операції і знімають шви [24]. Така програма сприяє розслабленню м'язів, більш ранній мобілізації суглоба і поступовому зміцненню в умовах незначного навантаження. Водне навантаження може сприяти руховій активності в усіх площинах. При виконанні вправ по пояс у воді тиск на місце проведення операції зведений до мінімуму. Якщо всі завдання виконані, вправи першої фази виконуються без болю або з мінімальним болем, пацієнти переходять до наступної фази реабілітаційної програми. Пацієнти повинні відновити майже повну амплітуду рухів і продемонструвати покращення моделі ходи без милиць.

Вправи на стабілізацію і проміжні вправи.

Проміжна фаза реабілітації зазвичай розпочинається приблизно з 4-го тижня і являється продовженням вправ на відновлення амплітуди рухів та сили м'язів. Вправи на відновлення амплітуди рухів слід продовжувати до повного відновлення рухів без болю. Вправи

**Таблиця 2.** Показники МВІС залежно від вправи на зміцнення сідничних м'язів.

Вправа	% від показників МВІС
Бокове відведення ноги в положенні лежачи, по прямій лінії вниз	103,11
Бокове відведення ноги в положенні лежачи, по прямій лінії вгору	88,82
Присідання на одній нозі	82,26
Вправа "розкладушка" 4	76,88
Упор лежачи	75,13
Вправа "розкладушка" 3	67,63
Відведення ноги в положенні лежачи на боку	62,91
Вправа "розкладушка" 2	62,45
Крок в сторону з підйомом на платформу	59,87
Присідання "ковзаняра"	59,84
2 Опускання тазу	58,43
Обертальні рухи тазом, стабільні	57,39
Динамічні махові рухи ногою	57,30
Піднімання ваги на одній нозі	56,08
Місток з опорою на одну ногу, стійкий	54,99
Крок вперед з підйомом на платформу	54,62
Місток з опорою на одну ногу, нестійкий	47,29
Вправа "розкладушка" 1	47,23
Розгинання стегна з 4 опорами, з напрямком руху	46,67
Стискання сідничного м'яза	43,72
Обертальні рухи тазом, нестабільні	37,88
Розгинання стегна з 4 опорами, без напрямку руху	22,03

на зміцнення і стабілізацію також слід продовжувати для усунення існуючої м'язової слабкості та повернення рівноваги. Під час цієї фази можна додати опірні вправи з навантаженням і опір під час тренувань на велотренажері. Слід звернути увагу на усунення м'язового дисбалансу і зміну рухових моделей під час виконання рухів, пов'язаних з щоденною життєдіяльністю. Найчастішою причиною виникнення м'язового дисбалансу являється постійне перенавантаження або травма, що веде до нейром'язового конфлікту і врешті ретт до втрати еластичності м'яза. Нейром'язовий конфлікт може проявлятися через три механізми: (1) Артрокінетичне інгібування: відбувається коли активність м'яза пригнічується внаслідок дисфункції суглоба або капсули, яка пересікає суглоб. Перенавантаження призводить до скорочення/ущільнення (не спазм) постуральних м'язів. (2) Сінергістичне домінування: зустрічається, коли сінергісти, стабілізатори і нейтралізатори змінюють ослаблену або пригнічену первинну рушійну силу. (3) Зворотне інгібування: відбувається, коли твердий (щільний) м'яз знижує передачу нейронів до функціонального антагоніста. Це веде до появи компенсаційних моделей, а також прогнозованих травматичних

моделей. Найчастіший м'язовий дисбаланс - це щільність (твердість) стегових м'язів-згиначів і розп'ямляючих м'язів спини зі слабкістю сідничних і черевних м'язів, що призводить до нахилу тазу вперед і викривлення поперекової ділянки вперед. Тому вправи на стабілізацію корпусу тіла продовжуються поряд з програмою обмежених вправ. Часто пацієнти працюють над відновленням сили, міцності і витривалості спеціфічної мускулатури кінцівки для виконання відповідної діяльності, але мають недостатню силу попереково-тазово-стегових м'язів. Тому вправи на стабілізацію корпусу тіла повинні стати частиною реабілітаційної програми [13]. Для визначення стану м'язів необхідно провести декілька основних скринінгових тестів: Тест для перевірки нахилу тазу (тілт-тест) - важливий тест для оцінки загальної мобільності (рухової активності) стегон і поперекового відділу хребта, а також спроможності пацієнта контролювати позицію (положення) пози тазу. Тест для перевірки обертальних рухів тазу перевіряє здатність пацієнта робити обертальні рухи нижньою частиною тіла незалежно від верхньої частини. Виконання таких рухів передбачає хорошу мобільність (рухову активність) хребта, стегон і тазу при одночасній стабільності тулуба. Тест для перевірки обертальних рухів тулуба перевіряє спроможність пацієнта робити обертальні рухи верхньою частиною тіла незалежно від нижньої частини. Виконання таких рухів потребує хорошої мобільності (рухової активності) тулуба при одночасній стабільності стегон і тазу. Тест для перевірки виконання містка і розгинання ноги перевіряє стабільність тазової ділянки, поперекового відділу хребта, а особливо сідничних м'язів. Цей тест покаже інгібування або слабкість великого сідничного м'яза через надмірну активність сінергістичних м'язів, таких як задні м'язи стегна і м'язи нижньої частини спини.

Вправи на нейром'язовий контроль і ускладнені вправи.

Пропріоцептивний дефіцит зазвичай виникає при травмах суглобів [20]. Вертлюжна губа кульшового суглоба містить вільні нервові закінчення і сенсорні органи [8, 23]. Вважають, що ці вільні нервові закінчення регулюють ноціцептивні і пропріоцептивні механізми [20]. Вертлюжна губа кульшового суглоба, підтримуючи внутрішньо-суглобовий тиск, також покращує стабільність самого суглоба. При травмуванні губи такий тиск втрачається і це несприятливо впливає на стабільність кульшового суглоба. Мета пропріоцептивного повторного тренування - відновити цей дефіцит і допомогти у відновленні нейромоторного контролю. Для цього відновлення потрібні такі елементи, як пропріоцепція, динамічна стабільність суглоба, реактивний нейром'язовий контроль, функціональні рухові шляхи [20]. Ізометричні вправи для стегна, що виконуються на ранніх етапах реабілітації, покращують (підсилюють) пропріоцептивні і кінестетичні відчуття (сприйняття). Більш складні завдання - пропріоцептивні і нейром'язові - це

прийнятні вправи для вчленувань в залежності від симптомів і статусу кульшового суглоба. Динамічні стабілізаційні вправи стимулюють м'язові скорочення, щоб збалансувати силу (зусилля) суглоба. Вправи для замкнутого ланцюга дозволяють перенести навантаження на нижню кінцівку таким чином, щоб зменшити поступальні рухи через поверхню суглоба [20]. Це починається з простих статичних збалансованих маневрів (рухів), починаючи з фази опори, переходячи потім до позиції (стійки) на одній нозі з та без зорової сигналізації. Потім переходять до поєднання вправ на рівновагу і силу м'язів: підйом на обидва носки і міні-присідання на обох ногах поступово переходять на підйом на один носок і міні-присідання на одній нозі. Більш складні закриті кінетичні вправи, такі як часткові присідання, випадки, а також динамічні вправи з переміщенням ваги тіла спочатку виконують в басейні. Незначні зусилля, повільна швидкість і контроль рухів можуть поступово переходити у більші зусилля, більшу швидкість і неконтрольовану діяльність, якщо не буде надмірного навантаження на стегно. Використання пристроїв для підтримання рівноваги, міні-трамплів, а також необмежені рухи верхніх кінцівок при виконанні вправ на рівновагу можуть в подальшому вплинути на нейром'язову систему. Програма тренувань з підтримки рівноваги і відновлення функціонального руху повинна бути направлена перш за все на стабілізацію корпусу тіла та раціональне використання групи середніх сідничних м'язів.

Статична мобілізація (відновлення рухливості), перехідна мобілізація і динамічна стабілізація - це етапи переходу від вправ замкнутого кінетичного ланцюга до свідомого контрольованого руху з високою витривалістю суглоба і врешті рещт до несвідомого контролю і навантаження на суглоб. Таким чином, в залежності від витривалості пацієнта, програма вправ може змінюватися від повільних до швидких, від стабільних до нестабільних, від низьких навантажень до високих, від загальних до спеціальних [20].

Вправи для повернення до трудової (спортивної) діяльності.

Визначення, коли саме повертатися до спортивної діяльності залежить від типу патології кульшового суглоба, а також від специфічних потреб до тієї чи іншої діяльності пацієнта.

Функціональні вправи, що нагадують рухову щоденну діяльність, або спеціальна спортивна програма повинні розроблятися індивідуально, виходячи з того, які саме цілі ставить перед собою пацієнт. Кожен пацієнт чи спортсмен після виконання 4 фази реабілітаційної програми повинен відповідати певним критеріям відповідно свого виду спорту чи роду діяльності. Функціональні тести на даному етапі використовують для оцінки готовності пацієнта повернутися до необмеженої рухової

діяльності. Вони можуть включати: функціональний тест на присідання, функціональний тест "крок однією ногою вниз", оцінка бігу (бігу на коротку дистанцію), вправи для бокових м'язів тулуба, а також спеціальні спортивні тести. Звичайно, покращення якості життя - це мета артроскопічних процедур, але потрібно реалістично оцінювати межі можливого.

В деяких випадках, в залежності від серйозності патології і об'єму хірургічного видалення внутрішньосуглобових тіл, може виникати потреба спростити чи модифікувати певні спеціальні фізичні навантаження так, щоб суглоб міг нормально відновлюватися. Деяким пацієнтам чи спортсменам доведеться змінити вид спортивної діяльності, або залишити спорт взагалі.

Після виписки з хірургічного стаціонару доцільним було перебування хворого в реабілітаційному відділенні або в санаторії, але більшість хворих подальше лікування проводили в поліклініці за місцем проживання. Тому лікарі інших закладів на практиці відтворювали основні принципи реабілітації - наступність, послідовність та безперервність, базуючись на наших рекомендаціях. Це дало змогу отримати гарні результати лікування. Ранній та пізній післяопераційні періоди протікали без ускладнень.

Запропоновані різновиди вправ лікувальної фізкультури в комплексі реабілітаційних програм дала можливість у 100% хворих провести ефективне відновне лікування.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На основі проведеного комплексного обстеження хворих на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба розроблені вправи лікувальної фізкультури в комплексному лікуванні цієї категорії хворих.

2. Запропоновані вправи відповідали терміну післяопераційного періоду, особливостям оперативного втручання під час виконання артроскопії кульшового суглоба та індивідуальним особливостям пацієнтів та дали можливість у 100% хворих провести ефективне відновне лікування.

3. Впровадження запропонованих авторами вправ лікувальної фізкультури у пацієнтів на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба дозволить проводити повноцінне диференційоване лікування та покращить ефективність надання медичної допомоги цієї категорії хворих.

Лікувальна фізкультура у хворих на ранніх стадіях коксартрозу після проведення артроскопії кульшового суглоба є надзвичайно важливою у комплексному лікуванні даної патології, тому потребує більш детального вивчення у подальшому.

### Список посилань

1. Бадюкин, В. В. (2010). Значение восстановления в развитии и течении остеоартроза. *Здоров'я України*, 248(19), 26-28.
2. Берглезов, М. А., & Андреева, Т. М. (2006). Остеоартроз (этиология, па-



- тогенез). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*, 4, 79-86.
3. Гайко, Г. В., Брусско, А. Т., & Лимар, Е. В. (2006). Остеоартроз - новый подход до його профілактики. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, 2, 5-11.
  4. Дмитриева, Л. А. (2007). Роль цитокинов в патогенезе остеоартрозов (обзор литературы). *Бюлетень ВСНЦ СО РАМН*, 4 (56), 165-169.
  5. Калашников, А. В. (2003). Розлади репаративного остеогенезу у хворих із переломами довгих кісток (діагностика, прогнозування, лікування, профілактика). (Дис. док. мед. наук). ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України, Київ.
  6. Миронов, С. П., Омеляненко, Н. П., & Орлецкий, А. К. (2001). Остеоартроз: Современное состояние проблемы (аналитический обзор). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*, 2, 96-99.
  7. Тихилов, Р. М., & Шаповалов, В. М. (1999). Деформирующий артроз тазобедренного сустава (клиника, диагностика, хирургическое лечение). СПб: Правда, с. 112.
  8. Anderson, F. C., & Pandy, M. G. (2003). Individual muscle contribution to support in walking. *Gait Posture*, 7, 159-69.
  9. Austin, A., Souza, R., Meer, J., & Powers, C. (2008). Identification of abnormal hip motion associated with acetabular labral pathology. *JOSPT*, 38, 558-65.
  10. Byrd, J. W. (2007). Hip arthroscopy in the athlete. *NAJSPT*, 2, 217-230.
  11. Byrd, J.W., & Jones K.S. (2000). Prospective analysis of hip arthroscopy. *Arthroscopy*, 2, 578-587.
  12. Byrd, J.W. (2005). Hip arthroscopy in athletes. *Op. Tech. Sports. Med*, 13, 24-36.
  13. Byrd, J.W. (2007). Examination of the hip: history and physical examination. *NAJSPT.*, 2, 231-240.
  14. Byrd, W. T. (2001). Operative hip arthroscopy. *Stuttgart, Thilme*, p. 213.
  15. Crowninshield, R. D., Johnston, R. C., & Andrews, J.G. (1978). A biomechanical investigation of the human hip. *Journal Biomech.*, 11, 75-85.
  16. Elders, M. J. (2000). Age is the most powerful risk factor for osteoarthritis (OA) in the United States. The increasing impact of arthritis on public health. *Journal Rheumatology*, 60, 6-8.
  17. Enseki, K., Martin, R., & Draovitch, P. (2006). The hip joint: arthroscopic procedures and postoperative rehabilitation. *JOSPT.*, 36, 516-525.
  18. Kelley, B. T., Riley, J. W., & Philippon, M. J. (2003). Hip arthroscopy: current indications, treatment options, and management issues. *Am. Journal Sports Med.*, 31, 1020-1037.
  19. Kelly, B. T., & Buly, R. L. (2005). Hip arthroscopy update. *Journal Hss.*, 1, 40-48.
  20. Maitland, G. D. (1977). *Peripheral manipulation*. Boston: Butterworth.
  21. Mc Carthy, J. C., & Lee, J. A. (2006). Hip arthroscopy: indications, outcomes, and complications. *Instr. Course Lect.*, 55, 301-308.
  22. Philippon, M. J., Briggs, K. K., & Yen, Y. M. (2009). Outcomes following hip arthroscopy for femoroacetabular impingement with associated chondrolabral dysfunction: minimum two-year follow-up. *Journal Bone Joint. Surg Br.*, 91, 16-23.
  23. Robinson, T. K., & Griffin, K. M. (2004). *Rehabilitation. Operative hip arthroscopy*. New York: Springer, 236-251.
  24. Stalzer, S., Wahoff, M., & Scanlon, M. (2006). Rehabilitation following hip arthroscopy. *Clin. Sports Med.*, 25, 337-57.
  25. Voight, M., & Cook, G. (2007). *Musculoskeletal interventions-techniques for therapeutic exercise*. New York: McGraw-Hill, 181-212.

**Рой И.В., Луцишин В.Г., Калашников А.В., Баяндина А.И., Майко В.М., Майко А.В.**

**ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА У БОЛЬНЫХ НА РАННЕЙ СТАДИИ КОКСАРТРОЗА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АРТРОСКОПИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

**Резюме.** На основе проведенного комплексного обследования больных на ранних стадиях коксартроза после проведения артроскопии тазобедренного сустава разработаны упражнения лечебной физкультуры в комплексном лечении этой категории больных. Предложенные упражнения отвечали срокам послеоперационного периода, особенностям оперативного вмешательства при выполнении артроскопии тазобедренного сустава и индивидуальным особенностям пациентов и дали возможность у 100% больных провести эффективное восстановительное лечение. Внедрение предложенных авторами упражнений лечебной физкультуры позволит проводить полноценное дифференцированное лечение и улучшит эффективность оказания медицинской помощи этой категории больных.

**Ключевые слова:** коксартроз, артроскопия тазобедренного сустава, упражнения лечебной физкультуры.

**Roy I.V., Lutsishin V.G., Kalashnikov A.V., Bayandina A.I., Maiko V.M., Maiko A.V.**

**MEDICAL PHYSICAL TRAINING IN PATIENTS WITH EARLY STAGE OF COXARTHROSIS AFTER CARRYING OUT ARTHROSCOPY OF THE HIP JOINT**

**Summary.** Based on the complex examination of patients in the early stages of coxarthrosis after hip arthroscopy, exercises of physiotherapy exercises in the complex treatment of this category of patients have been developed. The proposed exercises corresponded to the postoperative period, to the peculiarities of surgical intervention in the performance of arthroscopy of the hip joint and to the individual characteristics of the patients and enabled 100% of patients to carry out effective restorative treatment. The introduction of exercise exercises offered by the authors will allow for a full-fledged differential treatment and improve the effectiveness of medical care for this category of patients.

**Key words:** coxarthrosis, hip arthroscopy, exercises of physiotherapy exercises.

**Рецензент - д.мед.н. Калашников О.В.**

Стаття надійшла до редакції 18.04.2017 р.

Рой Ирина Володимирівна - д.мед.н, професор, завідувачка відділом реабілітації ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38(044)4863209

Луцишин Вадим Григорович - к.мед.н., лікар травматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова; +38(050)5499701

Калашников Андрій Валерійович - д.мед.н, професор, завідувач відділом травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату

ту та проблем остеосинтезу ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38(044)2347333; Kalashnikov26@ukr.net  
 Баяндина Олена Іванівна - к.мед.н., науковий співробітник відділу реабілітації ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України"; +38(044)4863209

Майко В'ячеслав Михайлович - д.мед.н, професор, завідувач травматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова; +38(050)5499701

Майко Олена В'ячеславівна - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини лікувального факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(050) 5499701

© Булавенко О.В., Вознюк А.В.

УДК: 618.396.25

**Булавенко О.В., Вознюк А.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ІНТЕРВЕНЦІЇ У ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛОДОВОЮ ВАГІТНІСТЮ ТА СОНОГРАФІЧНО ВКОРОЧЕНОЮ ШИЙКОЮ МАТКИ

**Резюме.** Проведено проспективне дослідження 218 жінок із вагітністю двійнею та сонографічно вкороченою шийкою матки  $\leq 25$  мм, які були розділені на 4 групи: група №1 (контроль,  $n=36$ ) - вичікувальна тактика, група №2 ( $n=65$ ) - інсталяція песарію в поєднанні з прогестероном, група №3 ( $n=49$ ) - інтравагінально мікронізований прогестерон та група №4 ( $n=69$ ) - інсталяція шийкового песарію. Інтравагінальне використання прогестерону у жінок із багатоплодовою вагітністю не знижує рівень передчасних пологів, але супроводжується покращенням вторинних наслідків у порівнянні з вичікувальною тактикою ведення: народження дітей із низькою масою тіла та наявністю дихальних розладів. Використання песарію ізольовано асоціювалося із збільшенням тривалості латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів в середньому на 12,9% ( $p=0,016$ ). При наявності сонографічно вкороченої шийки матки у жінок із багатоплодовою вагітністю можливим є використання песарію в комбінації з вагінальним прогестероном з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій.

**Ключові слова:** багатоплодова вагітність, передчасні пологи, коротка шийка матки, шийковий песарій, вагінальний прогестерон.

### Вступ

За останні десятиріччя відзначена загальносвітова тенденція зростання інцидентності багатоплодових вагітностей. Так, у США частота багатоплодових вагітностей збільшилася з 1980 до 2009 року на 76% [5]. При цьому пологи супроводжуються передчасним народженням немовлят у 5 разів частіше, ніж при одноплодових вагітностях [10]. У 2013 році 56,5% близнюків народилися в терміні до 37 тижнів і 11,3% - у терміні до 32 тижнів, тоді як при одноплодових вагітностях 11,3% дітей народилися до 37 тижнів і 1,5% - раніше 32 тижнів [11]. У близнюків спостерігаються більш високий ризик низької маси тіла та перинатальної смертності, а також ускладнень, асоційованих із недоношеністю та низькою масою тіла при народженні в порівнянні з одноплодовими вагітностями [1, 8, 14]. Водночас, не зважаючи на численні спроби покращення стратегій профілактики передчасних пологів у жінок цієї категорії, які ґрунтуються на доказах, багатоплодова вагітність й до теперішнього часу залишається провідним фактором ризику передчасних пологів. Сучасними варіантами попередження останніх є: призначення прогестерону [3, 9], використання цервікального серкляжу [11], цервікального песарію [7]. Ці методи превенції продемонстрували свою ефективність щодо зменшення частоти передчасних пологів у жінок із одноплодовою вагітністю [2], а у жінок із багатоплодовою вагітністю дані щодо їх ефективності є контро-

версійними. Так, у жінок із багатопліддям на сьогодні не існує доказів ефективності елективного серкляжу або песарію щодо зниження частоти ранніх спонтанних пологів [12]. У жінок із короткою шийкою матки серкляж навіть збільшує ризик передчасних пологів [9].

Аналіз 23 досліджень, котрі включали 6626 вагітних двійнятами, показав, що жодна з інтервенцій не знижувала рівень передчасних пологів. Інтравагінальне застосування прогестерону супроводжувалося поліпшенням вторинних результатів: народження мало-вагих плодів і необхідність штучної вентиляції легень [6].

Результати проведених на теперішній час досліджень ефективності превентивних комбінацій показали, що у вагітних двійнятами з короткою шийкою використання песарію в комбінації з вагінальним прогестероном сприяє пролонгації вагітності та поліпшенню перинатальних наслідків [4, 13]. Водночас, на сьогодні чітко не визначені переваги застосування прогестерону інтравагінально додатково до песарію в порівнянні з призначенням песарію ізольовано, а також відсутні дані стосовно того, яка з цих двох інтервенцій є більш ефективною і чи повинні пацієнтки отримувати одну з них або більш ефективною все ж таки є превентивна комбінація песарію та прогестерону.

Для відповіді на ці запитання нами було проведено

**Таблиця 1.** Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Група №1 (n=36)	Група №2 (n=65)	Група №3 (n=49)	Група №4 (n=69)
Вік (M±σ) - роки	28,83±5,15	27,89±5,21	29,51±6,7	27,78±5,41
Екстракорпоральне запліднення - n (%)	4 (11,1)	9 (14,1)	5 (10,2)	8 (11,6)
Анамнестично пологи до 37 тижнів	5 (13,9)	11 (17,2)	8 (16,3)	11 (15,9)
Тютюнопаління під час вагітності - n (%)	6 (16,7)	10 (15,6)	8 (16,3)	13 (18,8)
Хоріальність - n (%)				
Дихоріальні	29 (80,6)	54 (84,4)	39 (79,6)	57 (82,6)
Монохоріальні	7 (19,4)	10 (15,6)	10 (20,4)	12 (17,4)
Термін гестації на момент рандомізації (M±σ) - тижні	21,53±3,33	21,45±3,21	21,86±3,9	22,25±4,03
Довжина шийки матки на момент рандомізації				
Me (LQ, HQ) - тижні	20 (14-22) 19	20 (15-22) 35	20 (18-23,5)	20 (17-23)
≤ 20 мм - n (%)	(52,8)	(54,7)	28 (57,1)	36 (52,1)

**Примітки:** У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ), медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (LQ, HQ).

дослідження з метою порівняльної оцінки ефективності різних варіантів профілактичної інтервенції у жінок із багатоплодовою вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки.

**Матеріали та методи**

На базі кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова проведено проспективне дослідження 219 жінок із вагітністю двійнею та сонографічно вкороченою шийкою матки ≤25 мм (термін гестації на момент рандомізації від 16 до 30 тижнів), у яких не було ознак передчасних пологів та хоріонаміноніту. Ці жінки були розділені на 4 групи: 36 вагітних склали групу №1 (контрольну), де застосовувалась вичікувальна тактика; жінкам у групах №2, №3 та №4 застосовували три варіанти профілактики передчасних пологів. Група №2 - інсталяція серкляжного шийкового песарію в комбінації з вагінальною формою мікронізованого прогестерону 200 мг (n=65), група №3 - інтравагінально мікронізована форма прогестерону 200 мг (n=49) та група №4 - інсталяція песарію (n=69). Виділені групи були порівнянні за віком, антропометричними даними, акушерським анамнезом, терміном вагітності та довжиною шийки матки на момент рандомізації. Окремі характеристики груп представлено в табл. 1.

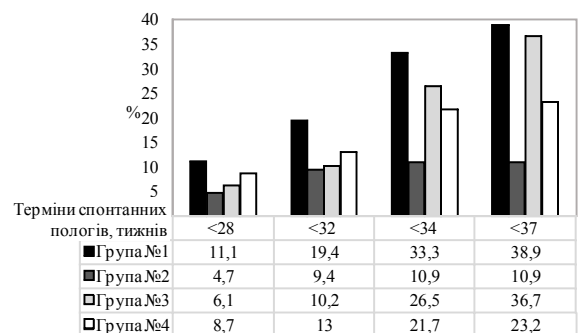
Із 219 жінок від початку до кінця в дослідженні взяли участь 218 осіб. Одна жінка з групи песарію вибула за власним бажанням. Після завершення динамічного спостереження за даними групами вагітних проведено порівняльний аналіз перебігу вагітності та найближчих наслідків пологів для матері й новонародженого. Первинним результатом дослідження були спонтанні пологи до 34 тижнів, вторинними - перинатальна смертність, небажані неонатальні наслідки, потреба у спеціалізованій неонатальній допомозі. Материнських втрат на момент завершення даного етапу роботи не зафіксовано.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася у статистичному пакеті "SPSS 20" (SPSS Inc.).

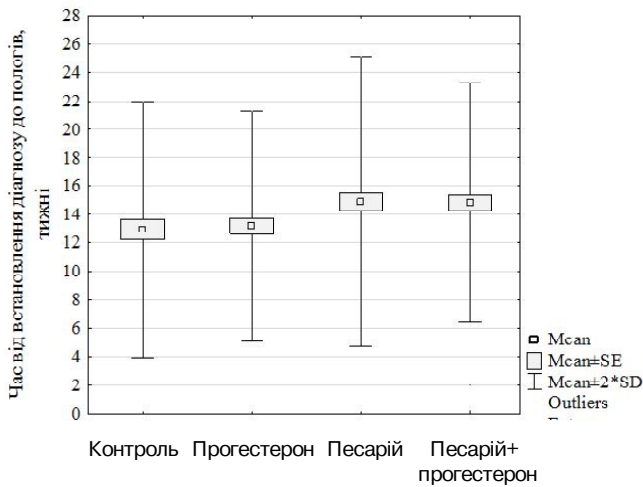
**Результати. Обговорення**

Спонтанні передчасні пологи в терміні до 34 тижнів (238 днів) гестації, що первинно було кінцевою метою дослідження, відбулися у 33,3% (12/36) жінок із групи №1 (контроль) та у 10,9% (7/64) жінок із групи №2 (песарію+прогестерон) (СШ: 0,25; 95% ДІ: [0,09-0,7], p=0,006), спонтанні пологи в терміні <37 тижнів також рідше зустрічалися серед жінок із групи №2 (p<0,05). Частота передчасних спонтанних пологів до 34 та до 37 тижнів достовірно відрізнялася також між групами №2 та №3, відповідно: 10,9% проти 26,5% відповідно; СШ: 0,34; 95% ДІ: [0,12-0,93], p=0,031 та 10,9% проти 36,7% відповідно; СШ: 0,21; 95% ДІ: [0,08-0,56], p=0,001) (рис.1). Використання песарію асоціювалося із збільшенням тривалості латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів: 14,86±4,2 тижнів у групі №2 та 14,91±5,09 тижнів у групі №4 проти 12,94±4,5 тижнів у групі №1 та 13,18±4,04 тижнів у групі №3 (критерій Краскела-Уолеса; p=0,016) (рис. 2).

Частота виконання кесарського розтину була однаковою в усіх аналізованих групах. Відмінностей у кількісній та якісній структурі пологового травматизму



**Рис. 1.** Частота спонтанних пологів до 28, 32, 34 та 37 тижнів вагітності в групах порівняння.



**Рис. 2.** Час від встановлення діагнозу до пологів (тиж.) в групах порівняння.

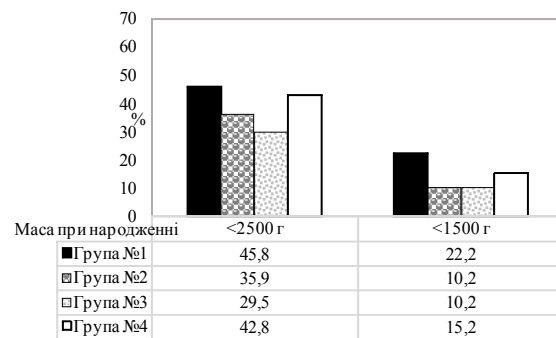
значущої різниці між групами також не виявлено.

Середня маса тіла дітей групи №1 (2126,1±667,5 г) була меншою за такий параметр в групі №2 (2346,9±659,7 г), групи №3 (2416,6±632,8 г) та групи №4 (2342,2±966,2 г) (критерій Краскела-Уолеса;  $p=0,011$ ). Інтравагінальне введення прогестерону та вагінальний прогестерон додатково до песарію супроводжувалися достовірним покращенням вторинних наслідків у порівнянні з групою вичікувальної тактики ведення (група №1): народженням дітей із низькою масою тіла (<2500 г) в цілому на 16,3% (СШ: 0,5; 95% ДІ: [0,26-0,94],  $p=0,029$ ) у групі №3 та критично низькою

**Таблиця 2.** Відмінності груп щодо перинатальних наслідків.

Показник	Група №1 (n=36)	Група №2 (n=64)	Група №3 (n=98)	Група №4 (n=138)
Перинатальна смертність - n (%)	2 (5,6)	2 (3,2)	5 (5,1)	8 (5,8)
Інтранатальна	1 (2,8)	1 (1,6)	1 (1,0)	4 (2,9)
Неонатальна	1 (2,8)	1 (1,6)	4 (4,1)	4 (2,9)
Неонатальні ускладнення - n (%)				
Інтравентрикулярні крововиливи [III або IV]	2 (5,6)	2 (3,1)	1 (1,0)	3 (2,2)
Респіраторний дистрес синдром	16 (44,4)	15 (23,4)*	19 (19,4)*	52 (37,7)
Некротичний ентероколіт [III або IV]	1 (2,8)	2 (3,1)	0	2 (1,4)
Спеціалізована неонатальна допомога - n (%)				
Перебування у ВАП	17 (47,2)	23 (35,9)	25 (25,5)	54 (39,1)
Штучна вентиляція	12 (33,3)	19 (29,7)	22 (22,4)	42 (30,4)
Лікування сепсису	9 (25,0) 3 (8,3) 5	13 (20,3) 4 (6,3) 10	8 (8,2) 5 (5,1) 9	14 (10,1) 9 (6,5) 21
Фототерапія	(13,9) 2	(15,6) 5	(9,2) 3	(15,2) 7
Гемотрансфузія	(5,5)	(7,8)	(3,1)	(5,1)

**Примітки:** \* - рівень значущості показників у порівнянні з групою №1 (контроль)  $p<0,05$ .



**Рис. 3.** Частота народження дітей із низькою масою тіла (%) у групах порівняння.

масою тіла (<1500 г) на 12% (СШ: 0,4; 95% ДІ: [0,18-0,88],  $p=0,02$ ) в групі №2 (рис. 3) та наявністю дихальних розладів на 25% (СШ: 0,4; 95% ДІ: [0,2-0,8],  $p=0,009$ ) та на 21% (СШ: 0,51; 95% ДІ: [0,27-0,96],  $p=0,034$ ) відповідно (табл. 2).

У жінок, яким призначали песарій ізольовано на встановлено переваг цієї інтервенції щодо небажаних неонатальних наслідків чи потреби у спеціалізованій неонатальній допомозі (табл. 2). Жодна з інтервенцій не знижувала рівень перинатальної смертності та потребу у спеціалізованій неонатальній допомозі (табл. 2).

Отримані дані свідчать, що у жінок із багатоплодовою вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки 33,3% близнюків народилися в терміні до 34 тижнів, що в цілому співвідноситься з даними сучасної літератури. Використання профілактичної інтервенції дозволяє покращити певні досліджувані параметри. Так, наприклад, встановлення песарію - більш ефективно у збільшенні латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів та гестаційного віку при народженні; інтравагінальне застосування пргестерону - допомагає поліпшити перинатальні наслідки; застосування вагінального прогестерону додатково до песарію - асоціювалося із зниження частоти передчасних спонтанних пологів ( $p<0,05$ ). Термінові пологи в групі вагітних-користувачів акушерського песарію та прогестерону відбулись у 89% випадків.

Оскільки проблема передчасних пологів при багатоплодовій вагітності є дуже багатогранною, комбінація превенцій є більш ефективною з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що у жінок із багатоплодовою вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки (<25 мм) частота спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів

досягає 33,3%.

2. Інтравагінальне використання прогестерону у жінок із багатоплодовою вагітністю не знижує рівень передчасних пологів, але супроводжується покращенням вторинних наслідків у порівнянні з вичікувальною тактикою ведення: народження дітей із низькою масою тіла (<2500 г) в цілому на 16,3% (СШ: 0,5; 95% ДІ: [0,26-0,94]) та наявністю дихальних розладів на 25% (СШ: 0,4; 95% ДІ: [0,2-0,8]).

3. У жінок із багатоплодовою вагітністю при довжині шийки матки менше 25 мм цервікальний песарій не зменшує частоту передчасних пологів та не покращує перинатальні наслідки, але використання песарію асоціювалося із збільшенням тривалості латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів у порівнянні з вичікувальною тактикою ведення в середньому на 12,9% ( $p=0,016$ ).

4. Встановлено, що додаткове до песарію інтравагінальне введення прогестерону зменшує абсолютний ризик виникнення спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів на 22,4% (СШ: 0,25; 95% ДІ: [0,09-0,7]), народження дітей із критично низькою масою тіла (<1500 г) на 12% (СШ: 0,4; 95% ДІ: [0,18-0,88]), дихальних розладів у новонародженого на 21% (СШ: 0,51; 95% ДІ: [0,27-0,96]).

5. При наявності сонографічно вкороченої шийки матки у жінок із багатоплодовою вагітністю можливим є використання песарію в комбінації з вагінальним прогестероном з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій.

Перспективою подальшого дослідження є вивчення залежності акушерських та перинатальних наслідків вагітності від ступеня вкорочення шийки матки - <20 мм та  $\geq 20$  мм.

### Список посилань

1. Савельева, Г.М., & Шалина, Р.И. (2012). Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*, 2, 4-10.
2. Alfirevic, Z., Owen, J., & Carreras Moratona E. (2013) Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 41 (2), 146-151.
3. Arabin, B., Halbesma, J. R., & Vork F. (2003). Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with sonographically detected short cervix? *J. Perinat. Med.*, 31 (2), 122-133.
4. Fox, N. S., Gupta, S., & Lam-Rachlin J. (2016). Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. *Obstet. Gynecol.*, 127 (4), 625-630.
5. Hamilton, B. E., Martin, J. A., Ventura, S. J. (2013). Births: preliminary data for 2012. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, 62 (3), 1-20.
6. Jarde, A., Lewis-Mikhael, A. M., & Dodd, J. M. (2017). Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 124 (8), 1163-1173.
7. Nicolaides, K., Syngelaki, A., & Poon L. (2016). Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214 (1), 3-5.
8. Obiechina, Nj., Okolie, V., & Eleje, M.G. (2011). Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital. *Int. J. Womens Health*, 3, 227-230.
9. Rafael, T. J., Berghella, V., & Alfirevic, Z. (2014). Cervical stitch for preventing preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10 (9). CD009166. doi: 10.1002/14651858.CD009166. pub2.
10. Rizwan, N., Abbasi, R.M., & Mughal, R. (2010). Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*, 22 (2), 105-107.
11. Roman, A., Rochelson, B., & Martinelli, P. (2016). Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 215 (1), 1-11.
12. Saccone, G., Rust, O., & Althuisius, S. (2016). Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 94 (4), 352-358.
13. Stricker, N., Timmesfeld, N., & Kyvernitakis I. (2016). Vaginal progesterone combined with cervical pessary: A chance for pregnancies at risk for preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214 (6), 739.e1-739.
14. Vogel, J. P., Torloni, M. R., & Seuc, A. (2013). Maternal and Perinatal Outcomes of Twin Pregnancy in 23 Low- and Middle-Income Countries. *PLoS One*. 8 (8), e70549.

**Булавенко О.В., Вознюк А.В.**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ИНТЕРВЕНЦИЙ У ЖЕНЩИН С МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И СОНОГРАФИЧЕСКИ УКРОЧЕННОЙ ШЕЙКОЙ МАТКИ

**Резюме.** Проведено проспективное исследование 218 женщин с беременностью двойней и сонографически укороченной шейкой матки  $\leq 25$  мм, которые были разделены на 4 группы: группа №1 (контроль,  $n=36$ ) - выжидательная тактика, группа №2 ( $n=65$ ) - установка пессария в сочетании с прогестероном, группа №3 ( $n=49$ ) - интравагинально микронизированный прогестерон и группа №4 ( $n=69$ ) - установка цервикального пессария. Интравагинальное использование прогестерона у женщин с многоплодной беременностью не снижает уровень преждевременных родов, но сопровождается улучшением вторичных последствий по сравнению с выжидательной тактикой ведения: рождение детей с низкой массой тела и наличие дыхательных расстройств. Использование пессария изолированно ассоциировалось с увеличением продолжительности латентного периода от установления диагноза до родов в среднем на 12,9% ( $p=0,016$ ). При наличии сонографически укороченной шейки матки у женщин с многоплодной беременностью возможно использование пессария в сочетании с вагинальным прогестероном, учитывая вероятное суммирование положительных эффектов каждой из применяемых интервенций.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, преждевременные роды, короткая шейка матки, шеечный пессарий, вагинальный прогестерон.

**Bulavenko O.V., Vozniuk A.V.**

### EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE INTERVENTIONS IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCY AND SONOGRAPHICALLY SHORT CERVIX

**Summary.** A prospective study was conducted in 218 women with twin pregnancy and a sonographic short cervix  $\leq 25$  mm, which were divided into 4 groups: 1st group (control,  $n=36$ ) - a watchful waiting strategy, 2nd group ( $n=65$ ) - installation of a pessary in combination with progesterone, 3rd group ( $n=49$ ) - intravaginally micronized progesterone and 4th group ( $n=69$ ) - installation of a cervical pessary. Intravaginal use of progesterone in women with multiple pregnancy does not reduce the level of preterm birth, but in comparison to a watchful waiting strategy is accompanied with an improvement of secondary consequences: birth of children with small body weight and presence of respiratory disorders. The use of a pessary alone was associated with an increase in the duration of the latent period from the establishment of the diagnosis to delivery by an average of 12.9% ( $p=0.016$ ). In case of women with sonographic short cervix and with multiple pregnancy, pessaries can be used in combination with vaginal progesterone, considering the possible summation of the positive effects of each of the interventions used.

**Key words:** multiple pregnancies, preterm birth, short cervix, cervical pessary, vaginal progesterone.

Рецензент - д.мед.н., доц. Рудь В.О.

Стаття надійшла до редакції 17.04.2017 р.

Булавенко Ольга Василівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології №2, ВНМУ ім М.І.Пирогова; +38(067)6231671; remedivin@gmail.com

Вознюк Андрій Вікторович - аспірант кафедри акушерства і гінекології №2 ВНМУ імені М.І.Пирогова; +38(067)8888921; dr.vozniuk@gmail.com

© Романов М.О., Романова В.О.

УДК: 616.72-002:616.12-005.4-08

Романов М.О.<sup>1</sup>, Романова В.О.<sup>2</sup>

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 46, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>2</sup>

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження з вивчення впливу тримісячного застосування препарату "Терафлекс®" в комплексній терапії коморбідної патології - остеоартрозу колінних суглобів у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Показано позитивний вплив препарату на симптоми поєднаної патології, як гонартрозу, так і ІХС. Зроблено висновок про активний вплив "Терафлекс®" на патогенетичні механізми прогресування гонартрозу.

**Ключові слова:** остеоартроз, гонартроз, ішемічна хвороба серця, "Терафлекс®".

### Вступ

Постаріння населення, яке останнім часом спостерігається в усьому світі, обумовлює зростання зацікавленості науковців до питання коморбідності. У хворого похилого віку, як правило, спостерігається поєднання різноманітної за характером та перебігом патології, які конкурують за своєю прогностичною значимістю і впливом на якість життя. До захворювань з високим рівнем коморбідності відносять остеоартроз (ОА) [1, 3]. В Україні ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів. За даними державної статистичної звітності у 2014 році поширеність ОА становила 3140 на 10 тисяч населення, захворюваність - 460 на 100 тис. нас. Більш ніж у 50% хворих ОА поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ) та іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) - атеросклерозом, ІХС [8, 13]. Особи, які страждають на ОА, мають не тільки більш високий ризик розвитку ССЗ, але і більш високу смертність - у пацієнтів з ОА смертність в 40% випадків була обумовлена ІХС [8, 10].

На думку ряду дослідників, зв'язок ОА з ССЗ може бути обумовлена загальними патогенетичними механізмами, одним з яких є неспецифічне запалення. Хоча у хворих на ОА відсутні класичні макроскопічні ознаки

запалення, проте в патогенезі ОА неспецифічне запалення відіграє значиму роль [9, 15]. Прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін IL-1 $\beta$  і фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) виявляються в синовіальній рідині хворих на ОА в підвищених кількостях. Під впливом IL-1 $\beta$  хондроцити різко посилюють синтез матриксних металопротеїназ (MMP), колагеназ, стеромелізіну, інших інтерлейкінів (IL-6, IL-8); пригнічують синтез протеогліканів і колагену хряща. У відповідь на стимуляцію IL-1 $\beta$  хондроцити синтезують ферменти необхідні для утворення оксиду азоту (NO) (індуцибельну синтетазу NO) і простогландинів (циклооксигеназу-2). Складна система взаємодій цитокінів, ферментів, вільних радикалів і продуктів розпаду матриксу призводить до зменшення вмісту протеогліканів у хрящі, порушення архітекtonіки матриксу, появи мікротріщин і надривів хряща [9].

Атеросклероз також відносять до запальних захворювань, при яких неспецифічне системне запалення пов'язане з дисліпідемією і хронічною імунною дисрегуляцією. Передбачуваними факторами ризику і маркерами атеросклерозу є високочутливий С-реактивний протеїн, фібриноген, тканинний активатор плазміно-

гену, фосфоліпаза А, цитокини (інтерлейкіни, TNF- $\alpha$ ) і внутрішньоклітинні сигнальні поліпептиди [15].

Підвищений показник смертності від ІХС при ОА може бути частково пояснений використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для симптоматичного лікування [5, 10, 16]. Показано, що прийом НПЗП пацієнтами з ОА і захворюваннями серця в 10 разів збільшує ймовірність госпіталізації з приводу СН порівняно з пацієнтами, котрі не приймають НПЗП [16, 17]. Підвищення ризику кардіоваскулярних катастроф може розглядатися як клас-специфічний побічний ефект для всіх НПЗП [17]. У зв'язку з цим все більш значуще місце в терапії ОА займають повільно діючі протизапальні препарати з можливою структурно-модифікуючою активністю (SYSODOA), які також включені в рекомендації з лікування ОА EULAR і OARSI [6, 7, 12, 14]. Найбільша кількість доказів ефективності при лікуванні ОА отримано для хондроїтину сульфату (ХС) і глюкозаміну (ГА) гідрохлориду. Механізм лікувальної дії ХС і ГА при ОА пов'язаний з їх здатністю пригнічувати катаболічні та активувати анаболічні процеси в хрящовій тканині, надавати власне протизапальну та знеболюючу дію. При цьому встановлено, що ХС і ГА доповнюють і підсилюють ефекти один одного, що визначає перспективність їх спільного використання в лікуванні ОА. Є поодинокі повідомлення про те, що крім знеболюючого і протизапального ефектів, застосування комбінації ХС і ГА гідрохлориду позитивно впливає на стан серцево-судинної системи [12, 17].

Хоча застосування хондропротекторів як хворобомодифікуючих препаратів входить в рекомендації з лікування ОА, думки про ефективність ХС і ГА у хворих на ОА досить суперечливі. За період з 1980 по 2000 рр. було проведено 37 клінічних досліджень, результати яких показали, що ефективність хондромодуляторів у порівнянні з плацебо становить 40%. Відповідно до думки OARSI, лікування із застосуванням глюкозаміну і/або хондроїтину сульфату може забезпечити лише симптоматичну користь у пацієнтів з ОА колінного суглоба. Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology - ACR) хоча і зазначає наявність ряду досліджень, які підтверджують ефективність ГА і ХС для паліативного лікування пацієнтів з ОА колінного суглоба, проте вважає передчасним робити конкретні рекомендації щодо їх застосування при цій патології [5, 11].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності і безпеки використання комбінованого препарату хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду ("Терафлекс®") в складі комплексної терапії хворих з поєднанням ОА й ІХС.

### Матеріали та методи

Ефективність та безпечність лікування комбінованим препаратом "Терафлекс®" (400 мг хондроїтину сульфату + 500 мг глюкозаміну гідрохлориду) вивчена

у 23 хворих на остеоартроз колінних суглобів II-III стадії в поєднанні зі стабільною ІХС II-III функціонального класу (ФК) (9 чоловіків і 14 жінок, середній вік 60,5 $\pm$ 4,2 року). Групу порівняння склали 20 хворих на ІХС в поєднанні з ОА, репрезентативних за віком, статтю та діагнозом, які отримували НПЗП (мелоксикам) короткими курсами (10-12 днів) при посиленні больового синдрому без застосування хондропротекторів. Всі пацієнти дали письмову згоду на участь в дослідженні. Тривалість спостереження становив 3 місяці.

Діагноз гонартрозу і ступінь його важкості встановлювали відповідно до Рекомендацій EULAR (2014) і OARSI (2008), рентгенологічна стадія гонартрозу оцінювалася за класифікацією Келгрена-Лоуренса. Діагноз ІХС ґрунтувався на Європейських та Українських рекомендаціях асоціації кардіологів (2013, 2014). У 28 з 43 обстежених мала місце АГ 2 ступеня. Критеріями включення в дослідження були: тривалість симптомів гонартрозу не менше трьох місяців; I-II рентгенологічні стадії гонартрозу; первинний гонартроз; відсутність інших захворювань суглобів. Критерії виключення: наявність важкої супутньої патології, за винятком ІХС та АГ без виражених симптомів серцевої недостатності; терапія препаратами з можливим хворобо-модифікуючим ефектом в анамнезі.

"Терафлекс®" призначався по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 місяців.

Оцінка виразності больового синдрому та функціональної активності суглобів проводилася визначенням: сумарного альго-функціонального індексу Лекена (ФІЛ) для гонартрозу в балах, болю в суглобах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) в мм, індексів WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) для болю, скутості, функції і сумарного глобального індексу в мм по ВАШ.

Всі пацієнти, відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів [2, 4] отримували стандартну терапію, що включала ліпідзнижуючі, антитромбоцитарні та антиангінальні препарати. Стан серцево-судинної системи оцінювався на підставі показників частоти і тривалості нападів стенокардії, потреби в нітрогліцерині, динаміки систолічного артеріального тиску (САТ) та якості життя за даними Сіетльського опитувальника (на початку і через 3 місяці дослідження).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0, використовуючи t-тест Стьюдента для непов'язаних вибірок з визначенням показника вірогідності (p). Відмінності показників вважали достовірними при p<0,05. Результати представлені у вигляді M $\pm$ m.

### Результати. Обговорення

Через 3 місяці постійного прийому "Терафлекс®" у 19 з 23 хворих була відмічена позитивна динаміка всіх клінічних показників суглобового синдрому. Так, виразність болю по ВАШ в спокої і при ходьбі знизилася



порівняно з вихідними значеннями з  $30,87 \pm 6,43$  мм і  $51,42 \pm 10,15$  мм до  $22,41 \pm 8,12$  мм і  $31,24 \pm 9,48$  мм відповідно ( $p < 0,01$ ). Достовірно відрізнялися від вихідних і значення ФІЛ (початково  $10,32 \pm 2,45$  балів), всіх шкал індексу WOMAC (болю, скутості, функції, глобальний: початково  $173,18 \pm 42,78$  мм,  $45,87 \pm 11,72$  мм,  $550,94 \pm 118,69$  мм,  $781,56 \pm 149,48$  мм), склавши  $5,19 \pm 1,83$  балів,  $97,84 \pm 38,75$  мм,  $26,12 \pm 11,54$  мм,  $371,97 \pm 128,37$  мм і  $522,56 \pm 140,43$  мм відповідно ( $p < 0,01$ ) через 3 місяці безперервного прийому "Терафлекс®". У групі порівняння динаміка зазначених показників мала тенденцію до погіршення, проте не досягає ступеня достовірності. Одному хворому основної групи і двом пацієнтам з групи порівняння у зв'язку з неефективністю консервативної терапії було рекомендоване ендопротезування.

Позитивна динаміка проявів суглобового синдрому у пацієнтів основної групи поєднувалася з позитивною динамікою САТ. Різниця середньодобового САТ до початку терапії і через 3 місяців спостереження склала в основній групі  $9,6$  мм. рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння  $6,4$  мм. рт. ст. На тлі прийому "Терафлекс®" в складі комбінованої терапії частота нападів стенокардії за тиждень знизилася на 55%, тривалість ангінозного болю - на 49%, потреба в нітроглицерині - на 56%. У пацієнтів, які приймали "Терафлекс®", зазначалося більш значне поліпшення таких шкал Сіетльського опитувальника як частота нападів, задоволеність лікуванням, сприйняття хвороби, що призводило до істотного збільшення сумарного балу ( $50,9 \pm 1,86\%$  до лікування і  $63,7 \pm 1,29\%$  після лікування,  $\Delta\%$  - 25,2%).

Ступінь збільшення сумарного балу Сіетльського опитувальника після лікування у пацієнтів групи порівняння, які отримували аналогічну базисну терапію, була дещо меншою ( $51,2 \pm 1,58\%$  до і  $60,6\% \pm 1,34\%$  після лікування,  $\Delta\%$  - 18,3%).

Переносимість "Терафлекс®" була хорошою, лише у двох пацієнтів у перші дні прийому препарату спостерігалися незначні диспепсичні явища, які не вимагали відміни препарату.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. "Терафлекс®" володіє позитивним впливом на якість життя, частоту і виразність нападів стенокардії, величину систолічного артеріального тиску.

2. Застосування "Терафлекс®" не викликає серйозних побічних реакцій і препарат може бути рекомендований для тривалого застосування у хворих на остеоартроз.

3. З урахуванням клінічної ефективності, високої безпеки і гарної переносимості препарату "Терафлекс®", поєднання хондроїтину сульфату і глюкозаміну гідрохлориду можна розглядати як ефективний засіб для лікування клінічних проявів ОА у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

Перспективою подальших розробок є подальші тривалі дослідження з оцінкою "кінцевих точок" уповільнення прогресування захворювання, а також визначенням концентрації матриксних протеїнів у сироватці крові та синовіальній рідині для підтвердження структурно-модифікуючих властивостей "Терафлекс®".

### Список посилань

1. Коваленко, В. М., & Борткевич, О. П. (2010). Остеоартроз: практична настанова. Київ: Моріон.
2. Міністерство охорони здоров'я України (2016). Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ.
3. Насонова, В. А. (2009). Остеоартроз - проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*, 1, 5-8.
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. (2013). *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
5. Bruyere, O., Cooper, C., Pelletier, J., Maheu, E., Rannou, F., Branco, J., ... Reginster, J. (2016). A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis - From evidence-based medicine to the real-life setting. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4). doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
6. Fernandes, L., Hagen, K. B., Bijlsma, J. W., Andreassen, O., Christensen, P., Conaghan, P. G., ... Vlieland, T. P. (2013). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(7), 1125-1135. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202745.
7. Fransen, M., Agaliotis, M., Nairn, L., Votrubec, M., Bridgett, L., Su, S., ... Day, R. (2015). Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(5), 851-858. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.
8. Gabriel, S. E., & Michaud, K. (2009). Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*, 11(3), 229. doi:10.1186/ar2669.
9. Haseeb, A., & Haqqi, T. M. (2013). Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology*, 146(3), 185-196. doi:10.1016/j.clim.2012.12.011.
10. Hochberg, M. C. (2008). Mortality in osteoarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(51), 120-124.
11. Hochberg, M. C., Altman, R. D., April, K. T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., ... Tugwell, P. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 465-474. doi:10.1002/acr.21596.
12. Hochberg, M. C., Martel-Pelletier, J., Monfort, J., Müller, I., Castillo, J. R., Arden, N., ... Pelletier, J. (2016). Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 37-44. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206792.

13. Kadam, U. T., & Croft, P. R. (2007). Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. *The Journal of Rheumatology*, 34(9), 1899-1904.
14. Mcalindon, T., Bannuru, R., Sullivan, M., Arden, N., Berenbaum, F., Bierma-Zeinstra, S., ... Underwood, M. (2014). OARSi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(3), 363-388. doi:10.1016/j.joca.2014.01.003.
15. Sherer, Y., & Shoenfeld, Y. (2006). Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nature* 17. *Clinical Practice Rheumatology*, 2(2), 99-106. doi:10.1038/npcrheum0092.
16. Trelle, S., Reichenbach, S., Wandel, S., Hildebrand, P., Tschannen, B., Villiger, P. M., ... Juni, P. (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj*, 342(11), 70-86. doi:10.1136/bmj.c7086.
- Whelton, A., & Gibofsky, A. (2011). Minimizing Cardiovascular Complications During the Treatment of Osteoarthritis. *American Journal of Therapeutics*, 18(6), 466-476. doi:10.1097/mjt.0b013e3181e1e218.

**Романов М.А., Романова В.А.**

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования по изучению влияния применения препарата "Терафлекс®" в комплексной терапии коморбидной патологии - остеоартроза коленных суставов в сочетании с ишемической болезнью сердца. Показано положительное влияние препарата на симптомы сочетанной патологии, как гонартроза, так и ИБС. Сделан вывод об активном влиянии "Терафлекс®" на патогенетические механизмы прогрессирования гонартроза.

**Ключевые слова:** остеоартроз, гонартроз, ишемическая болезнь сердца, "Терафлекс®".

**Romanov M.O., Romanova V.O.**

**FEATURES OF THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE**

**Summary.** The article presents the results of the study on the effect of a three-month application of "Theraflex®" in the complex therapy of comorbid pathology - osteoarthritis of the knee joints in combination with coronary heart disease. The positive drug effect on the symptoms of the combined pathology, both gonarthrosis and coronary heart disease, is shown. A conclusion is made about the active influence of "Theraflex®" on the pathogenetic mechanisms of gonarthrosis progression.

**Key words:** osteoarthritis, gonarthrosis, coronary heart disease, "Theraflex®".

Рецензент - д.мед.н., проф. Андрушко І.І.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2017 р.

Романов Максим Олександрович - лікар-інтерн Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова; maksymromanov@ex.ua.; +38(098)2845356

Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; romanova1270@gmail.com.; +38(096)6841239

© Яблонь О.С., Русак Н.П., Моравська О.А., Русак С.О., Берцун К.Т., Сергета Д.П., Шовкопляс Н.А.

**УДК:** 616.348-002-053-22

**Яблонь О.С.<sup>1</sup>, Русак Н.П.<sup>1</sup>, Моравська О.А.<sup>2</sup>, Русак С.О.<sup>3</sup>, Берцун К.Т.<sup>2</sup>, Сергета Д.П.<sup>2</sup>, Шовкопляс Н.А.<sup>4</sup>**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>, Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня (вул. Хмельницьке шосе, 108, м. Вінниця, 21000, Україна)<sup>2</sup>, Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня (вул. Сквирське шосе, 6, с. Станишівка, р-н Житомирський, обл. Житомирська, 12430, Україна)<sup>3</sup>, Вінницька міська лікарня "Центр матері та дитини" (вул. Маяковського, 138, м. Вінниця, 21000, Україна)<sup>4</sup>

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ДІТЕЙ, ЩО НАРОДИЛИСЯ ПЕРЕДЧАСНО**

**Резюме.** На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу некротичного ентероколіту у 50 глибоко недоношених дітей було встановлено, що важчий перебіг некротичного ентероколіту асоціюється з меншою масою тіла (1180,55 95,02 г) та нижчим терміном гестації (28,66 0,66 тижнів). Факторами ризику розвитку є пізніше розпочате ентеральне харчування, довше перебування на парентеральному харчуванні, штучне вигодовування та довша ентеральна пауза. В клінічній картині некротичного ентероколіту серед неспецифічних симптомів достовірно частіше зустрічалися позитивний симптом "білої плями", тромбоцитопенія (p<0,01) та брадикардія (p<0,05), серед абдомінальних проявів - відсутність перистальтики, контурування петель кишки, помірний набряк передньої черевної стінки (p<0,01), а також збільшення живота в об'ємі та кров у випорожненнях (p<0,05).

**Ключові слова:** некротичний ентероколіт, діти, що народилися передчасно.

**Вступ**

Досягнення в галузі інтенсивної терапії новонароджених в останнє десятиліття збільшили шанси на виживання новонароджених з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла при народженні [1].

Відомо, що діти, народжені з масою тіла менше

1500 г, мають "особливі" захворювання, які рідко зустрічаються у дітей, народжених доношеними. Одним з таких захворювань є некротичний ентероколіт (НЕК), що є одним з самих важких захворювань у новонароджених. НЕК - одна з основних причин смертності

дітей даної групи і одна з найчастіших причин ургентних хірургічних втручань у неонатальному періоді [3].

Середня частота захворюваності на НЕК становить 2,4:1000 новонароджених або близько 2,1% (від 1 до 7%) від загальної кількості дітей, що лікуються у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Частота захворювання наростає зі зменшенням терміну гестації дитини при народженні [2].

Патогенез НЕК є багатофакторним і остаточно не визначено. Чинниками ризику вважаються недоношеність, незрілість кишківника, перинатальна гіпоксія, стани, що супроводжуються гіперперфузією, штучне вигодовування, колонізація патогенною флорою, які зазвичай зумовлюють ушкодження кишківника, їх запалення і вивільнення прозапальних цитокінів [4, 7].

Діагноз НЕК ґрунтується на поєднанні результатів клінічних, лабораторних та рентгенологічних методів дослідження, які визначаються модифікованими критеріями постановки Bell's стадій НЕК за M.C.Walsh і R.M. Kliegman (1986).

Клінічний перебіг НЕК у новонароджених залежить від стадії захворювання - від неспецифічних ознак на початкових стадіях до маніфестної клінічної картини на пізніх стадіях. Ці зміни зумовлені появою перитоніту, підвищенням внутрішньочеревного тиску із наступним розвитком поліорганної недостатності [6]. Своєчасна діагностика і призначення адекватного лікування у дітей із НЕК на початкових стадіях захворювання може у частини пацієнтів попередити подальший розвиток патологічного процесу. Водночас, не існує простих, доступних маркерів ранньої діагностики НЕК. Результати фізикального обстеження, дані лабораторного та інструментальних методів не завжди дозволяють чітко встановити діагноз НЕК або диференціювати його від інших патологічних станів [5].

Слід зазначити, що НЕК у недоношених дітей зустрічається як не одноосібний діагноз, а виникає в сукупності з іншими захворюваннями, зокрема, сепсисом, внутрішньоутробною інфекцією (ВУІ). Незважаючи на те, що покращуються успіхи у виходженні дітей, що народилися передчасно, НЕК й досі має високий відсоток летальності. Тому актуальним є вивчення особливостей клінічного перебігу НЕК у недоношеній дитині.

Мета роботи - встановити клінічні особливості перебігу некротичного ентероколіту у дітей, що народилися передчасно в залежності від важкості.

### Матеріали та методи

Проведений аналіз результатів клінічного обстеження 50 дітей, що народилися передчасно, з гестаційним віком від 24 до 32 тижнів, з масою тіла при народженні від 550 г до 1800 г та мали НЕК. Обстежені діти перебували у неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та у Житомирській обласній лікарні (відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН), відділення недоношених новона-

роджених (ВНН)). В залежності від важкості НЕК дітей було поділено на дві групи. Для діагностики НЕК, визначення стадії захворювання ми використовували модифіковані критерії Bell's стадій НЕК за M.C.Walsh і R.M. Kliegman (1986).

Першу групу склали 30 недоношених дітей з НЕК II стадії (гестаційний вік  $28,66 \pm 0,66$  тижнів, маса тіла при народженні  $1180,55 \pm 95,02$  г).

Другу групу склали 20 недоношених дітей з НЕК I стадії (гестаційний вік  $29,90 \pm 0,74$  тижнів, маса тіла при народженні  $1277,75 \pm 92,11$  г).

У ході дослідження аналізувалися обмінні карти вагітних (Ф. №113/0) для вивчення характеру соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів дітей включених в дослідження, а також особливостей перебігу гестаційного та інтранатального періодів розвитку.

Були застосовані наступні методи обстеження: загально-клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові) та інструментальні (рентгенографія органів черевної порожнини).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми (Excel Microsoft Office), адаптованих для медико-біологічних обчислень. Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначено за методом кутового перетворення Фішера "φ". За умов нормального розподілу величин використано параметричні методи статистики (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Діти I групи мали достовірно меншу масу тіла при народженні, ніж діти II групи ( $1180,55 \pm 95,02$  г та  $1277,75 \pm 92,11$  г) та нижче термін гестації ( $28,66 \pm 0,66$  та  $29,90 \pm 0,74$  тижнів) ( $p < 0,05$ ). У матерів новонароджених I групи достовірно частіше спостерігалися інфекційні захворювання під час вагітності (гострі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів з підвищенням температури тіла, запальні захворювання сечостатевої системи (пієлонефрити, кольпіти), ніж у матерів II групи ( $p < 0,05$ ). Перебіг вагітностей у матерів дітей з обох груп був ускладнений у 95,0%. Серед ускладнень вагітностей найчастіше зустрічалися тяжка прееклампсія 16,7% у матерів I групи та 20,0% у матерів дітей II групи, загроза передчасних пологів (50,0%). Кожна 6 жінка з I групи дітей мала порушений фетоплацентарний кровотік (16,7%) та кожна 4 жінка мала маловоддя або багатоводдя (26,7%). Сумнівний стан плоду під час вагітності був у 30,0% вагітностей в обох групах. Перебіг пологів також був ускладненим у матерів дітей з обох груп у більше, ніж 80,0%. Серед ускладнень пологів у матерів дітей I групи частіше мали місце передчасне відшарування плаценти та сідничне передлежання по

**Таблиця 1.** Паталогічні стани, на тлі яких виник НЕК (абс., %)

Паталогічні стани	Перша група, n=30	Друга група, n=20
Гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС	29 (96,7)	18 (90,0)
Внутрішньоутробна інфекція	23 (76,7)*	9 (45,0)
Сепсис	6 (20,0)	1 (5,0)

**Примітки:** \* - достовірна різниця показників дітей I групи з показниками дітей II групи,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Загальні неспецифічні симптоми НЕК (абс., %)

Симптоми	Перша група, n=30	Друга група, n=20
Не стійка температура тіла	21 (70,0)	10 (50,0)
Апноє	9 (30,0)	7 (35,0)
Позитивний симптом "білої плями"	27 (90,0)**	9 (45,0)
Брадикардія	18 (60,0)*	7 (25,0)
М'язева гіпотонія	30 (100,0)	20 (100,0)
Тромбоцитопенія	19 (63,3)**	2 (10,0)

**Примітки:** \* - достовірна різниця показників дітей I групи з показниками дітей II групи,  $p < 0,05$ ; \*\* - достовірна різниця показників дітей I групи з показниками дітей II групи,  $p < 0,01$ .

**Таблиця 3.** Абдомінальні прояви НЕК (абс., %)

Симптоми	Перша група, n=30	Друга група, n=20
Збільшення живота в об'ємі	18 (60,0)*	6 (30,0)
Зригування	20 (66,7)	13 (65,0)
Кров у випорожненнях	10 (33,3)*	2 (10,0)
Млява перистальтика	30 (100,0)	20 (100,0)
Відсутня перистальтика	8 (26,7)**	0
Стаз по шлунковому зонду	22 (73,3)	12 (60,0)
Контуровання петель кишки	16 (53,3)**	2 (10,0)
Набряк черевної стінки	6 (20,0)**	0

**Примітки:** \* - достовірна різниця показників дітей I групи з показниками дітей II групи,  $p < 0,05$ ; \*\* - достовірна різниця показників дітей I групи з показниками дітей II групи,  $p < 0,01$ .

16,7%, а також передчасний розрив плодових оболонок та обвиття пуповиною навколо шиї по 13,3%. У матерів дітей II групи частіше було передчасний розрив плодових оболонок (15,0%). Родорозршення у 40,0% матерів обох груп було шляхом кесарського розтину. Навколоплідні води у матерів дітей II групи в 90,0% були чистими, тоді як у матерів дітей I групи у 46,7% були забруднені меконієм, та у 16,7% - кров'янисті ( $p < 0,05$ ).

Для оцінки важкості стану на момент народження був проведений аналіз стану дітей за шкалою Апгар. Аналіз отриманих результатів показав, що середні значення оцінки за Апгар достовірно не відрізнялись та склали в I групі - на 1 хв - 4,60 0,41 бали, на 5 хв - 5,8 0,41 бали, в II групі - на 1 хв - 5,97 0,32 бали, на 5 хв - 6,24 0,28 бали. При цьому були встановлені наступні закономірності: діти I групи мають нижчу оцінку на 1 та

5 хвилини життя.

Респіраторна підтримка у вигляді традиційної штучної вентиляції легень (ШВЛ) проводилася 20 дітям (60,0%) з I групи та 12 дітям (66,7%) з II групи, СРАР-терапії відповідно 24 (80,0%) та 17 (85,0%) дітям, киснева підтримка вільним потоком - відповідно 29 (96,7%) та 19 (95,0%) дітям. Середня тривалість перебування на ШВЛ була найбільшою у недоношених дітей з I групи -  $9,1 \pm 3,1$  доби ( $p < 0,05$ ), проти  $6,2 \pm 2,3$  доби у недоношених дітей з II групи. Тривалість перебування на СРАР-терапії достовірно не відрізнялася  $8,2 \pm 4,5$  доби діти з I групи та  $7,3 \pm 5,0$  доби діти з II групи ( $p < 0,05$ ).

Проаналізувавши стан дітей після народження було встановлено, що важкість стану була зумовлена ураженням центральної нервової системи (ЦНС) та інтоксикацією (табл. 1).

Аналіз даних, наведених у табл. 1 показав, що найчастіше НЕК II стадії виникав у пацієнтів з ВУІ - 23 дитини (76,7%,  $p < 0,05$ ). Сепсис, який призвів в подальшому до розвитку НЕК II стадії був у 6 дітей (20,0%) I групи та лише у 1 дитини (5,0%) II групи. Гіпоксично-ішемічне пошкодження ЦНС зустрічалось однаково часто у дітей з обох груп, що склало 96,7% та 90,0% відповідно.

Враховуючи суттєвий вплив вигодовування на виникнення НЕК, проведено аналіз особливостей вигодовування дітей з обох груп. Аналіз отриманих даних свідчить, що 21 дитині (70,0%) з I групи пізніше (на  $2,9 \pm 0,4$  добу) розпочиналося ентеральне харчування, тоді як з II групи 9 дітям (45,0%) пізніше (на  $1,4 \pm 0,1$  добу) розпочинали ентеральне харчування ( $p < 0,05$ ). На грудному вигодовуванні було менше в 2,4 рази дітей з I групи, ніж II, що склало - 8 (26,7%) та 13 (65,0%) дітей відповідно. У дітей з I групи тривалість перебування на парентеральному годуванні склала  $34,8 \pm 4,8$  доби, тоді як у дітей з II групи -  $26,8 \pm 3,9$  доби ( $p < 0,05$ ). Після появи перших симптомів НЕК тривалість ентеральної паузи була достовірно довшою у дітей з I групи -  $7,0 \pm 1,3$  добу, у дітей з II групи -  $2,3 \pm 0,6$  добу ( $p < 0,05$ ).

Перші симптоми НЕК у недоношених дітей з I та II груп виникли на першому тижні життя у 60,0% та 76,7% відповідно, на другому тижні - 30,0% та 6,7%, на третьому тижні у 10,0% та 16,7% дітей, що не мало суттєвої відмінності.

Загальні неспецифічні симптоми НЕК наведені у табл. 2.

Серед неспецифічних симптомів, які були виявлені при огляді у дітей I групи, достовірно частіше спостерігалися - позитивний симптом "білої плями" у 27 (90,0%) дітей, тромбоцитопенія у 19 (63,3%) дітей ( $p < 0,01$ ) та брадикардія у 18 (60,0%) дітей ( $p < 0,05$ ).

Абдомінальні прояви НЕК у недоношених дітей з обох груп наведені у табл. 3.

Перші абдомінальні прояви НЕК розпочиналися в обох групах із здуття живота та млявої перистальтика (у 100,0% в обох групах), а також зі стазу по шлунковому зонду (21 дитина (73,3%) в I групі та 12 дітей

**Таблиця 4.** Структура супутніх захворювань (абс., %)

Супутня паталогія	Перша група, n=30	Друга група, n=20
Бронхолегенева дисплазія	9 (30,00)	3 (15,00)
Перивентрикулярна лейкомаляція	13 (43,33)*	2 (10,00)
Анемія	21 (70,00)	11 (55,00)
Ретинопатія	6 (20,00)	5 (25,00)

**Примітки:** \* - достовірна різниця показників дітей першої групи з показниками дітей другої групи,  $p < 0,05$ .

(60,0%) у II групі дітей ( $p < 0,05$ ). У дітей з I групи достовірно частіше зустрічалися такі симптоми, як відсутність перистальтики у 8 дітей (26,7%), контурування петель кишки у 16 дітей (53,3%), помірний набряк передньої черевної стінки у 6 дітей (20,0%) ( $p < 0,01$ ), а також збільшення живота в об'ємі у 18 дітей (60,0%) та кров у випорожненнях у 10 дітей (33,3%) ( $p < 0,05$ ).

Результати рентгенологічного дослідження встановили, що пневматоз стінки тонкої кишки був у 27 дітей (90,0%) I групи та у 8 дітей (40,0%) II групи, розширення петель кишки відповідно у 25 (83,3%) та 14 (70,0%) дітей ( $p < 0,05$ ).

Показники загального аналізу крові достовірно відрізнялися за рівнем гемоглобіну у сироватці крові, який нижчим був у дітей I групи та склав  $99,77 \pm 6,43$  г/л, тоді як у дітей II групи -  $122,00 \pm 8,91$  г/л ( $p < 0,05$ ). У 13 дітей (43,3%) I групи було виявлено дефіцитну анемію I ступеня, у 10 дітей (33,3%) анемію II ступеня та 2 дітей мали анемію III ступеня, тоді як у дітей II групи 8 дітей (40,0%) мали анемію I ступеня і лише двоє дітей анемію II ступеня. У всіх дітей був лейкоцитоз, середній рівень лейкоцитів у дітей I групи склав  $22,62 \pm 10,57$  Г/л, у дітей II групи -  $16,26 \pm 1,57$  Г/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

Усі діти перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених та після стабілізації стану були переведені для подальшого лікування у відділення для новонароджених недоношених дітей. Підхід до лікування у дітей з обох груп був однаковим: після появи перших клінічних симптомів НЕК дітям відміняли ентеральне та призначали повне парентеральне харчування. Здійснювалася корекція гемо-

динамічних порушень, призначалася комплексна антибактеріальна терапія. За умови покращення стану та толерантності до їжі відновлювали ентеральне харчування. Дана лікувальна тактика була ефективною, у жодних обстежених дітей не було погіршення стану і розвитку III стадії НЕК.

Структура супутньої патології, що розвинулася в подальшому у дітей. Дані наведені у табл. 4.

В подальшому у дітей розвинулася бронхолегенева дисплазія у 9 дітей (30,0%) з I групи та у 3 дітей (15,0%) з II групи, перивентрикулярна лейкомаляція - відповідно у 13 (43,3%) та 2 (10,0%) дітей ( $p < 0,05$ ), анемія - у 21 (70,0%) та 11 (55,0%) дітей, ретинопатія відповідно у 6 (20,0%) та 5 (25,0%) дітей.

Проведений аналіз особливостей клінічного перебігу НЕК у недоношених дітей з дуже малою та надзвичайно малою масою тіла продемонстрував, що клінічні особливості є неспецифічними і недостатню ефективними у визначенні важкості НЕК.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що важчий перебіг НЕК асоціюється з меншою масою тіла ( $1180,55 \pm 95,02$  г) та нижчим терміном гестації ( $28,66 \pm 0,66$ ) ( $p < 0,05$ ).

2. Факторами ризику розвитку важчого перебігу НЕК є пізніше розпочате ентеральне харчування - на  $2,9 \pm 0,4$  добу, довше перебування на парентеральному харчуванні -  $34,8 \pm 4,8$  доби, відсутність грудного вигодовування у 22 дітей (73,3%) та довша ентеральна пауза -  $7,0 \pm 1,3$  діб ( $p < 0,05$ ).

3. В клінічній картині НЕК II стадії серед загальних проявів достовірно частіше зустрічалися такі симптоми як позитивний симптом "білої плями", тромбоцитопенія ( $p < 0,01$ ) та брадикардія ( $p < 0,05$ ), серед абдомінальних проявів - відсутність перистальтики, контурування петель кишки, помірний набряк передньої черевної стінки ( $p < 0,01$ ), а також збільшення живота в об'ємі та кров у випорожненнях ( $p < 0,05$ ).

Подальшим перспективним напрямком дослідження є пошук нових більш специфічних раних лабораторних маркерів для визначення тяжкості перебігу НЕК.

### Список посилань

- Знаменська, Т. К., Годованець, О. С., & Шеманська, Н. П. (2014). Особливості клінічної симптоматики та діагностики порушень функціонального стану кишечника у передчасно народжених дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, IV, 1 (11), 34-38.
- Караваєва, С. А. (2002). Діагностика і особливості клінічного течення некротического ентероколіта у дітей. *Вестник хирургии*, 4, 41-46.
- Карпова, І. Ю., & Паршиков, В. В. (2011). Некротический энтероколит у новорожденных. *Детская хирургия*, 6, 47-49.
- Русак, П.С., Лапоног, С.П., Вайсберг Ю.Р., Сергейко, І. А., Моренець, Л. І., Рижук, В. Г., & Русак, Н. П. (2016). Визначення маркерів розвитку некротизуючого ентероколіту в умовах перинатального центру. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, VI, 3 (21), 19-24.
- Cetinkaya, M., Özkan, H., Köksal, N., Akaci, O., & Özgür, T. (2010). The efficacy of serial serum amyloid A measurements for diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pediatr. Surg. Int.*, 26, 835-841.
- Hsueh, W., De Plaen, I. G., Caplan, M. S., Xiao-Wu, G., Xiao-Di, T., & Gonzales-Crussi, F. (2007). Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical aspects, xperimental models and pathogenesis. *World Journal of Pediatrics*, 1.3, 17-29.
- Maheshwari, A. (2015). Immunologic and hematological abnormalities in necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology*, 41, 169-173.

**Яблонь О.С., Русак Н.П., Моравська О.А., Русак С.А., Берцун К.Т., Сергета Д.П., Шовкопляс Н.А.  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННО**

**Резюме.** На основании изучения особенностей клинического течения некротического энтероколита у 50 глубоко недоношенных детей было установлено, что более тяжелое течение некротического энтероколита ассоциируется с меньшей массой тела (1180,55±95,02 г) и ниже сроком гестации (28,66±0,66 недель). Факторами риска развития является позже начато энтеральное питание, дольше пребывание на парентеральном питании, искусственное вскармливание и длиннее энтеральная пауза. В клинической картине некротического энтероколита среди неспецифических симптомов достоверно чаще встречались положительный симптом "белого пятна", тромбоцитопения ( $p<0,01$ ) и брадикардия ( $p<0,05$ ), среди абдоминальных проявлений - отсутствие перистальтики, контурирование петель кишки, умеренный отек передней брюшной стенки ( $p<0,01$ ), а также увеличение живота в объеме и кровь в стуле ( $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** некротический энтероколит; дети, родившиеся преждевременно.

**Yablun O.S., Rusak N.P., Moravskaya O.A., Rusak S.O., Bertsun K.T., Sergeta D.P., Shovkoplyas N.A.  
FEATURES OF THE COURSE OF NECROTIC ENTEROCOLITIS IN CHILDREN BORN PREMATURELY**

**Summary.** Based on the study of the peculiarities of the clinical course of necrotizing enterocolitis in 50 extremely preterm babies it was found that the heavier course of necrotizing enterocolitis is associated with lower body weight (1180.55±95.02 g) and a lower gestational period (28.66±0.66 weeks). Risk factors for development are delayed enteral nutrition, longer parenteral nutrition, artificial feeding and a longer enteral pause. In the clinical picture of necrotizing enterocolitis, among the nonspecific symptoms, the symptoms of a "white spot", thrombocytopenia ( $p<0.01$ ) and bradycardia ( $p<0.05$ ) were significantly more likely to occur, among abdominal manifestations - absence of peristalsis, contouring of the intestinal loops, moderate edema of the anterior abdominal wall ( $p<0.01$ ), as well as increase in abdominal volume and bloody stool ( $p<0.05$ ).

**Key words:** necrotizing enterocolitis, children born prematurely.

Рецензент - д.мед.н., проф. Токарчук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2017 р.

Яблонь Ольга Степанівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)9548557  
Русак Наталія Петрівна - аспірант кафедри педіатрії №1; +38(067)9575260; natalia.rusak135@gmail.com

Моравська Оксана Аркадіївна - к.мед.н., доцент кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)9178109

Русак Світлана Олександрівна - заступник головного лікаря з медичної частини Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні; +38(067)5913117

Берцун Костянтин Тихонович - завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні; +38(067)9883276

Сергета Діна Петрівна - к.мед.н., завідувач відділення недоношених новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні; +38(067)3469200

Шовкопляс Наталія Анатоліївна - завідувач відділення інтенсивної терапії та виходжування недоношених та хворих новонароджених Вінницької міської лікарні "Центр матері та дитини"; +38(098)2225025

---

© Гуменюк О.В.

**УДК:** 616.72-002:616.12-008.46:330.59

**Гуменюк О.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ З  
АБЕРАНТНОЮ ПРОДУКЦІЄЮ МЕЛАТОНІНУ ТА ГАЛЕКТИНУ-3**

**Резюме.** Досліджено показники якості життя у хворих на остеоартроз колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3. У хворих на ОА зниження екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею асоціюється з помірним зниженням показників якості життя за рахунок психологічної складової здоров'я SF-36. Натомість підвищення рівня галектину-3 в крові у хворих на ОА асоціюється зі значущим зниженням фізичної складової здоров'я та менш виразним зниженням психологічної складової здоров'я SF-36. Між рівнем галектину-3 в крові та рівнем екскреції 6-сульфатоксимелатоніну в сечі виявляється обернений асоціативний зв'язок.

**Ключові слова:** мелатонін, 6-сульфатоксимелатонін, галектин-3, остеоартроз, колінний суглоб, SF-36, якість життя.

**Вступ**

Остеоартроз (ОА) належить до хронічних захворювань, що асоціюються з персистуючим больовим синдромом, функціональними обмеженнями та зниженням якості життя пацієнтів [2, 4, 5]. В Україні в структурі поширеності захворювань кістково-м'язової системи ОА становить 17,5% [4]. ОА часто поєднується з інши-

ми патологічними станами, які акселерують його прогресування та погіршують комплаєнс за ревматологічним профілем [1]. Персистенція суглобового болю індукує розвиток психоемоційних розладів, інсомнії та депресії, які обтяжують та модифікують больовий синдром [14, 18].

Роль плейторопних модуляторів фізіологічних та психологічних функцій у патогенезі ОА привертає все більшу увагу. До таких модуляторів можна віднести мелатонін та галектин-3, які залучені до регуляції процесів старіння, нейромодуляції, ноцицепції, запалення, ремоделювання кісткової та хрящової тканин [8, 9, 13, 16]. Дисфункцію мелатоніну розглядають як чинник інсомнії, депресії, когнітивних розладів, хронічного болювого синдрому [9, 11]. Підвищення рівня галектину-3 пов'язують із розвитком імунозапальних захворювань, серцевої недостатності, ниркової дисфункції тощо [8, 12]. Засвідчений можливий зв'язок між мелатоніном та галектином-3 при ішемії мозку [15]. Тому вивчення клініко-патогенетичного значення мелатоніну та галектину-3 та їх можливого впливу на показники якості життя у хворих на ОА є доцільним.

**Мета роботи** - з'ясувати особливості якості життя у хворих на ОА колінних суглобів з аберантною продукцією мелатоніну та галектину-3.

### Матеріали та методи

Обстежено 141 хворого на ОА колінних суглобів віком 58,4 7,91 років (76,6% жінки). Дослідження відповідало основним біоетичним нормам Гельсінської декларації (1989 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України. Діагноз ОА встановлювали на основі класифікаційних критеріїв ACR 1991 року [6], рекомендацій EULAR 2010 р. [19]. У 94 (66,7%) хворих на ОА виявлялось ураження лише колінних суглобів, у 47 (33,3%) хворих - поєднання ОА колінних та кульшових суглобів. ОА II рентгенологічної стадії виявлений у 77 (54,6%) хворих, III стадії - у 64 (45,4%) хворих.

Критерії рандомізації у дослідження були наступними: рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів, II-III стадія за Kellgren/Lawrence, порушення функції суглобів I-II ступеню, тривалість захворювання  $\geq 1$  року, вік хворих 30-75 років, згода пацієнта взяти участь у дослідженні. Критеріями не включення в дослідження були: прийом пероральних глюкокортикоїдів; будь-які інтраартикулярні маніпуляції (ін'єкції глюкокортикоїдів, гіалуронової кислоти тощо) протягом останніх 4 тижнів; ендопротезування колінних чи кульшових суглобів; важкі та декомпенсовані стани; онкологічні захворювання; вагітність та період лактації; алкогольна та наркотична залежність.

Рівень 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) в сечі визначали імуноферментним методом за набором "6-Sulfatohymelatonin ELISA" (Buhlmann, Швеція) у двох порціях, зібраних з 18<sup>00</sup> до 22<sup>00</sup> та з 22<sup>00</sup> до 6<sup>00</sup>, розраховували середній показник екскреції 6-SMT на 1 мг креатиніну. Вміст галектину-3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human Galectin-3" (Platinum ELISA, eBioscience, Австрія). В якості

контролю було обстежено 36 практично здорових осіб віком 57,1 $\pm$ 9,95 років (72,2% жінок).

Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою шкали SF-36 (The Short Form-36 Health Status Survey). На підставі аналізу 36 пунктів опитувальника розраховували 8 шкал SF-36: 1) фізичне функціонування (Physical Functioning - PF); 2) вплив фізичного стану на функціонування (Role-Physical Functioning - RP); 3) інтенсивність болю (Bodily Pain - BP); 4) загальний стан здоров'я (General Health - GH); 5) життєва активність (Vitality - VT); 6) соціальне функціонування (Social Functioning - SF); 7) вплив емоційного стану на функціонування (Role-Emotional - RE); 8) психічне здоров'я (Mental Health - MH). Сумарну фізичну складову здоров'я (PCS) оцінювали пунктами 1-4 (PF, RP, BP, GH), сумарну психологічну складову здоров'я (MCS) - за пунктами 5-8 (MH, RE, SF, VT) [3].

Отримані дані оброблено стандартними пакетами комп'ютерних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента та непараметричним критерієм Мана-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Для ранжирування показників застосовували процентильний аналіз із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ).

### Результати. Обговорення

Встановлено, що у хворих на ОА колінних суглобів рівень екскреції з сечею 6-SMT був достовірно нижчим (на 29,4%), а рівень галектину-3 в сироватці крові - достовірно вищим (на 64%), ніж у практично здорових осіб групи контролю (табл. 1). Результати щодо рівнів 6-SMT та галектину-3 в хворих групи контролю узгоджувались із даними літератури щодо осіб цієї вікової категорії [7, 17]. Для подальшого аналізу показників якості життя відповідно до рівнів екскреції 6-SMT хворі на ОА були ранжовані на 3 групи: 1) з умовно нормальним рівнем показника -  $>19,4$  нг/мг креатиніну ( $>P_{25}$  групи контролю); 2) з гранично зниженим рівнем 6-SMT - 13,7-19,4 нг/мг креатиніну ( $P_5 - P_{25}$ ); 3) з низьким рівнем 6-SMT -  $<13,7$  нг/мг креатиніну ( $<P_5$  групи контролю). Аберантні рівні 6-SMT ( $<P_{25}$  групи контролю) були виявлені у 93 (66%) хворих, в тому числі низький рівень 6-SMT - у 51 (36,2%) хворого. За рівнем галектину-3 в крові хворі на ОА були розподілені наступним чином: 1) особи з умовно нормальним рівнем показника -  $<12,1$  нг/мл ( $<P_{75}$  групи контролю); 2) гранично підвищеним рівнем галектину-3 - 12,1-15,8 нг/мл ( $P_{75} - P_{95}$ ); 3) з високим рівнем галектину-3 -  $>15,8$  нг/мл ( $>P_{95}$  групи контролю). Аберантні рівні галектину-3 ( $>P_{75}$  групи контролю) були виявлені у 106 (75,2%) хворих на ОА, в тому числі високі рівні показника були у 62 (44%) осіб.

Відомо, що загальнопопуляційні показники якості життя за SF-36 у практично здорових осіб в різних вікових групах зазвичай є вищими 70 балів, а сумарні показники фізичного та психічного здоров'я коливаються



**Таблиця 1.** Процентильний розподіл рівнів 6-сульфатоксимелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА та в контрольній групі.

Групи	M±σ	Me	Процентилі						
			P <sub>5</sub>	P <sub>10</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>90</sub>	P <sub>95</sub>	
Рівень екскреції 6-SMT з сечею (нг/мг креатиніну)									
1	Контрольна група, n=36	23,8±5,79	25,0	13,7	15,5	19,4	28,3	30,4	31,0
2	Хворі на ОА, n=141	16,8±4,80*	16,1	10,6	11,4	12,7	20,6	22,9	24,3
Рівень галектину-3 в сироватці крові (нг/мл)									
1	Контрольна група, n=36	10,1±3,23	10,2	5,54	6,34	7,71	12,1	14,3	15,8
2	Хворі на ОА, n=141	16,4±6,38*	15,0	8,13	9,62	12,3	19,1	25,6	30,1

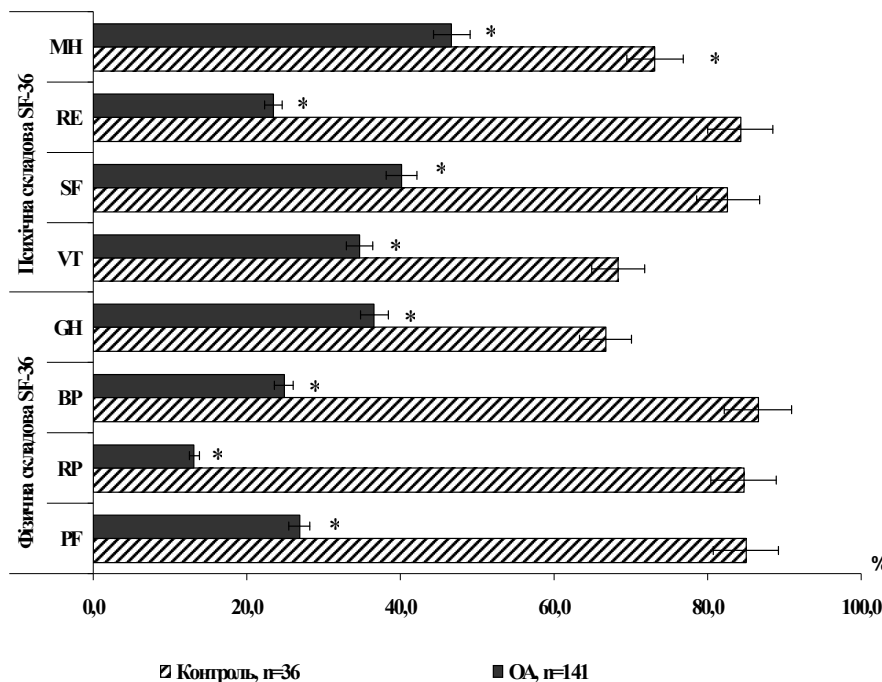
**Примітки:** \* - p<0,001 між групами 1 та 2.

в межах 50 балів [10]. Аналогічні показники реєструвались у обстежених нами практично здорових осіб групи контролю (рис. 1), зокрема, показники сумарної фізичної складової здоров'я (PCS) та психологічної складової здоров'я (MCS) становили 52,7 3,86 [95% ДІ 46,4; 57,7] та 49,3 6,98 [95% ДІ 38,1; 60,0]. У хворих на ОА показники всіх шкал SF-36 були істотно зниженими і не перевищували 50 балів, а PCS та MCS становили 27,8 5,72 [95% ДІ 19,9; 38,8] та 37,2 7,45 [95% ДІ 26,8; 51,6] і були достовірно нижчими, ніж такі в осіб контрольної групи (критерій Мана-Уїтні, p<0,001).

У хворих на ОА зниження екскреції 6-SMT супроводжувалось погіршенням окремих складових здоров'я за SF-36 (табл. 2). Статистично значущі відмінності виявлялись між групами хворих з низьким та нормальним рівнями екскреції 6-SMT за складовою фізичного здоров'я - PF (характеризує ступінь, при якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень), а

також складовими психічного здоров'я - SF (відображає вплив фізичного та емоційного стану на соціальну активність) та MH (оцінює настрій та особливості психоемоційного стану - наявність позитивних емоцій, депресії чи тривоги). У хворих з рівнем 6-SMT<13,7 нг/мг креатиніну показники PF, SF та MH були нижчими в 1,42; 1,21 та 1,17 рази, ніж у хворих з рівнем 6-SMT >19,4 нг/мг креатиніну. У хворих з низькою екскрецією 6-SMT показники BP, VT, RE, що відображають вплив больового синдрому на повсякденну діяльність, життєву активність та емоційний стан, знижувались на рівні стійкої тенденції (p=0,1). Показники RP та GH, що характеризують вплив фізичного стану на повсякденну діяльність, погляд на стан здоров'я та перспективи лікування, у хворих з аберантними та нормальними рівнями 6-SMT відрізнялись незначуще. Виявилось, що у хворих з нормальним та гранично зниженим рівнем 6-SMT сумарна психологічна складова здоров'я (MCS) була достовірно вищою (на 11,2 та 10,6%) відносно хворих з низьким рівнем 6-SMT, однак за сумарною фізичною складовою здоров'я (PCS) відмінностей не виявлялось.

У хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 в крові також асоціювалось погіршенням якості життя. Між групами хворих з високим та нормальним рівнями галектину-3 за всіма складовими фізичного та психічного здоров'я виявлялись статистично значущі відмінності. У хворих з рівнем галектину-3 <12,1 нг/мл складові фізичного здоров'я PF, RP, BP та GH були вищими в 2,21; 3,86; 1,59, 1,39 рази, а складові психічного здоров'я VT, SF, RE та MH - вищими в 1,41; 1,35; 2,37 та 1,22 рази, ніж у хворих з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл. За цих умов, показники фізичної складової здоро-



**Рис. 1.** Показники якості життя за SF-36 (бали, M±σ) в загальній групі хворих на ОА та у практично здорових осіб (контроль). \* - p<0,001 відносно групи контролю.

**Таблиця 2.** Показники якості життя за SF-36 у хворих на ОА залежно від рівнів 6-SMT в сечі та галектину-3 в крові (M±σ).

Групи хворих	Фізична складова SF-36				Психічна складова SF-36				PCS	MCS	
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH			
Розподіл за рівнем екскреції 6-SMT (нг/мг креатиніну)											
1	>19,4, n=48	30,8±16,5	15,1±22,3	27,1±12,8	36,7±14,9	36,4±12,1	43,0±15,5	28,5±32,3	49,0±13,2	28,3±5,86	38,7±6,71
2	13,7-19,4, n=42	28,6±19,1	13,1±25,4	25,2±11,9	39,7±16,6	36,4±13,1	42,6±20,5	25,4±34,4	49,8±15,9	28,1±5,83	38,5±7,28
3	<13,7, n=51	21,7±18,9	11,3±23,1	22,5±16,0	33,9±14,3	31,8±12,2	35,5±20,7	17,0±31,5	41,9±14,2	27,1±5,59	34,8±7,71
	p <sub>2,1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	p <sub>3,1</sub>	<0,05	>0,05	0,1	>0,05	0,1	<0,05	0,1	<0,05	>0,05	<0,05
	p <sub>3,2</sub>	0,1	>0,05	>0,05	>0,05	0,1	0,1	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Розподіл за рівнем галектину-3 в крові (нг/мл)											
4	<12,1, n=35	42,1±19,0	25,0±32,1	33,0±12,9	45,9±15,1	42,7±12,8	48,6±17,1	33,3±34,3	51,8±14,4	32,8±5,99	39,5±7,42
5	12,1-15,8, n=44	25,8±17,0	13,1±21,2	24,2±14,0	34,1±14,0	34,7±11,9	39,5±19,1	28,8±36,4	48,7±14,7	26,8±5,41	38,5±7,87
6	>15,8, n=62	19,0±13,5	6,45±15,6	20,7±12,3	33,1±14,3	30,2±10,7	35,9±19,1	14,0±26,7	42,3±14,0	25,8±3,95	34,9±6,59
	p <sub>5,4</sub>	<0,001	0,1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	p <sub>6,4</sub>	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01
	p <sub>6,5</sub>	<0,05	0,1	>0,05	>0,05	0,1	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

в'я (PCS) у хворих з гранично підвищеним та високим рівнем галектину-3 були достовірно нижчими в 1,22 та 1,27 рази, ніж у хворих з нормальним рівнем показника, при цьому показник психологічної складової здоров'я (MCS) був достовірно нижчим (в 1,13 рази) лише у хворих з високим рівнем галектину-3.

Кореляційний аналіз виявив достовірний слабкий зв'язок між рівнем екскреції 6-SMT та психічною складовою здоров'я (r=0,23, p<0,01) у хворих на ОА. Рівень галектину-3 в крові достовірно обернено корелював з фізичною та психічною складовими здоров'я SF-36 (r=-0,37; -0,32, p<0,001). Зауважимо, що між рівнем екскреції 6-SMT та сироватковим рівнем галектину-3 у хворих на ОА виявлявся слабкий обернений зв'язок (r=-0,28, p<0,01). Очевидно, у хворих на ОА на тлі зниженої секреції мелатоніну може посилюватись продукція галектину-3, однак зв'язок між цими чинниками потребує окремих досліджень.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих на ОА колінних суглобів реєструється статистично значуще зниження рівня екскреції 6-SMT з сечею та підвищення рівня галектину-3 в сироватці крові

порівняно із практично здоровими особами. Між рівнем галектину-3 та рівнем екскреції 6-SMT виявляється достовірний кореляційний зв'язок (r=-0,28, p<0,01).

2. Зниження продукції мелатоніну у хворих на ОА асоціюється з помірним зниженням показників якості життя переважно за рахунок психологічної складової здоров'я SF-36. Більш суттєво показники якості життя знижуються у хворих на ОА з рівнем екскреції 6-SMT <13,7 нг/мг креатиніну.

3. У хворих на ОА підвищення рівня галектину-3 в крові асоціюється зі значущим зниженням фізичної складової здоров'я і помірним зниженням психологічної складової здоров'я за SF-36. Найнижчі показники якості життя виявлялись у хворих на ОА з рівнем галектину-3 >15,8 нг/мл.

Таким чином, пригнічення продукції мелатоніну та підвищення продукції галектину-3 асоціюється з порушеннями якості життя у хворих на ОА. Не виключено, що вказані розлади можуть модифікувати клінічний перебіг захворювання та впливати на ефективність лікування хворих на ОА. Тому встановлення доцільності корекції продукції мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА є перспективним напрямком подальших досліджень.

### Список посилань

1. Волошина, Л. О., & Сміян, С. І. (2016). Остеоартроз, полі- та коморбідність: вікові, гендерні, прогностичні й лікувально-профілактичні аспекти: дані трирічного проспективного дослідження. *Український ревматологічний журнал*, 4 (66), 51-57.
2. Головач, І. Ю. (2014). Остеоартрит: фундаментальные и прикладные

- аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. *Український ревматологічний журнал*, 2 (56), 4-11.
3. Институт клинико-фармакологических исследований. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. Взято з <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>.
  4. Коваленко, В. М., & Борткевич, В. М. (2011). Остеоартроз і біль: стан проблеми. *Боль. Суставы. Позвоночник*, №1 (1). Взято з <http://www.mif-ua.com/archive/article/16189>.
  5. Alkan, B. M., Fidan, F., Tosun, A., & Ardiçoglu, O. (2014). Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. *Mod. Rheumatol.*, 24 (1), 166-171.
  6. Altman, R. D. (1991). Criteria for the classification of clinical osteoarthritis. *J. Rheumatology*, 18 (27), 10-12.
  7. de Boer, R. A., van Veldhuisen, D. J., Gansevoort, R. T., Muller, K. A. C., van Gilst, W. H.,.....van der Harst. (2012). The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J. Intern Med*, 272, 55-64.
  8. Dong, R., Zhang, M., & Hu, Q. (2018). Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *Int. J. Mol. Med.*, 41 (2), 599-614.
  9. Emet, M., Ozcan, H., Ozel, L., Yayla, M., Halici, Z., & Hacimuftuoglu, A. (2016). A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J. Med.*, 48, 135-141.
  10. Garratt, A. M., & Stavem, K. (2017). Measurement properties and normative data for the Norwegian SF-36: results from a general population survey. *Health and Quality of Life Outcomes*, 15, P.51 Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0625-9>.
  11. Hardeland, R. (2012). Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific World Journal*, 2012, 640389. doi: 10.1100/2012/640389.
  12. Hu, Y., Yéléhé-Okouma, M., & Ea, H. K. (2017). Galectin-3: A key player in arthritis. *Joint Bone Spine*, 84 (1), 15-20.
  13. Jenwitheesuk, A., Nopparat, C., & Mukda, S. (2014). Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int. J. Mol. Sci.*, 15 (9), 16848-16884.
  14. Parmelee, P. A., Tighe, C. A., & Dautovich N. D. (2015). Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability and depressive symptoms. *Arthritis Care & Research*, 67 (3), 358-365.
  15. Qiao, L., & Shen, W. (2014). The effect of melatonin on galectin-3, TNF- $\alpha$ , and IL-1 $\beta$  in newborn rats brain damage after hypoxia-ischemia and its impact on long-term behavior. *Journal of Clinical Pediatrics*, 32 (5), 480-484.
  16. Sanchis-Gomar, F., Santos-Lozano, A., & Pareja-Galeano, H. (2016). Galectin-3, osteopontin and successful aging. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 54 (5), 873-877.
  17. Scherhammer, E. S., Kroenke, C. H., Dowsett, M., Folkard, E., & Hankinson, S. E. (2006). Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels. *J. Pineal. Res*, 40 (2), 116-124.
  18. Smith, M. T., Finan, P. H., Buenaver, L. F., Robinson, M., Hague, U., Guain, A.,.....Leoutsakis, L. (2015). Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*, 67 (5), 1221-1233.
  19. Zhang, W., Doherty, M., Peat, G., Biesma-Zeinstra, M. A., Arden, N. K., Bresnihan, B.,.....Bijlsma J. W. (2010). EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69 (3), 483-489.

**Гуменюк О.В.**

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С АБЕРРАНТНОЙ ПРОДУКЦИЕЙ МЕЛАТОНИНА И ГАЛЕКТИНА-3**

**Резюме.** Исследовано показатели качества жизни у больных остеоартрозом коленных суставов с аберрантной продукцией мелатонина и галектина-3. У больных ОА снижение экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой ассоциируется с умеренным снижением показателей качества жизни за счет психологической составляющей здоровья SF-36. Повышение уровня галектина-3 в крови у больных ОА ассоциируется со значительным снижением физической составляющей здоровья и менее отчетливым снижением психологической составляющей здоровья SF-36. Между уровнем галектина-3 в крови и уровнем экскреции 6-сульфатоксимелатонину в моче оказывается обратно ассоциированная связь.

**Ключевые слова:** мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, галектин-3, остеоартроз, коленный сустав, SF-36, качество жизни.

**Humeniuk O.V.**

**QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHROSIS OF KNEE JOINTS AND ABERRANT PRODUCTION OF MELATONIN AND GALECTIN-3**

**Summary.** The study covered the indicators of quality of life in patients with osteoarthritis of knee joints with aberrant production of melatonin and galectin-3. In patients with OA, the reduction of 6-sulfatexymelatonin urine excretion was associated with a moderate decline in the quality of life indicators at the account of SF-36 psychological health component. Instead, raising the blood galectin-3 concentration in patients with OA was associated with a significant decrease of the physical component and a less pronounced decline of the SF-36 psychological health component. Blood galectin-3 and 6-sulfatexymelatonin excretion levels appeared to have an inverse associative dependence.

**Key words:** melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, galectin-3, osteoarthritis, knee joint, SF-36, quality of life.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Шевчук С.В.**

Стаття надійшла до редакції 18.04.2017 р.

Гуменюк Оксана Віталіївна - науковий співробітник науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів (науково-навчально-лікувальний комплекс) ВНМУ ім. М.І. Пирогова, пошукач кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(096)3557988

© Баранова О.Л., Юзвщина О.В.

УДК: 616.126.32: 616.13/.16 - 037

**Баранова О.Л., Юзвщина О.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ПРОГНОЗУВАННЯ ВАЖКОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ВРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ СУДИН У ПАЦІЄНТІВ З КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

**Резюме.** У пацієнтів, які мали покази до вентрикулоаортокоронарографії (ВАКГ), вивчали гендерні особливості клінічних факторів, асоційованих з важкістю атеросклеротичного враження коронарних артерій і оцінювали можливість прогнозування важкості коронарного атеросклерозу. Результати ВАКГ оцінювали за допомогою індексу важкості атеросклерозу коронарних судин (ІВАКС) - бального показника, що відображав розповсюдженість і важкість коронарного атеросклерозу. У пацієнтів з наявністю кальцинозу клапанів серця (ККС) ІВАКС значимо відрізнявся залежно від наявності ознак аортального стенозу (0 (0; 3,5) балів та 3,0 (0; 10,0) балів в групах з аортальним стенозом (АС) III та II ступенів відповідно проти 12,0 (5,5; 20,0) балів у групі з ККС без ознак стенозування аортального клапану (АК),  $p < 0,010$ ). Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) при наявності ККС частіше мали інфаркт міокарду (ІМ) (відношення шансів (ВШ) - 2,04 для чоловіків та 2,35 - для жінок). При аналізі залежно від типу враження клапанів ІВАКС був найбільшим у пацієнтів з поєднаним враженням АК та кільця мітрального клапану (КМК) (11,5 (5,0; 19,0) балів у групі ізольованого враження АК, 8,5 (3,5; 18,5) балів в групі ізольованого враження КМК та 16,25 (7,0; 24,5) в групі поєданого враження клапанів,  $r_{AK-поєдн.враж.} = 0,023$ ). При проведенні кореляційного аналізу в групі пацієнтів без ознак стенозування АК (аналізували наявність зв'язку ІВАКС з віком, індексом маси тіла (ІМТ), палінням, артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) в анамнезі, рівнем загального холестерину (ЗХС), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), типом враження клапанів) в підгрупі чоловіків було виявлено кореляційний зв'язок ІВАКС з віком ( $r = 0,248$ ,  $p = 0,006$ ), рівнем ЗХС ( $r = 0,186$ ,  $p = 0,011$ ), наявністю ЦД в анамнезі ( $r = 0,126$ ,  $p = 0,085$ ) та поєднаним враженням клапанів ( $r = 0,149$ ,  $p = 0,042$ ). У жінок було виявлено кореляційний зв'язок ІВАКС з наявністю ЦД в анамнезі ( $r = 0,212$ ,  $p = 0,0046$ ), ШКФ ( $r = -0,251$ ,  $p = 0,018$ ) та поєднаним враженням клапанів ( $r = 0,220$ ,  $p = 0,038$ ). При проведенні множинного лінійного регресійного аналізу у чоловіків значимими прогностичними факторами виявилися вік, рівень ЗХС, наявність ЦД в анамнезі та поєдане враження АК та КМК. У жінок значимим прогностичним фактором виявилась наявність поєданого враження АК та КМК.

**Ключові слова:** кальциноз клапанів серця, вентрикулоаортокоронарографія, атеросклероз коронарних судин, гендерні особливості.

### Вступ

Атеросклероз коронарних судин як причина ішемічної хвороби серця (ІХС) є поширеною причиною смертності. В 2016 році в Україні смертність від ІХС склала близько 700 випадків на 100 тисяч населення, що майже вдвічі більше ніж у європейських країнах [2]. За даними R.V.Freeman і С.М.Otto (2005), поширеність склерозу аортального клапану (АК) у осіб віком 65-74 роки складала 25%, збільшуючись до 48% у осіб старше 84 років [7]. При обстеженні пацієнтів, госпіталізованих до кардіологічне відділення, ми виявляли кальциноз клапанів серця (ККС) від 4,3% у пацієнтів 50-59 років до 30,1% у пацієнтів старших 80 років [1]. Літературні дані щодо зв'язку ККС та ІХС суперечливі. Так, M. Henein зі співавторами (2015) описували відсутність зв'язку наявності ККС та стенозу коронарних артерій у пацієнтів, яким було протезовано АК з приводу стенозу, натомість наявність стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій асоціювалася з атеросклерозом аорти [8]. H. Yamamoto зі співавторами (2003) виявляли більш важке враження коронарних артерій (оцінюване за кількістю вражених судин) у пацієнтів з кальцинозом АК та кальцифікацією грудного відділу аорти, а зв'язку з наявністю кальцинозу кільця мітрального клапану (КМК) виявлено не було [15]. H. Utsunomiya зі співавторами (2010) виявляли зв'язок поєданого кальцинозу АК та КМК з наявністю, поширеністю коронарного атеросклерозу та

з наявністю ознак нестабільності атеросклеротичної бляшки [13]. У своєму дослідженні S. Atar зі співавторами (2003) наявність кальцинозу КМК асоціювалася з більшою поширеністю стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій у осіб молодших 65 років [3]. Тому представляє інтерес можливість прогнозування важкості коронарного атеросклерозу з урахуванням наявності ККС залежно від статі.

**Мета** дослідження - виявити гендерні особливості клінічних факторів, асоційованих з важкістю атеросклеротичного враження коронарних артерій та оцінити можливість прогнозування важкості коронарного атеросклерозу.

### Матеріали та методи

Було проведено ретроспективне дослідження на базі кардіохірургічного відділення Хмельницької обласної лікарні (2010-2017 рр.). До дослідження були включені 362 пацієнта віком від 41 до 92 роки (середній вік становив  $63,9 \pm 8,8$  років), із них 244 (67,4%) становили пацієнти чоловічої статі, яким була проведена вентрикулоаортокоронарографія (ВАКГ) та ехокардіоскопія. Критеріями виключення з дослідження були: вік молодший 40 років (для пацієнтів без ККС), гостре порушення мозкового кровообігу (до 6 місяців), вроджені вади серця (окрім двостулкового АК), кардіоміопатії, запальні

захворювання серця, ревматизм і системні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання. У 316 (87,3%) при ВАКГ була верифікована ІХС, із них 124 (34,2%) пацієнта мали гострий інфаркт міокарда (ІМ), в т.ч. 24 (6,6%) - повторний ІМ та 85 (23,5%) пацієнтів - перенесений ІМ в анамнезі, в т.ч. 18 (4,9%) - повторний ІМ. У 27 (7,5%) пацієнтів ВАКГ була виконана з приводу нестабільної стенокардії, у 80 (22,1%) - з приводу стабільної стенокардії III-IV ФК. Артеріальну гіпертензію (АГ) реєстрували у 344 (95,0%) пацієнтів, супутній ЦД - у 91 (25,1%) пацієнта.

Залежно від наявності чи відсутності ККС пацієнтів було розділено на 2 групи - основна (при наявності кальцинатів на АК та/або в КМК, n=290) та група порівняння (пацієнти без ККС, n=72). Групи були рандомізовані за віком та статтю.

Оцінювали наявність ІХС, АГ, СД, паління в анамнезі, індекс маси тіла (ІМТ), рівень загального холестерину (ЗХС) та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), розраховану за формулою MDRD для наборів без стандартизації креатиніну.

Ехокардіоскопію виконували за стандартною методикою в М-, В- та доплерівському режимах за стандартною методикою на апараті Siemens Acuson CV70 (Німеччина). Ступінь кальцинозу АК оцінювали за А.К. Nightingale та J.D. Horowitz (2005) [9]. Ступінь аортального стенозу (АС) оцінювали згідно рекомендацій ЕАЕ/АСЕ (2009) [5]. ВАКГ проводили з використанням ангиографічної системи Infinix VC-1 (Toshiba Medical Systems, Японія). Результати ВАКГ оцінювали з використанням індексу важкості атеросклерозу коронарних судин (ІВАКС) - бального показника, що відображав розповсюдженість і важкість коронарного атеросклерозу (кожному сегменту коронарного русла присвоювали певний бал, який множили на 2 при наявності стенозу 50-99% або при наявності стенту в даному сегменті та на 5 при оклюзії, ІВАКС являв собою суму балів). Використовували наведений в ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2014) поділ коронарного русла на сегменти та бальну оцінку сегментів [14]. Розрахований ІВАКС склав від 0 до 37,5 балів (10,0 (2,0; 18,0) балів).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням стандартних методів описової і варіаційної статистики на основі прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel та STATISTICA 8.0. Дані з нормальним розподілом представлені у вигляді М (SD), дані з розподілом відмінним від нормального - у вигляді Me (верхній кuartиль; нижній кuartиль). Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Непараметричні дані оцінювали з використанням критерію Манна-Уїтні, критерію  $\chi^2$ , для оцінки наявності зв'язку між показниками використовували рангову кореляцію за Спірменом та множинний покроковий регресійний аналіз.

**Результати. Обговорення**

Залежно від наявності чи відсутності ККС, ІВАКС не

відрізнявся ні в підгрупах чоловіків (10,0 (2,5; 19,5) балів у пацієнтів основної групи проти 9,0 (3,0; 15,5) балів у пацієнтів без ККС), ні в підгрупах жінок (7,25 (0; 16,75) балів у пацієнтів основної групи проти 12,75 (3,0; 18,0) балів у пацієнтів без ККС), але основна група і група порівняння значимо відрізнялися за часткою пацієнтів з ІХС (160 (84,2%) пацієнтів в основній групі проти 53 (98,2%) пацієнтів в групі порівняння у чоловіків,  $p=0,007$  та 85 (85,0%) пацієнтів в основній групі проти 18 (100,0%) пацієнтів в групі порівняння у жінок,  $p=0,078$ ).

Це було зумовлено тим, що до основної групи включали пацієнтів з кальцинозом клапанів серця незалежно від ступеня стенозування АК. При аналізі зв'язку атеросклеротичного враження коронарних артерій з наявністю АС були отримані наступні дані (табл. 1).

Частка пацієнтів з ІХС була значимо меншою в підгрупах із більш високими ступенями АС (II-III ступенів), і достовірно меншим був ІВАКС. Також у підгрупах з АС II-III ступенів була більшою частка пацієнтів, у котрих при ВАКГ не було виявлено атеросклеротичних змін у коронарних артеріях (7 (41,18%) пацієнтів та 27 (65,85%) пацієнтів у групах з АС II та III ступенів відповідно проти 33 (16,18%) пацієнтів у групі з ККС без ознак стенозування АК,  $p < 0,011$ ). Такі відмінності можуть бути зумовлені генетичною неоднорідністю пацієнтів з АС, зумовленим кальцинозом АК, оскільки дослідження генетичних особливостей АС при ККС виявляли асоціації з генетичним поліморфізмом аполіпопротеїнів AI, B та E, інтерлейкіну-10, сполучнотканинного фактора росту, рецептора хемокіна-5, BsmI рецепторів вітаміну D, змінами певних генів в ділянках хромосом 16q22.1-22.3, 19p13.11-p11, причому дослідження, виконані на різних популяціях, демонстрували різні асоціації [4, 6, 10, 11, 12]. Таким чином, можна припустити, що зумовлений кальцинозом АС є полігенним захворюванням з різним

**Таблиця 1.** Важкість враження коронарного русла залежно від наявності і ступеню стенозування аортального клапану.

№	Групи пацієнтів	Пацієнти з ІХС, n (%)	ІВАКС, бали
1	Кальциноз АК без ознак стенозування (n=204)	203 (99,5)	12,0 (5,5; 20,0)
2	Кальциноз АК з АС I ступеню (n=28)	26 (92,9)	10,5 (7,0; 15,25)
3	Кальциноз АК з АС II ступеню (n=17)	8 (47,1)	3,0 (0; 10,0)
4	Кальциноз АК з АС III ступеню (n=41)	8 (19,5)	0 (0; 3,5)
	Достовірність різниці, p	$p_{1-2}=0,004$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{2-3}=0,0005$ $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}=0,033$	$p_{1-2}=0,822$ $p_{1-3}=0,010$ $p_{1-4}<0,0001$ $p_{2-3}=0,086$ $p_{2-4}<0,0001$ $p_{3-4}=0,082$

**Примітки:** АК - аортальний клапан, АС - аортальний стеноз, ІХС - ішемічна хвороба серця, ІВАКС - індекс важкості атеросклерозу коронарних судин.

**Таблиця 2.** Оцінка важкості атеросклеротичного враження коронарних судин у пацієнтів з кальцинозом клапанів серця без ознак стенозування аортального клапану залежно від типу враження клапанів та статі.

Групи		Показники		
		Середній вік, роки, $M \pm \sigma$		ІВАКС, бали,
Ізольоване враження АК без АС (група 1)	всі (n=126)	63,4±8,9		11,5 (5,0; 19,0)
	чоловіки (n=85)	62,1±9,1	$p_{ч-ж}=0,023$	12,0 (7,0; 20,5)
	жінки (n=41)	65,9±7,8		7,5 (1,0; 16,5)
Ізольоване враження КМК (група 2)	всі (n=14)	62,6±6,9		8,5 (3,5; 18,5)
	чоловіки (n=6)	63,0±8,5	$p_{ч-ж}=0,948$	15,25 (10,0; 25,0)
	жінки (n=8)	62,4±6,0		6,0 (1,75; 9,75)
Поєднане враження АК та КМК без АС (група 3)	всі (n=64)	66,1±8,6		16,25 (7,0; 24,5)
	чоловіки(n=12)	65,1±8,9	$p_{ч-ж}=0,319$	17,0 (8,0; 24,0)
	жінки(n=22)	67,8±7,9		14,75 (5,0; 26,5)
Достовірність різниці між групами	всі	$p_{1-2}=0,632$ $p_{2-3}=0,113$ $p_{1-3}=0,042$		$p_{1-2}=0,557$ $p_{2-3}=0,104$ $p_{1-3}=0,023$
	чоловіки	$p_{1-2}=0,898$ $p_{2-3}=0,552$ $p_{1-3}=0,065$		$p_{1-2}=0,523$ $p_{2-3}=0,950$ $p_{1-3}=0,234$
	жінки	$p_{1-2}=0,172$ $p_{2-3}=0,087$ $p_{1-3}=0,415$		$p_{1-2}=0,409$ $p_{2-3}=0,063$ $p_{1-3}=0,034$

**Примітки:** АК - аортальний клапан, АС - аортальний стеноз, КМК - кільце мітрального клапану, ІВАКС - індекс важкості атеросклерозу коронарних судин.

ступенем асоціації з атеросклерозом різних генетичних варіантів.

Враховуючи відмінності в поширеності ІХС в групах пацієнтів з високими ступенями АС, у подальшому аналіз проводився з виключенням пацієнтів з ККС та наявністю ознак стенозування АК. В отриманих підгрупах доля пацієнтів з ІХС була співставною (132 (99,3%) пацієнтів в основній групі проти 53 (98,2%) пацієнтів у групі порівняння у чоловіків, 71 (100%) пацієнтів в основній групі проти 18 (100%) пацієнтів у групі порівняння у жінок). Не дивлячись на відсутність відмінностей у поширеності ІХС, доля пацієнтів з інфарктом міокарду (ІМ) серед пацієнтів з ІХС була більшою в групах з ККС (71,2% проти 54,7% в групі порівняння у чоловіків,  $p=0,032$ , та 74,6% проти 55,6% в групі порівняння у жінок). Таким чином, чоловіки з ІХС при наявності ККС мали відношення шансів (ВШ) мати ІМ - 2,04, а жінки - 2,35.

При аналізі залежності важкості атеросклеротичного враження коронарних судин від типу враження клапанів серця були отримані наступні дані (табл. 2). Пацієнти з групи з поєднаним враженням АК та КМК були найстарші за віком, у групах з ізольованим враженням АК та поєднаним враженням КМК жінки були старші, ніж чоловіки. Групи достовірно не відрізнялися за часткою пацієнтів з АГ, ІХС, ЦД, за ІМТ, ШКФ та рівнем ЗХС.

У підгрупах чоловіків частка пацієнтів, що палили, була найбільшою в групі ізольованого враження КМК

(2 пацієнти (33,3%)) і найменшою (2 пацієнти (4,8%)) у групі з поєднаним враженням АК та КМК ( $p=0,018$ ). Жінки в усіх групах мали більший порівняно з чоловіками ІМТ ( $p<0,041$ ), і меншу ШКФ ( $p<0,005$ ). Жінки групи поєданого враження АК та КМК достовірно частіше, порівняно з чоловіками, мали ЦД в анамнезі (40,9% проти 14,3%,  $p=0,017$ ). Натомість, у групі ізольованого враження КМК ЦД в анамнезі частіше реєстрували у чоловіків (33,3% проти 12,5%), подібна тенденція спостерігалась і в групі ізольованого враження АК (29,2% у чоловіків проти 24,4% у жінок).

ІВАКС був найбільшим у пацієнтів з поєднаним враженням АК та КМК і найменшим в групі ізольованого враження КМК, але в групах ізольованого враження клапанів ІВАКС у чоловіків був суттєво вищий, порівняно із жінками, тоді як у групі поєданого враження АК та КМК достовірної різниці між чоловіками і жінками виявлено не було. Таким чином, у чоловіків достовірної різниці ІВАКС залежно від типу враження клапанів виявлено не було (ІВАКС був найбільшим у групі поєданого враження АК та КМК і найменшим при ізольованому враженні АК, але ці відмінності не досягали рівня статистичної значимості), а у жінок групи поєданого враження АК та КМК ІВАКС був достовірно більшим порівняно з групами з ізольованим враженням клапанів.

При проведенні кореляційного аналізу в групі пацієнтів без ознак стенозування АК (аналізували наявність зв'язку ІВАКС з віком, ІМТ, палінням, АГ, ЦД в

**Таблиця 3.** Результати множинного лінійного регресійного аналізу (прогнозування ІВАКС у чоловіків старше 45 років, які мали покази до вентрикулоаортокоронарографії (n=187)).

Показники	Коефіцієнти бета	Стандартна помилка	B	Стандартна помилка	p
Константа a			-20,34	6,736	0,003
Рівень ЗХС	0,226	0,068	2,94	0,894	0,001
Вік	0,221	0,069	0,25	0,078	0,002
Наявність ЦД в анамнезі	0,179	0,068	4,20	1,610	0,009
Поєднане враження АК та КМК	0,141	0,069	3,29	1,621	0,044

**Примітки:** ЗХС - загальний холестерин, ЦД - цукровий діабет, АК - аортальний клапан, КМК - кільце мітрального клапану.

анамнезі, рівнем ЗХС, ШКФ, типом враження клапанів) у підгрупі чоловіків було виявлено кореляційний зв'язок ІВАКС із віком ( $r=0,248$ ,  $p=0,006$ ), рівнем ЗХС ( $r=0,186$ ,  $p=0,011$ ), наявністю ЦД в анамнезі ( $r=0,126$ ,  $p=0,085$ ) та поєднаним враженням клапанів ( $r=0,149$ ,  $p=0,042$ ). У жінок було виявлено кореляційний зв'язок ІВАКС з наявністю ЦД в анамнезі ( $r=0,212$ ,  $p=0,0046$ ), ШКФ ( $r=(-0,251)$ ,  $p=0,018$ ) та поєднаним враженням клапанів ( $r=0,220$ ,  $p=0,038$ ). Отримані дані про більш важке враження коронарних судин у пацієнтів з поєднаним кальцинозом АК та КМК узгоджуються з літературними даними [3, 13].

Для оцінки можливості прогнозування ІВАКС у групі пацієнтів старших 45 років, котрі мали покази до ВАКГ, проводили лінійний множинний покроковий регресійний аналіз. Аналізували зв'язок ІВАКС з віком, ІМТ, палінням, ЦД в анамнезі, рівнем ЗХС, ШКФ, наявністю кальцифікації клапанів, типом враження клапанів окремо у чоловіків та жінок. Значимі прогностичні фактори у чоловіків наведені в таблиці 3.

Таким чином, рівняння для прогнозування значення ІВАКС у чоловіків можна представити у вигляді:

$$\text{ІВАКС} = (-20,34) + 0,25 \times (\text{вік}) + 4,20 \times (\text{рівень ЗХС}) + 2,94 (\text{при наявності ЦД}) + 3,29 (\text{при наявності поєднаного враження АК та КМК})$$

У жінок при проведенні простої лінійної регресії значимими факторами виявились наявність ЦД в анамнезі (незалежна константа  $a=10,08$ ,  $p<0,0001$ , коефіцієнт бета  $=0,224$ ,  $p=0,034$ ) та наявність поєднаного враження АК та КМК (незалежна константа  $a=10,02$ ,  $p<0,0001$ , коефіцієнт бета  $=0,269$ ,  $p=0,011$ ). Слід відзначити, що при проведенні множинного регресійного

аналізу єдиним значимим фактором залишилась наявність поєднаного враження АК та КМК.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У пацієнтів з наявністю кальцифікації клапанів серця ІВАКС значимо відрізнявся залежно від наявності ознак аортального стенозу.

2. Пацієнти з ІХС при наявності ККС частіше мали ІМ (ВШ для чоловіків - 2,04, для жінок - 2,35).

3. При аналізі залежно від типу враження клапанів ІВАКС був найбільшим у пацієнтів з поєднаним враженням АК та КМК.

4. При проведенні кореляційного аналізу в групі пацієнтів без ознак стенозування АК у підгрупі чоловіків було виявлено кореляційний зв'язок ІВАКС з віком, рівнем ЗХС, наявністю ЦД в анамнезі, наявністю кальцинатів на клапанах та поєднаним враженням клапанів. У жінок було виявлено кореляційний зв'язок ІВАКС з наявністю ЦД в анамнезі, ШКФ та поєднаним враженням клапанів.

5. При проведенні множинного лінійного регресійного аналізу у чоловіків значимими прогностичними факторами виявились вік, рівень ЗХС, наявність ЦД в анамнезі та поєднане враження АК та КМК. У жінок значимим прогностичним фактором виявилась наявність поєднаного враження АК та КМК.

Перспективним напрямком подальших досліджень може бути проспективне дослідження впливу наявності ККС на перебіг ІХС та розвиток несприятливих наслідків (ІМ, серцева недостатність, кардіоваскулярна смерть).

### Список посилань

- Іванов, В.П., Юзвішина, О.В. & Баранова, О.Л. (2010). Гендерно-вікові особливості типів враження клапанів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та наявністю кальцифікації клапанів серця. *Кримський терапевтичний журнал*, 2(2), 42-48.
- Коваленко, В.М., & Корнацький В.М. (Ред.) (2017). Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ: б.в.
- Atar, S., Jeon, D.S., Luo, H. & Siegel, R.J. (2003). Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart*, 89, 161-164.
- Avakian, S.D., Annicchino-Bizzacchi, J.M., Grinberg, M., Ramires, J.A., & Mansura, A.P. (2001). Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin. Genet.*, 60(5), 381-384.
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J.B., Evangelista, A., Griffin, B.P. ... Quiñones, M. (2009). Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocardiogr.*, 10(3), 479.
- Bella, J.N., Tang, W., Kraja, A., Rao, D.C., Hunt, S.C., Miller, M.B. ... Arnett D.K. (2007). Genome-Wide Linkage Mapping for Valve Calcification Susceptibility Loci in Hypertensive Sibships. The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension*, 49, 453.

7. Freeman, R.V., & Otto, C.M. (2005). Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation*, 111, 3316-3326.
8. Henein, M., Hallgren, P., Holmgren, A., Sörensen, K., Ibrahimi, P., Kofoed, K.F. ... Hassager, C. (2015). Aortic root, not valve, calcification correlates with coronary artery calcification in patients with severe aortic stenosis: A two-center study. *Atherosclerosis*, 243, 631-637.
9. Nightingale, A.K., & Horowitz, J.D. (2005). Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart*, 91, 1389-1393.
10. Novaro, G.M., Sachar, R., Pearce, G.L., Sprecher, D.L., & Griffin, B.P. (2003). Association Between Apolipoprotein E Alleles and Calcific Valvular Heart Disease. *Circulation*, 108, 1804-1808.
11. Ortlepp, J.R., Schmitz, F., Mevissen, V., Weiss, S., Huster, J., Dronskowski, R. ... Hoffmann, R. (2004). The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *European Heart J.*, 25(6), 514-522.
12. Probst, V., Le Scouarnec, S., Legendre, A., Jousseume, V., Jaafar, P., Nguyen, J.M. ... Schott, J.J. (2006). Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France. *Circulation*, 113, 856-860.
13. Utsunomiya, H., Yamamoto, H., Kunita, E., Kitagawa, T., Ohashi, N., Oka, T. ... Kihara, Y. (2010). Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*, 213(1), 166-172.
14. Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.P., Cremer, J., Falk, V. ... Witkowski A. (2014). ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 35(37), 2541-2619.
15. Yamamoto, H., Shavelle, Takasu, J., Lu, B., Mao, S.S., Fischer, H. & Budoff, M.J. (2003). Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. *American Heart Journal*, 146, Issue 1, 153-159.

**Баранова О.Л., Юзвышина Е.В.**

#### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНОВ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА**

**Резюме.** У пациентов с наявностью показаний к проведению венгерукулоортокоронарографии, изучали гендерные особенности клинических факторов, ассоциированных с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий и оценивали возможность прогнозирования тяжести коронарного атеросклероза. Результаты ВАКГ оценивали при помощи индекса тяжести атеросклероза коронарных сосудов (ИТАКС) - бального показателя, отражающего распространенность и тяжесть коронарного атеросклероза. При наличии кальциноза клапанов сердца (ККС) ИТАКС значимо отличался в зависимости от наличия признаков аортального стеноза (АС) (0 (0; 3,5) баллов и 3,0 (0; 10,0) баллов в группах с АС III и II степеней соответственно против 12,0 (5,5; 20,0) баллов в группе с ККС без признаков стенозирования аортального клапана (АК),  $p < 0,010$ ). Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) при наличии ККС чаще имели инфаркт миокарда (ИМ) (отношение шансов (ОШ) - 2,04 для мужчин и 2,35 - для женщин). При анализе в зависимости от типа поражения клапанов ИТАКС был наибольшим в группе пациентов с сочетанным поражением АК и кольца митрального клапана (КМК) (11,5 (5,0; 19,0) баллов в группе изолированного поражения АК, 8,5 (3,5; 18,5) баллов в группе изолированного поражения КМК и 16,25 (7,0; 24,5) в группе сочетанного поражения клапанов,  $PAK\text{-}сочет.\text{пораж.} = 0,023$ ). При проведении корреляционного анализа в группе пациентов без признаков стенозирования АК (анализировали наличие связи ИТАКС с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), курением, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) в анамнезе, уровнем общего холестерина (ОХС), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), типом поражения клапанов) в подгруппе мужчин была выявлена корреляционная связь ИТАКС с возрастом ( $r = 0,248$ ,  $p = 0,006$ ), уровнем ОХС ( $r = 0,186$ ,  $p = 0,011$ ), наличием СД в анамнезе ( $r = 0,126$ ,  $p = 0,085$ ) и сочетанным поражением клапанов ( $r = 0,149$ ,  $p = 0,042$ ). У женщин была выявлена корреляционная связь ИТАКС с наличием СД в анамнезе ( $r = 0,212$ ,  $p = 0,0046$ ), СКФ ( $r = -0,251$ ,  $p = 0,018$ ) и сочетанным поражением клапанов ( $r = 0,220$ ,  $p = 0,038$ ). При проведении множественного линейного регрессионного анализа у мужчин значимыми прогностическими факторами оказались возраст, уровень ОХС, наличие СД в анамнезе и сочетанное поражение АК и КМК. У женщин значимым прогностическим фактором оказалось наличие сочетанного поражения АК и КМК.

**Ключевые слова:** кальциноз клапанов сердца, венгерукулоортокоронарография, атеросклероз коронарных сосудов, гендерные особенности.

**Baranova O.L., Yuzvyshyna O.V.**

#### **PREDICTION OF SEVERITY OF CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVES CALCINOSIS DEPENDING ON GENDER**

**Summary.** Gender features of clinical factors associated with severity of coronary arteries atherosclerosis was investigated in patients who underwent coronary arteriography (CA) and possible prediction of coronary atherosclerosis severity was estimated. CA results was assessed using coronary atherosclerosis severity index (CASI) that represent coronary atherosclerosis severity and extension. Patients with heart valves calcinosis (HVC) and severe aortic stenosis (AS) has significantly lesser CASI compared with HVC patients without AS (0 (0; 3,5) in group with grade 3 of AS and 3,0 (0; 10,0) in group with grade 2 of AS compared with 12,0 (5,5; 20,0) in group without AS,  $p < 0,010$ ). Patient with coronary artery disease (CAD) and HVC more often had myocardial infarction (odds ratio 2,04 for men and 2,35 for women). CASI was higher in group with combined presence of aortic valve calcification (AVC) and mitral annular calcification (MAC) (16,25 (7,0; 24,5) in group with combined presence of AVC and MAC; 11,5 (5,0; 19,0) in group of isolated AVC and 8,5 (3,5; 18,5) in group of isolated MAC,  $Pisol.AVC\text{-}comb.\text{lesion} = 0,023$ ). Correlation analysis (CASI association with age, body mass index (BMI), smoking, hypertension, diabetes mellitus (DM), cholesterol level, glomerular filtration rate (GFR) and type of calcific valves lesion was analyzed) revealed CASI association with age ( $r = 0,248$ ,  $p = 0,006$ ), cholesterol level ( $r = 0,186$ ,  $p = 0,011$ ), DM ( $r = 0,126$ ,  $p = 0,085$ ) and combined presence of AVC and MAC ( $r = 0,149$ ,  $p = 0,042$ ) in male group and with DM ( $r = 0,212$ ,  $p = 0,0046$ ), GFR ( $r = -0,251$ ,  $p = 0,018$ ) and combined presence of AVC and MAC ( $r = 0,220$ ,  $p = 0,038$ ) in female. Possibility of CASI prediction was evaluated by using stepwise



logistic regression analysis. For men CASI significant predictive factors included age, cholesterol level, DM and combined presence of AVC and MAC and for women only combined presence of AVC and MAC was significant predictive factor.

**Key words:** heart valves calcinosis, coronary arteriography, coronary atherosclerosis, gender features.

Рецензент - д.мед.н., проф. Осовська Н.Ю.

Стаття надійшла до редакції 19.06.2017

Баранова Оксана Леонідівна - аспірант кафедри терапії з курсом загальної практики-сімейної медицини, факультет післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова, +38(097)1325952; GGOOLLD@ukr.net

Юзвишина Олена Володимирівна - к.мед.н., доцент кафедри терапії з курсом загальної практики-сімейної медицини, факультет післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова, +38(097)4742330; o.juzvishina@ukr.net

© Волошин С.П.

УДК: 616.34-002.4:616.351-006.6-089

**Волошин С.П.**

КЛПУ "Міський міжрайонний онкологічний диспансер м. Маріуполь" (пр. Миру, 80, м. Маріуполь, 87500, Україна)

## БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НЕКРОЗУ НИЗВЕДЕНОЇ КИШКИ ПІСЛЯ СФІНКТЕРОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

**Резюме.** Представлені результати лікування 271 хворих з некрозом низведеної кишки після сфінктерозберігаючих операцій у хворих на колоректальний рак. До контрольної групи увійшли 176 пацієнтів, в досліджувану - 95 хворих. Для лікування хворих контрольної групи застосовували колостомію, для лікування пацієнтів досліджуваної групи - розроблену тактику лікування. Інтраопераційні ускладнення відзначені у 10,3±1,8% хворих, в тому числі у 13,1±2,5% контрольної і 5,3±2,3% досліджуваної групи ( $p=0,06$ ). Частота післяопераційних ускладнень склала відповідно 18,1±2,3%, в тому числі 21,6±3,1% у контрольній і 1,6±3,3% в досліджуваній. Завдяки використанню розробленої тактики лікування відзначається зменшення післяопераційної летальності в 2 рази - з 12,5±2,5% (22 пацієнта) до 6,2±2,5% (6 пацієнтів) ( $p=0,046$ ).

**Ключові слова:** рак прямої кишки, сфінктерозберігаючі операції, некроз зведеної кишки, лікування.

### Вступ

Рак прямої кишки (ПК) посідає одне з провідних місць у структурі онкологічних захворювань у багатьох країнах світу [1, 2]. Так, у Великобританії у 2014 році було зареєстровано 41265 випадків колоректального раку, який припадає на 11% від усіх злоякісних пухлин з першим у житті встановленим діагнозом [1]. В Україні відзначається невелике зменшення захворювань на рак даної локалізації, що спостерігається серед чоловіків і жінок протягом останніх 10 років. Якщо у 2006 році цей показник складав 19,6 (грубий показник), в тому числі 22,4 для чоловіків, 17,2 для жінок [1], то у 2016 році він складав 18,8; 21,5 і 16,4, відповідно [3]. На сьогодні хірургічний метод є основним для лікування хворих на рак ПК [4, 5]. Одним з найбільш поширених видів хірургічного втручання при діагнозі рак ПК є передня резекція із загальним виконанням тотальної мезоректумектомії [4, 5] і, якщо це можливо, відновленням кишкової безперервності [5]. Існують два основні способи відновлення кишкової безперервності при виконанні резекції ПК - це формування колоректального анастомозу (апаратного або вручну) та низведення ободової кишки в промежину з утворенням колоанального анастомозу. З функціональної точки зору найбільш вигідно є формування колоректального анастомозу із застосуванням апаратного шва. Негативні пункти цього варіанту включають високу вартість швиаючих апаратів, необхідність формування протективної стоми, немож-

ливість формування апаратного анастомозу за наявності запальних змін кишкової стінки, тощо. У зв'язку з цим, в деяких випадках хірург змушений з метою встановлення кишкової безперервності користуватися способом низведення ободової кишки на промежину. Одне з найбільш важких ускладнень резекції прямої кишки із застосуванням методу низведення ободової кишки на промежину є некроз низведеної кишки (ННК). Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених даному ускладненню, питання щодо профілактики та лікування проблеми ННК досі залишаються невирешеними.

Метою нашої роботи є підвищення ефективності лікування хворих на колоректальний рак.

### Матеріали та методи

Матеріалом для роботи слугували дані 271 пацієнта з ННК, які лікувалися в період з 1990 по 2014 рік. Усіх хворих з ННК розділили на дві групи: контрольну, у якій використовували стандартні схеми лікування ННК, та досліджувану, у якій застосовували розроблений комплекс медичних заходів. До контрольної групи увійшли 176 пацієнтів, яких прооперували в період з 1990 по 1999 рік, до досліджуваної групи увійшли 95 пацієнтів, яких прооперували в період з 2000 до 2014 року.

126 жінок (46,5±3,0%) та 145 чоловіків (53,5±3,0%). У віці 60 років було прооперовано 161 (59,4±3,0%) пацієнта. Частіше пухлина локалізувалася в проксимальних

відділах прямої кишки - у 121 (44,7±3,0%) пацієнта, рідко у середньоампулярному відділі - 112 (41,3±3,0%) пацієнтів; ще рідше спостерігалася поразка нижньоампулярного відділу ПК. Аденокарцинома спостерігалася у 229 (84,5±2,2%) пацієнтів, інші форми пухлин зустрічалися набагато рідше. Більшість пацієнтів були прооперовані за наявності локально-розподіленого пухлинного процесу (T4) - 241 (88,9±1,9%) спостережень. Метастатичні ураження регіонарних лімфатичних вузлів різних рівнів спостерігалися у 99 (36,5±2,9%) пацієнтів. Віддалені метастази спостерігалися у 34 (12,5±2,0%) пацієнтів, найбільш поширеною локалізацією віддалених метастазів була печінка. Частіше поширеність пухлинного процесу відповідала T4N0M0 - 144 (53,1±3,0%) спостереження. У 73 (26,9±2,7%) пацієнтів відмічається 86 різних ускладнень пухлинного процесу; частіше спостерігалася кишкова непрохідність різного ступеня - у 63 (73,3±4,8%) пацієнтів. Супроводжувальні захворювання були відмічені у 62,4±2,9% хворих; частіше зустрічалися захворювання серцево-судинної і дихальної систем. Змішана форма зростання спостерігалася у 184 (67,9±2,8%) пацієнтів, рідше зустрічалися ендофітна та екзофітна форми - 65 (24,0±6%) і 22 (8,1±1,7%) відповідно.

При лікуванні хворих на рак ПК, разом з іншими видами операцій, ми використовували три види хірургічних втручань з низведенням ободової кишки на промежину - це проксимальна резекція ПК з низведенням (ПРН), черевно-наданальна резекція ПК (ЧНР) та черевно-анальна резекція ПК (ЧАР). У всіх випадках, рівень перев'язування судин не змінявся - нижню брижову артерію і вену перев'язували у місці нижче відходження лівої ободової артерії. При ПРН виконували часткову мезоректумектомію (ЧМЕ), при ЧНР та ЧАР - тотальну мезоректумектомію (ТМЕ). При ПРН ободову кишку на промежину низводили позаду кукси прямої кишки через підслизовий тунель між відсепарованою слизовою оболонкою анального каналу і заднім напівколом зовнішнього сфінктера. При ЧНР ободову кишку на промежину низводили через евагіновану та демускуляризовану куксу прямої кишки. При ЧАР ободову кишку на промежину низводили через демукозирований анальний канал.

Найбільш поширеною операцією серед пацієнтів з даним ускладненням було ЧАР - 223 (82,3±2,3%) випадки, рідко ЧНР і ПРН - 28 (10,3±1,9) та 20 (7,4±1,6) відповідно.

З 271 пацієнтів, 146 (53,9±3,0%) у передопераційний період отримали хіміо-променевою терапію у різних поєднаннях. У контрольній та досліджуваній групах цей показник склав 54,6±3,8% і 52,6±5,1% відповідно. Частіше пацієнти у неоад'ювантному режимі отримували інтенсивний курс променевої терапії - 82 (56,2±4,1%) пацієнтів.

Таким чином, в результаті проведеного аналізу, не спостерігалася ніяких істотних відмінностей стану пацієнтів у досліджуваній та контрольній групах ( $p > 0,05$  за всіма параметрами). Це дозволяє нам порівнювати результати лікування і адекватно оцінювати їхні переваги і недоліки.

При лікуванні хворих ННК використовували тактику

лікування, яка оснований на трьох базових параметрах: термін розвитку некрозу, його висота і стан хворого, зокрема, наявність або відсутність перитоніту. У своїй роботі усі випадки некрозу низведеної кишки ми розділили за рівнем його протяжності на "низький" (розташований в анальному каналі або над ним до 3 см) і "високий" (більше 3 см), а за часом його виникнення - на "ранній" (до 3 діб) та пізній (більше 3 діб).

У пацієнтів з "раннім високим" ННК незалежно від типу радикального оперативного втручання (ЧАР, ЧНР або ПРН) застосовували ампутацію низведеної кишки. Для цього виконували релапаротомію, ревізію черевної порожнини, діставали у рану з малого тазу низведену кишку, визначали рівень життєздатної кишки, на цьому місці кишку резеціювали, видаляли некротизовану ділянку, а життєздатний проксимальний відрізок кишки виводили до черевної стінки у лівій здухвинній ділянці у вигляді одностовольної плоскої колостоми. При цьому кишку проводили підчеревинно, малий таз промивали із застосуванням 1600-2000 мл 0,9% розчину хлориду натрію, а потім ретельно відновлювали черевину малого тазу. За відсутністю ознак розлитого перитоніту рану черевної стінки ушивали до двох дренажів, введених у малий таз, за наявності перитоніту - санували черевну порожнину та дренивали її з чотирьох точок - у здухвинних ділянках з двох сторін. Протягом післяопераційного періоду виконували щоденні промивання малого тазу як через анус, так і через дренаж, встановлений на сідниці.

У пацієнтів з "раннім низьким" ННК застосовували донизведення низведеної кишки з боку промежини. Для цього, при розвитку ННК після ЧАР і ПРН під внутрішньовенним наркозом, уклавши пацієнта у позицію для каменетроціння видаляли шви, які фіксують низведену кишку до шкіри перинатальної області, виконували пальцеву ревізію анального каналу, при цьому розриваючи м'які зрощення між нею і анальним каналом, діставали трансплантат товстої кишки до життєздатного рівня, прошивали кишку на життєздатному рівні за допомогою апарату УО-60 і видаляли некротизовану ділянку. Після цього, трансплантат товстої кишки зачіплювали двома довгими клемами Аліса і розташовували його у порожнину малого тазу. Виконували резекцію і санацію анального каналу та малого тазу через анальний канал - видаляли некротичні тканини, промивали порожнину малого тазу із застосуванням 400-800 мл 0,9% розчину хлориду натрію, після чого дренивали малий таз за допомогою додаткового дренажу на другій сідниці. За допомогою клем Аліса діставали життєздатний трансплантат товстої кишки до життєздатного рівня і фіксували його при наявності надлишку 10-20 мм до шкіри перианальної області. Після ЧНР цю операцію доповнили демукозацією анального каналу і видаленням кукси прямої кишки.

У хворих з "пізнім низьким" ННК, незалежно від типу радикального оперативного втручання (ЧАР, ЧНР або ПРН), донизведення трансплантату товстої кишки не

представляється можливим. У таких пацієнтів показано відключення лівої половини ТК шляхом формування петельної трансверзостоми на правій половині ТК з одночасним тампонуванням порожнини тазу і армуванням анального каналу для запобігання його стенозу. У цьому випадку, ми зазвичай використовуємо трубки медичні гумові, проводячи її через губку, форму якої моделюємо залежно від форми порожнини в області малого тазу. У випадку великої порожнини в області малого тазу, через губку поблизу армованої трубки, вводимо тонку трубку від системи для внутрішньовенних інфузій, проксимальний кінець якої проводимо до порожнини, а дистальний виводимо назовні. Трубка медична гумова, перебуваючи в порожнині малого тазу виключає розвиток його стенозу, а тонка трубка використовується для зрошення порожнини малого тазу із застосуванням розчину антисептиків (хлоргексидин, декасан, тощо). "Пізнього високого" некрозу у наших пацієнтів не спостерігалось.

Консервативне лікування ННК застосовували до пацієнтів з "пізнім низьким" ННК, у яких частина стіни низведеної кишки, яка розташовується в анальному каналі, залишалась життєздатною і не спостерігалось ознак запального процесу в області малого тазу. Консервативне лікування полягало в очисних клізмах і введенні до анального каналу репаративних мазей (наприклад метилурацилової).

Інформація про методи лікування ННК, які були проведені нашими пацієнтами представлені в таблиці 1. Консервативне лікування застосовували до 76 (28,0±2,7%) пацієнтів, хірургічне до 195 (72,0±2,7%).

Найбільш поширеним хірургічним втручанням була колостомія - у 101 (51,8±3,6%) пацієнта. Друге місце посідає донизведення трансплантату - 58 (29,7±3,2%) спостережень. Ампутація низведеної кишки відбувалась у 20 (10,3±2,2%) пацієнтів. У 12 (6,2±1,7%) випадках було виконано донизведення мобілізованої кишки з колостомією, у 4 (2,0±1,0%) випадках - релапаротомія з ренизведенням.

Таким чином, використання розробленої тактики

лікування дозволило знизити частоту виконання колостоми, ОР=0,6 (95% ДІ 0,4-0,9) порівняно з контрольною групою.

### Результати. Обговорення

У результаті такого комплексного підходу ми змогли знизити частоту ННК у хворих на КРР.

При виконанні хірургічного втручання у пацієнтів, у яких згодом розвинувся ННК, інтраопераційні ускладнення відзначалися у 28 (10,3±1,8%) з 271 хворих. В контрольній групі інтраопераційні ускладнення відзначалися у 23 (13,1±2,5%) з 176 пацієнтів, у досліджуваній - у 5 пацієнтів (5,3±2,3%), різниця не має статистичної значущості,  $p=0,06$  (точний критерій Фішера). Найбільш поширеним інтраопераційним ускладненням була перфорація пухлини, яка спостерігалась у 20 пацієнтів, що склало 71,4±8,5% у структурі інтраопераційних ускладнень і 7,4±,6% від числа прооперованих.

У 271 пацієнта з ННК частота післяопераційних ускладнень склала 18,1±2,3% (49 пацієнтів). Таким чином, застосування розробленої тактики дозволило знизити частоту післяопераційних ускладнень з 21,6±3,1% (38 пацієнтів) в контрольній групі до 11,6±3,3% (11 пацієнтів) в досліджуваній групі ( $p=0,047$ , точний критерій Фішера). Застосування розробленої тактики дозволило знизити ризик післяопераційних ускладнень, ОР 0,54 (95% ДІ 0,29-0,99) порівняно з контрольною групою. У структурі післяопераційних ускладнень превалювали гнійно-септичні (абсцес малого тазу, перитоніт, орхоепідиміт, ректо-вагінальний свищ, цистит, флегмона передньої черевної стінки) - 53 (71,6±5,2%) спостереження. Частка ускладнень, пов'язаних з порушенням системи РАСК (гострий інфаркт міокарда, пневмонія, гостра печінково-ниркова недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз мезентеріальних судин, ДВС синдром, крововиливи у наднирники) склала 17 (23,0±4,9%) випадків. Не встановлено вірогідної відмінності досліджуваної та контрольної груп щодо частоти гнійно-септичних ускладнень ( $p=0,177$ ) і ускладнень, пов'язаних із порушенням у системі РАСК ( $p=0,180$ ).

Таблиця 1. Методи лікування ННК у хворих досліджуваної групи.

Методи лікування ННК	Контрольна група (n=176)		Досліджувана група (n=95)		Всього (n=271)	
	абс.	%±m%	абс.	%±m%	абс.	%±m%
Консервативне лікування	43	24,4±3,2	33	34,7±4,9	76	28,0±2,7
Хірургічне лікування	133	75,6±3,2	62	65,3±4,9	195	72,0±2,7
в тому числі:						
колостомія	76	57,1±4,3	25	40,3±6,2	101	51,8±3,6
донизведення трансплантату	37	27,8±3,9	21	33,9±6,0	58	29,7±3,2
ампутація низведеної кишки	15	11,3±2,7	5	8,1±3,5	20	10,3±2,2
Донизведення ± колостома	5	3,8±1,7	7	11,3±4,0	12	6,2±1,7
Релапаротомія ± ренизведення	-	-	4	6,4±3,1	4	2,0±1,0
Всього:	176	100,0	95	100,0	271	100,0

З 271 пацієнтів з ННК після операції померло 28 (10,3±1,8%) пацієнтів. При застосуванні розробленої тактики лікування післяопераційна летальність склала 6,2±2,5% (6 пацієнтів), в контрольній групі 12,5±2,5% (22 пацієнти), різниця не має статистичної значущості ( $p=0,17$  за критерієм  $\chi^2$ -квдрат). Найбільш поширеною причиною смертельних випадків був абсцес малого тазу (32,1±8,8%). Вірогідної різниці частоти абсцесу як причини смерті в досліджуваній та контрольній групах не спостерігалось ( $p=0,184$ ).

Серед пацієнтів, яких прооперували у період з 1990 по 1999 рік (контрольна група), ННК відзначається у 176 (13,6±0,9%) пацієнтів. Серед пацієнтів, яких прооперували у період з 2000 по 2014 рік (досліджувана група), ННК відзначається у 95 (3,7±0,4%) пацієнтів. Таким чином, використання 3-х етапної профілактики ННК із застосуванням розробленого комплексу профілактичних заходів дозволило зменшити ( $p<0,001$  за критерієм  $\chi^2$ -квдрат) ризик розвитку ННК у 3,7 разів,  $OR=0,27$  (95% ДІ=0,22-0,35).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Оптимізована тактика лікування некрозу низведеної кишки в залежності від часу її виникнення і рівню некрозу: у пацієнтів з раннім високим некрозом низве-

деної кишки показана ампутація низведеної кишки, у пацієнтів з раннім низьким некрозом низведеної кишки показано донизведення низведеної кишки зі сторони промежини; у пацієнтів з пізнім некрозом низведеної кишки показано відключення лівої половини товстої кишки шляхом формування петельної трансверзостоми на правій половині товстої кишки з одночасним тампонуванням тазової порожнини і армуванням анального каналу для запобігання його стенозу.

2. Застосування розробленої тактики дозволило знизити ( $p<0,05$ ) ризик післяопераційних ускладнень у цій категорії пацієнтів,  $OR=0,54$  (95% ДІ 0,29-0,99) порівняно з раніше використовуваною методикою (протягом періоду з 1990 по 1999 рік), післяопераційна летальність при цьому склала 6,2±2,5%. Завдяки використанню розробленої тактики лікування відмічається зменшення післяопераційної летальності у 2 рази - з 12,5±2,5% (22 пацієнта) до 6,2±2,5% (6 пацієнтів) ( $p=0,046$ ).

Запропоновані нами способи покращення результатів лікування некрозу низведеної кишки після сфинктерозберігаючих операцій у хворих на колоректальний рак є ефективними, але і в подальшому є надчим працювати та вдосконалювати запропоновані методики.

### Список посилань

1. Захворюваність та смертність на рак кишечника (2013-2015). Взято з <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/incidence>.
2. Національний інститут раку. (2008). *Рак в Україні в 2006-2007 р. (захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби)*. Бюлетень національного канцерреєстру України. Київ.
3. Національний інститут раку. (2017). *Рак в Україні в 2015-2016 р. (захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби)*. Бюлетень національного канцерреєстру України. Київ.
4. [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20110429\\_247.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110429_247.html).
5. NCCN Guidelines Version 2.2017. Rectal Cancer.

**Волошин С.П.**

### НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОЗА НИЗВЕДЕННОЙ КИШКИ ПОСЛЕ СФИНКТЕР-СБЕРЕГАЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

**Резюме.** Представлены результаты лечения 271 больных с некрозом низведенной кишки после сфинктеросохраняющих операций у больных колоректальным раком. В контрольную группу вошли 176 пациентов, в исследуемую - 95 больных. Для лечения больных контрольной группы применяли колостомию, для лечения пациентов исследуемой группы - разработанную тактику лечения. Интраоперационные осложнения отмечены у 10,3±1,8% больных, в том числе у 13,1±2,5% контрольной и 5,3±2,3% исследуемой группы ( $p=0,06$ ). Частота послеоперационных осложнений составила соответственно 18,1±2,3%, в том числе 21,6±3,1% в контрольной и 1,6±3,3% в исследуемой. Благодаря использованию разработанной тактики лечения отмечается уменьшение послеоперационной летальности в 2 раза - с 12,5±2,5% (22 пациента) до 6,2±2,5% (6 пациентов) ( $p=0,046$ ).

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, сфинктер-сохраняющие операции, некроз низведенной кишки, лечение.

**Voloshin S.P.**

### THE RESULTS OF TREATMENT OF THE DESCENDING COLON'S NECROSIS AFTER SPHINCTER-SAVING OPERATION OF PATIENTS SUFFERING FROM COLORECTAL CANCER

**Summary.** The results of treatment of 271 patients with necrosis of the lowered intestine after sphincter-preserving operations in patients with colorectal cancer are presented. The control group included 176 patients, in the study group - 95 patients. For the treatment of patients in the control group, colostomy was used, and for the treatment of the patients of the group under study - the developed treatment tactics. Intraoperative complications were observed in 10.3±1.8% of patients, including 13.1±2.5% of the control group and 5.3±2.3% of the studied group ( $p=0,06$ ). The frequency of postoperative complications was 18.1±2.3%, of which 21.6±3.1% in the control group and 1.6±3.3% in the study group. Due to the use of developed treatment tactics, the reduction in postoperative lethality is 2 times - from 12.5±2.5% (22 patients) to 6.2±2.5% (6 patients) ( $p=0,046$ ).

**Key words:** rectal cancer, sphincter-preserving operations, necrosis of lowered intestine, treatment.

**Рецензент - д. мед. н. Псарас Г.Г.**

Стаття надійшла до редакції 19.05.2017 р.

Волошин Сергій Петрович - головний лікар КЛПУ "Міський міжрайонний онкологічний диспансер м. Маріуполь"; klpummod@ukr.net; +38(067)5309605

© Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінґх Ш., Сінґх О.О.

УДК: 616.36-002.2-053:577.11

**Незгода І.І., Мороз Л.В., Сінґх Ш., Сінґх О.О.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## **РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНУ В РОЗВИТКУ ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В**

**Резюме.** Метою даного дослідження було визначення рівня плазмового остеопонтину (ОПН) у дітей з хронічним гепатитом В (ХГВ) на тлі гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) в залежності від статі, віку, вірусного навантаження, ступеня фіброзу та активності некрозапального процесу. Провели дослідження 71 дитини з діагнозом ХГВ віком від 3 до 17 років, у 41 хворого гепатит перебігав тлі ГЛЛ (основна група), контрольну групу склали 20 здорових дітей. Діагноз ХГВ верифікували на підставі виявлення в крові хворих HBV-ДНК методом ПЛР. Методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали антигени та антитіла (HBsAg, HBeAg, anti HBsAg, anti HBeAg). Активність некрозапального процесу та ступінь фіброзу оцінювали за допомогою Fibrotest, стадію фіброзу визначали за шкалою METAVIR. Рівень ОПН в сироватці крові визначали методом ІФА. Встановлено, що рівень даного глікопептиду у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ достовірно вищий, ніж у хворих з ХГВ і здорових ( $p < 0,05$ ). Незалежно від статі, віку та вірусного навантаження, суттєво вищі значення ОПН виявлені саме у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ, ніж у решти обстежених. Крім того, у більшості дітей даної групи діагностовані фібротичні зміни (F1-F3) з різною активністю некрозапального процесу в печінці (A0-A3). У хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ рівень плазмового ОПН позитивно корелює зі ступенем фіброзу та активністю печінкового запалення ( $p < 0,05$ ). Таким чином, остеопонтин претендує на роль нового неінвазивного біомаркера фібротичних змін в печінці.

**Ключові слова:** хронічний гепатит В, діти, лімфобластний лейкоз, фіброз, остеопонтин.

### **Вступ**

Хронічні гепатити, зокрема хронічний вірусний гепатит В (ХГВ), все ще займає одне із перших місць в структурі сучасної інфекційної патології.

За даними ВООЗ у світі вірусом гепатиту В (ВГВ) інфіковано від 400 млн. до 2 млрд. людей [11]. Серед них 257 млн чоловік живуть із хронічною інфекцією гепатиту В. Серед осіб, інфікованих ВГВ, 40% хворих переносять гострий гепатит у субклінічній формі, у 10-25% випадків хронічне носійство вірусу призводить до важких захворювань печінки, а 1,4 млн людей щорічно помирає від даної патології, що прирівнюється до загальної кількості померлих від туберкульозу та ВІЛ [9].

В останні роки проблема поширеності та захворюваності на хронічний вірусний гепатит В є надзвичайно актуальною і в Україні. За даними офіційної статистики Україна належить до регіону зі середнім рівнем поширеності ХГВ серед населення, частота виявлення носіїв HbsAg становить, в середньому, 2% [9, 10].

Слід відмітити, що у дітей рівень розвитку хронічного гепатиту В перебуває в зворотній залежності від віку на момент набуття інфекції і спостерігається приблизно у 80-90% немовлят, інфікованих в перинатальний період, у 30-60% дітей, інфікованих у віці до 6 років, та менш ніж у 5% дітей старшого віку [7, 27, 31].

Таку реалізацію захворювання в дитячому організмі можна пояснити високим рівнем обмінних процесів у "незрілій" печінці, швидким зривом компенсаторних імунних реакцій, що створюють усі передумови до реплікації та розмноження вірусів.

У разі прогресування хронічного гепатиту зростає ймовірність розвитку серйозних внутріпечінкових ускладнень, таких як гепатоцелюлярна карцинома та цироз печінки (у 80% хворих) [4, 5]. Однак, темпи фіброзування в печінці є досить індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна (стеатоз, тривалість інфіку-

вання), так і факторами вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження) [2, 30].

В останні роки все більше увага приділяється вивченню молекулярних механізмів фіброзоутворення, вчасній діагностиці структурних змін в печінці та дослідженню ефективності різних варіантів антифібротичної терапії [2, 22].

На сьогодні запропоновано багато методик, спрямованих саме на діагностику ступеня фібротичних змін у печінці, однак більшість із них або використовують в педіатрії обмежено, або не використовують взагалі. До них належать інвазивні, малоінвазивні та неінвазивні методи діагностики [3, 6].

Біопсія печінки (БП), як основний інвазивний метод, все ще залишається "золотим стандартом" для формування клінічного діагнозу, визначення етіології хронічного гепатиту, оцінки важкості фіброзу печінки та його активності. Проте, як метод оцінки фіброзу, БП у дітей має суттєві обмеження, обумовлені об'єктивними та суб'єктивними причинами (відсутністю кваліфікованих кадрів, частими відмовама через високий ризик травматизму і розвиток важких ускладнень, часті розбіжності результатів гістологічного дослідження) [1, 6]. Крім того, дана методика не підходить для масового обстеження пацієнтів із вперше виявленими маркерами ХГВ, а також моніторингу хворих під час та після проведеної противірусної терапії.

Саме тому обґрунтованим є використання неінвазивних методів оцінки фіброзу. На сьогоднішній день на практиці широко застосовуються методи візуалізації, такі як еластометрія, транз'єнтна еластографія (Fibroscan), доплерівське дослідження судин печінки, ультразвукове дослідження у В-режимі, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія.

В науково-практичних цілях все частіше викорис-

товують прями (колаген I, III, IV типів, гіалуронова кислота, ламінін та його фрагменти, YKL-40, металопротеїнази та їх інгібітори, цитокіни та ін.) і непрями (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, загальний білірубін, альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, феритин та ін.) біохімічні маркери. Більшість сироваткових маркерів мають низьку специфічність щодо процесів фіброгенезу в печінці, адже можуть відображати аналогічний процес будь-якої іншої локалізації, одні опосередковано вказують на стадію фіброзу, інші інформативні в пізніх стадіях фіброзу, а також є малодоступними широкому колу пацієнтів на етапі скринінгу [1, 3]. Останнім часом для визначення стадії фіброзу все більше стали використовувати тести за спеціально розробленими формулами (Forns, FibroTest, FibroIndex, APRI, FIB-4, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) [1]. Сьогодні актуальним є пошук все нових біомаркерів фібротичних змін у печінці, які б могли використовуватись у педіатрії та володіти високою інформативністю, специфічністю та чутливістю.

Одним із таких біомаркерів є остеопонтін. Остеопонтін (ОПН) - це фосфорильований, збагачений сіаловою кислотою, глікопротеїн кісткового матриксу, що є своєрідним мостом між клітинами та мінералами, звідки і походить його назва (лат. "pontin", "pons" - міст). З моменту відкриття ОПН в остеобластах (у 1986 р.) до сьогодні відомості щодо даного протеїна постійно оновлюються [33]. Вивченням ролі даного біомаркера займається велика кількість вчених у всьому світі, однак в Україні дослідження такого плану є поодинокими. Відомо, що ОПН - багатфункціональний білок, що експресується в різноманітних клітинах організму, але найбільше в кістках, імунних клітинах, включаючи макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини [14]. Функціями остеопонтину є кісткова мінералізація, пригнічення кальцифікації, регуляція клітинного імунітету, контроль фенотипу пухлинних клітин та їх активація. Остеопонтін міститься в різних біологічних рідинах, включаючи сироватку крові, грудне молоко і сечу. Він бере участь як в нормальних фізіологічних процесах, так і в патогенезі різноманітних захворювань в організмі, зокрема атеросклерозі, клапанному стенозі, інфаркті міокарда, ревматоїдному артриті, аутоімунному гепатиті, алергічних захворюваннях, бронхіальній астмі, ожирінні, онкологічних процесах різноманітної локалізації, апоптозі клітин. В той же час ОПН є ключовим цитокіном, що регулює відновлення тканин.

Щодо печінки, то експресія ОПН є найвищою саме в купферовських клітинах, макрофагах, зірчастих клітинах печінки [25], що в свою чергу забезпечує участь даного пептида у відповіді організму на інфекцію та пошкодження в печінці [23]. За різними джерелами ОПН є маркером запалення в печінці та володіє профібротичною активністю [13]. Встановлено, що в пошкодженій печінці відбувається дисбаланс між виробленням та кліренсом ОПН, через що зростає кількість циркулюючого остеопонтину у плазмі крові [12]. Подібно до гостро

пошкодження, значна елевация рівнів ОПН доведена при гепатитах (гострому, хронічному, фульмінантному та аутоімунному) [33]. Будучи важливим компонентом позаклітинного матриксу, ОПН індукує накопичення і зв'язування колагену I типу, фібронектина і остеокальцина в субендотеліальному просторі між гепатоцитами та ендотеліальними клітинами, а, отже, бере участь у ремоделюванні тканин та фіброгенезі в печінці [18, 28]. Також доведено, що ОПН впливає на розвиток фібротичних змін в печінці шляхом активації імунних клітин, зірчастих клітин печінки, як при неалкогольному гепатиті [29]. В дослідженні *in vitro* збільшення інкубованого ОПН призводило до клітинної проліферації та міграції, що ще раз доводить участь даного пептида у фіброутворенні [18].

Слід відмітити, що ОПН виступає біомаркером важкості фіброзу [22, 29]: рівні плазматичного ОПН суттєво вищі у хворих зі значним фіброзом ( $F \geq 2$ ), ніж у осіб з мінімальним фіброзом або його відсутністю ( $F < 2$ ). Французькими вченими [21] доведено, що рівні ОПН в печінці, жировій тканині і плазмі крові корелюють з фіброзом у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки. Подібні результати отримані у хворих з хронічними гепатитами В і С, порівняно зі здоровими. Рядом науковців встановлена клінічна доцільність визначення плазматичної концентрації ОПН у хворих із хронічною хворобою печінки, обумовленою HBV- і HCV-інфекцією [8, 20, 24, 29]. Високі рівні ОПН корелювали зі стадіями фіброзу за шкалою METAVIR та рівнем запальних змін за шкалою HAI. За іншими даними у пацієнтів з 4 генотипом ХГС плазматичний рівень ОПН є чутливим неінвазивним біомаркером виникнення і прогресування фіброзу [24].

Чимало досліджень вказують на кореляцію підвищених рівнів ОПН з розвитком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), асоційованої з HBV- і HCV-інфекціями [8, 16, 17, 19, 26]. Виявлено асоціацію поліморфізму гена ОПН з виникненням HBV-інфекції і розвитком ГЦК. За даними деяких вчених [20, 27] підвищення рівнів ОПН є високо специфічним і чутливим діагностичним маркером HBV- і HCV-обумовленої гепатоцелюлярної карциноми.

Найновіші дані літератури вказують на важливу роль ОПН у розвитку та прогресуванні у дітей та людей молодого віку окремих онкологічних захворювань, таких як гострий лімфобластний лейкоз, злоякісна гліома, тератоїдна/рабдоїдна пухлина, мультисистемний гістіоцитоз клітин Лангерханса [15]. В даному дослідженні показано високу ступінь експресії гена ОПН мРНК саме в місцях злоякісних пухлин, а також кореляцію рівнів ОПН з несприятливим прогнозом та низьким виживанням.

Більшість наукових досліджень у світі проведені серед дорослого населення [8, 13, 14, 24, 25, 32, 33], тоді як у дітей вони є поодинокими. В Україні дослідження такого плану не проводили взагалі.

**Мета** дослідження: визначити рівень плазмового остеопонтину у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ в залежності від статі, віку, вірусного навантаження, ступеня фіброзу та активності некрозапального процесу.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилися кафедрою дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова на базі Вінницької обласної клінічної інфекційної лікарні. На диспансерному спостереженні з січня 2015 по лютий 2017 року знаходилась 71 дитина з хронічним вірусним гепатитом В у віці від 3 до 17 років. Тривалість HBV-інфекції у хворих становила 2 роки. Діти отримували базисну симптоматичну терапію.

За віком досліджувана група дітей розподілилась таким чином: переважну кількість хворих 40 (56,3%) склали діти вікової групи 9-17 років, діти у віці від 6 до 9 років мали місце в 25,4% (18 хворих) випадках, найменшу кількість дітей виявили у віці від 3 до 6 років, 13 хворих (18,3%). Стосовно статевого поліморфізму, в дослідженні брали участь дещо більше хлопчиків 39 (54,8%), ніж дівчаток 32 (45,2%).

У процесі наукової роботи хворі були розподілені на 2 репрезентативні групи. Основну групу склали 41 дитина з хронічним гепатитом В на тлі лімфобластного лейкозу. Слід зазначити, що діагноз ГЛЛ базувався на результатах цитологічного та цитохімічного досліджень кісткового мозку та імунофенотипуванні баластних клітин, які були проведені в онкогематологічному відділенні Вінницької обласної клінічної дитячої лікарні (ВОКДЛ), де вони знаходились на лікуванні. Групу порівняння склали 30 дітей з ХГВ. Контрольну групу склали 20 здорових дітей.

Верифікацію діагнозу ХГВ проводили на підставі виявлення у крові хворих HBV - ДНК методом ПЛР (на тест системах ННФ "ДНК - технологія", Росія). Для визначення вірусного навантаження застосовано кількісний варіант полімеразної ланцюгової реакції, що визначає кількість вірусних частинок в 1 мл крові, де низьке вірусне навантаження становить  $\leq 600.000$  МО/мл, а високе  $>600.000$  МО/мл. Крім цього, методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначились антигени та антитіла (HBsAg, HBeAg, anti HBsAg, anti HBcAg, anti HBeAg) виробництва НВО-діагностична система (Нижній Новгород, Росія). Оцінка активності некрозапального процесу та ступеню фіброзу здійснювали за допомогою Fibrotest (лабораторія "Sinevo"), стадію фіброзу визначали за шкалою METAVIR. Рівень ОПН в сироватці крові визначили методом імуноферментного аналізу (ІФА) набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit згідно інструкціям виробника (R&D Systems, Dos Too, Minneapolis, MN, США) з мінімальним визначенням дози ОПН від 0,006 до 0,024 нг/мл.

Дослідження проводили відповідно до вимог медичної статистики, за умови письмової згоди батьків обстежених дітей. Отримані цифрові дані було опраць-

овано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010, Statistica 6 (StatSoft Inc. США) з використанням описового, порівняльного аналізу. Загальностатистичний аналіз включав обчислення медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (C25-C75). Проводили оцінку значущості середніх відмінностей в незалежних вибірках за допомогою непараметричного методу Манна-Уїтні. Відмінності вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ . Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (R).

### Результати. Обговорення

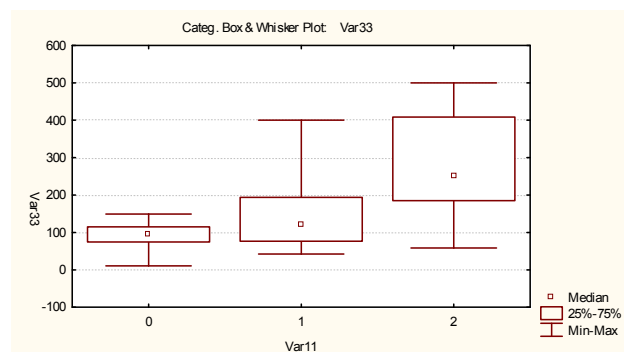
У процесі наукової роботи визначили рівень плазмового ОПН в досліджуваних групах. Встановлено, що даний показник як у дітей з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл), так і у хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл) був достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Аналізуючи рівень ОПН у дітей основної групи та групи порівняння, встановлено, що у хворих з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу (248,20 [185,18-408,72] нг/мл) даний глікопротеїд був вдвічі вищим, ніж у дітей з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні обох груп хворих в залежності від віку, встановлено, що рівень плазмового ОПН був вищим у всіх пацієнтів основної групи, на відміну від дітей групи порівняння. Суттєві відмінності показника ОПН виявлені у старшій віковій групі (від 9 до 17 років) при ХГВ на тлі ГЛЛ (218,74 [196,80-258,30] нг/мл), ніж при ХГВ (107,01 [65,62-185,79] нг/мл) відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Дослідивши рівень остеопонтину в залежності від статі, встановлено, що у хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ як у хлопчиків (258,28 [162,51-473,14] нг/мл), так і у дівчаток (217,26 [198,88-318,0] нг/мл) цей глікопротеїд був достовірно вищим, ніж в осіб чоловічої (113,60 [70,47-178,40] нг/мл) та жіночої статі (125,30 [76,50-196,60] нг/мл) з ХГВ відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

За даними літературних джерел відомо, що ураження печінки у дітей з хронічними гепатитами, які виник-



**Рис. 1.** Вміст плазмового ОПН у досліджуваних та контрольній групах.

**Таблиця 1.** Рівень ОПН у групах хворих в залежності від віку, Ме [С25-С75].

Групи хворих	від 3 до 6 років	від 6 до 9 років	від 9 до 17 років
ХГВ	100,09 [88,34-199,14] (n=4)	151,85 [100,90-221,67] (n=8)	107,01[65,62-185,79] (n=18)
ХГВ + ГЛЛ	472,52 [185,18-500,0] (n=9)	290,41 [166,25-485,05] (n=10)	218,74 [196,8-258,3] (n=22)
p<0,05	-	-	p=0,002

**Таблиця 2.** Рівень ОПН у групах хворих в залежності від статі, Ме [С25-С75].

Групи хворих	Хлопчики	Дівчатка
ХГВ	113,60 [70,47-178,40] (n=15)	125,30 [76,50-196,60] (n=15)
ХГВ+ГЛЛ	258,28 [162,51-473,14] (n=24)	217,26 [198,88-318,0] (n=17)
p<0,05	p=0,002	p=0,005

ли на тлі онкопатології, носять двоякий характер. По-перше, ушкодження печінки обумовлено власне вірусами гепатиту В або С, по-друге - пов'язане зі станом глибокої імуносупресії. Все це є результатом тривалої гепатотоксичної дії поліхіміотерапії та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії у даних хворих. Як правило, у таких пацієнтів розвивається первинно-хронічний гепатит, безжовтушна форма, з мінімальною клінічною симптоматикою. Отримані нами дані відповідають даним літератури.

Так, у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ на момент обстеження загальний білірубін та його фракції були в межах норми, але при цьому всі без виключення хворі знаходились в стадії реплікації вірусу з вірусним навантаженням у межах 102-108 МО/мл.

З'ясувавши розподіл хворих в залежності від вірусного навантаження, встановлено, що у переважної кількості дітей 65,86% (27 дітей) ХГВ на тлі ГЛЛ супроводжувався високим вірусним навантаженням, у 34,14% (14) пацієнтів - низьким, тоді як у більшій половині дітей

з ХГВ (66,66%, (20)), навпаки, спостерігалось низьке вірусне навантаження, а у третини хворих 33,33% (10) - високе вірусне навантаження (табл. 3).

У дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ рівень ОПН був достовірно вищим у хворих з різним ступенем вірусного навантаження (208,06 [185,18-327,53]; 250,38 [182,47-472,52] відповідно), в порівнянні зі здоровими дітьми 94,50 [74,55-115,0] (p<0,05). Проаналізувавши рівні плазматичного ОПН у дітей з низьким вірусним навантаженням встановлено, що цей показник був достовірно вищий у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ 208,06 [185,18-327,53] на відміну від хворих з ХГВ 111,80 [71,94-195,15] (p<0,05), також закономірність прослідковується у дітей з високим вірусним навантаженням (p<0,05) (див. табл. 3).

Будь який хронічний процес в печінці супроводжується активацією фіброгенезу, що призводить до порушення структури сполучно-тканинного каркасу печінки, ступінь якого визначає функціональну неспроможність подальших процесів регенерації. В процесі наукового дослідження встановлено, що лише у 13 дітей (31,70%) ХГВ на тлі ГЛЛ перебігав без фібротичних змін в печінці, тоді як у більшій половині цих хворих (68,24% (28)) гепатит супроводжувався фіброзом печінки різного ступеня вираженості. Фіброз F1 мав місце у 14 дітей (34,15%), F2 - у 13 хворих (31,7%) та лише у 1 дитини діагностували фіброз печінки F3 (табл. 4).

На відміну від хворих основної групи обстеження, у більшій половині дітей з ХГВ (56,67% (17 дітей)) не було виявлено ознак фіброзу печінки. Фіброз печінки

**Таблиця 3.** Рівень ОПН у групах хворих в залежності від величини вірусного навантаження, Ме [С25-С75].

Групи хворих	Хворі з вірусним навантаженням ≤600.00 МО/мл	Хворі з вірусним навантаженням >600.00 МО/мл	Здорові
ХГВ	111,80 [71,94-195,15]* (n=20)	131,12 [86,50-178,40] (n=10)	94,50 [74,55-115,0] (n=20)
ХГВ+ГЛЛ	208,06 [185,18-327,53]* (n=14)	250,38 [182,47-472,52]* (n=28)	
p<0,05	p=0,009	p=0,007	

**Примітки:** \* - достовірна різниця з групою здорових (p<0,05).

**Таблиця 4.** Рівень ОПН у групах хворих в залежності від ступеня фіброзу, Ме [С25-С75].

Ступінь фіброзу	ХГВ	ХГВ+ГЛЛ	Здорові
F0	81,57 [65,62-90,18]# (n=17)	185,18 [79,72-215,62] (n=13)	94,50 [74,55-115,0] (n=20)
F1	167,62 [136,94-245,15]* (n=10)	216,23 [196,80-258,25] (n=14)	
F2	304,50 [246,74-324,18]*# (n=3)	490,23 [408,72-500,0]* (n=13)	
F3	-	472,52* (n=1)	
p<0,05	p <sub>F0-F1</sub> , p <sub>F0-F2</sub> , p <sub>F1-F2</sub>	p <sub>F0-F2</sub> , p <sub>F0-F3</sub> , p <sub>F1-F2</sub> , p <sub>F1-F3</sub>	

**Примітки:** \* - достовірна різниця з групою здорових (p<0,05); # - достовірна різниця з групою хворих на ХГВ+ГЛЛ (p<0,05).



**Таблиця 5.** Рівень ОПН у хворих, в залежності від ступеня активності, Me [C25-C75].

Ступінь активності	ХГВ	ХГВ+ГЛЛ
A0	81,57 [65,62-126,24] (n=17)	73,44 [64,30-156,20] (n=6)
A1	156,20 [113,60-196,60]# (n=11)	232,73 [196,80-258,30] (n=18)
A2	285,46 [246,74-324,18] (n=2)	473,75 [220,22-500,0] (n=11)
A3	-	478,79 [215,20-490,23] (n=6)
p<0,05	$P_{A0-A1}$ , $P_{A0-A2}$	$P_{A0-A1}$ , $P_{A0-A2}$ , $P_{A0-A3}$ , $P_{A1-A2}$ , $P_{A1-A3}$

**Примітка:** # - достовірна різниця між групами хворих з ступенем активності A1 (p<0,05).

F1 мав місце лише у третини хворих 33,33% (10 дітей), F2 - лише у 3 дітей (10%); хворих з фіброзом F3 взагалі не виявлено. Слід зазначити що, у дітей, як основної групи 185,18 [79,72-215,62], так і групи порівняння 81,57 [65,62-90,18], мінімальний рівень ОПН спостерігався у дітей без фіброзу печінки. Із зростанням ступеня фіброзу підвищуються рівні плазмового ОПН. У хворих основної групи при F3 рівень ОПН (472,52 нг/мл) достовірно вищий, ніж при F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) (p<0,05). У пацієнтів з фіброзом F2 490,23 [408,72-500] нг/мл рівень ОПН був суттєво вищим, ніж у дітей з F1 216,23 [196,80-258,25] нг/мл (p<0,05). Подібна закономірність прослідковується і у дітей групи порівняння (p<0,05).

Отже, оцінивши рівні ОПН у дітей основної групи та групи порівняння встановлено, що цей показник вищий у всіх хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ, на відміну від дітей з ХГВ, при цьому достовірно вище у пацієнтів з фіброзом печінки F0 та F2.

З'ясувавши розподіл хворих в залежності від ступеня некрозапальної активності, встановлено, що у переважної більшості дітей 56,66% (17 хворих) ХГВ перебігав з відсутністю запальних процесів в печінці, тоді як у хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ таких дітей виявилось всього 14,64% (6 дітей). В основному 85,36% (35 дітей) у даної категорії хворих патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю різного ступеня від A1 та A3. Оцінивши рівень ОПН в обох досліджуваних групах встановлено, що ці показники у хворих з різними ступенями некрозапального процесу були

вищі саме у пацієнтів основної групи обстеження, однак у дітей з активністю процесу A1 рівень ОПН був достовірно вищим (p<0,05) у хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ (232,73 [220,22-500,0] нг/мл), ніж у пацієнтів з ХГВ (156,20 [113,60-196,60] нг/мл) (табл. 5).

На основі проведеного кореляційного аналізу в обох досліджуваних групах виявлено прямі сильні кореляційні зв'язки між рівнем ОПН, стадією фіброзу та активністю некрозапального процесу. Так зі збільшенням ступеня фіброзу печінки зростає рівень плазмового ОПН у хворих основної групи (r = 0,721, p<0,001), так і групи порівняння (r = 0,769, p<0,001).

Подібна позитивна кореляція встановлена між рівнем ОПН і некрозапальною активністю в печінці при ХГВ на тлі ГЛЛ (r = 0,63, p<0,001) та при ХГВ (r = 0,55, p<0,001). Отримані нами дані співпадають з даними зарубіжної літератури.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Однією із важливих проблем сучасної інфектології є хронічні гепатити у дітей, які часто прогресують з розвитком значного фіброзу та цирозу печінки.

2. Зважаючи на суттєві обмеження в проведенні біопсії печінки у дітей, у світі ведеться активний пошук нових неінвазивних методів діагностики фібротичних змін у печінці. Остеопонтін претендує на роль нового неінвазивного біомаркера запалення в печінці.

3. У дітей з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу рівень плазмового остеопонтину достовірно вищий, на відміну від хворих групи порівняння та здорових дітей. Незалежно від статі, віку та вірусного навантаження, суттєво вищі (p<0,05) значення ОПН виявлені саме у дітей основної групи, ніж у решти обстежених.

4. У більшості дітей з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу виявлені фібротичні зміни в печінці (F1 - F3) з різною активністю (A0-A3). У цих хворих рівень плазмового ОПН позитивно корелює зі збільшенням ступеня фіброзу та активності некрозапального процесу в печінці (p<0,05).

Перспективним напрямком подальших розробок є поглиблене вивчення остеопонтину не лише в якості чутливого біомаркера прогресування фіброзу, а і критерія оцінки ефективності лікування та прогнозу перебігу ХГВ у дітей.

### Список посилань

1. Анастасий, И.А. (2009). Неинвазивные методы оценки фиброза печени. *Новости медицины и фармации: Инфекционные болезни, гепатология*, 281. Взято з <http://www.mif-ua.com/archive/article/10540>
2. Березенко, В.С. (2007). Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції (Дис. д. мед. наук). ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Академії медичних наук України", Київ.
3. Березенко, В.С., & Царьова, О.В. (2016). Характеристика фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом С за окремими прямими та непрямими маркерами. *Вісник морфології*, 22(1), 113-117.
4. Павлов, Ч.С., & Ивашкин, В.Т. (2007). Как оценить и снизить риск возникновения фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатита В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 17(5), 16-24.
5. Пирогова, И.Ю. (2012). *Диагностика фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В и С и его клиническое значение*. (Дис. д. мед.

- наук) диссертационный совет при ФГБУ "Учебно-научный медицинский центр" Управления делами Президента Российской Федерации, Москва.
6. Царьова, О.В. (2017). *Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей* (Дис. канд. мед. наук). ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України", Київ.
  7. Шадрін, О.Г., Чернега, Н.Ф., Дюкарева, С.В., & Могильний, А.І. (2014). Клініко-параклінічні особливості перебігу гепатитів В і С у дітей раннього віку з перинатальним інфікуванням. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 4(2) 12, 96-100.
  8. Abeer, M.N., Hala, I.M. Hussien, Heba, F.P., & Naglaa, A.M. (2011). Clinical Utility of Plasma Osteopontin in HCV-Related Chronic Liver Disease Patients. *Medical Journal of Cairo University*, 79(1), 233-236.
  9. Global Hepatitis Report, World Health Organization, Geneva, 2017. Retrieved from [www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/](http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/).
  10. Golubovska, O. (2017). Local situation in Ukraine. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV, 27-28 September 2017, Ljubljana, Slovenia / Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases 2017.
  11. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection World Health Organization, Geneva, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/>.
  12. Honsawek, S., Vejchapipat, P., Chongsrisawat, V., Thawornsuk, N., & Poovorawan Y. (2011). Association of circulating osteopontin levels with clinical outcomes in postoperative biliary atresia. *Pediatric Surgery International*, 27(3): 283-288. doi: 10.1007/s00383-010-2799-7.
  13. Huang, W., Zhu, G., Huang, M., Lou, G., Liu, Y., & Wang, S. (2010). Plasma osteopontin concentration correlates with the severity of hepatic fibrosis and inflammation in HCV-infected subjects. *International J. of clinical chemistry*, 411, 675-8.
  14. Iida, T., Wagatsuma, K., Hirayama, D., & Nakase, H. (2017). Is Osteopontin a Friend or Foe of Cell Apoptosis in Inflammatory Gastrointestinal and Liver Diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1) 7, 1-15.
  15. Karpinsky, G., Fatyga, A., Krawczyk, M.A., Chamera, M., Sande, N., Szmyd, D. ... Bien, E. (2017). Osteopontin: its potential role in cancer of children and young adults. *Biomark Med.*, 11(4), 389-402.
  16. Kim, J., Ki, S.S., Lee, S.D., Han, C.J., Kim, Y.C., Park, S.H. ... Jeong, S.H. (2006). Elevated plasma osteopontin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *American Journal of Gastroenterology*, 101, 2051-2059. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00679.x.
  17. Lee, H.J., Yeon, J.E., Suh, S.J., Lee, S.J., Yoon, E.L., Kang, K. ... Byun K.S. (2014). Clinical Utility of Plasma Glypican-3 and Osteopontin as Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gut and Liver*, 8, 177-185.
  18. Lee S.H., Seo G.S., Park Y.N., Yoo T.M., & Sohn D.H. (2004). Effects and regulation of osteopontin in rat hepatic stellate cells. *Biochem. Pharmacol.*, 68(12): 2367-2378.
  19. Libra, M., Indelicato, M., De Re, V. Zignego, A.L., Chiocchetti, A., Malaponte, G. ... Mazzarino, M.C. (2005). Elevated Serum Levels of Osteopontin in HCV-Associated Lymphoproliferative Disorders. *Cancer Biol Ther.*, 4(11), 1192-4.
  20. Nogueira da Costa, A., Plymoth, A., Santos-Silva, D., Ortiz-Cuaran, S., Camey, S., Guilloreau, P. ... Hainaut, P. (2015). Osteopontin and Latent-TGF ? Binding-Protein 2 as potential diagnostic markers for HBV-related Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, 136(1): 172-181.
  21. Patouraux, S., Bonnafous, S., Voican, C.S. Anty, R., Saint-Paul, M.-Ch., Rosenthal-Allier, M.-A. ... Gual, Ph. (2012). The Osteopontin Level in Liver, Adipose Tissue and Serum Is Correlated with Fibrosis in Patients with Alcoholic Liver Disease. *PLoS ONE*, 7(4): e35612.
  22. Acton, Q.A. (2012). Liver Fibrosis: New Insights for the Healthcare Professional. Atlanta, Georgia: Scholarly Editions.
  23. Ramaiah, S.K., & Rittling, S. (2008) Pathophysiological Role of Osteopontin in Hepatic Inflammation, Toxicity, and Cancer. *Toxicological Sciences*, 103(1): 4-13.
  24. Samy, A.H., Saleh, S.A., & Abdella, H.M. (2015). Plasma osteopontin as a biomarker test in predicting liver fibrosis in Genotype 4 Chronic Hepatitis C infected patients. *International J. of Microbiology and Immunology Research*, 3(3): 036-044.
  25. Sase, S.P., Ganu, J.V., & Nagane, N. (2012). Osteopontin: a novel protein molecule, *Indian Medical Gazette*, 62-66.
  26. Shang, S., Plymoth, FA., Shaokui, Ge., Feng, Z., Rosen, H.R., Sangrajrang, S., ... Beretta, L. (2012). Identification of Osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 55(2): 483-490. doi:10.1002/hep.24703.
  27. Shimakawa, Y., Lemoine, M., Bottomley, C., Njai, H.F., Ndow, G., Jatta, A., ... Hall, A.J. (2015). Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in The Gambia. *Liver Int.* 35(10): 2318-2326.
  28. Suzuki, H., Amizuka, N., Oda, K., Li, M., Yoshie, H., Ohshima, H., ... Maeda, T. (2005). Histological evidence of altered distribution of osteocytes and bone matrix synthesis in klotho-deficient mice. *Arch Histol Cytol*; 68(5): 371-381.
  29. Syn, W.K., Choi, S.S., Liaskou, E., Karaca, G.F., Agboola, K.M., Oo, Y.H., ... Diehl, A.M. (2011). Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 53:106-115. doi: 10.1002/hep.23998.
  30. Трійко, С., Chan, H.L., & Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 384(9959): 2053-2063.
  31. Van Damme P. (2017) Hepatitis B Vaccines, In Vaccines 6th Edition. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA editors, Elsevier Sanders, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255873/1/WER9227-369-392.pdf>.
  32. Weber GF. (2011). The cancer biomarker osteopontin: combination with other markers. *Cancer Genomics Proteomics*, 8(6): 263-288.
  33. Wen Y., Jeong S., Xia Q., & Kong X. (2016). Role of Osteopontin in Liver Diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 12(9): 1121-8.

Незгода І.І., Мороз Л.В., Сингх Ш., Сингх О.А.

**РОЛЬ ОСТЕОПОНТИНА В РАЗВИТИИ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В**

**Резюме.** Целью данного исследования было определение уровня плазменного остеопонтина (ОПН) у детей с хроническим гепатитом В (ХГВ) на фоне острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в зависимости от пола, возраста, вирусной нагрузки, степени фиброза и активности некрвоспалительного процесса в печени. Провели исследования 71 ребенка с ХГВ в

возрасте от 3 до 17 лет, у 41 больного гепатит перебежал фоне ОЛЛ (основная группа), контрольную группу составили 20 здоровых детей. Диагноз ХГВ верифицировали на основании выявления в крови больных HBV-ДНК методом ПЦР. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антигены и антитела (HBsAg, HBeAg, anti HBsAg, anti HBcAg, anti HBeAg). Активность некро-воспалительного процесса и степень фиброза оценивали с помощью Fibrotest, стадию фиброза определяли по шкале METAVIR. Уровень ОПН в сыворотке крови определяли методом ИФА. Установлено, что уровень данного гликопептида у детей с ХГВ на фоне ОЛЛ достоверно выше, чем у больных с ХГВ и здоровых ( $p < 0,05$ ). Независимо от пола, возраста и вирусной нагрузки, существенно более высокие значения ОПН обнаружены именно у детей с ХГВ на фоне ОЛЛ, чем у остальных обследованных. Кроме того, у большинства детей данной группы диагностированы фибротические изменения (F1-F3) с разной активностью некротического процесса в печени (A0-A3). У больных с ХГВ на фоне ОЛЛ уровень плазменного ОПН положительно коррелирует со степенью фиброза и активностью воспаления печени ( $p < 0,05$ ). Таким образом, остеопоптин претендует на роль нового неинвазивного биомаркера фибротических изменений в печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, дети, лимфобластный лейкоз, фиброз, остеопоптин.

**Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O.**

#### **THE ROLE OF OSTEOPONTIN IN THE DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B**

**Introduction.** The aim of this study was to determine the plasma osteopontin (OPN) level in chronic viral hepatitis B (CHB) children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), depending on sex, age, viral load, degree of fibrosis and inflammatory activity in the liver. Were studied 71 children with CHB aged 3 to 17 years, including 41 CHB patients with ALL (main group) and the control group consisted of 20 healthy children. The verification of the CHB diagnosis was performed on the basis of HBV-DNA detection in the blood of patients using PCR technique and ELISA for HBsAg, HBeAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBeAg. The degree of fibrosis was determined on the METAVIR scale using Fibrotest. The level of OPN in serum was determined by ELISA. According to results, the level of this glycoprotein in CHB children with ALL is significantly higher than in patients with CHB and healthy individuals ( $p < 0.05$ ). Irrespective of gender, age, and viral load, significantly higher values of OPN were detected in CHB children with ALL than in the rest of the individuals. Many children of the main group have been diagnosed with fibrosis (F1-F3) with different inflammatory activity process in the liver (A0-A3). In CHB patients with ALL, the level of plasma OPN positively correlates with the degree of fibrosis and inflammatory activity in the liver ( $p < 0.05$ ). Osteopontin claims to be a new non-invasive biomarker of liver fibrosis.

**Key words:** chronic hepatitis B, children, lymphoblastic leukemia, fibrosis, osteopontin.

*Рецензент - д.мед.н. проф. Пипа Л.В.*

*Стаття надійшла до редакції 14.06.2017*

Незгода Ірина Іванівна - проф., д.мед.н., завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб ім. М.І. Пирогова; +38(097)9143340; nezgoda59@gmail.com

Мороз Лариса Василівна - проф., д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб ім. М.І. Пирогова; +38(096)5363123; larisa652002@yahoo.com

Сінгх Шайлендра - асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб ім. М.І. Пирогова; +38(067)7693771; drshailendra.singh@yahoo.com

Сінгх Оксана Олександрівна - асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)6652279; singhoksana@gmail.com

---

© Іванов В.П., Сулим С.О.

**УДК:** 616.12-008.331.1:616.155.194.8:615.225:615.254.1

**Іванов В.П., Сулим С.О.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна)

### **ДИНАМІКА РІВНЯ І ЦИРКАДНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ АМБУЛАТОРНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНОЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ НА ТЛІ 6-ТИ МІСЯЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РАМІПРИЛУ І ВАЛСАРТАНУ В ПОЄДНАННІ З ІНДАПАМІДОМ**

**Резюме.** Обстежена 141 жінка із гіпертонічною хворобою II стадії з та без супутньої залізодефіцитною анемією віком від 54 до 87 років з метою вивчити динаміку рівня та зміни циркадної регуляції артеріального тиску на тлі 6-и місячного застосування раміприлу і валсартану в поєднанні з індапамідом у залежності від наявності супутньої залізодефіцитної анемії, її тяжкості і тривалості. Вдалось встановити, що застосування комбінації валсартану з індапамідом SR, на відміну від комбінації раміприлу з індапамідом SR, супроводжується більш сприятливим впливом на циркадний профіль артеріального тиску у всіх проаналізованих групах, що насамперед, характеризується збільшенням кількості хворих із відсутністю епізодів підвищення артеріального тиску упродовж всієї доби, а також зменшенням середньої кількості епізодів підвищення артеріального тиску у нічний час і епізодів симптомної артеріальної гіпотензії.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, залізодефіцитна анемія, раміприл, валсартан.

## Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) поруч з іншими серцево-судинними захворюваннями посідає перше місце серед причин інвалідизації та смертності населення, в тому числі і населення України [6]. В зв'язку з цим першочерговою метою лікування хворих на ГХ є зниження ризику серцево-судинних подій та покращення довгострокового прогнозу пацієнтів. Під час вибору тактики лікування хворих із ГХ необхідно враховувати не тільки безпосередньо гіпотензивну активність препаратів, але й плейотропні властивості, які не пов'язані, безпосередньо, зі зниженням артеріального тиску (АТ), проте забезпечують потужну органопротекцію [3].

Активация ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє одну з ключових ролей в прогресуванні артеріальної гіпертензії, виникненні уражень органів-мішеней та розвитку судинних катастроф [9]. Це пояснює, що класи препаратів, які блокують РААС, а саме інгібітори АПФ (іАПФ) та сартани, є найбільш часто використовуваними в клінічній практиці. Ні в кого не викликає сумнівів в доцільності таких призначень. Саме препарати, що знижують активність РААС, характеризуються рядом позитивних ефектів, таких як адекватний вплив на рівень АТ, покращення самопочуття пацієнтів, потужна органопротекція, зниження серцево-судинного ризику та покращення прогнозу. З іншого боку, в сучасній медицині досі тривають дискусії щодо порівняння ефективності іАПФ та сартанів. Приводяться вагомі аргументи на користь одного класу препаратів та відразу з'являються не менш значні докази на користь іншого.

Актуальним на сьогодні є вивчення особливостей застосування іАПФ та сартанів у різних категоріях хворих, в тому числі, у пацієнтів з різноманітною коморбідною патологією. Нажаль, залишається нез'ясованою проблема лікування хворих на АГ у поєднанні з залізодефіцитною анемією (ЗДА). Грандіозний масштаб проблеми допомагають зрозуміти цифри: за даними ВООЗ, отриманими впродовж 1993-2005 рр., на анемію страждає близько 24,8% населення планети [1]. Глобальна поширеність анемії серед дітей шкільного віку становить 25,4%, серед чоловіків 12,7%, серед вагітних жінок 41,8%, невагітних - 30,2%, а серед людей літнього віку - 23,9%. Більшість випадків анемії в світі (більше 90%) припадає на ЗДА. За статистичними даними у 2013 році в Україні лише за даними гематологічних відділень поширеність анемії склала 1,08% [7]. Останнє свідчить про те, що рівень захворюваності на ЗДА в Україні є надзвичайно високим. Виходячи з цього, детальне вивчення особливостей застосування тих чи інших груп препаратів в лікуванні хворих на ГХ в поєднанні із ЗДА має надзвичайно велике практичне значення.

**Мета** дослідження - вивчити динаміку рівня та зміни циркадної регуляції АТ в жінок із ГХ у залежності від наявності супутньої ЗДА, її тяжкості та тривалості на тлі 6-ти місячного застосування раміприлу і валсартану в поєднанні з індапамідом.

## Матеріали та методи

Обстежена 141 жінка із ГХ II стадії з та без супутньої ЗДА віком від 54 до 87 (у середньому  $69,47 \pm 0,81$ ) років. Критеріями включення в дослідження були: 1) ГХ II стадії за рекомендаціями ESH/ESC (2013) і чинного наказу №384 від 24.05.2012; 2) відсутність та наявність ЗДА (рівень гемоглобіну крові  $\geq 110$  г/л і кольоровий показник  $< 0,85$ , рівень заліза сироватки  $< 8$  мкмоль/л і феритину  $< 15$  мкг/л) за рекомендаціями [1, 7]; 3) жіноча стать; 4) відсутність ефекту (рівень АТ  $> 140/90$  мм. рт. ст.) попереднього антигіпертензивного лікування та необхідність підбору ефективної антигіпертензивної терапії і 5) відсутність протипоказань до прийому інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і сартанів. Критеріями виключення із дослідження слугували: 1) ГХ I та III стадії і симптоматичні АГ; 2) чоловіча стать; 3) анемії важкого ступеня (гемоглобін крові  $< 70$  г/л), нормо- та гіперхромні анемії (кольоровий показник  $\geq 0,85$ ); 4) великі хірургічні втручання за останні 6 місяців, які б могли призвести до значної крововтрати; 5) супутні захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, які потребували активного лікування; 6) порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора; 7) зловживання алкоголем та тяжкі нейропсихічні розлади і 8) наявність протипоказань до застосування іАПФ і сартанів.

Розподіл хворих на різні клінічні групи проводили за наступним принципом: 1) за наявністю та відсутністю супутньої ЗДА; 2) за важкістю (ступенем) супутньої ЗДА і 3) за тривалістю анемічного анамнезу.

Обстеження хворих включало загальноприйняті методи дослідження і оцінку показників обміну заліза (рівень гемоглобіну, сироваткового заліза і феритину, кольорового показника). Клінічну ефективність антигіпертензивної терапії та динаміку рівня систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) оцінювали за допомогою даних домашнього моніторингу АТ, яке, згідно рекомендацій Європейського товариства по АГ [8, 9], має високу інформативність для діагностики та оцінки ефективності лікування гіпертензивних пацієнтів. Метод домашнього моніторингу АТ відображає фізіологічну для пацієнта ситуацію і враховує певну циркадність коливань АТ.

Показники домашнього моніторингу АТ були представлені як медіани, розраховані з 4-х вимірювань упродовж доби (о 8-й, 12-й, 18-й і 22-й годині) протягом 7-и днів до початку призначення антигіпертензивної терапії та протягом 7-и різних днів на 6-у місяці лікування (медіана розраховувалась із 28 отриманих вимірювань).

Усім хворим, включеним у дослідження, була призначена стартова комбінована антигіпертензивна терапія:

1. У пацієнтів, які до цього не отримували постійної антигіпертензивної терапії блокаторами ренін-ангіотензинової системи (РАС) призначали комбінації раміприлу з індапамідом SR або валсартан з індапамідом SR. Вибір певної комбінації здійснювався випадковим методом.

2. У пацієнтів, які до включення в дослідження отримували постійну терапію блокаторами РАС здійснювали перехресну заміну - і АПФ замінювали на валсартан та сартан замінювали на раміприл. Раміприл і валсартан, як і в попередньому випадку, призначались в комбінації з індапамідом SR.

У разі недостатнього антигіпертензивного ефекту попередніх препаратів додатково (у якості 3-го антигіпертензивного препарату) призначали амлодипін у дозі 2,5-5 мг на добу, а при необхідності (в якості 4-го антигіпертензивного препарату) - альфа-адреноблокатор урапідил у дозі 60-120 мг або доксасозин 2-16 мг на добу.

У разі виникнення побічних реакцій при використанні раміприлу проводилась його заміна на валсартан і навпаки. У разі виникнення побічних реакцій при використанні амлодипіну проводили його заміну на урапідил або доксасозин. Крім антигіпертензивних засобів всім пацієнтам були призначені ацетилсаліцилова кислота 75 мг, розувастатин 10-20 мг на добу, в разі необхідності препарати заліза.

Динаміку рівня амбулаторного АТ оцінювали лише в пацієнок, у яких цільовий рівень АТ був досягнутий на тлі використання комбінації раміприлу і валсартану з індапамідом.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft "Statistica" v. 12.0 згідно рекомендацій [4, 5]. Отримані результати були представлені: 1) кількісні величини - у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентиля) і 2) відносні величини (відображали частоту ознаки у виборці) у вигляді відсотків (%). Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію  $\chi^2$ , кількісних величин незалежних виборок - за медіанним критерієм та критерієм Манна-Уїтні.

### Результати. Обговорення

Отримані дані свідчили, що при застосуванні раміприлу і валсартану в комбінації з індапамідом SR у загальній групі жінок з ГХ визначалось достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення рівня САТ на 23,6% і 19,4% та ДАТ на 13,8% і 11,9% відповідно від вихідної величини. При цьому нами не виявлено статистичної достовірності за характером впливу на рівень САТ і ДАТ при застосуванні різних варіантів лікування ( $p = 0,11$  і  $p = 0,43$  відповідно).

Аналіз динаміки САТ і ДАТ на тлі 6-ти місячного застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від наявності супутньої ЗДА по-

казав, що в пацієнок без супутньої ЗДА вплив препаратів на рівень САТ і ДАТ був приблизно однаковим - реєструвалось суттєве ( $p < 0,005$ ) зменшення САТ на 24,0% і 20,7% відповідно та ДАТ на 10,7% і 11,6% відповідно. У свою чергу в пацієнок на ГХ і супутньою ЗДА спостерігали дещо більшу динаміку рівня САТ і ДАТ на тлі застосування комбінації раміприл+індапамід, що не набувало статистичної достовірності по відношенню до комбінації валсартан+індапамід ( $p = 0,17$  і  $p = 0,20$  відповідно). Так, на тлі застосування комбінації раміприл+індапамід визначали зменшення ( $p < 0,005$ ) рівня САТ на 25,7% і ДАТ на 15,7%, в той час як при використанні комбінації валсартан+індапамід - САТ на 18,9% і ДАТ на 11,9% відповідно. Отже, 6-ти місячне застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR у жінок на ГХ і супутньою ЗДА визначає тенденцію до більш переконливого впливу комбінації раміприл+індапамід на рівень як САТ, так і ДАТ. Останнє можливо пояснити дещо вищим ( $p > 0,10$ ) вихідним рівнем АТ в цій групі пацієнок (для САТ 158 проти 154 мм. рт. ст. і для ДАТ 99 проти 95 мм. рт. ст. відповідно).

Характер динаміки рівня САТ і ДАТ на тлі 6-ти місячного застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від тяжкості супутньої ЗДА визначив лише тенденцію ( $p > 0,10$ ) до більш переконливого ефекту комбінації раміприл+індапамід.

У свою чергу аналіз у залежності від тривалості супутньої ЗДА демонстрував більш переконливий вплив комбінації раміприл+індапамід, в порівнянні з валсартан+індапамід, на рівень САТ у хворих із тривалістю анемії до 10 років. Таку перевагу комбінації раміприлу з індапамідом також можна пояснити дещо вищим вихідним рівнем АТ в групі пацієнок, що отримували цю комбінацію. Вплив різних варіантів лікування на рівень АТ в жінок із тривалістю ЗДА більше 10 років був практично однаковим ( $p > 0,50$ ) і не виявляв достовірних відмінностей.

Досить цікавими для нас виявились дані, які характеризували особливості циркадної регуляції амбулаторного АТ на тлі різних варіантів антигіпертензивної терапії впродовж 6-ти місяців лікування (табл. 1). Наведені дані отримувались із щоденників пацієнтів і аналізувались упродовж 6-ти місяців лікування.

Результати проведеного аналізу свідчили, що в жінок з ГХ без супутньої ЗДА застосування комбінації валсартан+індапамід, у порівнянні з комбінацією раміприл+індапамід, супроводжувалось суттєвим зменшенням середньої кількості епізодів підвищення АТ у ранковий час (2 проти 4,  $p = 0,04$ ) і впродовж всієї доби (6 проти 9,  $p = 0,004$ ). Крім того в групі жінок з супутньою ЗДА застосування комбінації валсартан+індапамід, на відміну від раміприл+індапамід, призводило до збільшення випадків з відсутністю епізодів підвищення АТ упродовж всієї доби (17,2% проти 0,  $p = 0,04$ ), а також зменшення середньої кількості епізодів підвищення АТ у нічний час (6 проти 10,  $p = 0,008$ ). Отримані дані демон-

**Таблиця 1.** Особливості циркадної регуляції АТ на тлі 6-ти місячного лікування комбінаціями раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від наявності супутньої залізодефіцитної анемії.

Особливості циркадної регуляції АТ за 6 місяців	Раміприл	Валсартан	p
<b>Жінки на ГХ без супутньої ЗДА</b>			
	n=18	n=27	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	8 (44,4%)	17 (63,0%)	0,22
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	10 (4; 12)	7 (4; 9)	0,55
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	9 (50,0%)	14 (51,9%)	0,90
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	4 (2; 5)	2 (1; 3)	0,044
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	2 (7,4%)	0,23
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	9 (6; 21)	6 (4; 10)	0,004
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	9 (50,0%)	14 (51,9%)	0,90
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	6 (2; 14)	7 (3; 8)	0,49
<b>Жінки на ГХ і супутньою ЗДА</b>			
	n=23	n=29	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	12 (52,2%)	16 (55,2%)	0,82
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	10 (8; 12)	6 (4; 9)	0,008
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	10 (43,5%)	18 (62,1%)	0,18
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	4 (3; 5)	5 (3; 7)	0,38
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	5 (17,2%)	0,036
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	8 (3; 14)	9 (6; 18)	0,62
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	14 (60,9%)	20 (69,0%)	0,54
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	7 (5; 10)	4 (2; 7)	0,014

**Примітки:** (тут і в наступних таблицях). Достовірність різниці результатів для % наведений за критерієм  $\chi^2$  і для кількісних показників - за критерієм Вілкоксона.

стрували більш сприятливий вплив комбінації валсартан+індапамід на циркадну регуляцію амбулаторного АТ у жінок з ГХ у не залежності від наявності в них ЗДА.

Оцінка характеру циркадної регуляції амбулаторного АТ на тлі різних варіантів терапії у залежності від тяжкості супутньої ЗДА свідчила про відсутність достовірних відмінностей в різних групах лікування в жінок з ЗДА легкого ступеня (табл. 2). Натомість у пацієток із ГХ і помірною супутньою ЗДА на тлі застосування комбінації валсартану з індапамідом спостерігали зменшення середньої кількості епізодів підвищення АТ в нічний час (4 проти 11,  $p=0,032$ ) і впродовж доби (7 проти 10,  $p=0,047$ ) і збільшення кількості хворих, у яких впродовж періоду спостереження були відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії (93,3% проти 50,0%,  $p=0,016$ ).

Аналіз циркадної регуляції АТ на тлі різних варіантів антигіпертензивної терапії впродовж 6-ти місяців у залежності від тривалості супутньої ЗДА (табл. 3) демонстрував, що використання комбінації валсартану з індапамідом, на відміну від комбінації раміприлу з індапамідом, в обох групах хворих супроводжувалось суттєвим зменшенням середньої кількості епізодів підвищення АТ в нічний час (5 і 6 проти 9 і 10 відповідно,  $p<0,03$ ). Крім того в пацієнтів із анемічним анамнезом до 10 років додатково спостерігали достовірне змен-

шення середньої кількості епізодів симптомної артеріальної гіпотензії (3 проти 7,  $p=0,028$ ), в той час як в групі з більш тривалим анемічним анамнезом - збільшення кількості хворих з відсутністю цих проявів (100% проти 50,0%,  $p=0,004$ ).

Таким чином, при практично зіставленому антигіпертензивному ефекті комбінацій валсартану і раміприлу з індапамідом SR на середній рівень амбулаторного АТ упродовж 6-ти місяців були визначені певні переваги комбінації валсартану з індапамідом за впливом на циркадний профіль АТ практично у всіх проаналізованих групах хворих. Останнє можливо пояснити особливостями механізму дії БРА, а саме:

1. Відсутністю ефекту "вिसлизання", характерного для застосування іАПФ. Безпосередня блокада АТ-рецепторів під впливом сартанів робить ефект препаратів незалежним від існування альтернативних шляхів перетворення АТ I в АТ II (трипсинового, катепсинового, хімазного, хімазоподібного та ін.) [2, 3]. Не слід забувати й про шляхи безпосереднього перетворення АТ II з ангіотензиногену за допомогою реакцій, що каталізуються тканинним активатором плазміногену, таніном, катепсином. Таки особливості надають сартанам, в порівнянні з іАПФ, більш широкі можливості контролю РАС у пацієнтів із ГХ;

**Таблиця 3.** Особливості циркадної регуляції АТ на тлі 6-ти місячного лікування комбінаціями раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від тривалості супутньої залізодефіцитної анемії.

Особливості циркадної регуляції АТ за 6 місяців	Раміприл	Валсартан	р
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА I ступеня			
	n=15	n=14	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	8 (53,3%)	7 (50,0%)	0,85
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	6 (2; 9)	8 (4; 10)	0,12
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	6 (40,0%)	7 (50,0%)	0,58
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	5 (3; 5)	6 (4; 8)	0,62
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	0 (0)	-
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	5 (2; 9)	9 (3; 14)	0,06
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	10 (66,7%)	6 (42,9%)	0,19
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	6 (4; 9)	5 (2; 7)	0,41
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА II ступеня			
	n=8	n=15	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	4 (50,0%)	9 (60,0%)	0,64
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	11 (4; 14)	4 (2; 7)	0,032
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	4 (50,0%)	11 (73,3%)	0,26
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	5 (3; 5)	3 (1; 5)	0,09
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	5 (33,3%)	0,07
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	10 (4; 14)	7 (4; 12)	0,047
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	4 (50,0%)	14 (93,3%)	0,016
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	8 (5; 10)	2	-

**Таблиця 2.** Особливості циркадної регуляції АТ на тлі 6-ти місячного лікування комбінаціями раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від тяжкості супутньої залізодефіцитної анемії.

Особливості циркадної регуляції АТ за 6 місяців	Раміприл	Валсартан	р
Жінки на ГХ без супутньої ЗДА			
	n=11	n=16	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	5 (45,5%)	9 (56,3%)	0,58
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	9 (4; 12)	5 (2; 7)	0,025
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	5 (45,5%)	11 (68,8%)	0,22
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	5 (4; 8)	7 (4; 9)	0,39
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	4 (25,0%)	0,07
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	6 (3; 9)	8 (4; 10)	0,24
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	8 (72,2%)	7 (43,8%)	0,14
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	7 (4; 11)	3 (1; 6)	0,028
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА			
	n=12	n=13	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	7 (58,3%)	7 (53,8%)	0,82
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	10 (5; 13)	6 (4; 9)	0,021
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	5 (41,7%)	7 (53,8%)	0,54
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	3 (1; 5)	4 (2; 7)	0,57
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	1 (7,7%)	0,33
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	10 (6; 12)	10 (7; 14)	0,95
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	6 (50,0%)	13 (100%)	0,004
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	7 (4; 10)	-	-

2. Селективна блокада сартанами АТ рецепторів 1-го типу не виключає позитивні ефекти ангіотензину II, що реалізуються при стимуляції АТ рецепторів 2-го типу (вазодилатація, вивільнення окису азоту, стимуляція синтезу простагліцину, натрійуретична дія, пригнічення активності колагенази, антипроліферативні ефекти). Порушення ендотеліальної (NO-залежної) релаксації судин сьогодні розглядається як один з ключових механізмів патогенезу есенціальної АГ, в той же час, доведено існування ендотеліальної дисфункції у хворих на ЗДА, при чому ступень дисфункції має позитивну залежність від важкості ЗДА. Тому вазодилатація, покращання релаксаційних властивостей ендотелію, підвищення вивільнення окису азоту при стимуляції АТ рецепторів 2-го типу, яка зберігається завдяки селективній блокаді сартанами виключно АТ рецепторів 1-го типу - є вкрай важливими при лікуванні хворих на ГХ в поєднанні з ЗДА, та можуть пояснювати переваги валсартану в порівнянні з раміприлом у вказаній категорії пацієнтів;

3. Висока афінність до АТ-рецепторів 1-го типу та співвідношення "корито-пік" - більше 70%, забезпечують тривалий й рівномірний гіпотензивний ефект валсартану протягом всієї доби [2]. Слід наголосити, що одним з основних завдань лікування АГ є ефективний контроль АТ протягом усієї доби, при чому велика увага приділяється контролю саме нічного рівню АТ. Отже існують переконливі докази, що саме нічний рівень АТ

є найбільш цінним для прогнозування ризику ускладнень [8, 9]. Тому аналіз особливостей впливу антигіпертензивних препаратів на добову регуляцію АТ та ЧСС у окремих категорії хворих із ГХ, зокрема у пацієнтів з супутньою анемією є надзвичайно важливим для визначення подальшого прогнозу пацієнтів та зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. 6-ти місячне застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR в жінок із ГХ і супутньою ЗДА супроводжується практично однаковим і достовірним зменшенням рівня амбулаторного САТ і ДАТ у незалежності від супутньої анемії, її тяжкості і тривалості.

2. Застосування комбінації валсартану з індапамідом SR, на відміну від комбінації раміприлу з індапамідом SR, супроводжується більш благоприємним впливом на циркадний профіль АТ у всіх проаналізованих групах, що насамперед, характеризується збільшенням кількості хворих із відсутністю епізодів підвищення АТ упродовж всієї доби, а також зменшенням середньої кількості епізодів підвищення АТ у нічний час і епізодів симптомної артеріальної гіпотензії.

Представляється перспективним подальше вивчення проблеми лікування жінок із ГХ та супутньої ЗДА з метою розробки чітких алгоритмів терапії вказаної категорії хворих.

### Список посилань

- Дворецкий, Л. И. (1998). Железодефицитные анемии. Москва: Ньюдиамед, 37.
- Іванов, В. П. (2013). Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці. *Український медичний часопис*, 1 (93), 97-101.
- Коваленко, В. М., & Лутай, М. І. (2011). Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. Київ: Моріон.
- Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., & Бабич, П. Н. (2001). Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [2-е изд.]. Киев: Морион.
- Реброва, О. Ю. (2006). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. Москва: Медиа Сфера.
- Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. (2012). Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект. *Артеріальна гіпертензія*, 1, 96-152.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія: наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.11.15 № 709. (2015). *Новости медицины и фармации в Украине*, 15, 33 - 34.
- Hermida, R., Ayala, D., Mojon, A., & Fernandez, J. R. (2011) Decreasing sleeptime blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 1165-1167.
- Mancia, G., Fagard, R., & Narkiewicz, K. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 31 (7), 1281-1357.

Іванов В.П., Сулим С.О.

### ДИНАМИКА УРОВНЯ И ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АМБУЛАТОРНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НА ФОНЕ 6-ТИ МЕСЯЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАМИПРИЛА И ВАЛСАРТАНА В СОЧЕТАНИИ С ИНДАПАМИДОМ

**Резюме.** Обследована 141 женщина с гипертонической болезнью II стадии с та без сопутствующей железодефицитной анемией в возрасте от 54 до 87 лет с целью изучить динамику уровня та изменения циркадной регуляции артериального давления на фоне 6-ти месячного применения рамиприла и валсартана в сочетании с индапамидом в зависимости от наличия сопутствующей железодефицитной анемии, её тяжести и продолжительности. Удалось установить, что применение комбинации вальсартана с индапамидом SR, в отличие от комбинации рамиприла с индапамидом SR, сопровождалось более благоприятным влиянием на циркадный профиль артериального давления во всех проанализированных группах, что в первую очередь характеризовалось увеличением количества пациентов с отсутствием эпизодов повышения артериального давления на протяжении суток, а также уменьшением среднего количества эпизодов повышения артериального



давления в ночное время и эпизодов симптомной артериальной гипотензии.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, железодефицитная анемия, рамиприл, валсартан.

**Ivanov V.P., Sulym S.O.**

### **AMBULATORY HYPERTENSIVE WOMEN BLOOD PRESSURE AND CIRCADIAN REGULATION TIME PROFILE DEPENDING ON A PRESENCE OF UNDERLYING IRON-DEFICIENT ANEMIA IN THE COURSE OF 6-MONTH THERAPY WITH RAMIPRIL AND VALSARTAN IN COMBINATION WITH INDAPAMIDE**

**Summary.** One hundred and forty one 54-87 year-old women with Stage II arterial hypertension, with and without underlying iron-deficient anemia were surveyed. Study objective was to study the time profile of outpatient hypertensive women blood pressure and circadian regulation depending on the history and severity of underlying iron-deficient anemia in the course of a 6-month therapy with ramipril and valsartan in combination with indapamide. In contrast to ramipril+indapamide SR combination, the administration of valsartan+indapamide SR regimen was associated with a more favorable effect on the circadian profile of blood pressure in all surveyed groups. This was characterized mostly by an increase in the number of patients without episodes of increased blood pressure around the clock, as well as a decrease in the average number of episodes of elevated blood pressure at night, and episodes of symptomatic arterial hypotension.

**Key words:** arterial hypertension, iron-deficient anemia, ramipril, valsartan.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Распутіна Л.В.**

Стаття надійшла до редакції 18.05.2017 р.

Іванов Валерій Павлович - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)277522  
Сулим Станіслава Олегівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)5896989

---

© Павловська М.О.

**УДК:** 615.8:612.67

**Павловська М.О.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 13, м. Київ, 01601, Україна)

## **ДИНАМІКА СКЛАДОВИХ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЗА УМОВ НАЯВНОСТІ СУПУТНОЇ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

---

**Резюме.** Немедикаментозні методи лікування фізичної природи широко застосовуються і довели свою ефективність у попередженні виникнення симптомів клімактеричного синдрому, в той час як питання терапії клімактеричних розладів антигомотоксикологічними препаратами розкриті лише в поодиноких наукових розробках. У дослідження було включено 414 жінок у віці від 45 до 55 років, яких було поділено на 4 групи: 1 групу (контроль) склали жінки перименопаузального віку без соматичної патології; 2 групу - жінки з цукровим діабетом II типу; 3 групу - хворі з гіпотиреозом) і 4 групу - пацієнтки з гіпертонічною хворобою (ГХ). Із метою встановлення ефективності фізіотерапевтичних методів в комплексі з антигомотоксикологічними препаратами хворих розділено на 3 групи. Окремо досліджували динаміку нейро-вегетативних, метаболічних та психоемоційних складових клімактеричного синдрому у пацієнток контрольних груп, які отримували базову терапію; базову терапію, лазеротерапію та контрастні ванни; базову терапію та антигомотоксикологічні препарати. У ході лікування клімактеричного синдрому із застосуванням базової терапії було виявлено зменшення проявів метаболічної складової у пацієнток з гіпертонічною хворобою на 10,6%. Застосування фізіотерапевтичних методів дозволило зменшити нейро-вегетативну складову у пацієнток другої, третьої та четвертої груп на 10,7%, 13,4%, і 10,2% відповідно. У хворих, що на тлі базової терапії застосовували антигомотоксикологічні препарати було виявлено зменшення кількості скарг на психоемоційну складову у всіх досліджуваних групах.

**Ключові слова:** клімактеричний синдром, антигомотоксикологічні препарати, базова терапія, фізіотерапевтичні методи.

---

### **Вступ**

Немедикаментозні методи лікування фізичної природи широко застосовуються і довели свою ефективність, зокрема лазеротерапія, контрастні ванни можуть застосовуватися для попередження виникнення симптомів клімактеричного синдрому [4, 5].

На думку більшості авторів досить ефективними є профілактика і терапія клімактеричних розладів антигомотоксикологічними препаратами природного походження. В антигомотоксичній медицині лікування направлено, в основному, на тканинний і органний рівні. [1, 2, 3]. Водночас, існують лише поодинокі наукові розробки, присвячені корекції нейро-вегетативної, метаболічної, психоемоційної складових клімактеричного синдрому із

використанням фізичних факторів і антигомотоксикологічних засобів.

Метою нашої роботи було виявити вплив немедикаментозних методів лікування фізичної природи та антигомотоксикологічних препаратів на нейро-вегетативні, метаболічні та психоемоційні складові клімактеричного синдрому на тлі супутньої екстрагенітальної патології.

### **Матеріали та методи**

У дослідження було включено 414 жінок у віці від 45 до 55 років, яких було поділено на 4 групи: 1 групу (контроль) склали жінки перименопаузального віку без соматичної патології (n=102, середній вік 49,8±2,3 років);

2 групи - жінки з цукровим діабетом II типу (n=101, середній вік 51,5±1,8 років); 3 групи - хворі з гіпотиреозом

**Таблиця 1.** Бальна оцінка нейро-вегетативних, метаболічних та психоемоційних складових клімактеричного синдрому (менопаузального індексу).

Симптоми, бали	1	2	3
Нейровегетативні			
Підвищений АТ, мм. рт. Ст	150/90	160/100	>160/100
Знижений АТ, мм. рт. ст.	100/70	100/70	90/60
Вестибулопатії	+	++	+++
Серцебиття в спокої	1-2	1-2	1-2
Непереносимість високої температури	+	++	+++
Судоми/оніміння	+	++	+++
"Гусяча" шкіра	зрідка	вночі	завжди
Дермографізм	білий	червоний	червоний
Сухість шкіри	помірна	кератоз	короста
Пітливість	+	++	+++
Набряклість	обличчя	повік	постійно
Алергічні реакції	риніт	кропив'янка	н. Квінке
Екзофтальм, блиск очей	+	++	+++
Підвищена збудливість	+	++	+++
Сонливість	зранку	ввечері	постійно
Порушення сну	при засинанні	переривчасто	безсоння
Приливи жару/день	< 10	10-20	>20
Напади задухи/тижд	1-2	1-2	1-2
Симпто-адреналові кризи	1-2	1-2	1-2
Метаболічні/ендокринні			
Ожиріння, ступінь	1	2	3
Тиреоїдна дисфункція	+	++	+++
Цукровий діабет	+	++	+++
Гіперплазія мол. залоз	дифузна	вузлова	ф/аденом
М'язово-суглобові болі	рідко	періодично	постійно
Спрага	+	++	+++
Атрофія геніталій	+	++	+++
Психоемоційні			
Втома	+	++	+++
Зниження пам'яті	+	++	+++
Сльозливість, збудливість	+	++	+++
Зміна апетиту	підвищення	зниження	втрата
Нав'язливі ідеї	підозрілість	страхи	суїцид
Настрій	лабільний	депресії	меланхолія
Лібідо	пригнічене	відсутнє	підвищене

(n=106, середній вік 51,6±1,4) і 4 групи (n=105, середній вік 48,7±2,1 років) - пацієнтки з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Із метою встановлення ефективності немедикаментозних методів лікування фізичної природи в комплексі з антигомотоксикологічними препаратами хворих розділено на 3 групи. Контрольна група (КГ) жінок отримували лише базову терапію згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії (далі - базову терапію). До групи 2 увійшли пацієнтки, яким на тлі базової терапії було застосовано фізіотерапевтичне лікування (лазеротерапія та контрастні ванни 2 рази/тиждень протягом двох місяців). Групу 3 склали жінки, яким окрім базової терапії призначали антигомотоксикологічні препарати Клімакт-Хель (1 таблетка 3 рази/добу протягом двох місяців), Мулімен (10 крапель 3 рази/добу протягом двох місяців).

Методика проведення контрастних ванн передбачала: температура холодної води складала 24-22°C, гарячої 38-39°C, контраст температур - 12-15 °C. Співвідношення перебування хворих у гарячій і холодній воді впродовж процедури складало 1 і 3 хвилини. Кількість процедур - 10-12.

Здійснювали опромінення проєкційних зон хребетної артерії і комірцевої області низькоенергетичним інфрачервоним лазерним випромінюванням. Випромінювач встановлювали контактено в проєкційну область хребетних артерій (на рівні 2-го шийного хребця на 2 см латеральніше від хребта). Режим імпульсний. Частота проходження імпульсу 11 Гц. Імпульсна потужність 5,0 Вт. Експозиція 30-60 сек., щодня або через день. Процедури проводилися від апарату Азор-2К. Довжина хвилі випромінювання 0,89 мкм. Середня потужність випромінювання в імпульсі 5,0 Вт; частота проходження імпульсів в Гц 1-2500; час експозиції в сек. 8-300.

Процедури проводили 2 дні поспіль з перервою на кожен третій день лікування. Курс лікування повторювався через 6 місяців. Віддалені результати оцінювали через рік після завершення курсу лікування.

Для виявлення клінічних проявів клімаксу, його ступеня тяжкості і вираженості нейро-вегетативних, обмінно-ендокринних і психоемоційних порушень використовували розрахунок менопаузального індексу Куппермана в модифікації Є.В. Уварової (табл. 1).

Загальна бальна оцінка клімактеричного синдрому складала: для нейровегетативної складової ступінь вираженості >10-20 балів - слабкий, 21-30 - помірний, >30 - тяжкий; для метаболічної та психоемоційної складової ступінь вираженості 1-7 балів - слабкий, 8-14 балів - помірний, >14 - тяжкий.

### Результати. Обговорення

При порівнянні впливу різних видів терапії на динаміку складових клімактеричного синдрому виявилось, що в групі хворих, які отримували лише базову терапію і було виявлено достовірну динаміку лише метаболічної складової клімактеричного синдрому у групі

**Таблиця 2.** Динаміка нейро-вегетативних, метаболічних та психоемоційних складових клімактеричного синдрому у пацієнток контрольних груп, які отримували базову терапію, %.

Складова	Групи							
	1		2		3		4	
	до	після	до	після	до	після	до	після
нейро-вегетативна	23,7	27,5	25,3	30,0	28,7	27,6	30,5	28,1
метаболічна	5,9	14,0	10,6	12,0	15,2	12,3	17,0	6,4*
психо-емоційна	12,7	14,4	18,8	13,8	15,1	13,7	18,9	19,5

**Примітки:** \* - різниця достовірна до та після лікування.

**Таблиця 3.** Динаміка нейро-вегетативних, метаболічних та психоемоційних складових клімактеричного синдрому у пацієнток які отримували базову терапію, лазеротерапію та контрастні ванни, %.

Складова	Групи							
	1		2		3		4	
	до	після	до	після	до	після	до	після
нейро-вегетативна	22,5	15,9	27,4	16,7*	28,8	15,1 *	30,7	20,5*
метаболічна	6,0	6,4	10,7	11,0	14,5	11,9	19,7	9,3*
психо-емоційна	12,8	11,6	18,8	12,5	15,3	13,0	18,2	13,1

**Примітки:** \* - різниця достовірна до та після лікування.

**Таблиця 4.** Динаміка нейро-вегетативних, метаболічних та психоемоційних складових клімактеричного синдрому у пацієнток, які отримували базову терапію та антигомотоксикологічні препарати, %.

Складова	Групи							
	1		2		3		4	
	до	після	до	після	до	після	до	після
нейро-вегетативна	22,5	15,9	27,4	16,7*	28,8	15,1 *	30,7	20,5*
метаболічна	6,0	6,4	10,7	11,0	14,5	11,9	19,7	9,3*
психо-емоційна	12,8	11,6	18,8	12,5	15,3	13,0	18,2	13,1

**Примітки:** \* - різниця достовірна до та після лікування.

хворих з гіпертонічною хворобою - кількість пацієнток зменшилася на 10,6% (табл.2). У пацієнток з іншою супутньою патологією та без неї достовірних даних про покращення стану отримано не було. У групі хворих, які на тлі базової терапії проходили лікування у фізіотерапевтичному відділенні були отримані наступні результати: у пацієнток без супутньої патології (група 1) не було виявлено достовірного зменшення проявів жодної складової клімактеричного синдрому, проте найбільш вираженою була тенденція до зменшення проявів нейро-вегетативного синдрому. Аналізуючи клінічні прояви хворих з цукровим діабетом II типу (група

2) до та після проведеного лікування (табл.3), можна зробити висновок, що лише в нейро-вегетативній складовій отримано достовірно позитивну динаміку - 27,4% до та 16,7% - після лікування. Аналогічні дані отримані і у групі хворих з гіпотиреозом (група 3) - прояви нейро-вегетативного синдрому до лікування мали 28,8% пацієнток цієї групи, а після - 15,1%. У групі 4, пацієнтки якої окрім клімактеричного синдрому страждають на гіпертонічну хворобу, було виявлено достовірне зменшення проявів як нейро-вегетативної, так і метаболічної складової на 10,2% та 10,4% відповідно. Аналізуючи результати лікування пацієнток, що окрім базової терапії отримували антигомотоксикологічні препарати (табл.4), було визначено, що у пацієнток групи 1 не виявлено достовірних змін у клініці клімактеричного синдрому. У пацієнток групи 2 та 3 після проведеного комплексного лікування було виявлено зменшення проявів психоемоційної складової клімактеричного синдрому на 10,9% та 10,4% відповідно. У хворих з гіпертонічною хворобою достовірні зміни відбулися у пацієнток, що пред'являли скарги як на метаболічні, так і на психоемоційні прояви клімактеричного синдрому. Так, прояви метаболічного синдрому непокоїли 21,1% жінок цієї групи до лікування та 9,6% - після, а психоемоційні прояви клімактеричного синдрому були виявлені у 18,5% жінок до лікування та у 8,0% - після нього.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У ході лікування клімактеричного синдрому на тлі екстрагенітальної патології із застосуванням індивідуальної базової терапії було виявлено зменшення проявів метаболічної складової клімактеричного синдрому у пацієнток з гіпертонічною хворобою на 10,6%.

2. Застосування фізіотерапевтичних методів лікування клімактеричного синдрому дозволило зменшити нейро-вегетативну складову його проявів у пацієнток з цукровим діабетом 2 типу, гіпотиреозом та гіпертонічною хворобою на 10,7%, 13,4%, і 10,2% відповідно.

3. У хворих з клімактеричним синдромом, що на тлі базової терапії застосовували антигомотоксикологічні препарати було виявлено зменшення кількості скарг на психоемоційну складову клімактеричного синдрому у пацієнток з цукровим діабетом 2 типу, гіпотиреозом та гіпертонічною хворобою на 10,9%, 10,4%, і 10,5% відповідно.

Лікування клімактеричного синдрому на тлі супутньої екстрагенітальної патології немедикаментозними методами лікування фізичної природи та антигомотоксикологічними препаратами дають гарний терапевтичний ефект, тому у подальшому слід більш глибоко вивчати особливості лікування даної складної патології.

### Список посилань

1. Королевская, Л. И. (2011). Немедикаментозная профилактика и восстановительная коррекция поздних ос- ложнений климактерического син- 102-11.
2. Hill, D. A., Crider, M., & Hill, S. R. (2016). Hormone therapy and other treatments *Международный эндокринологический журнал*, 2,

- for symptoms of menopause. *American Family Physician journal*, 94 (11), 884-889.
3. Taylor, M. (2015). Complementary and alternative approaches to menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 44 (3), 619-48.
4. Thompson, E. A. (2002). Homeopathy and the menopause. *J Br Menopause Soc.*, 8 (4), 151-4.
5. Tonob, D., & Melby, M. K. (2017). Broadening our perspectives on complementary and alternative medicine for menopause: A narrative review. *Maturitas*, 99, 79-85.

**Павловская М.А.**

#### **ДИНАМИКА СОСТАВЛЯЮЩИХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**Резюме.** Немедикаментозные методы лечения физической природы широко применяются и доказали свою эффективность в предупреждении возникновения симптомов климактерического синдрома, в то время как вопросы терапии климактерических расстройств антигомотоксикологичными препаратами раскрыто лишь в единичных научных разработках. В исследовании было включено 414 женщины в возрасте от 45 до 55 лет, которые были разделены на 4 группы: 1 группу (контроль) составили женщины перименопаузального возраста без соматической патологии; 2 группу - женщины с сахарным диабетом II типа; 3 группу - больные с гипотиреозом) и 4 группу - пациентки с гипертонической болезнью (ГБ). С целью установления эффективности физиотерапевтических методов в комплексе с антигомотоксикологичными препаратами больных разделены на 3 группы. Отдельно исследовали динамику нейро-вегетативных, метаболических и психоэмоциональных составляющих климактерического синдрома у пациенток контрольных групп, получавших базовую терапию, базовую терапию, лазеротерапию и контрастные ванны; базовую терапию и антигомотоксикологични препараты. В ходе лечения климактерического синдрома с применением базовой терапии было выявлено уменьшение проявлений метаболического составляющей у пациенток с гипертонической болезнью на 10,6%. Применение физиотерапевтических методов позволило уменьшить нейро-вегетативную составляющую у пациенток второй, третьей и четвертой групп на 10,7%, 13,4% и 10,2% соответственно. У больных, которые на фоне базовой терапии применяли антигомотоксикологичные препараты было обнаружено уменьшение количества жалоб на психоэмоциональную составляющую во всех исследуемых группах.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, антигомотоксикологични препараты, базовая терапия, физиотерапевтические методы.

**Pavlovska M.O.**

#### **DYNAMICS OF COMPOSITIONAL CLIMATIC SYNDROME ASSOCIATED WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY AFTER THE APPLICATION OF COMPLEX TREATMENT**

**Summary.** Non-medicated methods of treatment of physical nature are widely used and proved their effectiveness in preventing the occurrence of symptoms of climacteric syndrome, while the issue of therapy of climacteric disorders with antihomotoxic drugs is disclosed only in a few scientific developments. The study included 414 women aged 45 to 55 years old, who were divided into 4 groups: 1st group (control) were women of the perimenopausal age without somatic pathology; group 2nd - women with type II diabetes mellitus; group 3rd - patients with hypothyroidism) and 4th group - patients with hypertension (GC). In order to establish the effectiveness of physiotherapeutic methods in combination with antihomotoxic drugs, patients are divided into 3 groups. The control group (CG) of women received only baseline therapy according to the National Consensus on the management of patients in the climacteric population (hereinafter - baseline therapy). Group 2 included patients who received physiotherapy at the background of basic therapy. Group 3 consisted of women who, besides basic therapy, prescribed antihomotoxic medicines Climact-Hel, Mulimen. Separately, the dynamics of neuro-vegetative, metabolic and psycho-emotional components of climacteric syndrome in patients from control groups receiving basic therapy was studied; basic therapy, laser therapy and contrast baths; basic therapy and antihomotoxicologic drugs. In the course of treatment of climacteric syndrome with the use of basic therapy, reduction of manifestations of the metabolic component in patients with hypertension was detected by 10.6%. The use of physiotherapeutic methods allowed to reduce the neuro-vegetative component in patients of the second, third and fourth groups by 10.7%, 13.4%, and 10.2% respectively. In patients with climacteric syndrome, which was used against antihomotoxicologic drugs in the baseline therapy, there was a decrease in the number of complaints on the psychoemotional component of the climacteric syndrome in patients with type 2 diabetes, hypothyroidism and hypertension in 10.9%, 10.4%, and 10.5% respectively.

**Key words:** climacteric syndrome, antihomotoxicological preparations, basic therapy, physiotherapeutic methods.

Рецензент - д.мед.н. проф. Черкасов В.Г.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2017 р.

Павловська Марина Олександрівна - клінічний ординатор кафедри акушерства і гінекології №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; marynatrnk@gmail.com

© Новоселецький В.О.

**УДК:** 616.72-002:616.728.3-055.2(477.44)

**Новоселецький В.О.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ У ЖІНОЧІЙ ПОПУЛЯЦІЇ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ**

**Резюме.** Проведено повне клініко-лабораторне обстеження 104 пацієнок з ОА колінних суглобів, з метою дослідження клінічних особливостей ОА у жіночій популяції Вінницької області. Встановлено, що вік хворих на ОА коливався від 30 до 82

років і в середньому становив  $57,60 \pm 11,69$ . У 46% обстежених хворих на ОА тривалість захворювання була від 5 до 10 рр., та майже 90% обстежених мали надлишкову масу тіла. Виявлені особливості клінічного перебігу ОА в жіночій популяції Вінницької області вказують на необхідність покращення як діагностично-лікувальної тактики, так і санітарно-просвітницької роботи.

**Ключові слова:** остеоартроз, жінка, індекс маси тіла, рентгенологічна стадія, порушення функції суглобів, клінічна форма, тривалість захворювання.

### Вступ

Актуальність остеоартрозу (ОА) в цілому, та ОА колінних суглобів, зокрема, визначається значною втратою працездатності та досить часто необхідністю хірургічного втручання на пізніх етапах розвитку захворювання з формуванням контрактур та анкілозів.

За даними Центру медстатистики МОЗ України за 2016 рік, поширеність ОА в українській популяції дорослого населення (18 років і старше) становить 2165,1 на 100 тис., з них ОА встановлено вперше у 99085 осіб (захворюваність становить 283,3 на 100 тис.). Серед населення України працездатного віку ОА зареєстровано у 212846 осіб, що становить 866,5 на 100 тис. Серед жіночого населення України зареєстровано всього 507832 випадків або 2648,2 на 100 тис., з них вперше ОА у 2016 р. встановлено у 62107,0 (323,9 на 100 тис.). У Вінницькій області поширеність ОА становить 25891,0 (3611,5 на 100 тис.), що дещо вище середнього показника по Україні. Крім того, випадків ОА, що встановлені вперше в 2016 р., було 2404,0 (335,3 на 100 тис.) [1].

Метою дослідження було дослідити клінічні особливості ОА у жіночій популяції Вінницької області.

### Матеріали та методи

Проведено клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 104 жінок, хворих на ОА колінних суглобів, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова з 2012 по 2015 рік. Діагностика ОА здійснювалась згідно наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 року "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з остеоартрозом". Верифікація діагнозу проводилась на основі клінічних, лабораторних та інструментальних даних. Тематична карта обстеження хворого на ОА схвалена комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Пацієнтів було проінформовано про мету та завдання дослідження.

Критеріями включення у дослідження були жінки віком 30 років і старше зі встановленим діагнозом ОА колінних суглобів, тривалістю захворювання не менше 6 міс. та наявністю рентгенологічного підтвердження згідно J.H.Kelgren & J.S.Lawrence (1957) [2]. Крім того, необхідною умовою включення було підписання інформованої згоди стосовно участі у дослідженні.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як співвідношення маси тіла хворого (кг) до квадрата його росту (м). Оцінювали ІМТ за класифікацією ВООЗ (1997).

До дослідження не включались хворі з поєднанням ОА з іншими ревматичними захворюваннями, супутні-

ми захворюваннями внутрішніх органів в стадії декомпенсації, алкогольною та наркотичною залежністю, онкологічними захворюваннями та жінки в період вагітності та лактації.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програм STATISTICA версії 6.0. компанії StatSoft, Inc (США), програми SPSS Statistics версії 13.0. компанії SPSS Inc. та "Microsoft Excel 2010". Значення для кількісних величин були представлені у вигляді середнього арифметичного, стандартного відхилення. Значення для відносних величин представлені у вигляді відсоткового співвідношення і стандартної помилки частки. Для оцінки відмінностей між середніми значеннями кількісних ознак двох незалежних вибірок використовували критерій Стьюдента. Більш, ніж дві незалежні групи порівнювали за кількісною ознакою за допомогою рангового аналізу варіацій Краскела-Уолліса. Аналіз відмінності частот у двох і більше незалежних групах здійснювали за допомогою точного критерію Фішера. Статистично достовірними вважали результати при ймовірності помилки  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Клініко-демографічна характеристика хворих на ОА колінних суглобів, які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова наведена в таблиці 1.

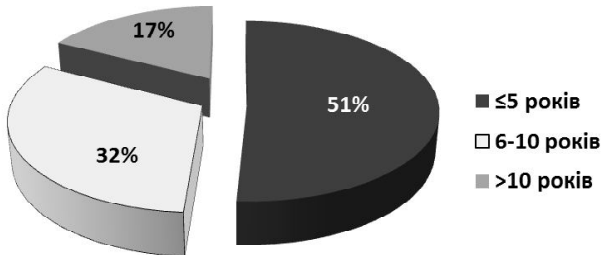
Так, вік обстежених хворих на ОА коливався від 30 до 82 років і в середньому становив  $57,60 \pm 11,69$ . Значна кількість обстежених хворих, а саме 32% мали тривалість захворювання від 6 до 10 років, близько 51% -  $\geq 5$  та майже 17% хворих були з тривалістю захворювання більше 10 років (рис. 1).

У дослідження не було включено хворих з моноостеоартрозом, при цьому олігоостеоартроз (олігоОА) був виявлений у 70 (67,31%) жінок, і у 34 (32,69%) - поліостеоартроз (поліОА). При олігоОА середня тривалість захворювання становила  $6,59 \pm 4,33$ , а при поліОА -  $7,69 \pm 5,43$  років, втім різниця не є достовірною ( $p=0,26$ ). Варто зазначити, що при детальному аналізі, достовірних відмінностей і щодо тривалості захворювання в розрізі клінічної форми, в обстежуваних хворих, виявлено не було (табл. 2).

Серед обстежених нами хворих переважали особи з II рентгенологічною стадією, а саме, 58 жінок (55,77%). При вивченні відмінностей у тривалості ОА в розрізі рентгенологічної стадії достовірності не виявлено, а відмінності були на рівні тенденції (табл. 3).

**Таблиця 1.** Клініко-демографічна характеристика хворих з ОА.

Характеристика	Параметри	Кількість хворих (n)	% (M±m <sub>p</sub> )
Стать	жінки	104	100
Вік (роки)	25-44	13	12,5±3,25
	45-60	46	44,23±4,87
	61-75	39	37,5±4,75
	> 75	6	5,77±2,29
Тривалість захворювання (роки)	≤5	53	50,96±4,90
	6-10	33	31,73±4,56
	>10	18	17,31±3,71
Клінічна форма	моноостеоартроз	0	0
	олігоостеоартроз	70	67,31±4,60
	поліостеоартроз	34	32,69±4,60
Рентгенологічна стадія	I	23	22,12±4,07
	II	58	55,76±4,87
	III	23	22,12±4,07
	IV	0	0
ПФС	I	24	23,08±4,13
	II	77	74,04±4,30
	III	3	2,88±1,64
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	18,5-24,9	10	9,62±2,89
	25-29,9	33	31,73±4,56
	30-34,9	34	32,69±4,60
	35-39,9	19	18,27±3,79
	>40	8	7,69±2,61



**Рис. 1.** Розподіл хворих з ОА згідно тривалості захворювання в руках (n=104).

**Таблиця 2.** Тривалість захворювання в розрізі клінічних форм ОА.

Тривалість ОА	Клінічна форма, n (%)		p*
	олігоОА	поліОА	
≤5 років	41 (58,57)	12 (35,29)	0,085
6-10 років	19 (27,14)	14 (41,18)	
>10 років	10 (14,29)	8 (23,53)	

**Примітки:**\* - точний критерій Фішера.

Однак, виявлена тенденція дала підстави для більш детального аналізу, і дійсно, у хворих на ОА з I рентгенологічною стадією середня тривалість захворювання становила 5,28±2,99 років, при II - 7,11±5,20 та при III

**Таблиця 3.** Тривалість ОА в розрізі рентгенологічної стадії захворювання.

Тривалість ОА	Рентгенологічна стадія, n (%)			p*
	I	II	III	
≤5 років	13 (56,52)	30 (51,72)	10 (43,48)	0,074
6-10 років	10 (43,48)	16 (27,59)	7 (30,43)	
>10 років	0 (0)	12 (20,69)	6 (26,09)	

**Примітки:**\* - точний критерій Фішера.

**Таблиця 4.** ІМТ у хворих на ОА залежно від рентгенологічної стадії.

ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Рентгенологічна стадія, n (%)			p*
	I	II	III	
18,5-24,9	1 (4,35)	4 (6,9)	5 (21,74)	0,26
25-29,9	8 (34,78)	20 (34,48)	5 (21,74)	
30-34,9	7 (30,43)	21 (32,2)	6 (26,09)	
35-39,9	5 (21,74)	11 (18,97)	3 (13,04)	
>40	2 (8,70)	2 (3,45)	4 (17,39)	

**Примітки:**\* - точний критерій Фішера.

**Таблиця 5.** ІМТ в розрізі ступеню порушення функції суглобів.

ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ПФС, n			p*
	I	II	III	
18,5-24,9	1	8	1	0,44
25-29,9	10	23	0	
30-34,9	7	26	1	
35-39,9	4	15	0	
>40	2	5	1	

**Примітки:**\* - точний критерій Фішера.

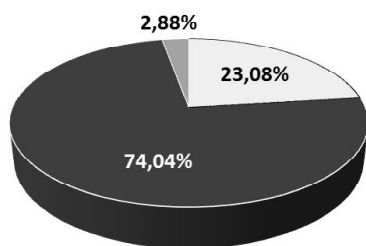
- 8,20±4,52, відповідно. Згідно рангового тесту Крускала-Валліса показник достовірності становить p=0,097, що підтверджує лише тенденцію до рентгенологічного прогресування ОА з часом. В той же час, нами встановлена достовірна відмінність, щодо тривалості ОА, між I та III рентгенологічними стадіями (p=0,013), що відображає загальновідомі закономірності перебігу ОА.

Характеристика обстежених хворих за ІМТ виявила, що лише 10 пацієнтів, що становить 9,6%, мали нормальну масу тіла, у більшій ж частині спостерігалась надмірна маса або ожиріння того чи іншого ступеню. Так, у групі жінок з ОА (n=104) ІМТ в середньому становив 31,63±5,69 кг/м<sup>2</sup>.

При співставленні ІМТ в розрізі клінічної форми достовірних відмінностей не виявлено. У хворих олігоОА (n=70) середній ІМТ становив 31,60±5,41 кг/м<sup>2</sup> та при поліОА (n=34) - 31,70±6,30 кг/м<sup>2</sup> (p=0,93).

При порівнянні ІМТ в розрізі рентгенологічної стадії також достовірних відмінностей виявлено не було (p=0,26) (табл. 4). Так, у хворих I рентгенологічною стадією середнє значення ІМТ було 32,07±5,55 кг/м<sup>2</sup>, II - 31,57±4,58 кг/м<sup>2</sup> та III - 31,34±8,13 кг/м<sup>2</sup>.

Не було виявлено достовірних відмінностей між ІМТ в розрізі порушення функції суглобів (ПФС) (табл.



□ ПФС I ■ ПФС II ■ ПФС III

Рис. 2. Розподіл хворих з ОА за ПФС суглобів (n=104).

Таблиця 6. Порушення функції суглобів в розрізі рентгенологічної стадії ОА.

Показник	Рентгенологічна стадія, n (%)			p*
	I	II	III	
I ПФС	17	7	0	<0,001
II ПФС	6	51	20	
III ПФС	0	0	3	

Примітки:\* - точний критерій Фішера.

Таблиця 7. Порушення функції суглобів в розрізі клінічної форми ОА.

Показник	Клінічна форма, n		p*
	олігоОА	поліОА	
I ПФС	17	7	0,06
II ПФС	53	24	
III ПФС	0	3	

Примітки:\* - точний критерій Фішера.

5), не дивлячись на те, що спостерігається деяке збільшення ІМТ при прогресуванні ПФС (при I ступені ПФС ІМТ в середньому становив  $31,89 \pm 5,25$  кг/м<sup>2</sup>, а при III -  $35,15 \pm 12,98$  кг/м<sup>2</sup>, відповідно).

Вищезазначені дані, а саме, відсутність достовірних відмінностей ІМТ в розрізі важкості ОА за рентге-

нологічною стадією та ПФС, є підтвердженням складного патогенетичного механізму в розвитку ОА, де роль підвищеної маси тіла має значення лише на рівні факторів ризику, і спонукає до пошуку ключових патогенетичних ланок ОА.

Загалом, розподіл наших хворих згідно ПФС зображений на рис. 2.

При цьому, достовірна відмінність ( $p < 0,001$ ) виявлена за ПФС в розрізі рентгенологічної стадії ОА. Так, у хворих з I рентгенологічною стадією майже 74% пацієнтів мали ПФС I ступеню, і не спостерігалось жодного з ПФС III ступеню. І навпаки - ні одного пацієнта з ПФС I не було при III рентгенологічній стадії, що є цілком логічним (табл. 6).

Крім того, аналіз ПФС в розрізі клінічної форми ОА також виявив тенденцію (табл. 7).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Серед обстежених хворих домінують пацієнти працездатного віку (середній вік обстежених становив  $57,60 \pm 11,69$  років) з тривалістю захворювання до 10 років і II та III рентгенологічною стадією, що вказує на ранній початок та швидке прогресування захворювання.

2. У 90% обстежених хворих на ОА реєструється надлишок маси тіла та ожиріння від I до III ступеня що засвідчує важливу роль цього чинника в розвитку ОА та необхідність проведення належних заходів, спрямованих на боротьбу з ожирінням як лікувально-профілактичного засобу при ОА.

Виявлені тенденції та достовірні відмінності в обстежених нами когорті пацієнтів з ОА, з однієї сторони, відображають характерні риси притаманні даній патології, а з іншої - дають підстави до наукового пошуку ймовірних патогенетичних механізмів розвитку та прогресування даного захворювання та розробки заходів боротьби з ОА.

### Список посилань

1. ДЗ "Центр медстатистики МОЗ України" 2016. 2. Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957). Arthrosis. *An. of the Rheumatic Dis.*, 16 (4), 494-502. doi:10.1136/ard.16.4.494

Новоселецкий В.О.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА У ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ

**Резюме.** Проведено полное клинико-лабораторное обследование 104 пациенток с ОА коленных суставов, с целью исследования клинических особенностей ОА в женской популяции Винницкой области. Установлено, что возраст больных ОА колебался от 30 до 82 лет и в среднем составлял  $57,60 \pm 11,69$ . У 46% обследованных больных ОА продолжительность заболевания составила от 5 до 10 лет, и почти 90% имели избыточную массу тела. Выявлены особенности клинического течения ОА в женской популяции Винницкой области указывают на необходимость улучшения как лечебно-диагностической тактики, так и санитарно-просветительской работы.

**Ключевые слова:** остеоартроз, женщина, индекс массы тела, рентгенологическая стадия, нарушение функции суставов, клиническая форма, длительность заболевания.

Novoseletskyi V.O.

### CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE IN THE FEMALE POPULATION OF VINNYTSA REGION

**Summary.** We conducted a comprehensive clinical and laboratory survey of 104 female patients with OA of knee joints to explore the clinical profile of OA in the female population of the Vinnytsia region. It was established that the age of patients with OA ranged from 30 to 82 years with the average figure of  $57.60 \pm 11.69$ . 46% of the OA patients had a history of disease ranging from 5 to 10 years, and almost 90% of them had excessive body weight. The revealed profile of OA clinical course in female population of the Vinnytsia

region suggested a need for improvement of both diagnostic and therapeutic approach, and health outreach in the above population.  
**Key words:** osteoarthritis, woman, body mass index, radiological stage, joint disorder, clinical form, disease history.

Рецензент - д.мед.н., проф. Осовська Н.Ю.

Стаття надійшла до редакції 31.06.2017 р.

Новоселецький Валерій Олександрович - асистент кафедри внутрішньої медицини №1, ВНМУ ім. М.І. Пирогова; valerii.novoseletskyi@gmail.com; +38(0432)570572

© Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Білик О.М.

УДК: 616.37-002.2

**Петрушенко В.В., Гребенюк Д.І., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Білик О.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** На даний час метаболічний синдром розглядається як фактор розвитку хронічного панкреатиту, а цукровий діабет другого типу, поряд з інсулінорезистентністю, абдомінально-вісцеральним ожирінням, гіпер- та дисліпідемією, артеріальною гіпертензією та активацією неспецифічного генералізованого запалення вважаються проявами метаболічного синдрому. В статті наведені результати оцінки ефективності комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом. Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність поєднаного застосування замісної ферментної терапії та препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти за рахунок позитивного впливу на показники адипоцитокінового статусу, вуглеводний, ліпідний обмін і показники функціонального стану підшлункової залози.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, метаболічний синдром, цукровий діабет, лікування.

### Вступ

Проблема хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, незважаючи на значні успіхи у її вивченні, постійно привертає увагу дослідників внаслідок значного підвищення захворюваності, збільшення випадків зтяжених, рецидивних і ускладнених форм.

Одне з провідних місць належить хронічному панкреатиту (ХП). Захворюваність на ХП у світі становить 1,6-23 випадків на 100,000 населення та продовжує зростати із року в рік. Частота виявлення ХП за даними аутопсії складає від 0,01 до 5,4% (в середньому 0,3-0,4%) [2, 3].

В Україні рівень захворюваності на патологію підшлункової залози (ПЗ) за останні 20 років виріс на 49,9%. Поширеність ХП коливається від 0,4 до 5%, а первинна інвалідизація населення досягає 15% [1]. Наведені показники захворюваності на ХП в 3-4 рази гірші, ніж в Європі [4].

На даний час метаболічний синдром розглядається як фактор розвитку хронічного панкреатиту, а цукровий діабет другого типу (ЦД-2 тип), поряд з інсулінорезистентністю, абдомінально-вісцеральним ожирінням, гіпер- та дисліпідемією, артеріальною гіпертензією та активацією неспецифічного генералізованого запалення вважаються проявами метаболічного синдрому [5].

**Мета** - оцінити ефективність комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом.

### Матеріали та методи

Перспективне дослідження включало 62 пацієнти із верифікованим діагнозом ХП у поєднанні з ЦД-2 типу.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анам-

незу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005р., який був оновлений наказом №638 від 10.09.2014р. В основі класифікації хворих на ХП використовувалась Міжнародна класифікація хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн обстежень передбачав клініко-лабораторні, біохімічні дослідження крові, імуноферментне дослідження калу, УЗД та КТ ПЗ.

Відповідно до мети роботи пацієнти були розподілені на дві групи.

В першу групу ввійшли 20 пацієнтів із ХП, ЦД-2 типу та нормальною масою тіла (НМТ). Жінок у групі було 14 (70%), чоловіків - 6 (30%). Середній вік пацієнтів склав 55,25±1,34 роки. Анамнез хронічного панкреатиту склав 5,45±0,74 роки, ЦД-2 типу - 7,85±0,92 роки.

В другу групу ввійшли 42 пацієнти із ХП, ЦД-2 типу та підвищеною масою тіла (ПМТ). Жінок у групі було 26 (62%), чоловіків - 16 (38%). Середній вік пацієнтів склав 58,4±1,4 роки. Анамнез хронічного панкреатиту склав 6,3±0,55 роки, ЦД-2 типу - 11,12±0,91 роки.

При показниках індексу маси тіла 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> масу тіла розцінювали як нормальну, при показниках  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> - як підвищену.

Лікування ХП здійснювалось за клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ХП, затвердженим наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. №271, який був оновлений наказом №638 від 10.09.2014р. Згідно цих наказів хворим на ХП рекомендували дієтичні заходи (обмеження споживання жирів до 50-70 г/добу та дробовому прийому їжі), за-



лежно від тяжкості синдрому мальабсорбції призначався панкреатин у вигляді мінімікросфер - по 25-40 тис. од. 3 рази на добу під час їди на основні прийоми їжі, по 10-20 тис. од. на проміжні прийоми їжі, за потреби - анальгетики, спазмолітики, інгібітори протонної помпи, дезінтоксикаційна терапія, статини.

Лікування ЦД-2 типу проводилось запропонованим способом: лікувальне харчування з розрахунком фізичної активності, метформін 2 грама на добу.

Враховуючи те, що при ЦД-2 типу в більшості випадків зустрічається ліпідна інфільтрація цілої низки органів-мішеней, у тому числі й ПЗ, оптимальним є призначення препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Ліпоєва кислота діє як коензим в мультиензимних комплексах мітохондрій, здійснює антиоксидантну дію (ефективно нейтралізує пероксильні та гідроксильні радикали, а також радикали кисню; має позитивну ліпотропну дію; змінює спектр ліпідів крові у бік ненасичених жирних кислот; мобілізує жир з жирового депо з подальшою його утилізацією в енергетичному обміні), приймає активну участь у вуглеводному обміні, має енергетичні властивості (стимуляція захвату та утилізації глюкози в м'язових тканинах незалежно від дії інсуліну; підвищенні вмісту макроергічних сполук у скелетних м'язах; корегуванні порушень метаболізму заліза та міді), знижує продукцію NO  $\beta$ -клітинами ПЗ, має імунотропну дію (знижує рівні ФНП- $\alpha$  та інтерлейкінів), здійснює метаболічні ефекти на адипоцитокіновий статус.

Враховуючи вищезазначені ефекти  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти є доцільним включення цих препаратів, в якості допоміжної терапії, до схеми лікування хворих на ХП у поєднанні з ЦД-2 типу. Хворі на ХП, поєднаний з ЦД-2 типу отримували препарати  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у таблетованій формі по 600 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів.

Оцінку ефективності комплексного лікування хворих на ХП та ЦД-2 типу проводилось шляхом порівняння динаміки даних основних клінічних синдромів, лабораторних показників крові, в першу чергу адипоцитокінів, та випорожнень. Для об'єктивізації оцінки ефективності лікування хворі вели щоденники, де відображали наявність суб'єктивних змін. Вираженість клінічних симптомів оцінювалась як слабка (1 бал), помірна (2 бали) або значна (3 бали). Загальне самопочуття оцінювалось хворими за 10-бальною шкалою.

**Таблиця 1.** Частота та терміни зникнення основних клінічних синдромів у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет типу 2 в динаміці лікування.

Клінічні синдроми	Група 1 (n=20)			Група 2 (n=42)		
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
	Наявність синдрому	Наявність синдрому	Термін усунення (доба)	Наявність синдрому	Наявність синдрому	Термін усунення (доба)
Абдомінально-больовий	20	3	7	40	7	8
Диспепсичний	18	6	9	37	9	10
Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ	6	2	11	23	12	12
Астено-вегетативний	19	7	12	19	6	9

Спектр досліджуваних показників включав: апеліну-36,  $\alpha$ -амілаза, С-реактивний протеїн (СРП), еластаза-1, глюкоза сироватки крові натщесерце (ГКН), глікозильований гемоглобін (HbA1C), імунореактивний інсулін (ІПІ), індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis model assessment), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Одержані дані піддавалися обробці за допомогою пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows.

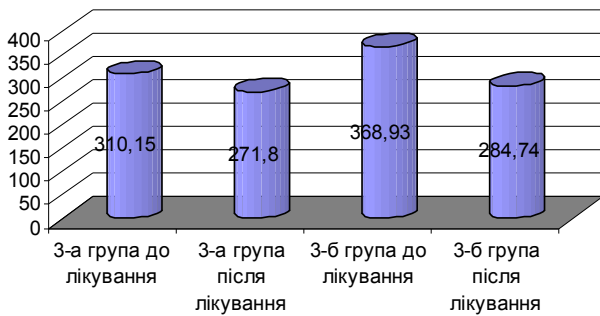
### Результати. Обговорення

У хворих обох груп після завершення лікування відбувалось покращення загального стану (табл. 1).

У хворих групи 1 поліпшення відбулось на 7-й день лікування, зникнення більшості суб'єктивних та об'єктивних патологічних симптомів - на 12-й день лікування. В окремих пацієнтів зберігались патологічні синдроми: астено-вегетативний (у 7-ми пацієнтів), диспепсичний (метеоризм, бурчання) - (у 6-ти пацієнтів), абдомінально-больовий синдром (у 3-х пацієнтів). У хворих групи 2 поліпшення відбулось на 8-й день лікування, зникнення більшості суб'єктивних та об'єктивних патологічних симптомів - на 12-й день лікування. В окремих пацієнтів зберігались патологічні синдроми: вияви зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (у 12-ти пацієнтів), диспепсичний (метеоризм) - (у 9-ти пацієнтів), абдомінально-больовий (у 7-ми пацієнтів), астено-вегетативний синдром (у 6-ми пацієнтів).

Враховуючи метаболічні ефекти  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти порівнювались результати дослідження показників адипоцитокінового балансу в досліджуваних групах. Під впливом комплексного лікування у хворих на ХП та ЦД-2 типу як з НМТ, так і з ПМТ, відмічалось зниження активності адипокіну апеліну-36, який був підвищений до початку лікування до  $310,15 \pm 13,23$  пг/мл і  $368,93 \pm 17,09$  пг/мл ( $p < 0,05$  в порівнянні з нормальними показниками) і знизився до  $271,80 \pm 2,30$  пг/мл і  $284,74 \pm 10,26$  пг/мл ( $p < 0,001$  в порівнянні відповідних груп до та після лікування) на 12% та 23% відповідно, з більшим зниженням у групі з ПМТ.

Достовірне зниження рівнів апеліну-36 (рис. 1), без досягнення контрольних значень, свідчить про зниження



**Рис. 1.** Динаміки рівнів апеліну-36 у досліджуваному контингенті на тлі комплексного лікування.

рівня запального процесу у ПЗ та інсулінорезистентності. Таким чином, запропонований спосіб терапії забезпечував майже повну корекцію балансу адипокіну апеліну-36 у досліджуваних хворих.

Порівнювались результати дослідження функціонального стану підшлункової залози в динаміці лікування. Під час аналізу функціонального стану ПЗ було виявлено достовірну активність хронічного запалення ПЗ у пацієнтів до лікування. В обох групах відмічалось поліпшення контрольних показників функціонального стану підшлункової залози (рис. 1).

Достовірно знижувався рівень  $\alpha$ -амілази та СРП, відмічалась тенденція до підвищення еластази-1 (табл. 2).

Комплексне лікування ХП та тлі ЦД-2 типу супроводжувалось достовірним зниженням показників ме-

таболізму вуглеводів: ГКН, HbA1C та IPI (табл. 3). Після закінчення лікування показник індексу HOMA-IR достовірно знизився і становив  $3,10 \pm 0,21$  ( $p < 0,001$ ).

Загальною патогенетичною основою ХП і ЦД-2 типу є інсулінорезистентність, а дисліпідемія - частий загальний клініко-біохімічний прояв. Прогресуюча інсулінорезистентність і надлишок вільних жирних кислот при ХП призводять до порушення активності ферментів ПЖ, що посилює синтез ТГ і ХС ЛПДНЩ і викликає розвиток атерогенної дисліпідемії. При вивченні вмісту ліпідів у крові обстежених пацієнтів до лікування виявлено атерогенну дисліпідемію: підвищення вмісту ЗХС, ТГ, зменшення концентрації ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). Аналіз вмісту ліпідів у крові пацієнтів з ЦД-2 типу в поєднанні з ХП після лікування свідчив про статистично достовірне зниження показників ТГ, ЗХС, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ у сироватці крові ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Під впливом комплексного лікування у хворих на ХП та ЦД-2 типу як з НМТ, так і з ПМТ, відмічалось достовірне зниження активності прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$ , який був підвищений до початку лікування (табл. 3) і знизився на 48% та 58% відповідно (рис. 2). Відмічається більший вплив комплексної терапії на зниження ФНП- $\alpha$  на тлі ПМТ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати проведеного дослідження свідчать

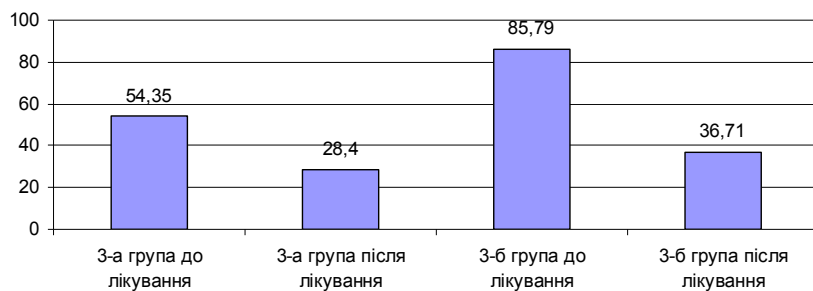
**Таблиця 2.** Показники функціонального стану підшлункової залози в динаміці лікування у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет типу 2.

Показники	Група 1 (n=20)		Група 2 (n=42)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
$\alpha$ -амілаза, г/г*л	29,89 $\pm$ 3,63	23,40 $\pm$ 1,71 <sup>*</sup>	23,62 $\pm$ 1,18	18,18 $\pm$ 0,59 <sup>*)#</sup>
СРП, мг/л	5,20 $\pm$ 0,79	2,40 $\pm$ 0,60 <sup>*</sup>	9,19 $\pm$ 1,29	5,64 $\pm$ 0,97 <sup>*)#</sup>
Еластаза-1, мкг/г	144,74 $\pm$ 6,56	148,44 $\pm$ 6,10	126,71 $\pm$ 7,47	132,40 $\pm$ 7,01

**Примітки:** 1. <sup>\*</sup> - достовірно при порівнянні ідентичних показників до та після лікування ( $p < 0,001$ ); 2. <sup>#</sup> - достовірно при порівнянні ідентичних показників після лікування між 3-а та 3-б групами ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 3.** Динаміка показників сироватки крові у пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

Показники	Група 1 (n=20)		p	Група 2 (n=42)		p
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
ГКН, ммоль/л	9,00 $\pm$ 0,23	7,09 $\pm$ 0,21	<0,001	9,92 $\pm$ 0,36	8,02 $\pm$ 0,33	0,0014
HbA1C, %	7,40 $\pm$ 0,13	6,91 $\pm$ 0,09	<0,001	7,88 $\pm$ 0,23	6,99 $\pm$ 0,11	<0,001
IPI, мкМО/мл	12,49 $\pm$ 0,60	9,74 $\pm$ 0,47	<0,001	19,39 $\pm$ 1,19	13,92 $\pm$ 0,80	<0,001
HOMA-IR	5,10 $\pm$ 0,36	3,10 $\pm$ 0,21	<0,001	9,27 $\pm$ 0,86	4,84 $\pm$ 0,31	<0,001
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	54,35 $\pm$ 5,10	28,40 $\pm$ 3,51	<0,001	85,79 $\pm$ 7,53	36,71 $\pm$ 2,05	<0,001
ЗХС, ммоль/л	5,06 $\pm$ 0,04	4,81 $\pm$ 0,06	0,001	6,60 $\pm$ 0,17	5,97 $\pm$ 0,11	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,00 $\pm$ 0,14	1,36 $\pm$ 0,16	0,0057	2,61 $\pm$ 0,14	1,81 $\pm$ 0,23	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,99 $\pm$ 0,11	2,68 $\pm$ 0,09	<0,001	4,18 $\pm$ 0,13	3,79 $\pm$ 0,12	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 $\pm$ 0,04	1,57 $\pm$ 0,03	0,0015	1,04 $\pm$ 0,05	1,52 $\pm$ 0,02	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,93 $\pm$ 0,06	0,72 $\pm$ 0,06	0,004	1,34 $\pm$ 0,09	0,81 $\pm$ 0,05	<0,001



**Рис. 2.** Динаміки рівні ФНП- $\alpha$  у досліджуваному контингенті на тлі комплексного лікування.

про ефективність поєднаного застосування замісної ферментної терапії та препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти за рахунок позитивного впливу на показники адипо-

дження ефективності комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит із метаболічним синдромом на більших вибірках пацієнтів.

**Список посилань**

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Хронічний панкреатит". Наказ МОЗ. № 638. (2014).
2. Conti Bellocchi, M. C., De Pretis, N., Amodio, A., Zerbi, A., Frulloni, L. (2018). Chronic pancreatitis: new definition and perspectives. *Recenti Prog Med.*, 109 (1), 69-72.
3. Duggan, S.N., Ni Chonchubhair, H.M., Lawal, O., O'Connor, D.B., Conlon, K.C. (2016). Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol.*, 22 (7), 2304-2313.
4. Löhr, J. M., Dominguez-Munoz, E., Rosendahl, J., Besselink, M., Mayerle, J., Lerch, M. M. ... Bruno, M. (2017). United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.*, 5 (2), 153-199.
5. Rajesh, G., Kumar, H., Menon, S., Balakrishnan, V. (2012). Pancreatitis in the setting of the metabolic syndrome. *Indian J. Gastroenterol.*, 31 (2), 79-82.

**Петрушенко В.В., Гребенюк Д.И., Ляховченко Н.А., Паньків К.М., Билик А.Н.**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** В настоящее время метаболический синдром рассматривается как фактор развития хронического панкреатита, а сахарный диабет второго типа, наряду с инсулинорезистентностью, абдоминально-висцеральным ожирением, гипер- и дислипидемией, артериальной гипертензией и активацией неспецифического генерализованного воспаления считаются проявлениями метаболического синдрома. В статье приведены результаты оценки эффективности комплексного лечения больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности сочетанного применения заместительной ферментной терапии и препаратов  $\alpha$ -липооевой кислоты за счёт положительного влияния на показатели адипоцитокинового статуса, углеводный, липидный обмен и показатели функционального состояния поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, метаболический синдром, сахарный диабет, лечение.

**Petrushenko V.V., Grebeniuk D.I., Liakhovchenko N.A., Pankiv K.M., Bilyk O.M.**

**EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH METABOLIC SYNDROME**

**Summary.** Currently, the metabolic syndrome is considered as a factor in the development of chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus, along with insulin resistance, abdominal-visceral obesity, hyper- and dyslipidemia, arterial hypertension and activation of nonspecific generalized inflammation are considered metabolic syndrome manifestations. The results of the evaluation of the effectiveness of complex treatment of patients with chronic pancreatitis with metabolic syndrome are presented in this article.

The results of the present study demonstrate the effectiveness of the combined use of substitution enzyme therapy and  $\alpha$ -lipoic acid due to a positive effect on the adipocytokine status, carbohydrate, lipid metabolism and indices of the functional state of the pancreas.

**Key words:** chronic pancreatitis, metabolic syndrome, diabetes mellitus, treatment.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Желіба М.Д.**

Стаття надійшла до редакції 21.06.2017 р.

Петрушенко Вікторія Вікторівна - д.мед.н., проф., завідувачка кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)353216; vikusya.pet@gmail.com

Гребенюк Дмитро Ігорович - к.мед.н., асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)5954483; Doctor.Svo@gmail.com

Ляховченко Наталія Анатоліївна - старший лаборант кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)9922297; natalia.doc.87@mail.ru

Паньків Катерина Михайлівна - асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім.М.І. Пирогова; +38(063)8567898; kat\_leen@mail.ru

Білик Олександр Миколайович - аспірант кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)5869610; bilykzo451@gmail.com

© Калиниченко Д.О., Антомонов М.Ю.

УДК: 613.96:512.643

Калиниченко Д.О.<sup>1</sup>, Антомонов М.Ю.<sup>2</sup>

Сумський державний педагогічний університет імені А.С.Макаренка (вул. Роменська, 87, м. Суми, 40002, Україна)<sup>1</sup>, ДУ "Інститут громадського здоров'я імені О.М.Марзєєва НАМН України" (вул. Попудренка, 50, м. Київ-94, 02660, Україна)<sup>2</sup>

## ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ АНАЛІЗУ ІЄРАРХІЙ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ВИВЧЕННЯ ФОРМУВАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ДІВЧАТ

**Резюме.** У статті обґрунтовано використання інформаційної технології експертного оцінювання (метод аналізу ієрархій) найбільш інформативних характеристик соціально-гігієнічних, генетичних чинників, стану соматичного здоров'я, психо-соціальних чинників та інформованості з питань здоров'язбереження з метою визначення їх вагових коефіцієнтів і побудови інтегральної оцінки репродуктивного потенціалу дівчат раннього репродуктивного віку. Методика полягала у формуванні матриць попарного порівняння показників, що скомпоновані в окремі блоки, за ступенем значимості. На думку фахівців пріоритетними є генетичні чинники, стан соматичного здоров'я та інформованість з питань здоров'язбереження із доступністю медичної допомоги.

**Ключові слова:** репродуктивний потенціал, вагові коефіцієнти, дівчата, метод аналізу ієрархій.

### Вступ

Загальновідомо, що сталий розвиток суспільства країни значною мірою залежить від стану громадського здоров'я нації, її демографічної перспективи, що визначається здатністю населення до простого відтворення.

Основне навантаження з проблем репродуктивного здоров'я припадає на жінок раннього репродуктивного віку, для яких репродуктивний ризик проявляється на індивідуальному та популяційному рівнях, і в цілому об'єднує усі соціальні та медичні фактори, що призводять до зниження народжуваності і погіршення здоров'я нових генерацій дітей [6, 10].

Разом із тим досвід показує, що сподіватися на подолання сучасних проблем у сфері репродуктивного здоров'я населення лише силами охорони здоров'я не лише нереально, але й було б безвідповідально щодо майбутнього країни [5, 8, 11].

На жаль незадовільний стан репродуктивного здоров'я молодого покоління актуалізує необхідність профілактичних заходів щодо порушень репродуктивного здоров'я не тільки у галузі охорони здоров'я, але і шляхом просвітницької роботи у закладах освіти та активізації роботи Клінік, дружніх до молоді. Тому наразі в державі активно впроваджуються заходи щодо програмно-цільового забезпечення системи охорони репродуктивного здоров'я.

Збереження здоров'я та забезпечення повноцінного життя людей є одними з найважливіших цілей світової спільноти, відображених у засадах європейської політики "Здоров'я - 2020: основи Європейської політики в підтримку дій держави та суспільства в інтересах здоров'я і благополуччя".

В основах політики "Здоров'я - 2020" визнається, що різні детермінанти здоров'я взаємопов'язані між собою, а розроблення стратегії з питань формування усвідомленого та відповідального ставлення населення до власного здоров'я та особистої безпеки повинно базуватися на комплексній оцінці усіх чинників (біологічних, психологічних, соціальних та екологічних) [4].

З позиції вивчення репродуктивного здоров'я як

основи демографічної безпеки країни більш виправданою є оцінка рівня підсумованого репродуктивного потенціалу (РП) жіночого контингенту [7]. Означений комплексний індивідуальний показник єдності біологічного і соціального стану індивіда, необхідно трактувати як рівень фізичного і психічного стану, що дозволяє, за умови досягнення розумової, статевої, біологічної та соціальної зрілості, відповідних біологічних, соціальних умов та заходах охорони здоров'я, народжувати та виховувати здорових нащадків і забезпечувати баланс репродуктивного здоров'я. В.Д. Юр'євим (2000) було розроблено методологію оцінки РП молоді з використанням окремих критеріїв: соціально-економічний портрет сім'ї, психологічна характеристика, перебіг перинатального і постнатального періоду, фізичний розвиток, статевий розвиток і ступінь статевого дозрівання, інфекційний індекс, наявність хронічної і екстрагенітальної патології і ступінь її компенсації, наявність гінекологічної патології в анамнезі і на момент обстеження [12].

З позицій системного підходу, РП необхідно розглядати як певну множину елементів, взаємозв'язок яких зумовлює цілісні властивості об'єкту дослідження. Сукупність вказаних чинників формує багаторівневу систему взаємодії. На сьогодні спектр методів для розробки інтегральних оцінок, є досить широким: метод рангів, попарних порівнянь, надання переваги, аналізу ієрархій з різними методами організації проведення експертиз (анкетування експертів, інтерв'ю, метод Делфі, комісій тощо) [1, 2]. Проте не існує науково обґрунтованої класифікації методів експертних оцінок і тим більше - односторонніх рекомендацій щодо їх використання [3].

Ймовірно, що позитивні зміни в окремих групах чинників можуть вплинути на підвищення РП у цілому, а тому актуальним є визначення кількісної характеристики кожного компоненту для динамічного спостереження за РП населення.

**Мета дослідження** - застосувати інформаційну технологію визначення вагових коефіцієнтів для характеристики репродуктивного потенціалу молодого покоління.

**Матеріали та методи**

Характеристика РП молоді, як складної системи із сукупністю якісних і кількісних критеріїв з різним інформаційним навантаженням, передбачає розроблення єдиної інтегральної оцінки, при цьому нівелюючи відсутність кількісних оцінок окремих компонентів репродуктивного потенціалу.

Для дослідження було обрано метод аналізу ієрархії (MAI), що, без сумніву, має перевагу під час оцінки суб'єктивних, об'єктивних чинників різного типу і ступеня значимості із залученням фахівців різних спеціальностей.

Методологія дослідження базується на аргументованих судженнях фахівців, обізнаних зі станом справ щодо демографічної ситуації у країні, проблеми низького рівня репродуктивного здоров'я молоді, негативних наслідків ризикових поведінкових установок у молодіжному середовищі.

Методика полягала у формуванні так званих матриць попарного порівняння показників, скомпонованих в окремі блоки. Порівняння здійснювалося у формі оцінювального співвідношення важливості у парах показників.

Результати аналізу наукових джерел дозволили стверджувати, що у формуванні репродуктивного потенціалу бере участь чисельна, поліетіологічна та неоднорідна когорта чинників. Тому для характеристики РП індивідууму виокремлено такі провідні компоненти: соціально-гігієнічні, генетичні чинники, стан соматичного здоров'я, психологічні особливості особистості, інформованість з питань здоров'язбереження [13]. Вищезазначені чинники фактично є блоками таких показників: 1) соціально-гігієнічні чинники (місце постійного проживання, матеріальний статок сім'ї, освіта, наявність постійного місця роботи, наявність шкідливих звичок, особливості харчування тощо); 2) генетичні чинники (наявність спадкових хвороб та вроджених вад у родині); 3) стан соматичного здоров'я (фізичний розвиток, тип конституції, наявність хвороб репродуктивної системи та екстрагенітальної патології); 4) психологічні особливості особистості (хронічний стрес, тип гендерної ідентичності, мотивація на досягнення успіху у кар'єрі, вегетативні порушення, репродуктивні установки, репродуктивна поведінка); 5) інформованість з питань здоров'язбереження (здоров'язбережувальна компетентність, використання контрацептивних засобів, доступність спеціалізованої медичної допомоги).

Унікальність методу полягає у тому, що він є одно-

часно і якісним і кількісним: в основі методу - якісні оцінки (використовується інформація про попарні якісні порівняння за лінгвістичними критеріями), проте метод дозволяє кількісно оцінити пріоритети альтернатив та елементів ієрархії.

Зважаючи на міжгалузеву суть дослідження, визначення значимості показників із п'яти окремих блоків чинників, що впливають на РП молоді, необхідно було отримати з точки зору фахівців різних галузей (охорони здоров'я і психології), було створено групу з п'яти експертів.

Вибір експертів базувався на формальних показниках. Експерти мали різний рівень освіти, кваліфікації за спеціальністю, стаж роботи, досвід роботи із жіночим контингентом лікувальних установ, консультаційних центрів, клінік тощо, а також різний досвід науково-дослідницької роботи (експерт 1 - психолог; експерт 2 - лікар-терапевт; експерт 3 - лікар-гінеколог; експерт 4 - лікар-гінеколог, к. мед. н.; експерт 5 - лікар-гінеколог, д. мед. н., професор).

Експертні судження про значимість компонентів об'єкту дослідження, під час математичної обробки формалізувалися у вигляді вагових коефіцієнтів окремих показників і вагових коефіцієнтів п'яти блоків чинників, до яких можна використати ранжування по значимості.

Поняття "ваговий коефіцієнт" розглядаємо як частку внеску показника у кінцевий результат, виражену у числовому вигляді у частках одиниці або у відсотках. Досліджувані показники, можна оцінити шляхом присвоєння їм відповідних вагових коефіцієнтів, аналіз яких може дозволити визначити пріоритетні заходи у зменшенні їх негативного впливу на об'єкт дослідження.

Процедура експертного оцінювання складалася із наступних етапів:

- 1) формування переліку характеристик та їх групування;
- 2) розробка бланків для попарного порівняння характеристик;
- 3) обробка і аналіз отриманих даних від експертів.

Використаний метод попарних порівнянь є модифікацією по Т. Сааті [9], відповідно до якого проводилося попарне порівняння характеристик між собою. Кожна характеристика та група характеристик порівнювалася з іншими (характеристиками та групами відповідно) на основі шкали відносної значущості (табл. 1).

Результатом порівняння є числові значення: харак-

**Таблиця 1.** Шкала відносної значущості характеристик.

Значення	Відповідність характеристик	Пояснення
1	Рівноцінність	Рівне значення двох характеристик
2	Помірна перевага одного над іншим	Досвід і думка експерта дають помірну перевагу однієї характеристики над іншою
3	Істотна перевага	Досвід і думка експерта дають істотну перевагу однієї характеристики над іншим
4	Значна перевага	Перевага однієї характеристики над іншою значна
5	Сильна перевага	Однозначна перевага однієї характеристики над іншою

**Таблиця 2.** Попарні порівняння характеристик.

№ характеристики	1	2	3	4
1	1	$a_{12}$	$a_{13}$	$a_{14}$
2	$a_{21}=1/a_{12}$	1	$a_{23}$	$a_{24}$
3	$a_{31}=1/a_{13}$	$a_{32}=1/a_{23}$	1	$a_{34}$
4	$a_{41}=1/a_{14}$	$a_{42}=1/a_{24}$	$a_{43}=1/a_{34}$	1

теристика, яка має перевагу оцінюється цілим числом ( $a_{ij}$ ), протилежна - оберненим до цього цілого ( $1/a_{ij}$ ). Наприклад, якщо характеристика 1 за рішенням експерта має "помірну перевагу" над характеристикою 2, то перша із них оцінюється числом  $a_{12}=2$ , а друга -  $a_{21}=1/2$ . Отримані значення зводяться в таблицю попарних порівнянь (табл. 2). Таблиця заповнюється по рядках, тобто, якщо порівнюється варіант 1 з 2, оцінка 2 ставиться на перетині рядка 1 і стовпця 2, а оцінка 1/2 - на перетині рядка 2 і стовпця 1. На діагоналі заповненої таблиці завжди будуть стояти одиниці, оскільки порівняння варіанта самого з собою буде давати рівноцінність і матиме оцінку 1 (1/1).

Таблиця 2 містить  $n \times n$  оцінок, тобто кожна характеристика має декілька оцінок, число яких залежить від кількості альтернатив, з якими проводиться порівняння. Далі необхідно було вирішити проблему знаходження єдиної інформативної оцінки для кожної характеристики (вагового коефіцієнта).

Числові значення таблиці попарних порівнянь записувалися у вигляді додатної, зворотносиметричної матриці з визначенням її головного власного вектора, елементи якого є усереднені оцінки характеристик. Для розрахунків була використана програма Mathcad.

**Результати. Обговорення**

На думку експертів, найбільший внесок у РП молоді мають генетичні чинники ( $0,57 \pm 0,11$ ), стан соматичного здоров'я ( $0,41 \pm 0,05$ ) та інформованість з питань здоров'язбереження із доступністю медичної допомоги ( $0,37 \pm 0,13$ ).

Проте найменшу значимість генетичних чинників у формуванні РП молоді визнали лікар-терапевт ( $0,28$ ) та психолог ( $0,35$ ), що підтверджується відмінностями їх власних вагових коефіцієнтів від середнього значення вагових коефіцієнтів усіх експертів окремого блоку показників за критерієм Ст'юдента ( $t = -2,62, p = 0,06; t = -1,96, p = 0,12$ ). Вказані фахівці більш схильні надати перевагу соціально-гігієнічним чинникам, психологічним особливостям особистості, та інформованості з питань здоров'язбереження.

Під час обробки даних були визначені відмінності (за критерієм Ст'юдента) кожного вагового коефіцієнта від середнього значення вагових коефіцієнтів досліджуваних показників для кожного експерта. За вказаним критерієм можна стверджувати, які саме питання та їх оцінки викликали протиріччя порівняно із загальною (усередненою) думкою (табл. 3).

Однією з особливостей МАІ є те, що даний метод розрахований виключно на групове прийняття рішення, індивідуальні оцінки окремих експертів не враховуються. Проте у дослідженні використовувалися думки експертів обов'язково різних спеціальностей, які на проблему формування РП молоді мали свою точку зору, з позицій фахової підготовки, і виключити тих, хто мав вірогідні відмінності в оцінках було б нецільно.

Таким чином під час математичної обробки даних виникли протиріччя в оцінках експертів, що зумовило необхідність виявити експертів з протилежною думкою та визначити метод оцінки внутрішньої узгодженості експертів.

Аналіз впливу суб'єктивності експертів під час оцінювання блоків показників дозволив виявити протиріччя як вірогідні відмінності двох варіантів: перевищення і заниження індивідуальних вагових коефіцієнтів порівняно із середнім значенням вагового коефіцієнту кожного блоку показників. Найбільша узгодженість оцінок (із середнім значенням) у психолога і д. мед. н., лікаря-гінеколога за фахом, їх розбіжності викликані перевищенням значимості соціально-гігієнічних чинників ( $0,533$ ) і стану соматичного здоров'я ( $0,567$ ) відповідно. Лікар-терапевт має два неузгодження викликані недооцінкою генетичних чинників ( $0,281$ ) і надання переваги психологічним особливостям особистості ( $0,569$ ). Третій і четвертий експерти надають узгоджено меншого значення соціально-гігієнічним чинникам у формуванні РП дівчат, проте лікар-гінеколог особливого значення надає інформованості з питань здоров'язбереження ( $0,767$ ), а лікар-гінеколог, к.мед.н., мінімізуючи вказаний блок, перевагу надає генетичним чинникам ( $0,88$ ).

Якщо розглянути у цілому вплив фахової підготовки на єдність експертного висновку, то визначаються деякі особливості, а саме: по-перше, оцінки доктора медичних наук (за фахом - лікар акушер-гінеколог) за усіма блоками показників вірогідно збігаються з оцінками кандидата медичних наук (за фахом - лікар акушер-гінеколог) ( $r = 0,98, p = 0,015$ ) і вірогідно протилежні оцінкам лікаря-терапевта ( $r = -0,86, p = 0,06$ ); по-друге, оцінки психолога відрізняються від оцінок за блоками показників решти експертів (лікаря-терапевта ( $r = -0,20, p = 0,75$ ), кандидата медичних наук ( $r = -0,41, p = 0,49$ ) та доктора медичних наук ( $r = -0,33, p = 0,59$ )). Ймовірно, різновекторність оцінок експертів зумовлена відмінностями їх спеціальної фахової підготовки, і трактуванням причинно-наслідкових зв'язків складових репродуктивного потенціалу молоді з точок зору, що базуються на різних пріоритетах (психологічних, соціальних, медико-біологічних) збереження здоров'я.

Серед соціально-гігієнічних чинників (блок характеристик 1), що впливають на РП молоді, експерти виокремили перші позиції для вживання наркотичних препаратів жінкою та чоловіком ( $0,33 \pm 0,08$  та  $0,30 \pm 0,06$

**Таблиця 3.** Значення вагових коефіцієнтів блоків показників репродуктивного потенціалу дівчат (у. о.).

Блоки показників	Експерт 1 психолог	Експерт 2 лікар-терапевт	Експерт 3 лікар гінеколог	Експерт 4 гінеколог, к.мед.н.	Експерт 5 гінеколог д.мед.н.	M±m
соціально-гігієнічні чинники	0,533* t=3,25 p=0,03	0,374 t=0,66 p=0,55	0,175* t=-2,59 p=0,06	0,186* t=-2,41 p=0,07	0,407 t=1,19 p=0,29	0,334±0,06
генетичні чинники	0,354 t=-1,96 p=0,12	0,281* t=-2,62 p=0,05	0,487 t=-0,76 p=0,49	0,88* t=2,77 p=0,05	0,585 t=0,12 p=0,91	0,572±0,11
стан соматичного здоров'я	0,463 t=1,17 p=0,31	0,448 t=0,86 p=0,44	0,261* t=-3,01 p=0,04	0,344 t=-1,29 p=0,27	0,567* t=3,32 p=0,03	0,406±0,05
психологічні особливості особистості	0,212 t=-1,71 p=0,16	0,569* t=4,16 p=0,01	0,276 t=-0,66 p=0,55	0,252 t=-1,05 p=0,35	0,367 t=0,84 p=0,45	0,316±0,06
інформованість з питань здоров'язбереження	0,575 t=1,60 p=0,18	0,507 t=1,07 p=0,35	0,767* t=3,12 p=0,04	0,091* t=-2,22 p=0,09	0,189 t=-1,44 p=0,22	0,372±0,13

**Примітка:** \* - вірогідна відмінність за критерієм Ст'юдента.

відповідно), вживання алкогольних напоїв жінкою і чоловіком (0,28±0,05 та 0,23±0,03 відповідно).

Особливого значення для репродуктивного потенціалу молоді експерти приділяють лікуванню з приводу безпліддя чоловіка (0,35±0,03) та існування в анамнезі викиднів (0,26±0,05).

У першому блоці характеристик усі експерти мали однотайність оцінок окрім лікаря-терапевта, відповіді якого мали тенденцію до зворотного кореляційного зв'язку із оцінками інших експертів. Він надавав пріоритетного значення факту проживання в екологічно несприятливих місцевостях (0,29), наявності постійного місця роботи жінки (0,27) і чоловіка (0,24), палінню чоловіка (0,25).

Серед генетичних чинників (блок характеристик 2) значимими визнано наявність спадкових хвороб у чоловіка (0,57±0,03) та жінки (0,56±0,06), наявність вроджених вад у сім'ї жінки (0,38±0,05) та чоловіка (0,32±0,05). Оцінки усіх експертів вірогідно корелювали між собою або мали тенденцію до співпадіння.

У блоці характеристик стану соматичного здоров'я перші місця за значимістю у формуванні РП молоді визначені для таких чинників: наявність хвороб ендокринної систем (0,39±0,03), хвороб серцево-судинної системи (0,32±0,03), хвороб крові та кровотворних органів (0,32±0,07), інфекційних хвороб (0,30±0,09). Причому оцінки експертів мали значну варіативність, проте за результатами кореляційного аналізу зберігалась однонаправленість думок без прямопротилежних оцінок.

Серед характеристик четвертого блоку оцінок "психологічні особливості особистості" першочергову значимість визнано за "ознаками депресії" (0,32±0,05), "типом гендерної ідентичності" (0,31±0,08), "безладним статевим зв'язком" (0,30±0,06), "хронічним стресом" (0,28±0,04) та "рівнем особистісної тривожності" (0,25±0,04). Незважаючи на те, що означені психо-соц-

іальні чинники не викликають сумніву у своєму впливові на РП, думки експертів не були однотайними і відрізнялися за середніми значеннями вагових коефіцієнтів. Кількість вірогідних відмінностей була найбільшою у лікаря-терапевта, лікаря-гінеколога та психолога. Зокрема лікар-терапевт найвагомніше оцінив "мотивацію на досягнення успіхів у кар'єрі" (0,35) та "депресивний стан" (0,31), лікар - гінеколог - "безладний статевий зв'язок" (0,47) та "хронічний стрес" (0,33), психолог - "тип гендерної ідентичності" (0,56) та "вегетативні розлади" (0,56).

Для просвітницької роботи серед молоді щодо формування навичок здорового способу життя особливого значення набуває інформованість з питань здоров'язбереження та доступність медичної допомоги. На думку експертів можливість консультуватися та звертатися за медичною допомогою є однією з важливих характеристик п'ятого блоку оцінок (0,51±0,92). Друге і третє місця експерти визначили для "здоров'язбержувальної компетентності", що формується під час навчання (0,51±0,10), та "можливості отримати спеціалізовану допомогу під час профілактичних оглядів" (0,26±0,06). Оцінки експертів співпадали за напрямом значимості окрім доктора медичних наук, який, ймовірно, надавав перевагу іншим чинникам, що впливають на РП молоді.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання блочного групування досліджуваних показників (соціально-гігієнічні, генетичні, стан соматичного здоров'я, психологічні особливості особистості та інформованість з питань здоров'язбереження) дозволило експертам визначити вагові коефіцієнти компонентів репродуктивного потенціалу дівчат у системі бінарних оціночних відношень.

2. Аналіз відхилень значень вагових коефіцієнтів

досліджуваних блоків (показників) кожного експерта від середнього значення, дозволив оцінити, які саме питання та їх оцінки викликали протиріччя порівняно із загальною (усередненою) думкою групи експертів, що дає змогу виявити найбільш зрозумілі ділянки проблеми з метою поглибленого її вивчення.

3. Найбільший внесок у репродуктивний потенціал молоді мають генетичні чинники ( $0,57 \pm 0,11$ ), стан соматичного здоров'я ( $0,41 \pm 0,05$ ) та інформованість з питань здоров'язбереження ( $0,37 \pm 0,13$ ).

4. Спроба використання МАІ для оцінки чинників,

що впливають на репродуктивний потенціал молоді показала, що даний метод є зручним інструментом обробки експертних матриць попарних порівнянь пріоритетів досліджуваних показників і дозволяє на їх основі розраховувати вагові співвідношення.

Однак метод не дозволяє визначити правильність сумарної оцінки і узгодженість експертних оцінок, оскільки вони повністю залежать від фахової підготовки експертів, що визначає перспективи і необхідність подальших наукових досліджень щодо пошуку способу внутрішньої узгодженості експертів.

**Список посилань**

1. Антомонов, М. Ю., & Волощук, Е. В. (2012). Конструирование интегральных показателей количественных признаков с помощью одномерных и многомерных методов статистики. *Кибернетика и вычислительная техника*, 167, 61-68.
2. Волощук, Р. В. (2013). Порівняльний аналіз підходів до визначення вагових коефіцієнтів інтегральних індексів стану складних систем. *Індуктивне моделювання складних систем*, 5, 151-165.
3. Дьяченко, В. Г., Солохина, Л. В., & Дьяченко С. В. (2012). Управление качеством медицинской помощи: учебник (сс. 6-19.). Изд-во ГБОУ ВПО "Дальневосточный государственный медицинский университет".
4. Концепція Загальнодержавної програми "Здоров'я - 2020: український вимір". Взято з <http://www.kmu.gov.ua/control/uk/cardnpd?docid=244717787>.
5. Лукашук-Федик, С. В. (2014). Дослідження ціннісно-мотиваційних установок студентів до проблеми формування та збереження репродуктивного здоров'я. *Педагогічні науки: теорія, історія, інноваційні технології*, 2 (36), 452-463.
6. МОЗ України. (2016). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік. Київ: ДУ "УІСД МОЗ України".
7. Моїсеєнко, Р. О., Мокрецов, С. Є., Дудіна, О. О., & Кризина Н. П. (2012). Репродуктивне здоров'я населення України як основний критерій ефективності соціально-економічної політики держави. *Україна. Здоров'я нації*, 2 (22), 86-91.
8. Польша, Н. С., Бердник, О. В., & Добрянская О. В. (2015). Подходы к формированию гендерориентированных программ в области охраны здоровья детей и подростков. *Довкілля та здоров'я*, 2, 20-23.
9. Саати Т. (Ред.). (1993). Принятие решений (Метод анализа иерархий). Москва: "Радио и связь".
10. Слабкий, Г. О., Кульчицька, Т. К., Лазоришинець, В. В., & Бедій Н. С. (2009). Характеристика здоров'я дитячого населення України. *Современная педиатрия*, 6, 35-40.
11. Хузаханов, Ф. В., & Гатина, Д. Н. (2013). Роль социально-гигиенических факторов в формировании репродуктивного здоровья девочек-подростков. *Фундаментальные исследования*, 5 (1), 168-171.
12. Юрьев, В. К. (2000). Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 4, 3-5.
13. Kalynychenko, D. O. (2017). Medical and social aspects of reproductive potential of youth. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*, 16 (148), 53-56.

**Калиниченко Д.О., Антомонов М.Ю.**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА АНАЛИЗА ИЕРАРХИЙ ДЛЯ СИСТЕМОГО ИЗУЧЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ДЕВУШЕК**

**Резюме.** В статье обосновано использование информационной технологии экспертной оценки (метод анализа иерархий) наиболее информативных характеристик социально-гигиенических, генетических факторов, состояния соматического здоровья, психо-социальных факторов и информированности по вопросам здоровьесбережения с целью определения их весовых коэффициентов и построения интегральной оценки репродуктивного потенциала девушек раннего репродуктивного возраста. Методика заключалась в формировании матриц парного сравнения показателей по степени значимости, сгруппированных в отдельные блоки. По мнению специалистов приоритетными являются генетические факторы, состояние соматического здоровья и информированность по вопросам здоровьесбережения с доступностью медицинской помощи.

**Ключевые слова:** репродуктивный потенциал, весовые коэффициенты, девушки, метод анализа иерархий.

**Kalynychenko D.O., Antomonov M.Yu.**

**THE USE OF HIERARCHY ANALYSIS METHOD FOR SYSTEMATIC STUDY OF FORMATION OF GIRLS' REPRODUCTIVE POTENTIAL**

**Summary.** The article substantiates the use of information technology of expert evaluation (hierarchy analysis method) of the most informative characteristics of socio-hygienic, genetic factors, state of somatic health, psycho-social factors and awareness on healthcare issues with the purpose of determining their weight coefficients and constructing an integral assessment of the reproductive potential of the girls of early reproductive age. The methodology consisted of forming matrices of pairwise comparison of indicators, which are grouped into separate units, by degree of significance. According to experts, genetic factors, state of somatic health and awareness on healthcare issues with the availability of medical care are a priority.

**Key words:** reproductive potential, weight coefficients, girls, hierarchy analysis method.

Рецензент - д.мед.н., проф. Сергета І.В.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2017 р.



Калиниченко Дмитро Олегович - викладач кафедри медико-біологічних основ фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А.С. Макаренка; irinakalinichenko2017@gmail.com)  
Антомонов Михайло Юрійович - д.б.н., професор, завідувач лабораторії медичної інформатики ДУ "Інститут громадського здоров'я імені О.М. Марзєєва НАМН України"

---

© Мороз В.М., Макаров С.Ю.

**УДК:** 612.821+371.26:616.31+61:378.096-053.82

**Мороз В.М., Макаров С.Ю.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ РІВНЯ ВИРАЖЕННЯ НАВЧАЛЬНОГО СТРЕСУ У СТУДЕНТІВ ПРОТЯГОМ НАВЧАЛЬНОГО РОКУ ТА В ПЕРЕДЕКЗАМЕНАЦІЙНИЙ І ЕКЗАМЕНАЦІЙНИЙ ПЕРІОДИ**

---

**Резюме.** В ході досліджень розроблена та науково-обґрунтована методика комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу у студентів протягом навчального року та в передекзаменаційний і екзаменаційний періоди, провідними етапами застосування якої є визначення ступеня вираження психологічних функцій і особливостей особистості, що надавали інформацію про ступінь вираження стресових реакцій організму дівчат і юнаків, які навчаються у вищому медичному навчальному закладі. Отримані результати переведено у стандартизовані бали відповідно до даних спеціальних шкал оцінки рівня вираження психологічних функцій і особливостей особистості, властивих для осіб юнацького віку. Розраховано величини показників рівня вираження навчального стресу у студентів як впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес), так і у передекзаменаційний і екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес), що визначають ступінь поширення явищ порушення психофізіологічної адаптації їх організму до умов навчальної діяльності. Надано комплексну оцінку одержаних значень рівня вираження навчального стресу на основі застосування встановлених кількісних критеріїв їх якісної оцінки, визначення провідних закономірностей процесів перебігу психофізіологічної адаптації, обґрунтування індивідуалізованих засобів психофізіологічної корекції наявних відхилень від процесів адекватного професійного становлення майбутніх фахівців медичної галузі.

**Ключові слова:** студенти, навчальний стрес, навчальний рік, передекзаменаційний і екзаменаційний періоди, методика комплексної оцінки.

---

### **Вступ**

Магістральними напрямками удосконалення підходів до наукової регламентації сучасних об'єктивних підходів щодо визначення особливостей функціональної готовності осіб, які навчаються, подолання наслідків стресових явищ, які обумовлені навчальним стресом, слід вважати розроблення інтегральних за своїм змістом методик, які створюють передумови до здійснення ефективної комплексної її оцінки на підставі визначення провідних характеристик функціонального стану організму та особистісних рис, притаманних окремим дівчатам і юнакам [2, 4, 6, 7, 8, 9, 14].

Тому наукове обґрунтування методики комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу серед студентської молоді протягом різних періодів перебування у вищому медичному навчальному закладі (ВМНЗ) має передбачати здійснення прогностичної оцінки та визначення ступеня значущості психофізіологічних функцій (ПфФ) і особливостей особистості (ОсОс) студентів як протягом навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес), так і у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) на підставі використання методик експертної оцінки [3, 13].

Метою дослідження є наукове обґрунтування методики комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу у студентів протягом навчального року та в передекзаменаційний і екзаменаційний періоди.

### **Матеріали та методи**

Наукові дослідження проводились у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова із залученням спеціалістів, що мають досвід діяльності в галузі психофізіологічної і фізіолого-гігієнічної оцінки професіографічних проблем впродовж не менш, ніж 7-10 років. В основі розробки адекватних поставлених меті методичних підходів до створення і наукового обґрунтування методики комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу у студентів протягом навчального року та в передекзаменаційний і екзаменаційний періоди знаходився метод експертних оцінок із застосуванням методик групової експертизи з наступним ранжуванням та попарного порівняння [1, 11].

Під час застосування методики групової експертизи з наступним ранжуванням до її проведення було залучено 10 висококваліфікованих експертів, що мали відповідний досвід наукової діяльності в галузі проблематики проведення науковий досліджень психофізіологічного і фізіолого-гігієнічного змісту та певний науково-педагогічний стаж. Залучені особи мали розмістити досліджувані ПфФ і ОсОс у найбільш вірному і доцільному з їх точки зору та логічних переконань порядку, виходячи із позицій віддання переваги однієї характеристики, яка визначалась, над іншими. Кожній характеристиці психофізіологічного стану організму і особистісних властивостей, які мали найбільш тісний

кореляційний зв'язок з характеристиками адаптаційних можливостей організму та досліджувались, присвоювався відповідний ранг. Загальна кількість рангів дорівнювала кількості варіантів і, таким чином, становила 10. Далі для кожного варіанту визначалась сума рангів, згідно з якою здійснювалось упорядкування характеристик, що були запропоновані для розгляду та аналізу. Перший, і, отже, найвищий, ранг присвоювався варіанту з найменшою сумою рангів, останній, і, отже, найнижчий, ранг - варіанту з найбільшою сумою рангів. Слід лише відзначити, що до числа провідних ПФФ, були віднесені: швидкість простої зорово-моторної реакції, швидкість диференційованої зорово-моторної реакції, рухливість нервових процесів, врівноваженість нервових процесів, швидкість аудіо-моторної реакції, а також динамічна працездатність в умовах монотонії. До числа провідних ОсОс віднесені: ситуативна і особистісна тривожність, астеничний і депресивний стан, які визначали ступінь значущості відповідних функцій та властивостей як впродовж усього навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес), так і безпосередньо перед початком екзаменаційних випробувань (ситуативний (терміновий) навчальний стрес).

Водночас під час використання методики попарного порівняння та обґрунтування на її основні величин вагових коефіцієнтів ( $\omega$ ) для досліджуваних ПФФ і ОсОс здійснювалось окреме попарне порівняння даних, одержаних на підставі оцінок різних експертів, з метою визначення переваги однієї характеристики їх розвитку над іншою на підставі побудови спеціальної матриці ранжування, причому під час цього процесу більш вагомому варіанту надавалась оцінка 1, менш вагомому - оцінка 0. Розглядаючи результати попарних порівнянь ПФФ і ОсО, які аналізувались, необхідно було відзначити, що критеріальною є певна величина вагового коефіцієнту ( $\omega$ ) і чим більшим він є, тим більш суттєвим та важливим для досягнення кінцевого результату необхідно вважати вплив зазначеного чинника на його значення.

В ході проведення психофізіологічних досліджень функціональні особливості вищої нервової діяльності оцінювались з використанням комп'ютерного комплексу "Effecton Studio", що був розроблений колективом науковців у складі співробітників відділу вивчення вищих психічних функцій мозку людини науково-дослідного Інституту нейрокібернетики під керівництвом к.б.н. А.Е. Тамбієва та науковців Університету м. Тампере (Фінляндія). Комплекс ліцензований, зареєстрований у Фонді комп'ютерних програм навчального призначення (реєстр. № 1717) та має сертифікат відповідності Інституту інформатизації освіти [15].

В ході проведення психодіагностичних досліджень визначення рівня маніфестації тривожнісних проявів проводилось на підставі використання особистісного опитувальника Спілбергера. Для оцінки ступеня вираження астеничного стану застосовувався особистісний

опитувальник Малкової, для визначення рівня вираження депресивного стану - психометрична шкала Цунга для самооцінки депресії [10].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився на підставі застосування пакету прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу "Statistica 6.1 for Windows" (ліцензійний №АХХ910А374605FA).

### Результати. Обговорення

Вихідний етап наукових досліджень обумовлював застосування провідних процедур багатовимірного статистичного аналізу, а саме: процедур описової статистики, кореляційного та кластерного аналізу і, отже, визначення характеристик варіаційних рядів досліджуваних матриць даних, міцності функціональних зв'язків ознак досліджуваної сукупності на підставі оцінки ступеня близькості її окремих показників, і, зокрема, показників досліджуваних ПФФ і ОсОс, а також проведення ретельної класифікаційної процедури аналізу їх головних облікових ознак з метою визначення чітко окреслених в умовах міжгрупового розмаїття даних, які знаходяться в центрі дисертаційної роботи, якісних і кількісних характеристик процесів, які аналізуються.

Результати проведеного аналізу чітко визначали та засвідчували той факт, що найбільш вираженим взаємозв'язком ( $p < 0,01-0,001$ ) з одного боку, та найбільш адекватним відображенням особливостей перебігу процесів психофізіологічної і психічної адаптації характеризувались такі показники ПФФ, як швидкість простої зорово-моторної реакції, швидкість диференційованої зорово-моторної реакції, рухливість нервових процесів, врівноваженість нервових процесів, швидкість аудіо-моторної реакції і динамічна працездатність в умовах монотонії, а також такі показники ОсОс, як ситуативна і особистісна тривожність, астеничний і депресивний стан.

Наступний етап досліджень, що проводились, передбачав здійснення кількісного вимірювання означених вище характеристик функціонального стану організму та властивостей особистості на основі застосування сучасних комп'ютеризованих психофізіологічних методик із використанням комп'ютерного комплексу "Effecton Studio" та бланково-комп'ютеризованих психодіагностичних методик [12].

В подальшому, ураховуючи різномірність та різноспрямованість одержаних даних (мс, ум. од., бали тощо), на основі існуючих нині в сучасній психофізіології, психогієні та медичній психології підходів, спрямованих на здійснення якісної оцінки результатів їх кількісного вимірювання для осіб юнацького віку, результати, одержані в ході проведення психофізіологічних досліджень - у першому випадку, та результати, одержані в ході проведення психодіагностичних досліджень - у другому, переводили в стандартизовані бали, значення яких надалі і використовувались для розрахунку значень показників рівня вираження навчально-

**Таблиця 1.** Дані визначення ступеня значущості психофізіологічних функцій організму та особливостей особистості студентів протягом навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) на підставі використання методики групової експертизи з наступним ранжуванням.

№ п/п	Психофізіологічні функції та особливості особистості	Експерт										Сума рангів	d	d <sup>2</sup>
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
A	Швидкість простої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	6	7	4	4	2	6	3	5	7	4	48	-7	49
B	Швидкість диференційованої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	2	3	2	1	3	2	4	2	3	2	24	-31	961
C	Рухомість нервових процесів (число зривів диференційованих реакцій)	3	2	1	3	1	3	1	3	2	3	22	-33	1089
D	Врівноваженість нервових процесів (помилка в ході визначення реакції на об'єкт, що рухається, мс)	1	1	5	2	4	1	2	1	1	1	19	-36	1296
E	Швидкість аудио-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	8	10	3	8	7	8	8	8	10	8	78	23	529
F	Динамічна працездатність або показник динаміки працездатності в умовах монотонії (ум. од.)	4	4	9	6	5	4	5	6	4	5	52	-3	9
G	Рівень вираження ситуативної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	9	8	10	7	8	9	9	10	8	10	88	33	1089
H	Рівень вираження особистісної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	7	6	6	9	9	7	7	4	6	9	70	15	225
I	Рівень вираження астеничного стану (за даними опитувальника Малкової, бали)	5	5	8	5	6	5	6	7	5	6	58	3	9
j	Рівень вираження депресивного стану (за даними шкали Цунга, бали)	1-0	9	7	10	10	10	10	9	9	7	91	36	1296

го стресу у студентів як впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес), так і у передекзаменаційний та экзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес).

Крім того, комплексна оцінка рівня вираження навчального стресу у студентів передбачала застосування методики групової експертизи з наступним ранжуванням та методики попарного порівняння.

В ході практичної реалізації методики групової експертизи з наступним ранжуванням в її проведенні приймали участь 10 експертів і відповідно визначався ступінь значущості 6 ПФФ (характеристики швидкості простої зорово-моторної реакції, швидкості диференційованої зорово-моторної реакції, рухливості нервових процесів, врівноваженості нервових процесів, швидкості аудио-моторної реакції, а також динамічної працездатності в умовах монотонії) і 4 ОсОс (характеристики ситуативної і особистісної тривожності, астеничного і депресивного станів), які визначали ступінь значущості відповідних функцій та властивостей як впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес), так і безпосередньо перед початком экзаменаційних випробувань (ситуативний (терміновий) навчальний стрес).

У таблицях 1 і 2 представлені дані групової експертизи з наступним ранжуванням, що було здійснене під час дослідження.

Слід також відзначити, що проведення статистичного аналізу одержаних даних передбачало як викорис-

тання основних положень методики групової експертизи з наступним ранжуванням, так і застосування процедури Friedman ANOVA & Kendall's concordance стандартного пакету прикладних програм багатомірною статистичного аналізу "Statistica 6.1", що надавало можливість визначити величину коефіцієнту конкордації W, який встановлює ступінь узгодження думок окремих експертів (у разі їх неузгодження значення коефіцієнту наближаються до 0, у разі їх повного узгодження - наближається до 1), та рівень його значущості (p) відповідно до критерія  $\chi^2$ .

В наших випадках для досліджуваних ПФФ і ОсОс студентів впродовж усього навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) значення коефіцієнту конкордації W склали 0,794 (при ANOVA  $\chi^2 = 71,46 p < 0,001$ ) (критичне значення  $\chi^2(9)$  становить 16,92).

Для досліджуваних ПФФ і ОсОс студентів безпосередньо перед початком экзаменаційних випробувань (ситуативний (терміновий) навчальний стрес значення коефіцієнту конкордації W становили 0,754 (при ANOVA  $\chi^2 = 68,22 p < 0,001$ ) (критичне значення  $\chi^2(9)$  складає 16,92).

Водночас в ході використання методики попарного порівняння і, отже, визначення та наукового обґрунтування величин вагових коефіцієнтів ( $\omega$ ) для досліджуваних ПФФ і ОсОс студентської молоді з метою визначення переваги однієї критеріальної характеристики над іншою на підставі попередньо складеної матриці ранжування проводилось їх попарне порівняння, результа-

**Таблиця 2.** Дані визначення ступеня значущості психофізіологічних функцій організму та особливостей особистості студентів у передекзаменаційний та экзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) на підставі використання методики групової експертизи з наступним ранжуванням.

№ п/п	Психофізіологічні функції та особливості особистості	Експерт										Сума рангів	d	d <sup>2</sup>
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
A	Швидкість простої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	3	5	7	5	7	1	3	6	7	6	50	-5	25
B	Швидкість диференційованої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	4	6	4	6	5	8	4	5	2	5	49	-6	36
C	Рухомість нервових процесів (число зривів диференційованих реакцій)	1	2	3	1	3	2	1	1	5	4	23	-32	1024
D	Врівноваженість нервових процесів (помилка в ході визначення реакції на об'єкт, шр рухається, мс)	6	4	5	4	4	7	5	2	4	3	44	-11	121
E	Швидкість аудіо-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	9	8	8	8	8	6	9	8	8	7	79	24	576
F	Динамічна працездатність або показник динаміки працездатності в умовах монотонії (ум. од.)	8	10	10	9	10	10	8	10	10	10	95	40	1600
G	Рівень вираження ситуативної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	2	1	1	2	1	3	2	4	1	1	18	-37	1369
H	Рівень вираження особистісної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	5	7	2	7	2	4	6	7	6	2	48	-7	49
I	Рівень вираження астеничного стану (за даними опитувальника Малкової, бали)	7	3	6	3	6	5	7	3	3	8	51	-4	16
j	Рівень вираження депресивного стану (за даними шкали Цунга, бали)	1-0	9	9	10	9	9	10	9	9	9	93	38	1444

ти якого наведені в таблицях 3 і 4, основними елементами яких є дані відносно кількості наданих переваг у кожному конкретному випадку. Слід лише зазначити, що ступінь вагомості досліджуваної функції або особистісної риси визначає величина вагового коефіцієнту ( $\omega$ ), що розраховується як відношення кількості наданих відповідному варіанту переваг до загальної суми можливих переваг відповідно до числа елементів матриці.

Одержані дані засвідчували той факт, що відповідно до результатів здійснення попарних порівнянь характеристик ПФФ і ОсОс студентів впродовж усього навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) величини вагових коефіцієнтів склали: для показників латентного періоду простої зорово-моторної реакції - 0,016, для показників латентного періоду диференційованої зорово-моторної реакції - 0,169, для показників рухливості нервових процесів - 0,173, для показників врівноваженості нервових процесів - 0,180, для показників латентного періоду аудіо-моторної реакції - 0,047, для показників динамічної працездатності або показників динаміки працездатності в умовах монотонії - 0,107, для показників ступеня вираження ситуативної тривожності - 0,027, показників ступеня вираження особистісної тривожності - 0,071, показників ступеня вираження астеничного стану 0,093 та показників ступеня вираження депресивного стану - 0,017.

Разом з тим згідно із даними проведення попарних порівнянь характеристик ПФФ і ОсОс студентів у пере-

декзаменаційний та экзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) величини вагових коефіцієнтів склали: для показників латентного періоду простої зорово-моторної реакції - 0,111, для показників латентного періоду диференційованої зорово-моторної реакції - 0,114, для показників рухливості нервових процесів - 0,171, для показників врівноваженості нервових процесів - 0,124, для показників латентного періоду аудіо-моторної реакції - 0,047, для показників динамічної працездатності або показників динаміки працездатності в умовах монотонії - 0,011, показників ступеня вираження ситуативної тривожності - 0,182, показників ступеня вираження особистісної тривожності - 0,114, показників ступеня вираження астеничного стану - 0,111 та показників ступеня вираження депресивного стану - 0,015.

Результати, одержані в ході проведених досліджень і, передусім, значення отриманих вагових коефіцієнтів ( $\omega$ ) надають можливість розробити та науково-обґрунтувати узагальнені формалізовані підходи до комплексної оцінки ступеня вираження навчального стресу як у студентів впродовж навчального року, так і студентів у передекзаменаційний і экзаменаційний періоди, що створюють передумови до суттєвої об'єктивізації процесу оцінювання рівня вираження стресових реакцій, властивих для типової діяльності сучасної студентської молоді, використання статифікованої кількісної методології встановлення ступеня поширення найбільш характерних для дівчат і юнаків, які навчаються, роз-

**Таблиця 3.** Схема бальної оцінки ступеня значущості психофізіологічних функцій організму та особливостей особистості студентів впродовж усього навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) на підставі використання методики попарного порівняння.

	Психофізіологічні функції	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Разом	ω
A	Швидкість простої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	0	2	0	2	9	6	10	7	6	10	52	0,016
B	Швидкість диференційованої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	8	0	5	3	10	10	10	10	10	10	76	0,169
C	Рухомість нервових процесів (число зривів диференційованих реакцій)	1-0	5	0	3	10	10	10	10	10	10	78	0,173
D	Врівноваженість нервових процесів (помилка в ході визначення реакції на об'єкт, шр рухається, мс)	8	7	7	0	9	10	10	10	10	10	81	0,180
E	Швидкість аудио-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	1	0	0	1	0	1	7	3	1	7	21	0,047
F	Динамічна працездатність або показник динаміки працездатності в умовах монотонії (ум. од.)	4	0	0	0	9	0	10	8	8	9	48	0,107
G	Рівень вираження ситуативної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	0	0	0	0	3	0	0	2	0	7	12	0,027
H	Рівень вираження особистісної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	3	0	0	0	7	2	8	0	2	10	32	0,071
I	Рівень вираження астеничного стану (за даними опитувальника Малкової, бали)	4	0	0	0	9	2	10	8	0	9	42	0,093
j	Рівень вираження депресивного стану (за даними шкали Цунга, бали)	0	0	0	0	3	1	3	0	1	0	8	0,017

**Таблиця 4.** Схема бальної оцінки ступеня значущості психофізіологічних функцій організму та особливостей особистості студентів у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) на підставі використання методики попарного порівняння.

	Психофізіологічні функції	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Разом	ω
A	Швидкість простої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	0	5	1	3	10	10	1	6	4	10	50	0,111
B	Швидкість диференційованої зорово-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	5	0	1	4	9	10	0	6	6	10	51	0,114
C	Рухомість нервових процесів (число зривів диференційованих реакцій)	9	9	0	8	10	10	5	7	9	10	77	0,171
D	Врівноваженість нервових процесів (помилка в ході визначення реакції на об'єкт, шр рухається, мс)	7	6	2	0	9	10	1	5	6	10	56	0,124
E	Швидкість аудио-моторної реакції (величина латентного періоду реакції, мс)	0	1	0	1	0	8	0	0	1	10	21	0,047
F	Динамічна працездатність або показник динаміки працездатності в умовах монотонії (ум. од.)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	5	0,011
G	Рівень вираження ситуативної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	9	10	5	9	10	10	0	10	9	10	82	0,182
H	Рівень вираження особистісної тривожності (за даними опитувальника Спілбергера, бали)	4	4	3	5	10	10	0	0	5	10	51	0,114
I	Рівень вираження астеничного стану (за даними опитувальника Малкової, бали)	6	4	1	4	9	10	1	5	0	10	50	0,111
j	Рівень вираження депресивного стану (за даними шкали Цунга, бали)	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	7	0,015

роблення подальшої стратегії зменшення стресових навантажень, як мають місце у сучасній вищій медичній школі.

Так, значення показників рівня вираження навчального стресу у студентів впродовж навчального року

(перманентний (постійний) навчальний стрес), що визначають ступінь поширення явищ порушення психофізіологічної адаптації їх організму до умов професійно-спрямованої навчальної діяльності у сучасних ВМНЗ, слід розраховувати за формулою (1):

Показник рівня вираження навчального стресу у студентів впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) =  $0,016 \times \text{ЛППЗМР} + 0,169 \times \text{ЛПДЗМР} + 0,173 \times \text{РНП} + 0,180 \times \text{ВНП} + 0,047 \times \text{ЛПАМР} + 0,107 \times \text{ДП} + 0,027 \times \text{СТ} + 0,071 \times \text{ОТ} + 0,093 \times \text{АС} + 0,027 \times \text{СВД} + 0,017 \times \text{ПС}$ ; (1),

де ЛППЗМР - латентний період простої зорово-моторної реакції; ЛПДЗМР - латентний період диференційованої зорово-моторної реакції; РНП - рухливість нервових процесів; ВНП - врівноваженість нервових процесів; ЛПАМР - латентний період аудіо-моторної реакції; ДП - динамічна працездатність або показник динаміки працездатності в умовах монотонії; СТ - ситуативна (реактивна) тривожність, ОТ - особистісна тривожність; АС - астеничний стан; ДС - депресивний стан.

Водночас значення показників рівня вираження навчального стресу у студентів у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес), що визначають ступінь поширення явищ порушення психофізіологічної і психічної адаптації їх організму до умов професійно-спрямованої навчальної діяльності у сучасних ВМНЗ, слід розраховувати за формулою (2):

Показник рівня вираження навчального стресу у студентів у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) =  $0,011 \times \text{ЛППЗМР} + 0,114 \times \text{ЛПДЗМР} + 0,171 \times \text{РНП} + 0,124 \times \text{ВНП} + 0,047 \times \text{ЛПАМР} + 0,011 \times \text{ДП} + 0,182 \times \text{СТ} + 0,114 \times \text{ОТ} + 0,111 \times \text{АС} + 0,027 \times \text{СВД} + 0,015 \times \text{ПС}$ ; (2),

де ЛП ПЗМР - латентний період простої зорово-моторної реакції; ЛПДЗМР - латентний період диференційованої зорово-моторної реакції; РНП - рухливість нервових процесів; ВНП - врівноваженість нервових процесів; ЛПАМР - латентний період аудіо-моторної реакції; ДП - динамічна працездатність або показник динаміки працездатності в умовах монотонії; СТ - ситуативна тривожність, ОТ - особистісна тривожність; АС - астеничний стан; ДС - депресивний стан.

В якості кількісних критеріїв оцінки значень показників рівня вираження навчального стресу у студентів, що враховувались, встановлені такі параметри:

- рівень вираження навчального стресу у студентів низький: величини показників рівня вираження навчального стресу впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) та у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) - в межах від 1,00 до 2,80 балів;

- рівень вираження навчального стресу у студентів нижче середнього: величини показників рівня вираження навчального стресу впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) та у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) - у межах від 2,81 до 4,60 балів;

- рівень вираження навчального стресу у студентів середній: величини показників рівня вираження навчального стресу впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) та у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) - у межах від 4,61 до 6,40 балів;

- рівень вираження навчального стресу у студентів вище середнього: величини показників рівня вираження навчального стресу впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) та у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) - у межах від 6,41 до 8,20 балів;

- рівень вираження навчального стресу у студентів високий: величини показників рівня вираження навчального стресу впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес) та у передекзаменаційний та екзаменаційний періоди (ситуативний (терміновий) навчальний стрес) - у межах від 8,21 до 10,00 балів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В ході проведених досліджень розроблена та науково-обґрунтована методика комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу у студентів впродовж навчального року та в передекзаменаційний і екзаменаційний періоди, провідними етапами застосування якої є визначення ступеня вираження психофізіологічних функцій і особливостей особистості, що надавали інформацію про ступінь вираження стресових реакцій організму дівчат і юнаків, які навчаються у вищому медичному навчальному закладі.

2. Отримані результати переведено у стандартизовані бали відповідно до даних спеціальних шкал оцінки рівня вираження психофізіологічних функцій і особливостей особистості, властивих для осіб юнацького віку.

3. Розраховано величини показників рівня вираження навчального стресу у студентів як впродовж навчального року (перманентний (постійний) навчальний стрес), так і у передекзаменаційний і екзаменаційний періоди ситуативний (терміновий) навчальний стрес), що визначають ступінь поширення явищ порушення психофізіологічної адаптації їх організму до умов навчальної діяльності.

4. Надано комплексну оцінку одержаних значень рівня вираження навчального стресу на основі застосування встановлених кількісних критеріїв їх якісної оцінки, визначення провідних закономірностей процесів перебігу психофізіологічної адаптації, обґрунтування індивідуалізованих засобів психофізіологічної корекції наявних відхилень від процесів адекватного професійного становлення майбутніх фахівців медичної галузі.

Одержані дані дозволяють як розробити узагальнені формалізовані підходи до комплексної оцінки рівня вираження навчального стресу у студентів як впродовж навчального року, так і в передекзаменаційний і екзаменаційний періоди, так і що є надзвичайно суттєвим, встановити провідні закономірності процесів перебігу психофізіологічної адаптації, обґрунту-

вати як узагальнені, так і цілком індивідуалізовані відповідно до спрямування і змісту стратегічні рішення і тактичні засоби психофізіологічної корекції наявних та імовірних відхилень від процесів адекватного професійного становлення майбутніх фахівців медичної галузі, які і визначають перспективні напрямки проведення подальших досліджень у майбутньому.

**Список посилань**

1. Антомонов, М. Ю. (Ред.). (2006). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Київ: (б.в.).
2. Бодров, В. А. (Ред.). (2006). Психология профессиональной деятельности. Теоретические и прикладные проблемы. Москва: Изд-во "Институт психологии РАН".
3. Кальниш, В. В. (2008). Психофизиологические аспекты изучения надежности операторской деятельности. *Український журнал з проблем медицини праці*, 3, С. 81-88.
4. Кальниш, В. В., & Ена, А. И. (2004). Современные направления совершенствования профессионального психофизиологического отбора. *Журнал АМН України*, 10, (2), 368-384.
5. Кальниш, В. В., & Швець, В. В. (2008). Удосконалення методології визначення психофізіологічних характеристик операторів. *Український журнал з проблем медицини праці*, 4, 49-54.
6. Мороз, В. М., Гунас, І. В., & Сергета, І. В. (2008). Дерматоглифические и психофизиологические особенности практически здоровых подростков Подольского региона Украины. *Бюллетень сибирской медицины*, 4, 37-45.
7. Мороз, В. М., Сергета, І. В., & Гунас, І. В. (2003). Медична антропологія: проблеми, пошуки, перспективи (перше повідомлення). *Biomedical and biosocial anthropology*, 1, 2-5.
8. Мороз, В. М., Сергета, І. В., Фешук, Н. М., & Олійник, М. П. (Ред.). (2005). Основы охраны труда у медицины та фармації. Вінниця: Нова книга.
9. Польшка, Н. С., & Сергета, І. В. (2012). Актуальні проблеми психогієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень). *Журнал НАМН України*, 18 (2), 223-236.
10. Райгородский, Д. Я. (Ред.). (2011). Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара: Издательский дом "БАХ-РАХ-М".
11. Реброва, О. Ю. (Ред.). (2006). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа.
12. Руководство по установке и использованию "Effecton Studio". Взято з <http://effecton.su/docs/manual.pdf>.
13. Сергета, І. В. (2013). Донозологічні зрушення у стані психічного здоров'я: сучасні психогієнічні підходи до тлумачення, діагностики та оцінки. *Науковий журнал МОЗ України*, 3 (4), 36-49.
14. Сердюк, А. М., Польшка, Н. С., & Сергета, І. В. (Ред.). (2012). Психогієна дітей і підлітків, стражданих хронічними соматичними захворюваннями. Вінниця: Нова книга.
15. Созончук, Е. В. Об использовании компьютерного комплекса диагностических и развивающих методик Effecton Studio "Психология в школе". Взято з <http://festival.1september.ru/articles/521972.....>].

**Мороз В.М., Макаров С.Ю.**

**МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ВЫРАЖЕННОСТИ УЧЕБНОГО СТРЕССА У СТУДЕНТОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ УЧЕБНОГО ГОДА И В ПРЕДЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ И ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЙ ПЕРИОДЫ**

**Резюме.** В ходе исследований разработана и научно обоснована методика комплексной оценки степени выраженности учебного стресса студентов на протяжении учебного года и в предэкзаменационный и экзаменационный периоды, ведущими этапами использования которой является определение степени выраженности психофизиологических функций и личностных особенностей, позволяющих получить информацию о степени выраженности стрессовых реакции организма девушек и юношей, обучающихся в высшем медицинском учебном заведении. Полученные результаты переведены в стандартизированные баллы в соответствии с данными специальных шкал уровня выраженности психофизиологических функций и личностных особенностей, свойственных для лиц юношеского возраста. Рассчитаны величины показателей степени выраженности учебного стресса студентов как на протяжении учебного года (перманентный (постоянный) учебный стресс), так и в предэкзаменационный и экзаменационный периоды (ситуативный (срочный) учебный стресс), определяющие степень распространенности нарушений психофизиологической адаптации их организма к условиям учебной деятельности. Дана комплексная оценка полученных значений степени выраженности учебного стресса на основе использования количественных критериев их качественной оценки, определение ведущих закономерностей процессов течения психофизиологической адаптации, обоснование индивидуализированных средств психофизиологической коррекции имеющихся отклонений со стороны процессов профессионального становления будущих специалистов медицинской отрасли.

**Ключевые слова:** студенты, учебный стресс, учебный год, предэкзаменационный и экзаменационный периоды, методика комплексной оценки.

**Moroz V.M., Makarov S.Yu.**

**METHOD OF COMPLEX ASSESSMENT OF THE LEVEL OF EXPRESSION OF EDUCATIONAL STRESS IN STUDENTS DURING THE ACADEMIC YEAR AND IN PRE-EXAMINATION AND EXAMINATION PERIOD**

**Summary.** In the course of research, a methodology for the comprehensive assessment of the degree of severity of student stress during the academic year and in the pre-examination and examination periods has been developed and scientifically substantiated. The leading stages of its use are the determination of the degree of expression of psychophysiological functions and personal characteristics that allow obtaining information on the degree of stress of the girls and young people enrolled in a higher medical school, translating the results into standardized scores in accordance with the data of special scales of the level of manifestation of

psychophysiological functions and personality peculiarities for young people, calculation of the values of the indicators of the degree of severity of students' stress in the course of the academic year (permanent educational stress), and in the pre-examination and examination periods (situational (urgent) training stress), determining the degree of prevalence of violations of psychophysiological adaptation of their organism to the educational process, comprehensive assessment of the obtained values of the degree of severity of educational stress on the basis of using quantitative criteria for their qualitative assessment, determining the leading regularities of the processes of the course of psychophysiological adaptation, substantiating the individualized means of psychophysiological correction of the existing deviations from the processes of professional development of future specialists in the medical field.

**Key words:** students, educational stress, academic year, pre-examination and examination periods, method of integrated assessment.

Рецензент - д.мед.н., проф. Йолтухівський М.В.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2017 р.

Мороз Василь Максимович - д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор ВНМУ ім. М.І. Пирогова; admission@vnm.edu.ua

Макаров Сергій Юрійович - аспірант кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; doctor\_makarov@ukr.net

© Солейко Д.С., Горбатюк О.М., Солейко Н.П.

УДК: 378-616.672

Солейко Д.С.,<sup>1</sup> Горбатюк О.М.,<sup>2</sup> Солейко Н.П.<sup>1</sup>

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)<sup>1</sup>, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 02000, Україна)<sup>2</sup>

## МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЗНАТЬ ІНТЕРНІВ ТА ЛІКАРІВ КУРСАНТІВ ДИТЯЧИХ ХІРУРГІВ НА ПРАКТИЧНОМУ ЗАНЯТТІ ЗА ТЕМОЮ "СИНДРОМ НАБРЯКЛОЇ КАЛИТКИ У ДІТЕЙ"

**Резюме.** Проведено оцінку рівня теоретичних знань і практичних навичок у 100 інтернів з дитячої хірургії ВНМУ імені М.І. Пирогова та лікарів курсантів дитячих хірургів циклу підвищення кваліфікації з дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика на практичному занятті за темою "Синдром набряклої калитки у дітей" шляхом тестування для визначення рівня знань з основної і з суміжних дисциплін, участі у інтерактивному методі навчання, усного опитування, письмового анонімного тестування на предмет використання під час підготовки заняття додаткових інформаційних джерел та задоволеності власним рівнем підготовки. Результати дослідження визначили недостатній рівень теоретичних знань по темі заняття, неспроможність інтернів та лікарів курсантів в повному обсязі зібрати скарги і анамнестичні дані, вірно трактувати результати методів обстеження, визначати тактику консервативного та хірургічного лікування пацієнта. Велика кількість інтернів та лікарів курсантів недостатньо орієнтується у питаннях патогенезу синдрому гострої калитки, фармакологічних властивостях етіотропних медичних препаратів, а лише невеликий відсоток з них використовував додаткові інформаційні джерела для підготовки до заняття. Велика кількість інтернів та лікарів курсантів має неадекватну оцінку власного рівня знань за темою заняття.

**Ключові слова:** синдром набряклої калитки, інтерни, тестування, інтерактивне навчання.

### Вступ

В умовах майбутньої асоціації України з ЄС питання інтеграції вищих національних медичних учбових закладів у світову систему вищої професійної освіти набуває особливої актуальності [2, 3, 4, 7, 9]. Одним з основних показників рейтингу та конкурентоспроможності будь-якого вищого учбового закладу (ВУЗ) є рівень знань студентів, інтернів та молодих лікарів, який є підставою для отримання місця роботи за фахом у престижних урядових або неурядових закладах із гарним рівнем фінансування, заробітної платні та сучасною матеріально-технічною базою [5, 8, 11, 14].

В свою чергу, постійний моніторинг рівня знань інтернів та лікарів курсантів є скринінговим методом, на підставі результатів якого викладач має здійснювати: визначення інформації, яку інтерни та лікарі курсанти засвоїли погано або не засвоїли взагалі, аналіз причин низького рівня знань, пошук і втілення у власну педагогічну діяльність методів покращення засво-

юваності інтернами та лікарями курсантами теоретичного матеріалу [1, 6, 10, 12, 13].

Мета роботи - оцінити рівень знань інтернів та лікарів курсантів дитячих хірургів з теми "Синдром набряклої калитки у дітей" шляхом застосування методики тестування, що розроблена і впроваджена на кафедрах дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова та НМАПО імені П.Л. Шупика.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз теоретичних знань 100 інтернів та лікарів курсантів дитячих хірургів у 8 групах ВНМУ ім. М.І. Пирогова та НМАПО імені П.Л. Шупика за темою "Синдром набряклої калитки у дітей" із дисципліни "дитяча хірургія".

Тема "Синдром набряклої калитки у дітей" була вибрана об'єктом дослідження у зв'язку із постійною демонстрацією інтернами недостатнього рівня знань за



зазначеною темою та значною кількістю випадків гіподіагностики та хибної лікувальної тактики у практичній діяльності.

Дослідження складалось із 4 етапів.

I етап. З метою визначення рівня знань з суміжних дисциплін - анатомії, фізіології, патологічної фізіології, патологічної анатомії та ембріогенезу, на початку заняття інтерни та лікарі курсанти вирішували тестові завдання I-го рівню складності із однією правильною відповіддю. Кожен отримав по 5 тестових завдань з анатомії пахового каналу та калитки, фізіології статевої системи, патологічної фізіології, а саме - патофізіологічних механізмів запальних (орхоепідиміт), ішемічних (перекрут яєчка та придатка) та травматичних (відкриті та закриті травми органів калитки) захворювань чоловічої статевої системи, патологічної анатомії - морфологічних змін тканин органів статевої системи і пахової ділянки при зазначених патологічних станах, ембріогенезу чоловічої статевої системи.

II етап. Інтерни та лікарі курсанти кожної групи були розділені на дві підгрупи. Одна підгрупа мала зібрати скарги, анамнез захворювання і життя у пацієнта із синдромом гострої калитки на доопераційному етапі, друга - проаналізувати результати лабораторного та інструментальних неінвазивних (УЗД органів калитки та пахової ділянки, діафаноскопії) методів обстеження. Кінцевою метою було визначення попереднього діагнозу та тактики лікування обстежуваного пацієнта.

III етап. Усне опитування, під час якого інтерни та лікарі курсанти характеризували групи препаратів, які застосовуються для лікування пацієнтів із синдромом гострої калитки, тактику хірургічного лікування в залежності від безпосередньої причини патологічного стану, визначеної під час хірургічного лікування хворого.

IV етап. Письмове анонімне опитування інтернів та лікарів курсантів, в якому вони відповіли на наступні запитання:

- чи використовували під час підготовки до заняття літературні джерела із анатомії, патологічної анатомії, фізіології, патологічної фізіології;
- чи використовували під час підготовки до заняття, окрім підручника із дитячої хірургії, інші літературні джерела;
- чи користувались пошуком наукових джерел із заданої теми в інтернеті під час підготовки до заняття;
- чи відвідували будь-яку медичну бібліотеку під час підготовки до заняття;
- якщо використовували інші наукові джерела під час підготовки до заняття, то які саме;
- скільки часу витратили на підготовку до заняття;
- чи залишились незрозумілі питання із заданої теми по завершенню підготовки до заняття;
- чи задоволені власною якістю підготовки до заняття та по його завершенню.

**Результати. Обговорення**

Результати тестування інтернів та лікарів курсантів на I етапі дослідження показали наступне. Незадовільний рівень знань із суміжних дисциплін складав від 16 до 41%, задовільний - від 39 до 63%, добрий - від 5 до 21%, відмінний від 4 до 6% (рис.1-5).

Аналіз результатів II етапу дослідження визначив, що інтерни та лікарі курсанти із 3 підгруп I групи зібрали скарги не в повному обсязі - не була визначена наявність набряку тканин калитки, в одній підгрупі не з'ясували наявність субфібрильної температури тіла, у 2 інших підгрупах не в повному обсязі деталізували скарги пацієнтів - характер та інтенсивність больового синдрому. У 2 підгрупах інтерни та лікарі курсанти не з'ясували час виникнення скарг, у 1 підгрупі, що пацієнти або їх батьки вважали безпосередньою причиною захворювання. У 2 підгрупах інтерни та лікарі курсанти не з'ясували чи спостерігались протягом життя у пацієнта алергічні реакції на медичні препарати та чи обтяжений у пацієнта епідеміологічний анамнез.

Інтерни та лікарі курсанти II групи вірно визначили підвищення рівня лейкоцитів крові та наявність нейтрофілозу, як прояв запальної реакції, за результатами УЗД органів мошонки наявність ознак синдрому гострої калитки. У 3 підгрупах інтерни та лікарі курсанти не змогли визначити та пояснити походження додаткового утворення (гідатиди) в мошонці за результатами діафаноскопії. Не зважаючи на зазначені труднощі, всі інтерни та лікарі курсанти при роботі в групах змогли

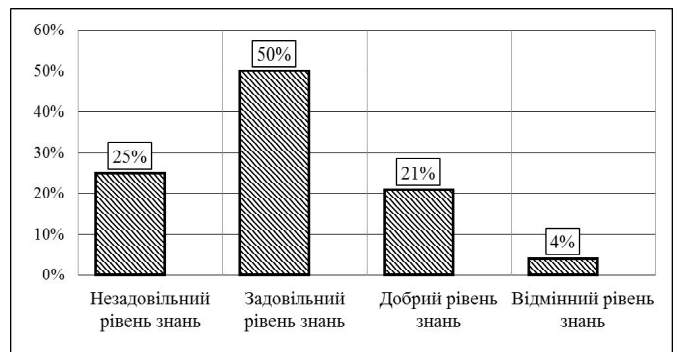


Рис.1. Рівень знань інтернів та лікарів курсантів із анатомії пахового каналу та калитки.

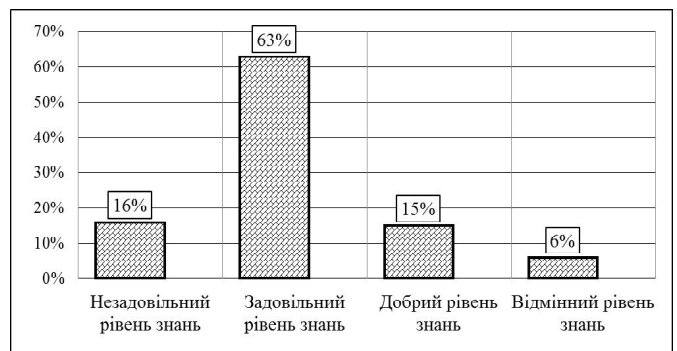
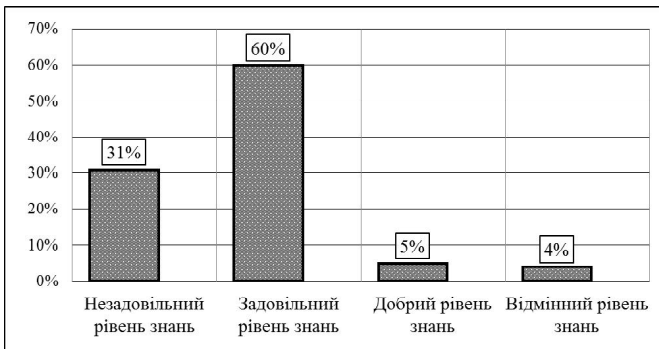
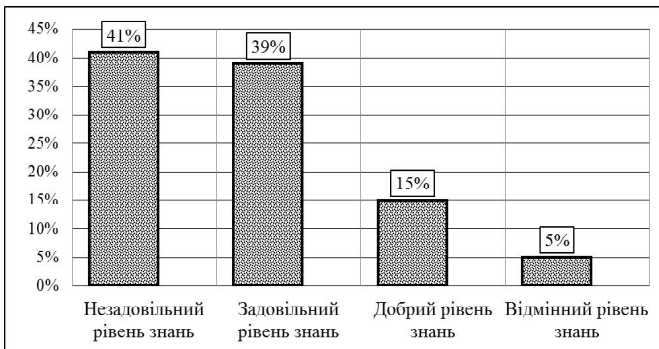


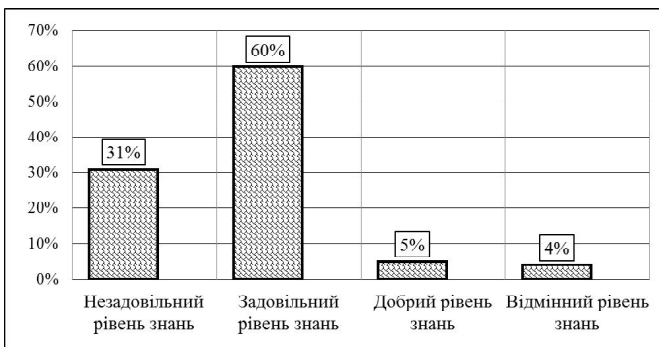
Рис.2. Рівень знань інтернів та лікарів курсантів із фізіології статевої системи.



**Рис.3.** Рівень знань інтернів та лікарів курсантів із патологічної фізіології чоловічої статеві системи.



**Рис.4.** Рівень знань інтернів та лікарів курсантів із патологічної анатомії чоловічої статеві системи.



**Рис.5.** Рівень знань інтернів та лікарів курсантів із ембріогенезу чоловічої та жіночої статевих систем.

визначити попередній діагноз синдрому гострої калитки, але в 2 підгрупах була обрана невірна тактика динамічного спостереження за хворим, в 3 підгрупах не була визначена необхідність призначення десенсибілізуючих препаратів та антикоагулянтів.

В III етапі дослідження 17% інтернів та лікарів курсантів не змогли охарактеризувати механізм дії нестероїдних протизапальних засобів групи саліцилатів, 24% не змогли пояснити механізм дії та покази до призначення калію оротату, як коректора метаболізму. 31% інтернів та лікарів курсантів не зміг правильно визначити об'єм хірургічного лікування в залежності від визначеної причини синдрому гострої калитки.

Результати IV етапу дослідження (рис.6) свідчать про те, що підготовка до заняття, яка окрім використання

базової фахової навчальної літератури має включати ще і такі дії як пошук в бібліотеці та інтернеті додаткових (інших) фахових джерел та джерел із суміжних дисциплін, є недостатньою. Пошук джерел в бібліотеці здійснювали лише 9% інтернів та лікарів курсантів, в інтернеті - 59%, 5% інтернів та лікарів курсантів використовували джерела з інших дисциплін, вказати використані джерела спромоглись 82% інтернів та лікарів курсантів. У 73% інтернів та лікарів курсантів по завершенню заняття виникли питання по вивченій темі. Власною підготовкою на початку заняття були задоволені 83%, а по його завершенні - лише 53%.

Аналіз результатів дослідження дозволяє визначити певні групи причин, які обумовлюють недостатній рівень знань у інтернів та лікарів курсантів із теми "Синдром набряклої калитки у дітей".

I група. Інтерни та лікарі курсанти продемонстрували високий відсоток низького рівня знань із суміжних дисциплін: анатомія, патологічна анатомія, фізіологія, патологічна фізіологія, ембріологія і клінічна фармакологія.

Певні проблеми, які виникли у інтернів та лікарів курсантів під час проведення II етапу дослідження (неповне визначення скарг та їх деталізація, а також об'єму інформації із анамнезу захворювання та життя) свідчить про недостатній рівень теоретичних знань та практичних навичок із пропедевтики.

Труднощі трактування результатів діафаноскопії свідчить про низький рівень знань із ембріології і чітко корелює із продемонстрованим низьким рівнем знань із зазначеної дисципліни на I етапі дослідження.

II група. Низький рівень знань інтернів та лікарів курсантів із суміжних дисциплін, таких як анатомія, патологічна анатомія, фізіологія, патологічна фізіологія, ембріологія є безпосередньою причиною неможливості адекватної трактовки результатів певних додаткових методів обстеження хворого.

Недостатній рівень знань із пропедевтики не дає можливості визначити проблему у повному обсязі, а як результат, - обрання ними невірної тактики лікування, що призводить до негативних результатів лікування.

Високий відсоток низького рівня знань із клінічної фармакології (фармакокінетики та фармакодинаміки груп етіотропних препаратів лікування) є безпосередньою причиною призначення пацієнту неповного об'єму консервативного лікування.

III група. Великий відсоток інтернів та лікарів курсантів, які не використовують літературу із суміжних дисциплін під час підготовки до заняття, є однією з безпосередніх причин низького рівня знань із цих предметів.

Відсутність пошуку джерел в інтернеті, бібліотеці та ігнорування додаткових джерел із дитячої хірургії у

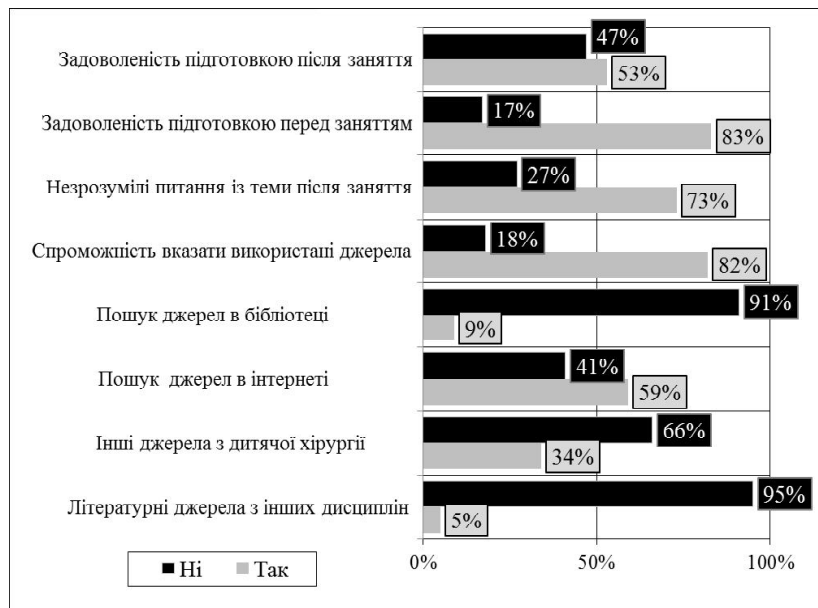


Рис.6. Результати анонімного тестування інтернів та лікарів курсантів.

підготовці із заданої теми є причиною низького рівню підготовки до заняття.

В свою чергу, низький рівень знань є причиною обрання невірної тактики діагностики та лікування, неможливості обрання необхідного та правильного об'єму хірургічного та консервативного лікування пацієнта.

Поєднання недостатнього рівню знань із суміжних дисциплін та низького рівня підготовки до заняття призводить до неможливості здійснення комплексного аналізу клінічного випадку та визначення причинно-наслідкових зв'язків між скаргами, інформацією з анамнезу захворювання та життя, результатами об'єктивного обстеження та додаткових методів обстеження. Це, в свою чергу, призводить до досить повільного формування клінічного мислення та вміння швидко орієнтуватись у клінічній проблемі, можливості визначити попередній діагноз, діагностичну і лікувальну тактику, неможливості прийняття самостійних рішень.

IV група. Великий відсоток інтернів та лікарів курсантів, які були задоволені до заняття власним рівнем підготовки при продемонстрованому недостатньому рівні знань, є свідченням власної неадекватної оцінки пошуку, засвоєння матеріалу та його подальшого використання у практичній діяльності.

Однак, збільшення кількості інтернів та лікарів курсантів, незадоволених рівнем власної підготовки після заняття, є свідченням підвищення критичного ставлення до власного рівня знань та тенденції до формування адекватної оцінки власного рівня знань.

Наявність у достатньо малої кількості інтернів та лікарів курсантів незрозумілих питань із вивченої теми після заняття є свідченням відсутності мотивації до навчання та про неадекватну оцінку власного рівня знань.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування власної розробленої методики оцінки рівню знань інтернів та лікарів курсантів з теми "Синдром набряклої калитки у дітей" шляхом тестування дозволило визначити рівень підготовки до заняття, рівень знань із суміжних дисциплін, наявність мотивації та визначити шляхи покращення навчання.

2. Недостатній рівень знань із суміжних дисциплін свідчить про низький рівень міждисциплінарної інтеграції та необхідність використання викладачем комплексного підходу в навчанні, який полягає у визначенні найбільш проблемних для вивчення тем та питань, додатковому їх роз'ясненні, проведенні практичних тренінгів з метою закріплення матеріалу, здійсненні постійного контролю та моніторингу на відповідних ка-

федрах під час навчання.

3. З метою підвищення мотивації до вивчення клінічних дисциплін на кожному занятті інтерни та лікарі курсанти мають працювати із тематичними хворими, медичною документацією, бути присутніми та приймати безпосередню участь у виконанні клінічних маніпуляцій та оперативних втручань.

4. З метою покращення засвоєння матеріалу та формування клінічного мислення серед інтернів та лікарів курсантів, у викладацькій діяльності необхідно застосовувати різні за змістом методи навчання із обов'язковим залученням інтерактивних.

5. Інтерактивні методи навчання мають бути спрямовані на формування клінічного мислення шляхом трактовки отриманої від хворого та з медичної документації інформації, визначення попереднього діагнозу, діагностичної та лікувальної тактики.

6. Недостатній рівень знань інтернів та лікарів курсантів, як із суміжних дисциплін, так і з дитячої хірургії, потребує аналізу та обговорення викладачами кафедр проблемних питань, пошуку таких методів навчання, які нададуть інтернам та лікарям курсантам можливість швидше зрозуміти, легше засвоїти та опанувати проблемний теоретичний матеріал.

Перспектива подальших розробок полягає у аналізі та узагальненні результатів дослідження запропонованої методики тестування на всіх практичних заняттях інтернів та лікарів курсантів з метою визначення проблемних питань підготовки, чіткого визначення загальних та маркерних для кожного заняття форм навчання із подальшим створенням узагальнюючої системи оцінки знань та визначення рівню практичної підготовки інтернів та лікарів курсантів дитячих хірургів по проходженні певного блоку практичних занять.

**Список посилань**

1. Аветіков, Д. С., Локес, К. П., & Ставицький, С. О. (2016). *Міждисциплінарна інтеграція як засіб підвищення рівня підготовки студентів*. Тези представлені в матеріалах XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні питання якості медичної освіти" (стор. 117). Тернопіль: "Укрмедкнига".
2. Багрий, М. М. (2013). Тестовий контроль теоретичних знань у структурі підготовки майбутніх лікарів. *Вісник проблем біології і медицини*, 4, (1), 64-67.
3. Бірюков, В.С., Якименко, О. О., & Тягай, О. Я. (2013). *Сучасні освітні технології в медичних університетах*. Стаття представлена в матеріалах Х ювілейної Всеукраїнської навчально-наукової конференції з міжнародною участю "Кредитно-модульна система організації навчального процесу у ВМ(Ф)НЗ України на новому етапі" (стор. 202-204). Тернопіль: "Укрмедкнига".
4. Бойцанюк, С. І., Чорній, Н. В., & Шкумбатюк, О. В. (2016). *Формування професійної компетентності майбутніх лікарів*. Тези представлені в матеріалах XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні питання якості медичної освіти" (стор. 133). Тернопіль: "Укрмедкнига".
5. Вакарчук, І. О. (2008). Вища освіта України - європейський вимір: стан, проблеми, перспективи. *Вища школа*, 3, 3-19.
6. Григоровська, С. В., П'ятиницький, Ю. С., Волосовець, О. П., Булах, І. Є., Горбань, А. Є., Мельник, І. В., & Фисун Ю. І. (2016). *Результати галузевого моніторингу діяльності вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти МОЗ України за основними показниками діяльності за 2015 календарний рік*, Тези представлені в матеріалах XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні питання якості медичної освіти" (стор. 6). Тернопіль: "Укрмедкнига".
7. Дігтяр, В. А., Садовенко, О. Г., Камінська, М. О., & Савенко, М. В. (2016). *Формування лікаря-дитячого хірурга на кафедрі дитячої хірургії*. Тези представлені в матеріалах XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні питання якості медичної освіти" (стор. 160). Тернопіль: "Укрмедкнига".
8. Загорський, В. С. (Ред.). (2011). *Управління якістю освіти у вищих навчальних закладах*. Теоретичні засади формування систем управління якістю надання освітніх послуг (Ч.1, 136 с.). Львів: ЛРІДУ НАДУ.
9. Марущак, М. І., Дзига, С. В., Бакалець, О. В., Бегош, Н. Б., Заєць, Т. А., & Лоза Є. О. (2016). *У пошуку ефективних методів навчання сучасного студента медичного ВУЗу*. Тези представлені в матеріалах XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Актуальні питання якості медичної освіти" (стор. 216). Тернопіль: "Укрмедкнига".
10. Старча, Т. М., Волосовець, О. П., & Клоченко, І. В. (2015). *Сучасні завдання вищої медичної освіти та кадрового забезпечення реформування галузі*. Стаття представлена у матеріалах Всеукраїнської навчально-наукової конференції "Реалізація Закону України "Про вищу освіту" у вищій медичній та фармацевтичній освіті України" (стор. 5-7). Тернопіль: "Укрмедкнига".
11. Ященко, Е. М. (Ред.). (2013). *Якість вищої освіти в контексті євроінтеграції*. Вища освіта України у контексті інтеграції до європейського освітнього простору. (Т. II (44), с.374-384). Київ: "Гнозис".
12. Kerem, N. C., & Hardoff, D. (2016). Adolescent health care education and training: insights from Israel. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. Взято з <http://www.degruyter.com/view/j/ijamh.ahead-of-print/ijamh-2016-5014/ijamh-2016-5014.xml>.
13. Macauley, K., Skov, H., Lehtonen, K., & Shulman, B. (2016). Perceptions of an international interprofessional education experience: Findings from students based in Europe and North America. *Int. J. Adolesc. Med. Health*, 24, 1-9.
14. Putnam, L. R., Pham, D. H., Ostovar-Kermani, T. G., Alawadi, Z. M., Etchegaray, J. M., Ottosen, M. J., Tsao, K. J. (2016). How Should Surgical Residents Be Educated About Patient Safety: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J. Surg. Educ.*, 73, 660-667.

**Солейко Д.С., Горбатюк О.М., Солейко Н.П.**

**МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ ИНТЕРНОВ И ВРАЧЕЙ КУРСАНТОВ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ НА ПРАКТИЧЕСКОМ ЗАНЯТИИ ПО ТЕМЕ "СИНДРОМ ОТЕЧНОЙ МОШОНКИ У ДЕТЕЙ"**

**Резюме.** Проведена оценка уровня теоретических знаний и практических навыков у 100 интернов по детской хирургии ВНМУ имени М.И. Пирогова и врачей курсантов детских хирургов цикла повышения квалификации по детской хирургии НМАПО имени П.Л. Шупика на практическом занятии по теме "Синдром отечной мошонки у детей" по дисциплине "детская хирургия" путем тестирования с целью определения уровня знаний по смежным дисциплинам, участия в интерактивном методе обучения, устного опроса, письменного анонимного тестирования на предмет использования при подготовке к занятию дополнительных информационных источников и удовлетворенности собственным уровнем подготовки. Результаты исследования определили недостаточный уровень знаний по теме занятия по смежным дисциплинам, неспособность интернов и практических врачей в полном объеме собирать жалобы, анамнез заболевания и жизни, трактовать результаты определенных дополнительных методов обследования, определять тактику консервативного и хирургического лечения пациента. Большое количество интернов и практических врачей недостаточно ориентируется в вопросах патогенеза синдрома острой мошонки, фармакологических свойствах этиотропных медицинских препаратов, лишь небольшой процент интернов и практических врачей использовал дополнительные информационные источники для подготовки к занятию. Большое количество интернов и практических врачей неадекватно оценивает собственный уровень знаний по теме занятия.

**Ключевые слова:** синдром отечной мошонки, интерны, тестирование, интерактивное обучение

**Soleiko D.S., Gorbatyuk O.M., Soleiko N.P.**

**ASSESSMENT OF THE LEVEL KNOWLEDGE IN RESIDENTS PEDIATRIC SURGEONS AND CADETS PEDIATRIC SURGEONS OF CYCLE OF POSTGRADUATE EDUCATION ON THE TOPIC "SYNDROME OF SWELLING SCROTUM IN CHILDREN".**

**Summary.** Has been analyzed the theoretical knowledge of 100 residents in pediatric surgery and cadets pediatric surgeons on

cycle of postgraduate education in 8 groups in National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya and NMAPE named after P.L. Shupyk on the topic "Syndrome of swelling scrotum in children" on the profession "Pediatric surgery" on the results of testing on the related disciplines, oral questioning, interactive learning in groups, anonymous survey. Has been identified causal connections between the level of residents and cadets' knowledge, the formation of clinical thinking, the ability to determine a preliminary diagnosis, therapeutic and diagnostic approach. Results of the study have identified insufficient knowledge on the topic of classes in related subjects, inability of residents and cadets to fully collect complaints, anamnesis of disease and life, interpret results to additional methods of examination, determine the tactics of conservative and surgical treatment. A lot of residents and cadets not enough guided in matters of pathogenesis of acute scrotum, etiotropic pharmacological properties of drugs, and only a small percentage of students have used more information sources to prepare for classes. Many residents and cadets have inadequate assessment of their own level of knowledge on the topic of employment.

**Key words:** swelling scrotum syndrome, residents, testing, interactive learning.

Рецензент - д.мед.н., проф. Марушко Т.В.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2017 р.

Солейко Дмитро Сергійович - к.мед.н., асистент кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(093)8878611; logo22logo23@gmail.com

Горбатюк Ольга Михайлівна - д.мед.н., професор кафедри дитячої хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика; +38(050)3820641

Солейко Наталія Петрівна - асистент кафедри дитячої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(063)8110090

---

© Мазченко В.Ф., Шевченко В.М., Башинська О.І., Скорук Р.В.

УДК: 611:316.4.063.3

**Мазченко В.Ф., Шевченко В.М., Башинська О.І., Скорук Р.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

### **ПРИНЦИП ІНТЕГРАЦІЇ В ПРОЦЕСІ ВИКЛАДАННЯ НА КАФЕДРАХ ТЕОРЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

---

**Резюме.** Вивчено особливості навчання студентів на теоретичних кафедрах медичного університету, обґрунтована необхідність вдосконалення сучасної медичної освіти, в тому числі шляхом застосування нових педагогічних концепцій та впровадження інтегрованих форм навчання.

**Ключові слова:** інтеграція, теоретичні кафедри, навчальний процес.

---

#### **Вступ**

Теоретична та клінічна підготовка студентів-медиків є двома послідовними етапами їх навчання. Метою нашої роботи є вивчення особливостей навчання студентів на теоретичних кафедрах медичного університету.

Вивчення теоретичних дисциплін відбувається на початкових курсах, коли студент ще не адаптувався до нових умов навчання, що відрізняються від шкільних. На теоретичних кафедрах студент повинен засвоїти велику кількість інформації в умовах дефіциту часу. Рівень мотивації пізнавальної діяльності студентів на кафедрах теоретичного профілю знижується ще у зв'язку з тим, що інформація, яку вони отримують на цих кафедрах не схожа на ту, яка безпосередньо необхідна для лікарської діяльності, що зменшує впевненість в затребуваності отриманих знань в подальшій навчальній та професійній діяльності. Значна інтелектуальна напруга в умовах необхідності запам'ятовування студентами навчального матеріалу теоретичних предметів, зв'язок між якими складно встановити також не сприяє підвищенню мотивації навчальної діяльності схиляє студентів до формального підходу в навчанні.

Викладач, в свою чергу, намагається додати студенту необхідність засвоєння саме свого предмету. Подання навчальної інформації окремого предмету в ізольованому вигляді ускладнює створення проблемної ситу-

ації, усвідомлення близьких та кінцевих цілей навчання. Тому, на теоретичних кафедрах треба дотримуватись відповідності процесу викладання принципам цілісності організму та простежувати зв'язок норми з найбільш типовими патологічними станами. При цьому треба намагатись не перевантажувати студентів зайвою інформацією, а планувати заняття таким чином, щоб тема навчального плану залишалась на першому місці, а другорядна інформація лише допомагала студентам встановлювати додаткові асоціативні зв'язки в засвоєнні основної інформації.

Предмети теоретичного профілю є базовими або фундаментальними, від них відокремлюються шляхи в різні галузі теоретичної та практичної медицини. Вивчення конкретних патологічних станів та безпосереднє спілкування з хворим на клінічних кафедрах більше приваблює багатьох студентів. Але, чим краще буде засвоєний навчальний матеріал теоретичних предметів, тим більш якісним буде навчання на клінічних кафедрах, розуміння процесів та явищ, що відбуваються в організмі людини при тих чи інших патологічних станах буде більш поглибленим.

На початкових етапах розвитку медицини спостереження та узагальнення щодо будови та функції людського організму, можливі відхилення від норми та шляхи

їх усунення вивчались як єдиний комплекс наукових знань, що тісно пов'язані між собою в теоретичних тлумаченнях та практичному використанні. В процесі наукового розвитку в результаті придбання нової інформації відбулось закономірне розшарування медичної науки на велику кількість напрямків в залежності від вивчення різних систем органів та характеру відхилень від норми, що з ними можуть відбутись. Інформаційний розрив між різними галузями науки, які досліджують різні характеристики одного й того ж явища або об'єкту, робить неможливим виявлення прихованих зв'язків між цими характеристиками [8].

Також спостерігалась тенденція до віддалення теоретичної науки від її практичного втілення. Протириччя між наявністю значної кількості практично ізольованих предметів і тем та необхідністю формування цілісної системи знань детермінують необхідність застосування інтегративного підходу в навчальному процесі.

При зростанні кількості інформації, яку треба засвоїти, закономірно знижується можливість її сприйняття та осмислення. Ця можливість значно підвищується при встановленні змістового зв'язку між окремими інформаційними ланками. Коли цей зв'язок встановлюється всередині окремого предмета, мова йде про внутрішньо-предметну інтеграцію. Синтез понять та принципів у межах двох, або більше дисциплін являє собою більш високий рівень інформаційного зв'язку, що є міжпредметною інтеграцією.

Завантаження заняття інформацією, що стосується різних галузей знань не завжди вносить в нього елемент інтегрованості. Цілісність навчального процесу може забезпечити тільки наявність провідної ідеї, зв'язок якої з іншими поняттями та явищами буде простежуватись протягом всього заняття.

Навчальна інформація, яка стосується певних предметів або явищ може розглядатись з точки зору різних навчальних дисциплін, опинятись в різних навчальних програмах. Для успішного використання інтегративного методу в навчанні викладач повинен навчити студентів використовувати знання з різних предметів в їх зв'язку, для чого йому треба встановити послідовність їх вивчення [1].

Задача інтеграції різних галузей теоретичної та практичної медицини буде виконана тоді, коли будуть виявлені не тільки області дотику різних дисциплін, а ще й прослідковано їх об'єднання в єдину, цілісну структуру процесів і явищ в організмі людини. Інтеграція передбачає об'єднання знань в єдине ціле, висуваючи на перший план не науки, а проблеми.

Крім простежування змістових зв'язків різних предметів дуже важливим є об'єднання матеріалу, який тематично повторювався в різний час на певних етапах розвитку, що також передбачає зв'язок наукових даних, запозичених з різних областей знань.

Найважливішим принципом інтеграції є її фунда-

ментальність, яка полягає в тому, що пріоритетом структури навчання є не вузька спеціалізація знань, а їх методологічна участь в процесі створення цілісної наукової картини. Міждисциплінарна інтеграція об'єднує знання різних наукових галузей на основі головних законів і теорій, що відбувається на основі спільного підходу, який одночасно враховує запити всіх навчальних дисциплін. Тому зміст медичної освіти оптимізується в першу чергу завдяки застосуванню принципу міждисциплінарної інтеграції.

Оволодіння темами предметів в їх діалектичному зв'язку значно полегшують засоби інформаційних технологій, що їх додатково ілюструють та систематизують. В процесі створення власної графічної картини виробляється спосіб вираження творчого пошуку, узагальнені дані зіставляються з конкретними явищами.

Об'єднання матеріалу різних наукових галузей в єдине ціле має деякі складності. Інтеграція спирається на загальні закономірності окремих предметів та можлива лише на основі спільних законів, а кожна методика викладання має закінчений та самостійний вигляд. Значні темпи науково-технологічного прогресу, які обумовлюють зміни вимог до професійного рівня лікарів сприяють ще більшому відокремленню різних галузей медичної науки Існують думки, що впровадження інтеграції знань різних навчальних дисциплін повинно поєднуватись з всебічним дослідженням інтеграційних процесів. Такі дослідження повинні проводитись з урахуванням особливостей соціуму, що проживає на теренах України. Ці дослідження допоможуть розробити теоретичну базу, що забезпечить застосування нових підходів, які підвищили б ефективність педагогічної діяльності [9].

При створенні інтегрованих програм необхідно не тільки встановлювати зв'язки між різними дисциплінами, а й з'єднувати в єдине ціле поняття та явища цих дисциплін. Цьому узагальненню не повинні встановлюватись штучно, а мають бути природними. Таку роботу слід розпочинати з аналізу взаємозв'язків між поняттями і принципами різних дисциплін. Інтеграція в процесі освіти реалізується тоді, коли при дотриманні стандартизованих вимог в оволодінні знаннями та навичками залишається можливість визначення кожним фахівцем який саме об'єм знань необхідно засвоїти в першу чергу, в якому напрямку працювати для досягнення найбільшої ефективності власних зусиль. При виборі засобів та методів міждисциплінарної інтеграції немає якихось обмежень, а кінцевий результат у великій мірі залежить від творчого потенціалу викладачів [4].

Для встановлення додаткових зв'язків теоретичних тем з клінічною практикою на лекції деяких теоретичних предметів, зокрема анатомії людини, запрошувались професори та доценти клінічних кафедр. Вони розповідали про конкретні патологічні стани, які стосувались тем теоретичних лекцій, наводили конкретні приклади, демонстрували хворих. Така методика є при-

кладом горизонтальної, або міждисциплінарної інтеграції.

Міждисциплінарна інтеграція базується на інтегративному підході в навчальній практиці вищої медичної освіти, як процес узгодження інформації різних навчальних дисциплін. Інтеграція сприяє формуванню цілісності професійних знань та навичок. При цьому викладання проводиться так, щоб інформація певної дисципліни, яка засвоюється, базувалась на знаннях, отриманих при вивченні іншої дисципліни. Студент-медик повинен засвоїти, що організм людини є цілісною сукупністю різних систем, дія хоча б на одну з них викликає зрушення в багатьох інших системах [3].

Міждисциплінарна інтеграція полягає у всебічній координації педагогічного процесу, усунення дублювання навчальної інформації, логічне узагальнення послідовності навчальних дисциплін та погляд на певні знання з точки зору різних предметів. В процесі викладання дуже важливим є формування змістових зв'язків різних навчальних предметів. Знання однієї дисципліни повинні базуватись на інформації іншого навчального предмету. Інтеграція не повинна обмежуватись тільки навчальним процесом. Особливого значення набуває науковий студентський гурток та самотійна робота студентів [6].

Педагогічною метою лекцій та практичних занять на кафедрах теоретичного профілю є формування у студентів знань та навичок, що необхідні для навчання на клінічних кафедрах. Самостійна робота студентів в значній мірі сприяє досягненню цієї мети. Окрім вивчення теоретичного матеріалу та демонстраційних препаратів, самостійна робота може включати виконання у робочих зошитах замальовок органів людини в нормі та письмової відповіді на окремі запитання. Зокрема, питання внутрішньодисциплінарної, або вертикальної інтеграції можуть торкатись визначення схожих ознак в мікроскопічній та макроскопічній будові різних органів [2].

В процесі придбання знань інтерактивні методики повинні поєднуватись з процесами диференціації, тобто поділом знань на окремі галузі, проблеми і напрямки. Студент при вивченні предмета чи явища повинен

не тільки встановлювати зв'язки між певними науковими даними та поглядами на предмет з точки зору різних дисциплін або галузей науки, а також зможти поглиблено охарактеризувати цей предмет чи явище з точки зору окремих дисциплін [7].

Втілення в навчальний процес ідей інтерактивної освіти, фундаменталізація знань протидіють надлишковій спеціалізації знань, вивченню предметів відокремлено від інших дисциплін. У практиці навчальних закладів існують проблеми організації міждисциплінарного навчання: недостатньо визначені механізми міждисциплінарних програм, лишаються недосконалими методики індивідуального підходу до студентів з різними особистісними та інтелектуальними характеристиками [5].

Багато наукових праць присвячено питанням міждисциплінарної інтеграції. Наукових досліджень, що торкаються вертикальної, або внутрішньодисциплінарної інтеграції значно менше. Але особливістю навчальних програм теоретичних предметів є велика кількість розділів, що мають значні смислові тематичні відмінності. Тому втілення в навчальний процес принципів інтегративної освіти на теоретичних кафедрах слід починати з внутрішньопредметних зв'язків. Хоча, слід відзначити, що в кожному окремому випадку викладач вирішує ці питання відповідно конкретній ситуації.

Застосування в навчальному процесі принципу інтеграції сприяє формуванню у студентів позитивної мотивації в засвоєнні матеріалу та полегшує виконання навчальних завдань.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, використання ідеї інтегрованого навчання, реалізація міжпредметних зв'язків в навчальному процесі допомагають сформувати єдину картину предмета, що вивчається, стимулюють додаткові потенційні можливості студента.

Активне застосування інтеграції в навчальному процесі у подальшому може дозволити розширити кругозір студентів, дати змогу розвивати їх нестандартне мислення та систематизувати набуті знання.

### Список посилань

1. Бех, І. (2002). Інтеграція як освітня перспектива. *Нові педагогічні технології початкової освіти*, 5, 5-6.
2. Бутвін, Г.К., Печенюк, В.М., Молдован, В.І., & Кавкало, Н.М. (2002). Досвід та проблеми інтегрованого викладання променевих методів діагностики і променевої терапії іноземним студентам. *Медична освіта*, 3, 116-118.
3. Волошук, Н.І., Пашинська, О.С., Іваниця, А.О., & Таран, І.В. (2016). Міждисциплінарна інтеграція як фактор удосконалення викладання фармакології у медичному виші. *Медична освіта*, 4 (72), 8-11.
4. Господарський, І.Я., Харченко, Н.В., & Вайда, А.Р. (2015). Система безперервної післядипломної медичної освіти у Польщі. *Медична освіта*, 4 (68), 9-14.
5. Клепка, С. (2005). Інтеграція і поліморфізм знання у вищій освіті. *Філософія освіти*, 2, 20-34.
6. Неруш, П.О., Родинський, О.Г., Мозгунов, О.В., & Демченко, О.М. (2008). Інтеграція навчального процесу - основа ефективності кредитно-модульної системи навчання. *Медична освіта*, 4, 16-17.
7. Онкович, Г. (2009). Міждисциплінарна інтеграція в гуманітарних дослідженнях. *Вища освіта України*, 1 (32), 73-81.
8. Тарутіна, З. (2003). Декларації і реалії на шляху інтеграції наук про людину. *Вища школа*, 4-5, 20-26.
9. Шинкарук, В., Раковський, Х., & Метешкін, К. (2008). Системний підхід до дослідження інтеграційних процесів у вищій освіті України. *Вища школа*, 9, 18-28.

**Мазченко В.Ф., Шевченко В.Н., Башинская Е.И., Скорук Р.В.**

**ПРИНЦИП ИНТЕГРАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ НА КАФЕДРАХ ТЕОРЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

**Резюме.** Изучены особенности обучения студентов на теоретических кафедрах медицинского университета, обоснована необходимость совершенствования современного медицинского образования, в том числе путем применения новых педагогических концепций и внедрения интегрированных форм обучения.

**Ключевые слова:** интеграция, теоретические кафедры, учебный процесс.

**Mazchenko V.F., Shevchenko V.N., Bashinska O.I., Skoruk R.V.**

**THE PRINCIPLE OF INTEGRATION IN THE PROCESS OF TEACHING IN THE DEPARTMENTS OF THE THEORETICAL PROFILE OF THE MEDICAL UNIVERSITY**

**Summary.** The features of teaching students at theoretical departments of medical university are studied, the necessity of improving modern medical education is proved, including by applying new pedagogical concepts and introducing integrated forms of education.

**Key words:** integration, theoretical departments, educational process.

*Рецензент - д.мед.н., проф. Кухар І.Д.*

*Стаття надійшла до редакції 18.04.2017 р.*

Мазченко Віталій Феодосійович - к.мед.н., ст. лаб. кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(098)9314035

Шевченко Володимир Миколайович - к.мед.н., доцент кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)4109826

Башинська Олена Іванівна - к.мед.н., доцент кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(050)6886747

Скорук Роман Васильович - к.мед.н., асистент кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)1967979

© Черкасов С.В., Черкасова Н.М.

**УДК:** 100-7:616-073

**Черкасов С.В., Черкасова Н.М.<sup>1</sup>**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна),  
Вінницький медичний коледж ім. Д.К. Заболотного (вул. Пирогова, 57, м. Вінниця, 21037, Україна)<sup>1</sup>

**МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ І ПІДГОТОВКИ МЕДИЧНИХ КАДРІВ У СУЧАСНИХ УМОВАХ**

**Резюме.** Представлені методологічні аспекти сучасної медицини і підготовки медичних кадрів. Основна мета лікарської діяльності - зрозуміти, що таке хвора людина і як їй допомогти - залишається незмінною і в умовах багатoproфільної, вузькоспеціалізованої клініки. До цієї мети прагнуть заради неї самої, а не заради матеріального або духовного інтересу, користі або професійного задоволення.

**Ключові слова:** науково-технічний прогрес, вузька спеціалізація, удосконалення лікарської справи, підготовка медичних кадрів, багатoproфільна клініка, формалізація.

Подібно до всіх інших сфер людської діяльності медицина видозмінюється і вдосконалюється. Медицина одного часу неминуче відрізняється від медицини іншого часу. Ніякої вічної та абсолютно незмінної медицини немає і бути не може. Сучасна медицина, яка практично представлена в багатoproфільній, вузькоспеціалізованій клініці, вимагає наукових узагальнень окремих досліджень як творчих процесів, розкриття за кожним новим рухом думки в голові окремого лікаря або вченого-консультанта не його підсвідомих асоціацій, а, насамперед, складної системи міжособистісних взаємостосунків, що укорінилися в особливим чином організовану діяльність сумісного осягнення сутності патології. Сфера функцій і діяльності лікарів, вчених-консультантів, медичного персоналу містить у собі не тільки відповідну систему інформативності, а й систему цінностей. Будь-яка діяльність існує лише по відношенню до своєї мети, цілі. Основна мета лікарської праці -

попереджувати хвороби, лікувати хворих, а якщо це неможливо, полегшувати їх страждання - має найбільше значення і одночасно представляє собою найвищу цінність у медицині. Серед найважливіших цінностей медицини особливе місце посідає також інтенція або спрямованість до взаєморозуміння, взаємоповаги між вченими-медиками, консультантами-спеціалістами і практикуючими лікарями. Медицина може існувати тільки як спільна лікарська практична і наукова діяльність. Сама сутність лікарської справи зумовлює творчу співпрацю вчених-медиків, клініцистів, організаторів охорони здоров'я, які об'єднані єдиним напрямком спільного пошуку, єдиним розумінням мети та сенсу своєї роботи і мають єдине поле прикладання узгоджених, когерентних зусиль. У медицині цінність виступає як ціль або мета сама по собі. До мети прагнуть заради неї самої, а не заради чисто матеріального чи духовного інтересу, користі або професійного задоволення. В якості цінно-



стей у медицині можуть бути, наприклад, психосоматичне, моральне та інтелектуальне здоров'я пацієнта, його бадьорий настрій та впевненість в одужанні тощо. Цінності у медицині не мають буття, вони містять в собі тільки значення. Це вимоги, звернені одночасно як до лікуючого лікаря, спеціалістів-консультантів, так і до пацієнтів, до їх волі, мети, які зумовлюють та визначають направленість і мотивацію їх сумісної діяльності.

*Мета* роботи - вивчити та дослідити загально теоретичні, методологічні засади сучасної медицини та підготовки медичних кадрів.

В клініці особливого значення набувають такі етико-психологічні та аксіологічні категорії як довіра, емпатія, надія, вдячність, витримка, підтримка і терпіння, толерантність. Однак сучасне захоплення ринковими, чисто фінансово-економічними підходами до медицини на шкоду її початковим гуманним загальнолюдським цінностям, нерідко деформує взаємостосунки лікуючих лікарів, вчених-консультантів, пацієнтів та медперсоналу. До того часу, доки не задоволені необхідні потреби охорони здоров'я або хоча б тільки найбезпосередніші її потреби, не можна вести й мови про її реформування в тому сенсі, що реформувати можна лише те, що існує і розвивається як системне утворення. Зараз же від цього цілісного державного утворення залишилися тільки фрагменти. Тому існуюча охорона здоров'я, яка адаптується до ринкових відносин, і її реформування - це цілком різні речі. Але, як і раніше, відповідно до мети професійної діяльності норми та принципи, що регулюють взаємовідносини лікарів, медичного персоналу і хворих набувають у клініці особливого, конкретного змісту.

Престиж медичної професії неможливий як без глибоких теоретичних, фундаментальних медичних знань, ґрунтовної практичної підготовки, так і без сумлінного виконання професійного обов'язку, без свідомого підпорядкування своєї праці трудовій дисципліні, лікарській справі, її гуманній сутності. Це є реальним лише тоді, коли усвідомлення лікарем своєї суспільної цінності як фахівця, своєї професійної честі та гідності набуває визнання і з боку суспільства. Однак за теперішніх часів лікарська діяльність з боку держави недооцінена. Нехтується той факт, що праця лікаря - найбільш продуктивна праця. Запобігаючи появі хвороб, відновлюючи здоров'я хворим, лікар, як відзначав ще М.Чернишевський, повертає суспільству всі ті сили, які загинули б без його турботи. Фізичне та психоемоційне перевантаження лікарської діяльності, незадовільна організація та недостатнє фінансування охорони здоров'я, мізерна, точніше жалюгідна заробітна платня не можуть сприяти вирішенню проблеми охорони здоров'я населення і професійної підготовки сучасного лікаря. В той же час проблема пошуку перспектив розвитку лікарської справи, як і проблема оптимізації підготовки майбутніх лікарів - одна з найболючіших та нагальних проблем сьогодення. Адже підготовку кваліфі-

кованих лікарів не можна відкласти чи взагалі припинити до більш сприятливих умов.

Характерна особливість розвитку клінічної медицини в сучасних умовах науково-технічного прогресу полягає в тому, що зростання ролі інтегральних методів дослідження, підхід до хворого як до особистості поєднується з неухильним процесом диференціації медичних знань, вузькою спеціалізацією. Те, що при цьому можна використати цілу серію різних нових методик дослідження та запозичити методи математики, кібернетики є перевагою у клініці, яка є продуктом сучасного науково-технічного прогресу та його впливом на процес постановки діагнозу. Адже чим сильніше розвинута вузька спеціалізація, тим є сильнішим взаємозв'язок та взаємозалежність між окремими спеціалістами, тим глибше представлена диференціація їх інтелектуальної діяльності. Лікуючий лікар використовує тут всі корисні можливості від чіткої системи розподілу інтелектуальної праці. При виконанні окремо взятих операцій електронно-обчислювальні машини виявилися у своїх механічних діях набагато досконалішими від деяких форм мисленої діяльності лікаря. Функції запам'ятовування, зберігання, опрацювання, упорядкування та відтворення інформації здійснюються ними набагато краще, швидше і точніше. Однак науково-технічний прогрес у клінічній медицині - це не використання сучасної комп'ютерної техніки, лазерного променя, біотехнології, комп'ютерної томографії, а розвиток та удосконалення на їх основі методів пізнання та пояснення фактів, клінічних даних у поєднанні з надзвичайно мінливими умовами дослідження хворих.

Сучасна комп'ютерна техніка різних поколінь та зразків і так звані експертні системи не звільняють клініциста від лікарської справи, а тільки його мислена діяльність звільняється від формального, стереотипного змісту. Комп'ютерна діагностика формує нового лікаря-клініциста не через вузький професіоналізм, а шляхом розчленування раніше єдиної лікарської діяльності на її окремі структурні компоненти. Комп'ютерна техніка сконцентровує увагу лікаря на вирішенні невеликого числа проблем діагностики, але примушує клініциста досліджувати деякі фрагменти розвитку хвороби так детально, глибоко і точно, як це було б неможливо при інших обставинах, наприклад, в умовах невеликої клініки.

Поставлена логічна проблема в комп'ютерній діагностиці вимагає від лікаря більш широкої і більш повної фіксації фактів, клінічних даних, в яких одночасно виявляються і характеристики смислу, і характеристики рівня точності, достовірності; детермінація як можливого, так і дійсного. Спеціальна медична апаратура прилади в поєднанні з сучасною комп'ютерною технікою створюються. головним чином, для очікуваних шуканих явищ. Але навіть і тоді, коли такий технічний комплекс існує у клініці, справжнім дослідником виявляється той лікар, який, точно знаючи, що він може отримати, здатний розпізнати те, що відхиляється від очікуваного результату, тобто здатний встановити особливе, індиві-

дуальне, специфічне для даного випадку. Він вирішує дві різні і, здавалося б, протилежні задачі: вивчає процес хвороби, ретельно досліджує хворого, осмислює власні розмірковування та мислені побудови інших спеціалістів; висуває та обґрунтовує для даного випадку логічні характеристики, створює діагностичні алгоритми та вміло використовує їх у даній клінічній ситуації.

Крім того, сучасна комп'ютерна техніка, прилади та досконалі інструменти посилюють і формують деяку систему технічних засобів, прийомів розпізнання хвороби, орієнтують лікаря-клініциста виключно на точні дані конкретних досліджень. Але в цьому може бути своєрідним чином прихована та небезпека, що з часом клініцист недооцінює більш прості та надійні методи дослідження хворого, він мало довіряє і своїм власним клінічним спостереженням та розмірковуванням. В умовах вузької спеціалізації, науково-технічного прогресу лікар не може, а інколи навіть вважає за необхідне займатися всебічним, скрупульозним обстеженням і дослідженням хворого. Він, на диво, чомусь переконаний, що відомі, прості методи обстеження є недостатньо точними та тонкими для того, щоб розкрити внутрішній фон хвороби, визначити її сутність, і недостатньо важливими для того, щоб отримати необхідні відомості, факти, клінічні дані. Важко навіть уявити, скільки шкоди наносить клінічній медицині те, що сучасний лікар через якусь дивну зарозумілість нехтує відомими традиційними методами обстеження та дослідження хворого і вибирає для себе тільки такі шляхи вивчення хвороби, які можуть лише краще, ефективніше показати ті чи інші структурно-функціональні зміни, зовсім не турбуючись про те, яку користь від них можуть отримати лікуючий лікар та інші спеціалісти.

Потрібно остерігатися, щоб не впасти в один із традиційних варіантів техніцизму, котрий розглядає лікарську діяльність виключно через призму інструментів та приладів. Клініцисту не можна забувати, що до нього приходять не хвороба, як говорив І. В. Давидовський, а хвора людина. Тут необхідний безпосередньо прямий, особистий контакт лікаря з пацієнтом. На відміну від технічного діагностування, у медичній діагностиці досліджень за допомогою приладів та інструментів явно недостатньо. Не допоможуть клініцисту і математичні методи. Адже не вся природа хвороби написана мовою математики і в будь-якому випадку, "...як би далеко не продовжувалися обчислення - до ртутної судини термометра, до його шкали, до сітківки або клітковини мозку, у деякий момент ми змушені будемо сказати: а це сприймається спостерігачем" [11]. І можна без перебільшення стверджувати, що без цілеспрямованого, активного сприйняття клінічної картини хвороби і повсякденного, систематичного спостереження за хворим медична діагностика була б немислима, а процесу розпізнання хвороби просто не існувало б.

Сучасна медична діагностика не виключила із процесу розпізнання хвороби лікарського спостереження,

скільки б не було подібних тверджень. Навпаки, клінічне спостереження з кожним історичним етапом розвитку медицини наповнюється новим змістом і неминуче утворює собою вихідну основу лікарської діяльності. В умовах сучасного науково-технічного прогресу клінічне спостереження лише підсилене технічними засобами. При використанні сучасної медичної апаратури лікар у більшості випадків сприймає не сам досліджуваний процес хвороби, а стан приладу, його відповідні зміни, наприклад, чорні крапки на фотопластині, спалах чи зблиск на екрані, різноманітні записи електрокардіографії, енцефалографії, реографії тощо. Лише після спеціального аналізу отриманих даних у лікаря виникає та формується цілісний, наочний образ про структурні та функціональні зміни в тканинах, органах і системах організму. Говорячи точніше, прилади не розширюють і не збільшують меж чуттєвого сприйняття (за винятком, звичайно, тих випадків, коли вони збільшують пороги чуттєвого відображення), а лише фіксують невидимий фон хвороби за допомогою штучних технічних знаків, які перекладаються клініцистом на звичайну медичну мову. Однак не сучасний переклад технічних знаків на медичну мову й не підсилення органів відчуттів клініциста за допомогою приладів дозволяє безпосередньо сприймати всю ушкоджену життєдіяльність людського організму в її цілісності, а звичайні методи обстеження та дослідження хворого в їх органічному поєднанні з сучасними технічними засобами і клінічним мисленням лікаря формують інтегративне уявлення про сутність патологічного процесу. Принципово неможливо зробити, створити такий прилад, який би замінив безпосередній, особистий контакт лікаря з пацієнтом і виконував би при цьому психотерапевтичну функцію.

У живому спілкуванні лікаря з пацієнтом, медперсоналом і консультантами є смислові та загальні для лікарської свідомості моменти: передається предметно-практична інформація, виявляється її оцінка, міститься звернення, прохання, побажання - все те, що є важливим для діагностики і вироблення своєчасної, правильної лікувальної тактики. Тут вся інформація, яка стосується взаємин між суб'єктами пізнання та діяльності у сучасній клініці є емоційно і вартісно навантаженою. Це є зрозумілим і тому, що в реальних умовах клініки розпізнає хворобу і діє лікар не як абстрактний суб'єкт, а як жива людина зі своїми пристрастями, потребами та інтересами. Йому зовсім небайдуже, якою виявиться сутність хвороби та специфіка її перебігу у даного хворого, і він відмовляється визнати її назавжди даною і незалежною від нього. Активно втручаючись у сутність хвороби, в її внутрішній фон та маніфестацію, лікар-клініцист робить з них таку реальність, яка йому потрібна і яку він може зробити для прийняття своєчасного і правильного рішення.

Більш високий ступінь розвитку медичної науки і суміжних з нею галузей знання коригує, але не відкидає давніший досвід клініко-лабораторної медицини; не забуваються традиції клінічної медицини. При появі но-

вих методик дослідження, нових технічних засобів у процесі розпізнавання хвороб висувуються завдання, які цими методами та засобами не тільки не можуть бути вирішені, а й ставиться проблема органічного поєднання нового з минулим, з консервативними, стійкими принципами практичної медицини. У клініці ніщо бездумно не відкидається, не ігнорується і не забувається. Зараз жоден досвідчений клініцист не нехтує традиційними методами обстеження хворого.

Практично в діагностиці захворювань можна підставляти різні значення під терміни "патогномонічні ознаки", "клінічна картина хвороби", "нозологічна форма", замінити їх символами, формулами, використовуючи для цього будь-які формально-логічні та математичні методи, але загальний смисл цих операцій не може полягати ні в чому іншому, окрім дотримання тієї схеми розпізнавання хвороби, яка склалася історично, традиційно у клінічній медицині. Для того, щоб минулий досвід тут зберігся, необхідно, щоб його науково-практичне значення стверджувалося і на сучасному етапі розвитку медицини, тому що і традиції, які б вони не були живучі, консервативні, стійкі, все ж відмирають.

Хибні думки та погляди про значення нових технічних засобів, методів розпізнавання хвороб виникають лише в тому випадку, коли одному із технічних засобів або прийому надають особливого, універсального значення, коли його обмежену позитивну дію приймають як щось абсолютно та безумовно корисне і точне, єдине; коли, наприклад, комп'ютер "живлять" фактами і "...від якого, мабуть, неправильно чекають, що його статистично акумулюючий метаболізм дасть готові діагнози" [14]. Піонери використання методу формалізації та математики у медицині інколи заходили так далеко, що стверджували, ніби всі симптомокомплекси, синдроми і нозологічні форми (хоча вони знаходяться виключно у межах професійного досвіду лікаря) можуть бути представлені з такою ж достовірністю, як і будь-які математичні конструкції. "Потрібно твердо сказати, - відзначав Й.А. Касірський, - що математика в медицині (на ній тримається кібернетика) - не метод, а прийом, який набуває свого значення лише у процесі медичного дослідження та на його основі, тобто на основі здобутих знань, досвіду, пошуків, а не сам по собі" [7]. Таким чином, у клініці, як і в науці, зміна традиційних методів дослідження, обстеження хворих - крайній захід, до якого вдаються лише у випадку дійсної необхідності.

Історично відпрацьовані та професійно закріплені традиційні прийоми, методи розпізнавання хвороб є більш консервативними по відношенню до сучасного процесу розвитку клінічної медицини. Нові, сучасні досягнення останньої можуть бути правильно зрозумілими та належно оціненими, якщо вже лікар не працює по-старому і не трансформує фрагментарно нове у відповідності з традиційно відпрацьованими стереотипами своїх мислених дій. Звернення ж частини клініцистів, практикуючих лікарів виключно до традиційних методів об-

стеження та дослідження хворого, як до єдиного засобу отримання достовірних клінічних даних, серйозно гальмує вивчення комп'ютерної діагностики, затримує, а інколи і перешкоджає самому процесу ефективного використання сучасної комп'ютерної техніки у клініці. Розвиток медичної діагностики несумісний з подібним протиставленням. Тут не може бути невирішених суперечностей між відомими традиційними клініко-лабораторними дослідженнями і нетрадиційними пошуками достовірних клінічних даних; між необхідністю всебічного обстеження хворого й отриманням шуканої інформації за допомогою сучасних технічних засобів.

На наш погляд, у порівнянні з 70-ми роками ХХ століття, сучасний лікар не стоїть перед вибором: або він буде розвивати свої медичні знання, відпрацьовувати та вдосконалювати навички до детального, скрупульозного обстеження та дослідження хворого й установлювати з ним тісний комунікативний зв'язок, наслідуючи лікарські традиції, що склалися протягом багатьох віків; або він повинен діяти у відповідності з принципами інтелектуального розподілу праці і буде змушений розповсюджувати на результати власних досліджень ті ж критерії формалізації, яким підпорядковуються теоретичні й емпіричні знання в математиці, фізиці, економіці. Для сучасної медичної діагностики непридатна стара, похмура і, мабуть, надумана альтернатива техніцизму й безпосереднього контакту з хворим, всебічного та змістовного його дослідження, вивчення. Мова повинна йти лише про удосконалення лікарської справи в умовах сучасного науково-технічного прогресу.

Останнє стало справді дійсним фактом, коли представники старої, традиційної клінічної медицини були змушені визнати величезну практичну ефективність та точність комп'ютерної діагностики; формально-логічні, технічні вимоги перестали так негативно діяти на тих клініцистів, які були схильні поставитись до комп'ютерної діагностики не досить сприятливим чином; піонери використання електронно-обчислювальних машин у клініці, у свою чергу, змушені були визнати цінність змістовно-інтуїтивних побудов у судженнях лікаря та вказати на реальні труднощі комп'ютерної діагностики. "Необхідно тим не менше чітко представляти, - відзначали М.М. Амосов та ін., - що машинна діагностика базується переважно на статистичному підході, цим же зразу визначаються великі труднощі, зумовлені накопиченням достатнього клінічного матеріалу за окремими формами захворювань. Крім того, добре відомо, що клініка патологічних процесів безперервно змінюється. З'являються різні "стерті" форми і т. п." [2].

Дійсно, у минулому, на початку використання комп'ютерної техніки велику увагу звертали на те, що медичній діагностиці явно не вистачає точності і прагнули виправити становище шляхом використання різних варіантів сучасної символічної логіки, математики. У клініці спостерігалась деяка зневага неточного, інтуїтивно-змістовного, проблемного знання. Зараз же лікарі-

клініцисти, які ретельно досліджують складну динаміку розвитку хвороб у різних ситуаціях, не можуть собі дозволити такої зневаги. Адже "дуже була б нерозумною та машина, яка б мала лише єдиний жорсткий порядок обробки вихідних повідомлень і в якій не передбачена можливість обробки сумнівних випадків..." [4], з котрими в медичній діагностиці практикуючий лікар стикається майже щодня і досить часто досягнути точності у дослідженнях неможливо. Тільки необізнаному з особливостями клінічної медицини доводиться часто дивуватися тому, що сучасна діагностика, маючи таку величезну кількість технічних засобів, традиційних і нетрадиційних методів, прийомів розпізнання хвороб, зупиняється на шляху сумнівного припущення, гіпотези, попереднього діагнозу тощо.

У минулому, у більшості випадків клініциста зовсім не турбувало питання, яким чином формується його понятійно-категоріальний апарат, і взагалі йому здавалося некорисним, непотрібним досліджувати походження та формування різних форм мислення, власних концептуальних побудов і сферу їх використання; він задовольнявся тим, що користувався ними. Ось чому звичайні, емпірично використовувані правила та методи комп'ютерної діагностики, які лікар переймав з їх практичної ефективності, він вважав своєрідними аксіомами, що не потребують теоретичного доведення та обґрунтування. Коли ж клініцист непомітно для себе переходив із емпіричного рівня на нестійкий ґрунт теоретичних узагальнень, де не можна покладатися лише на аксіоми практично корисного знання, то він робив тільки декілька невпевнених кроків у сторону концептуальних знань, а далі він не йшов і йти не міг. Зараз, коли науковий статус діагностичних алгоритмів та їх зв'язок з відомими методами наукового пізнання переосмислені у дусі історичних традицій клінічної медицини, то перспективи неминуче змінились: виникла потреба більш повного об'єднання, інтеграції змістовних форм пізнання з методом формалізації і, окрім цього, вихідні принципи такого поєднання стали об'єктом логіко-методологічного аналізу.

Логіко-методологічні дослідження показали [1, 5, 12], що медична діагностика є досить складним пізнавальним процесом, вона не має адитивного характеру і не здійснюється за правилами, які мають жорстко задані нормативні принципи. Клініцист позбавлений можливості змінити у відповідності з раніше встановленим планом і ті пізнавальні процедури, які пов'язані з описом всієї динаміки процесу хвороби, виявленням специфіки його розвитку. Ці процедури залишаються незаданими і, значить, операції перетворення символів, що написані у вихідній лексиці за відповідними правилами, вимагають додаткового доопрацювання та відповідної зміни у кожному окремому випадку. Діагностичний пошук лише частково зберігає алгоритмічний характер, принаймні в деяких своїх фазах мислені побудови лікаря можуть бути представлені у вигляді алгоритмів. Шлях же до одного й того ж висновку, остаточного, буває різним.

Не підлягає ніякому сумніву, і це можна вважати доведеним, обґрунтованим, - медична комп'ютерна діагностика не здійснюється за тим же шаблоном, що й технічна діагностика. Використання комп'ютерної техніки у клініці розраховано на попередні результати опосередкованого відображення сутності хвороби практикуючими лікарями, тобто за допомогою або на основі вже здобутих і логічно впорядкованих знань. Тому не можна автоматичну конвеєрну лінію технічного діагностування переносити із сфери матеріального виробництва, економіки в голови лікарів, не можна замінювати нею творчо працюючий мозок. У мислених моделях, у пошуку аналогій, підборі необхідних фактів, у конструюванні вихідного припущення та гіпотези в лікаря виявляються елементи і продуктивного уявлення, і наукової, професійної фантазії. Вони у своєму раціональному поєднанні є швидше найбільш цінною стороною діагностики, ніж її недоліком.

У ході диференціації та впорядкування медичних знань мислення лікаря не випускає з уваги діалектичної єдності тотожності і відмінності. Ототожнюючи, клініцист одночасно і розрізняє ознаки, симптоми чи синдроми у будь-якому відношенні. Комп'ютер, навіть новітнього зразка та покоління, не може одночасно здійснювати диференціацію за різними програмами і одномоментно вирішувати дві задачі різної сутності. Використовуючи комп'ютерну діагностику для побудови диференційного діагнозу, лікар повинен складати декілька програм пошуку і проводити роботу поетапно або ж паралельно. У підсумку розпізнання хвороби і прийняття рішення, коли лікар зупиняється на виборі не двох, а одного рішення, знання сутності процесу хвороби має дві характеристики: науково-практичну, методичну цінність; однозначну детермінацію заданих діагностичних алгоритмів. "Алгоритм - це процедура перетворення символів, записаних у вихідній лексиці за відповідними правилами. Суттєва умова для побудови подібної структури - це перелік елементарних знаків та правил, за допомогою яких утворюються складні знаки, слова та фрази в межах цієї лексики" [10]. Тут установлена якісна визначеність ознак хвороби, структурно-функціональних змін, їх точна та чітка класифікація мають вирішальне значення. Точний же висновок відносно діагнозу хвороби у даного хворого може бути отриманий тільки після повного аналізу клінічних даних, фактів та оцінки аргументів, що схилиють думку лікуючого лікаря то в одну, то в іншу сторону. І в багатьох випадках точності очікувати не можна.

Найбільш повний та надмірно детальний опис клінічної картини хвороби збільшує об'єм статистичного матеріалу і вимагає непотрібних затрат необхідного робочого часу для отримання власне клінічних даних про ушкоджену життєдіяльність людського організму. "У зв'язку з цим виникає задача виділення із загальної сукупності ознак, що мають найбільш важливе значення при класифікації об'єктів та ознак, які прак-

тично не впливають на розпізнання" [9]. Ці ознаки у загальному процесі діагностичного пошуку мають помітне значення лише для лікуючого лікаря. Коли ж дослідження не дають стійких та досить простих, точних результатів, то їх не можна перекласти на формалізовану логіко-математичну мову, тобто на мову символів. У сукупному процесі вивчення хворого вони залишаються просто фактами, клінічними даними для лікуючого лікаря і не можуть бути поєднані з дослідженнями інших спеціалістів та перекладені на мову комп'ютерної техніки. І хоча кожний крок, який здійснює клініцист при виведенні, доведенні, обґрунтуванні знань, являє просту очевидність взаємозалежних суджень, тим не менше лікарі досить часто приймають хибні твердження за обґрунтовані положення, так як при надмірно довгому процесі обґрунтування пам'ять не зберігає з повною точністю всього зв'язку знань.

Безперечно, у повсякденній лікарській практиці звичайне використання слів досить коректно представляє значення загальних термінів, але й тут не буває точності. Клініцисти, особливо психіатри, постійно сперечаються про те, яке значення того чи іншого терміну найбільш адекватно відображає установлений стан хворого. Багато з них, наприклад, говорять про коректність, точність того чи іншого терміну, але не всі розуміють його зміст та смисл рівноцінно, еквівалентно. Тут рідко буває що-небудь абсолютно достовірне та точне. І якщо розглядати всю галузь точного знання про процес розвитку хвороби у хворого з суворо логіко-математичних позицій, то вона виявиться швидше неточною, хисткою конструкцією, ніж упорядкованою інформацією з суворо фіксованим значенням. Окрім традиційної недосконалості, неточності, що присутня в медичній мові, є ще і навмисні, упереджені недоліки, обумовлені недбалістю та неправильним використанням відомих термінів, вербальним лихослів'ям, просторовими судженнями, які межують зі словоблудством. Перше і найбільш відчутне словоблудство полягає у використанні понять, слів, з якими навіть у даний момент лікарі не пов'язують ніякої точної думки. При недотриманні точності смислового значення медичних термінів функція виведення та перетворення знань у медичній діагностиці не може бути формалізована і замінена комп'ютерною технікою.

Звідси виникає проблема сучасної, точної медичної семіотики, чіткої змістовної класифікації й систематизації хвороб, уніфікованих методик дослідження тощо. "Яким умовам повинна відповідати достатньо добротна класифікація? Вона повинна бути вичерпною та виключною. Вичерпною вона являється тоді, коли сума окремих об'ємів, на які ми поділили об'єм даної назви, рівна всьому об'єму назви. Виключність класифікації полягає у взаємовиключності окремих об'ємів, тобто в тому, що кожен з елементів поділеного об'єму не знаходиться одночасно у двох різних окремих об'ємах, на які ми поділили весь даний об'єм" [9]. У клінічній медицині симптоми та ознаки нозологічних одиниць хвороб, синдромів

з більшою чи меншою точністю розміщені в різних підрозділах, ланках класифікацій. Але в діагностиці одного співставлення та перегляду цих переліків недостатньо. Необхідно заглибитися у клінічну картину хвороби, її маніфестацію в даного хворого і відзначити, які відомі симптоми та ознаки є і які відсутні або не можуть бути виявлені в даний момент за допомогою ретельного спостереження та приладів. Адаже всі без винятку симптоми являються тим чи іншим частковим проявом сутності процесу хвороби. Нерідко число їх значень у багато разів перевищує кількість відомих класифікацій.

Таким чином, коли використовується комп'ютерна діагностика, особливого значення набувають стереотипні, однозначні форми мислення, єдині класифікації, однозначне використання термінів, ясне та чітке викладення суджень, тверджень. Логічна структура діагностичного пошуку в комп'ютерній діагностиці - це не простий перелік логічних прийомів, процедур, складових частин, елементів, з яких складається діагноз, а система знань, визначень у суворо дефінітивній формі, яку перекладають на логіко-математичну мову у вигляді символів, знаків, рівнянь. Втім, забезпечення точності понять, коректності визначень є необхідною умовою не тільки формалізації медичної інформації в комп'ютерній діагностиці, а й у будь-якій галузі наукового пізнання. Без цього неможлива визначеність та доказовість мислення. У процесі розпізнання хвороби кожний лікар прагне до формулювання максимально точних понять, коректності суджень, доказовості тверджень. Однак мислені побудови клініциста містять у собі безліч індивідуальних відтінків та нюансів, які поки що неможливо представити за допомогою знака, символу і тим більше формули. Так, у лікарській справі багато загального, спільного, хоча кожен клініцист працює самостійно; практикуючих лікарів можна порівнювати, можна шукати відмінності та схожості, але в жодному разі не можна їх розглядати з точки зору прийнятих формальних стандартів.

Лікар, як відомо, оперуючи яким-небудь терміном, у більшості випадків використовує його не в повному значенні, а лише в частковому. Він розрізняє основне значення слова або вислову і додаткове або експресивне, зумовлене інтонацією, емоційним зарядом, оцінкою тощо. Якщо основний смисл висловлювань може бути формалізований, то експресивний не підлягає формалізації, але має значення для діагностики. Крім того, у клініці традиційні медичні проблеми взаємозв'язку загального й окремого, клінічних даних і наукових медичних фактів, творчої професійної здогадки й гіпотези, суб'єктивного й об'єктивного не можуть бути вирішені шляхом простої заміни медичних понять, що утворились історично і мають глибокий об'єктивний зміст, іншими сучасними поняттями, якими б точними вони не були. Всі перипетії медичної діагностики знаходяться в залежності від великої кількості конкретних умов, що склалися на момент виникнення хвороби, від усієї множини випадкових факторів, вплив яких на роз-

виток патологічного процесу не підлягає однозначному, суворому обміну, контролю. Динаміка патологічного процесу, несподівані зміни у структурно-функціональних взаємовідносинах тканин, органів, систем; афективний, психомоторний або пригнічений стан хворого позбавляють можливості точного опису та зображення думкою лікаря всієї складності маніфестації та перебігу хвороби.

У діагностиці хвороб немає бажаної точності ще й тому, що багато хто з клініцистів подають і висловлюють свої розмірковування якось блідо та бездарно: одні надто квапливо й неупорядковано об'єднують результати огляду, обстеження та дослідження хворого, представляють їх у досить неточній, двозначній формі; інші нашвидку, поверхово перераховують факти і копаються в будь-яких деталях і, у підсумку, відсутні чіткі твердження, умовиводи; треті занадто вже переоцінюють силу свого продуктивного уявлення та професійного досвіду, а деякі залишають на всьому викладенні матеріалу відбиток не стільки безпосереднього сприйняття клінічної картини хвороби. У результаті, замість точних знань, дефінітивних визначень лікуючий лікар має різні думки та припущення. Ясні, чіткі ж поняття ніколи не народжуються з неясних, невиразних уявлень, які часто й густо фігурують у процесі розпізнання хвороби.

Потенційна ефективність комп'ютерної діагностики знижується і в результаті численних структурних змін в самому сукупному процесі осягнення хвороби. Негативний вплив мають, на наш погляд, занадто ускладнені системи методик дослідження хворого, інтенсивний розвиток консультаційно-лікарських ланок без належного централізованого контролю. Потрібно вказати і на неузгодженість дій лікуючого лікаря та численних спеціалістів-консультантів, що досліджують хворого. Чи означає це, що існує небезпека спотворення вихідних даних у сукупному результаті дослідження хворого? Мабуть, так. Припустимо, що лікуючому лікареві вдалося досягнути, як йому здається, бажаних результатів у першій фазі розпізнання хвороби та представити їх у точному і досить обґрунтованому формулюванні. Однак така точність нерідко втрачається після консультацій та обстежень хворого іншими спеціалістами. Лікуючому лікареві вже у другій фазі розпізнання хвороби або у другому робочому періоді доводиться належним чином міняти об'єм та структуру власного спостереження і дослідження. І лише збільшивши суму відомостей, осмисливши всі клінічні дані, він може представити їх інформаційну частину у точному, доказовому формулюванні.

У наведеній вище концептуальній схемі ключову роль відіграє наступний базисний і неперервний ланцюг: вихідні клінічні дані, їх обґрунтування та упорядкування - формалізація - сукупний об'єм відомостей - практично значуща медична інформація.

Для ефективного функціонування цієї залежності необхідно, щоб клінічне мислення лікаря своєчасно та чітко реагувало на зміни в результатах дослідження

хворого. Мабуть, у деяких випадках варто використовувати спеціальні методи реєстрації відхилень з тією метою, щоб на основі накопиченого фактичного матеріалу визначити ступінь взаємозалежності між окремими результатами дослідження хворого. Це має велике значення для діагностики незалежно від конкретних умов та обставин розпізнання хвороби, тому що інформація, якою володіє лікуючий лікар, змінюється в результаті консультацій і в той же час вона впливає на ефективність опрацювання і використання нових відомостей. Шлях до тривкої та остаточної згоди в дослідницькій, пошуковій роботі лікуючого лікаря, клініциста-консультанта та інших спеціалістів надзвичайно довгий та тяжкий. За умови формалізації отриманих знань функцію узгодженості в діях якраз і можуть виконувати експертні системи і комп'ютерна техніка.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, підсумовуючи, можна зробити наступні методологічні висновки:

1. По-перше, медицина як наука може існувати тільки у вигляді колективної творчої співпраці наукових шкіл та напрямків, що об'єднані єдиним завданням та метою спільного пошуку, єдиним розумінням цілей і сенсу своєї роботи і мають спільне поле прикладання узгоджених, конкретних зусиль. Використання міжнародних інформаційних мереж, банків інформації та електронних баз даних зменшує ймовірність дублювання результатів наукових досліджень. Звичайно, ті чи інші напрямки розвитку медицини зберігають естафету наукових поколінь та можуть відрізнятись за вибором пріоритетних проблем і за деякими присутніми в них слідами традицій, але сама медицина як така не може бути західною чи східною, традиційною чи нетрадиційною, доказовою або недоказовою.

2. По-друге, розглядаючи історію розвитку лікарської справи, ми знаходимо, що доки базисні клінічні поняття не були у достатній мірі чітко визначені і доки не була представлена, відповідно з цими поняттями, систематична єдність усіх галузей медицини, до того часу пізнання природи хвороб, структури патології та культури клінічного мислення, з одного боку, були надзвичайно проблемними, примітивними та неточними, а з другого боку, частіше, у практичній медицині до цих питань виявляли надзвичайну байдужість. Більш значна розробка та точні визначення базисних понять клінічної медицини, які стали об'єктивно необхідними завдяки використанню методу формалізації, створенню єдиних банків медичної інформації, розробленню загальноприйнятих міжнародних класифікацій, змусила звернути увагу на ці питання як вчених-медиків, так і практикуючих лікарів-клініцистів. Зараз більша частина лікарів просто змушена використовувати загальноприйняті міжнародні класифікації, банки медичної інформації, стандартні схеми лікування, навіть не вважаючи

їх завжди правильними і обґрунтованими, а лише тому, що вони є загальноприйнятими.

3. І, нарешті, третє, коли клінічне мислення лікаря завдяки методу формалізації, створенню діагностичних алгоритмів досягає високого рівня абстрагування, то практикуючий лікар не повинен уявляти, ніби він вже піднявся на таку висоту отримання медичної інформації, що може виходити тільки із даних формалізованого знання і виводити звідси навіть безпосередні клінічні дані, нехтуючи своєю повсякденною професійною діяльністю. До того часу, доки практикуючий лікар є повноцінним представником медичної науки і практики, а його основним завданням є попередження хвороб, лікування хворих, то для нього святим обов'язком є ретельне обстеження і дослідження даного хворого. Останній є завжди предметом всебічного клінічного, наукового вивчення, дослідження. У багатопрофільній, вузькоспеціалізованій клініці метод формалізації має виключно прикладне значення. Його використовують для чітко-

го упорядкування інформації з метою створення її масиву для комп'ютерної техніки. За своєю сутністю лікарська справа має зовсім інше призначення. Використання методу формалізації як самоціль спотворює лікарську діяльність, підриває її кінцеву мету та викривляє основні завдання лікаря-клініциста. Тому метод формалізації у медицині - це лише засіб досягнення конкретної мети, а не самоціль. В той же час, все ж тільки методу формалізації і навіть лише в його практичному використанні належить та заслуга, що він пов'язує з нашими кінцевими клінічними інтересами різноманітну за змістом медичну інформацію, про яку раніше наше клінічне мислення могло б лише мріяти, тим самим перетворивши її не в демонстративно доказану догму, а в безумовно необхідні положення та схеми відповідно до мети практичної медицини.

У перспективі необхідне дослідження поєднання взаємозв'язку змістовної лікарської праці з методом формалізації.

#### Список посилань

1. Абаев, Ю. К. (2007). Логіка лікарського мислення. *Медичні новини*, 7, 7-8.
2. Амосов, Н. М., Минцер, О. П., & Палец, Б. Л. (1977). О возможностях кибернетики в медицине. *Кардиология*, 7, 8-10.
3. Баталова, З. С., Иванова, И. М., Ноймарк, Ю. И., & Образцова, Н. Д. (1971). О выборе существенных признаков при распознавании. Часть 1-я. Москва.
4. Брунер, Дж. (1987). Психология познания. За пределами непосредственной информации. Москва.
5. Гогин, Е. Е. (2004). Диагностика в XXI веке. Клинические аспекты и новые возможности. *Терапевтический архив*, 4, 5-7.
6. Дронов, О. І., Суса, Я. М., Галахін, К. О., Денека, Є. Р., & Скляр, С. Ю. (2003). Гносеологічні аспекти взаємодії патологоанатома і хірурга. *Клінічна хірургія*, 10, 40-43.
7. Кассирский, И. А. (1970). О врачевании. Проблемы и раздумья. Москва.
8. Косарев, В. В. & Бабанов, С. А. (2010). Клинические исследования лекарственных средств и их оценка с позиций доказательной медицины. *Новости медицины и фармации*, 20, 18-19.
9. Котарбинский, Т. (1963). Избр. произведения. Москва.
10. Мулуд, Ноэль. (1979). Анализ и смысл. Москва.
11. Нойман, Йоган фон. (1964). Математические основы квантовой механики. Москва.
12. Чазов, Е. И. (2001). Диагностика в XXI веке. От субъективного к объективному. *Терапевтический архив*, 8, 5-8.
13. Чучалин, А. Г. (2001). Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. *Терапевтический архив*, 8, 28-33.
14. Damer, I. (1969). Zur Logik der arztlichen Diagnose. *Der Medizinische Welt, Stuttgart*, 27, 1521-1523.

**Черкасов С.В., Черкасова Н.М.**

#### МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ И ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**Резюме.** Представлены методологические аспекты современной медицины и подготовки медицинских кадров. Главная цель врачебной деятельности - понять, что такое больной человек и как ему помочь - остается неизменной и в условиях многопрофильной, узкоспециализированной клиники. К этой цели стремятся ради нее самой, а не ради материального или духовного интереса, корысти или профессионального удовлетворения.

**Ключевые слова:** научно-технический прогресс, узкая специализация, усовершенствование врачебного дела, подготовка медицинских кадров, многопрофильная клиника, формализация.

**Cherkassov S.V., Cherkassova N.M.**

#### METHODOLOGICAL PROBLEMS OF MEDICINE AND MEDICAL PERSONNEL TRAINING IN MODERN CONDITIONS

**Summary.** Here are presented methodological aspects of modern medicine concerning medical personnel training. The main goal of medical profession is to realize, what "sick man" means and how to help him. This purpose is also invariable in the conditions of multisectoral, highly-tailored-specialized clinic. This aim is first of all for man's sake, but not for material and spiritual interests or for profit, sake and professional gratification.

**Key words:** scientific-technical progress, particular specialization, improvement of medical business, personnel training, multiple-discipline clinic, formalization.

Рецензент - д.ф.н., проф. Ратніков В.С.

Стаття надійшла до редакції 28.04.2017 р.

Черкасов Святослав Васильович - д.ф.н., професор, завідувач кафедри філософії та суспільних наук ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38(0432)562370

Черкасова Наталія МIRONІВНА - викладач фармакогнозії Вінницького медичного коледжу ім. Д.К. Заболотного; +38(096)80251518

© Шінкарук-Диковицька М.М., Федик Т.В., Побережна Г.М., Гаджула Н.Г.

УДК: 616.31-053.82:378.14.015.62:"313"

**Шінкарук-Диковицька М.М., Федик Т.В., Побережна Г.М., Гаджула Н.Г.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **ПЕДАГОГІЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-СТОМАТОЛОГІВ НА ПРОФІЛЬНІЙ КАФЕДРІ В КОНТЕКСТІ КОМПЕТЕНТІСНОГО ПІДХОДУ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

**Резюме.** Робота аналізує досвід педагогічного оцінювання результатів навчання студентів на кафедрі терапевтичної стоматології на засадах компетентісного підходу. Приведені критерії та методичні прийоми оцінювання досягнень майбутніх стоматологів. Розглянуті проблеми оптимізації оцінювання знань та перспективи їх вирішення.

**Ключові слова:** педагогічне оцінювання, компетентісний підхід, профільна кафедра.

### **Вступ**

Підвищення якості освіти знаходиться у центрі уваги освітньої спільноти. Модернізація вищої медичної освіти зумовлена її орієнтацією на нові стандарти. Ці стандарти базуються на компетентісному підході, тобто результатом у сучасній вищій медичній освіті є формування особистості майбутнього фахівця з новим світоглядом та мисленням, здатного реагувати на різноманітні запити суспільства та успішно конкурувати з іншими фахівцями як на Українському, так і Європейському ринку праці. Тим більше, що фах стоматолога є актуальним і затребуваним. Одним із важливих критеріїв процесу поліпшення якості вищої медичної освіти є оцінювання результатів навчання майбутніх стоматологів, що передбачає використання різних методів контролю. Метою роботи є дослідження аспектів та сучасних підходів до педагогічного оцінювання у підготовці компетентного лікаря-стоматолога, визначити його роль у підвищенні якості вищої освіти, висвітлити проблеми застосування на прикладі профільної кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова та означити можливі шляхи їх вирішення.

Досвід зарубіжних країн стверджує, що "оцінювання керує навчанням", а ефективна модернізація навчальних планів та програм можлива лише на тлі відповідних змін не лише змісту, але й форми оцінювання [1]. Педагогічне оцінювання, на думку Friedlander не є точною наукою і потребує постійного пошуку більш прогресивних підходів в умовах інтенсивного розвитку сучасних інформаційних технологій [5]. Саме тому варто підійти до питання "що оцінити?", "як оцінити?", "чим оцінити?". Оцінка повинна забезпечити розуміння того, що студенти знають і можуть виконувати, направити їх до бажаних результатів, стимулювати пошукову діяльність, а також зможу отримати інформацію про ефективність викладання. Європейська асоціація медичної освіти виділяє 12 категорій, якими повинен оволодіти в результаті навчання компетентний та конкурентоспроможний лікар, серед них: клінічні навички; практичні маніпуляції; ведення пацієнтів; вміння спілкуватися (з пацієнтом та колегами); уміння управляти інформацією; вміння діяти на моральних, етичних, правових засадах; вміння приймати рішення

та робити правильні висновки; вміння саморозвитку [7]. Враховуючи зазначені критерії та традиції української вищої медичної освіти, можна виділити такі аспекти оцінювання результатів навчання студентів з урахуванням специфіки навчального заняття: усна відповідь студента; робота з пацієнтом (проведення збору скарг, анамнезу та огляду пацієнта); вирішення клінічної ситуаційної задачі (кейса); вирішення тестових завдань; демонстрація практичної навички чи вміння, зокрема на фантомі; робота в малих групах.

Особливістю роботи кафедри терапевтичної стоматології є те, що студенти вивчають вказану дисципліну протягом чотирьох років, починаючи з курсу пропедевтики, та завершуючи професійно-орієнтованим іспитом випускників. Саме на профільних кафедрах здійснюється професійна адаптація майбутнього спеціаліста, визначення ним вузької спеціалізації. Викладачі кафедри зазвичай добре знають здібності та можливості кожного студента, його психологічні особливості. Це сприяє впровадженню парадигми студентоцентризованого навчання, тобто, гнучкого, самокерованого навчання, що базується на досвіді та індивідуальному підході до кожного студента. Викладач виступає фасилітатором, тобто, надає педагогічну допомогу та підтримку, стимулює та направляє процес самостійного пошуку інформації та спільної діяльності студентів. Викладач-фасилітатор ставить студентів в позицію помічників, попутників на шляху пошуку спільних рішень (постановка діагнозу при відсутності деяких симптомів), дає їм свободу у цьому пошуку і право вибору свого рішення [8]. За такого підходу наші студенти відчують більше поваги до своєї особистості, стають впевненішими, а навчання стає цікавішим. Очевидним для нас стало те, що в умовах реорганізації вищої медичної школи, процедура та методика оцінювання знань також потребує оптимізації. Поширені в минулі часи методи оцінювання (усне опитування, зарах./не зарах.) виявились недостатньо достовірними та об'єктивними. Саме тому, на зміну традиційним технологіям, які передбачають перевірку репродуктивного рівня засвоєння знань (просто відтворити вивчене), розробляються більш об'єктивні (реконструктивні, творчі), по-



кликани оцінити знання у контексті їх практичного застосування [2]. Зокрема, на кафедрі терапевтичної стоматології активно застосовуються такі методи: тестування, оцінювання в умовах імітації професійної діяльності, комп'ютерні стимуляції тощо. Виходячи з цього, ми оцінюємо роботу студента на занятті комплексно за критеріями: "усна відповідь", "тестовий контроль", "вирішення клінічної ситуаційної задачі", "демонстрація вмін та практичних навичок", "активність". З власного досвіду можемо зробити висновок, що кожен з вказаних аспектів оцінювання має позитивні та негативні сторони, потребує ретельного опрацювання та вдосконалення. Зокрема, усна відповідь, з якої починають практичне заняття більшість викладачів, не завжди повно демонструє рівень засвоєних студентом знань і є по суті простим відтворенням вивченого. Щоб більше зацікавити аудиторію та залучити усіх студентів до обговорення, ми використовуємо методи: "мікрофон", "ромашка запитань Блума", "мозковий штурм", які потребують не лише відтворення матеріалу, часто "зазубреного", але й застосування творчих здібностей, уяви та підвищують пошукову мотивацію майбутніх спеціалістів. На жаль, не всі студенти в силу своїх психологічних особливостей є комунікабельними та красномовними, не кожен може швидко зорієнтуватися та відповісти. Саме тому дуже важливим є індивідуальний підхід та педагогічні здібності викладача. Часто "повільні" студенти показують гарні результати самостійної роботи (розробка проєктів, підготовка презентацій), а це обов'язково потрібно враховувати при розробці плану практичного або семінарського заняття.

В останні роки неабиякої популярності і навіть обов'язковості в навчальному процесі ВМНЗ України набув метод тестування. Але слід визнати, що його значення у вітчизняній медичній освіті переоцінено. Тестовий контроль має ряд переваг перед іншими методами контролю, а саме: 1) забезпечує об'єктивність і справедливість оцінки знань; 2) відсутність емоційних стресів і переважань; 3) відсутність психологічного впливу на студента; 4) забезпечує прозорість результатів контролю; 5) розвиває індивідуально-диференційований підхід до навчання та самостійної роботи студентів; 6) забезпечує можливість одночасного контролю великої аудиторії за умов відносно невеликих затрат часу на його проведення [6]. Безумовно, за допомогою тестів можна швидко оцінити оволодіння теоретичним матеріалом, але у викладацького колективу кафедри викликає занепокоєння той факт, що тестовий контроль дозволяє студенту автоматично запам'ятовувати правильні відповіді, не обґрунтовуючи їх. Тому важливим етапом є складання "іспиту" в кінці вивчення кожного розділу терапевтичної стоматології. Іспит позитивно сприяє більшій стимуляції студентів до навчання, допомагає сконцентруватися та систематизувати отримані знання з розділу. На нашу думку тести лише частково віддзеркалюють рівень сформо-

ваності окремих компетентностей, зокрема знаннєвої та критичного мислення. Викладачам добре відомий парадокс - тести написані на високий бал, а при опитуванні чи вирішенні ситуаційної задачі студент демонструє низький рівень знань. Студент пригадує відповідь на аналогічне запитання в тестах і намагається його використати, щоправда не завжди успішно. Крім того, у відповідях на тестові завдання, які студент намагається запам'ятати, щоб успішно пройти тестування, зустрічається чимало неоднозначних, які вкарбовуються в пам'ять майбутнього фахівця і блокують розвиток таких компетентностей, як критичне мислення та креативність. Наближеними до умов практичної діяльності у навчальному процесі є вирішення ситуаційних задач. В їх основі лежить відтворення клінічних ситуацій і пошук шляхів їх вирішення. У процесі виконання завдання у майбутнього стоматолога формується низка важливих компетентностей: знаннєва, критичного мислення, аналізу/синтезу інформації, прийняття рішення та відповідальність за нього та ін. Ми використовуємо на практичних заняттях різноманітні моделі навчальних задач: типові (стандартні), нетипові (мають ускладнену умову і вирішення передбачає проблемний і міждисциплінарний характер), кейс-задачі (розвивають аналітичні та комунікативні здібності). Більш успішно такі завдання студенти вирішують в малих групах. З упевненістю можемо сказати, що цей інтерактивний метод навчання дозволяє майбутнім фахівцям набути навичок співпраці, комунікації, міжособистісної взаємодії, дозволяє брати участь у обговоренні, дискусії. Часто нетипові задачі не мають конкретної однозначної відповіді і потребують від студентів креативності та вміння обґрунтувати свою думку. Ми переконалися, що студентів краще об'єднувати в маленькі групи (3-4 особи), тому що така кількість учасників швидко організовується, результативніше працює і дає кожному більше можливостей вкласти в роботу свій внесок. Крім того, для тренування та формування вузьких знань та вміння ми застосовуємо метод "ділової гри". При цьому моделюємо систему відносин "лікар-пацієнт", "лікар-лікар", "лікар-родичі пацієнта" та інші. Деякі захворювання, вивчення яких передбачено навчальною програмою, зустрічаються рідко (прояви системних захворювань на СОПР, синдроми) і показати студентам реальних хворих часто неможливо. В такому випадку навчальна гра на цю тему частково компенсує відсутність хворого. Як правило, студенти активно включаються в гру та вирішують проблему, вказану в умові. Крім того, протилежні групи можуть обговорювати проблеми одна одній, висловлювати власні думки та варіанти вирішення.

Підхід до підвищення педагогічного оцінювання повинен бути диференційованим - в залежності від рівня сформованості професійної компетентності майбутнього фахівця, що особливо актуально при розробці тестів та ситуаційних задач. Вважаємо доцільним та-

кий алгоритм розробки тестових завдань та ситуаційних задач (кейсів): на 2 курсі (пропедевтика терапевтичної стоматології) завдання повинні бути спрямовані на виявленні недоліків та поглиблення знань з дисципліни, починаючи з третього - обов'язкові міждисциплінарні зв'язки, на завершальному - моделювання нетипових клінічних ситуацій у вирішенні проблеми пацієнта, визначення черговості етапів стоматологічної допомоги. Отже, навчальні ігри та завдання на 4 та 5 курсах забезпечують професійну підготовку, імітуючи характерну обстановку з урахуванням знань та практичної бази декількох суміжних дисциплін та дають змогу студенту демонструвати інтеграцію знань в контексті фаху.

Кредитно-модульна система організації навчального процесу передбачає безперервність та послідовність практичної підготовки студентів після отримання відповідних практичних знань та умінь в модулі. Така система навчання вимагає від профільної кафедри постійного вдосконалення навчального процесу і доведення його до Європейських стандартів. Дуже важливим є правильне дозування програмного матеріалу відповідно до змістовних модулів, з урахуванням вихідних знань студентів. Надзвичайне значення має необхідність створення умов для закріплення мануальних навичок. Студент може добре знати клініку, діагностику стоматологічного захворювання, встановити діагноз, але виконати лікування не може, в зв'язку з відсутністю практичних навичок [3]. Для відпрацювання навичок послідовних дій на діагностику і лікування наші студенти використовують схему орієнтованої основи дій, в якій визначені етапи та засоби діагностики (лікування), критерії самоконтролю. В результаті усвідомлених дій у студента формуються професійні знання, здібності логічно мислити, а також закріплюються важливі моменти діагностики та лікування. Нами встановлено, що в середньому студент повинен повторити маніпуляцію 6-8 разів для її якісного засвоєння. Аналізуючи вміння майбутніх випускників, ми з'ясували, що більшість з них невпевнено почуваються при проведенні ендодонтичних маніпуляцій, а також деяких пародонтологічних процедур: закритого юретажу, накладання пародонтальних пов'язок. Об'єм традиційної системи роботи на фантомах виявився недостатнім для

якісного оволодіння практичними навичками. Очевидно, що часу, виділеного на заняття, просто замало для опрацювання всього матеріалу, а для викладача ще й оцінити рівень засвоєння теми за всіма критеріями кожним студентом. Для приведення у відповідність до сучасних вимог систему практичної роботи студентів стоматологічного факультету необхідно суттєво вдосконалити їх самостійну підготовку. Це стосується самопідготовки до занять і відпрацювання практичних навичок під контролем викладача в позаучбовий час. Така система організації самостійної роботи потребує розвитку та вдосконалення матеріальної бази та подальшої оптимізації.

Не можна залишити поза увагою і активність студента на занятті. Під активністю ми розуміємо здатність майбутнього лікаря швидко і ефективно включатись в роботу, проявляти креативність та взаємодіяти з людьми. Звичайно, така здатність залежить від психологічних особливостей та темпераменту, як зазначалося вище, не всі студенти здатні швидко реагувати, не всі комунікабельні. Але викладач повинен враховувати ці особливості та стимулювати розвиток таких загальних компетентностей, як: здатність працювати в команді, здатність виявляти ініціативу, наполегливість та ін [4].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Як свідчить аналіз наукових джерел та наш власний досвід викладання дисципліни, ефективність вирішення проблеми у медичній, зокрема стоматологічній освіті, значно залежить від створення системи комплексної експертизи якості вищої медичної освіти на національному рівні.

2. Кожна окрема складова педагогічного оцінювання потребує вдосконалення та перегляду з проекцією на розвиток науки та впровадження новітніх технологій у навчальну галузь.

У перспективі підхід до оцінювання результатів навчання майбутніх фахівців повинен бути ще більш комплексним та диференційованим. Формування нових видів оцінювання має відбуватися на базі класичних стандартизованих та перевірених ефективних методів, які потребують більш поглиблених подальших досліджень.

### Список посилань

1. Болюбаш, Я. Я., Булах, І. Є., Мруга, М. Р., & Філончук, І. В. (2007). Педагогічне оцінювання і тестування. Правила, стандарти, відповідальність. Київ: Майстер-клас.
2. Канівець, Т. М. (2012). Основи педагогічного оцінювання. Ніжин: ПП Лисенко М.М.
3. Косенко, М. М., Івченко, Н. А., & Седлецька, А.О. (2006). Методичні аспекти формування у студента-стоматолога практичних навичок та умінь. *Вісник стоматології*, 3, 89-90.
4. Корда, І. В., Геняк, С. М., & Петренко, Н. В. (2014). Проблема розвитку критичного мислення у студентів-медиків. *Медична освіта*, 3, 83-84.
5. Кульбачна, Я. А., & Остапенко, О. М. (2016). Педагогічне оцінювання у підготовці компетентного лікаря в Україні: проблеми застосування і перспективи їх вирішення. *Освітологія*, 5, 173.
6. Ніколаєва, О. В., & Шутова, Н. А. (2016). Оптимізація оцінювання знань студентів з теоретичної медицини на фундаментальних кафедрах в умовах кредитно-трансферної системи. *Медична освіта*, 1, 39-40.
7. Філоненко, М. М. (2016). Методика викладання у вищій медичній школі на засадах компетентісного підходу. Київ: Центр учбової літератури.
8. European Commission. ECTS Users' Guide. (2015). Luxembourg: Publications Office of the European Union.

*Шинкарук-Диковицька М.М., Федук Т.В., Побережна Г.М., Гаджула Н.Г.*

### **ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОЦЕНИВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБЫ СТУДЕНТОВ-СТОМАТОЛОГОВ НА ПРОФИЛЬНОЙ КАФЕДРЕ В КОНТЕКСТЕ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Резюме.** Работа анализирует опыт педагогического оценивания результатов учебы студентов на кафедре терапевтической стоматологии на засадах компетентностного подхода. Приведены критерии и методические приемы оценивания достижений будущих стоматологов. Рассмотрены проблемы оптимизации оценивания знаний и перспективы их решения.

**Ключевые слова:** педагогическое оценивание, компетентностный подход, профильная кафедра.

*Shinkaruk-Dykovytska M.M., Fedyk T.V., Poberezhna G.M., Gadzhula N.G.*

### **EDUCATIONAL ASSESSMENT OF STUDENT-DENTIST'S LEARNING OUTCOMES AT SPECIALIZED DEPARTMENT IN THE CONTEXT OF COMPETENCE APPROACH: PROBLEMS AND PROSPECTS**

**Resume.** The work analyzes the experience of educational assessment of learning outcomes of students at the department of therapeutic dentistry on the basis of competence approach. Brought criteria and methodological techniques for measuring of achievement of future dentists. The problems of evaluation of the knowledge and perspectives of their solution were examined.

**Key words:** educational assessment, competence approach, specialized department.

*Рецензент - д.мед.н., доц. Барило О.С.*

*Стаття надійшла до друку 14.04.2017 р.*

*Шинкарук-Диковицька Марія Михайлівна - д.мед.н., доцент кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; m.dykovytska@gmail.com; +38(097)8780008*

*Федук Тетяна Валеріївна - асистент кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; julia.fedyk.1@gmail.com; +38(097)8598681*

*Побережна Галина Михайлівна - к.мед.н., асистент кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(096)3420273*

*Гаджула Наталія Григорівна - к.мед.н., доцент кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)7011918*

---

© Редціц М.А., Сергета І.В., Яцина О.В.

**УДК:** 613:371.7./24:371.806.2

**Редціц М.А., Сергета І.В., Яцина О.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МОЛОДШИХ ШКОЛЯРІВ-ЛІЦЕЇСТІВ ТА ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ЇЇ ОПТИМІЗАЦІЇ**

---

**Резюме.** За даними комплексних гігієнічних досліджень проаналізований характер навчального процесу молодших школярів школи-ліцею. Встановлені недоліки в організації навчального процесу були покладені в основу комплексу заходів оптимізації навчальної діяльності учнів, що передбачав: раціональну організацію навчального процесу та приведення рівня загального навчального навантаження до меж гігієнічно-обґрунтованих нормативів, оптимізацію режиму дня та навчального розкладу уроків, використання традиційних і нетрадиційних форм фізичного виховання. Обраний як критерій оцінки ефективності оптимізації навчальної діяльності молодших школярів-ліцеїстів впродовж трьох років рівень навчальної успішності визначав наявність динамічних зрушень сприятливого змісту як з боку показників загальної успішності, так і успішності за окремими предметами (рідна мова, математика, читання), які були встановлені.

**Ключові слова:** школа-ліцей, молодші школярі, навчальна діяльність, оптимізація, навчальна успішність.

---

### **Вступ**

Як одну із найпріоритетних проблем сучасної гігієни сьогодення визначає питання щодо здійснення гігієнічної оцінки особливостей впливу навчальної діяльності на здоров'я учнів та розроблення заходів, які спрямовані на раціоналізацію навчально-виховного процесу [3, 9, 11]. Особливої уваги заслуговують питання щодо оптимізації навчання у навчальних закладах нового типу, що обумовлене специфікою навчання в таких закладах, і, передусім, впровадженням інноваційних форм навчання, зростанням об'єму та ускладненням змісту навчальної діяльності, інтенсифікацією і диференціацією навчального процесу, що потребує не тільки удосконалення санітарного нагля-

ду за цими навчальними закладами, але й в ряді випадків його докорінної зміни [6, 9, 13].

Метою дослідження є здійснення гігієнічної оцінки організації навчальної діяльності молодших школярів-ліцеїстів та наукове обґрунтування ефективних напрямків її оптимізації.

### **Матеріали та методи**

Дослідження проводились на базі школи-ліцею №7 м. Вінниці серед 204 учнів молодших класів, які були розподілені на 2 групи: групу втручання та контролю. До складу групи втручання було віднесено 74 учня, відзначальної рисою добової діяльності яких було

використання комплексу заходів з оптимізації навчальної діяльності молодших школярів-ліцеїстів, до складу групи контролю - 130 учнів, які перебували в традиційних умовах навчання у школі-ліцеї. Крім того, ряд досліджень здійснювався на базі звичайних загальноосвітніх шкіл №1 і №4 м. Вінниці.

Комплекс заходів з оптимізації організації навчальної діяльності школярів ліцеїстів передбачав: раціональну організацію навчального процесу та приведення рівня загального навчального навантаження до меж гігієнічно-обґрунтованих нормативів, оптимізацію режиму дня та навчального розкладу уроків, використання традиційних і нетрадиційних форм фізичного виховання тощо. Головними критеріями оцінки ефективності оптимізації навчальної діяльності, що здійснювалась, було вивчення рівня навчальної успішності школярів (визначення середнього балу успішності в цілому та за окремими предметами, зокрема, з читання, математики та рідної мови), а також відсоток відмінних, добрих, задовільних та незадовільних оцінок.

Дані результатів досліджень статистично опрацьовувались з перевіркою достовірності середніх величин за допомогою загальноприйнятих методів статистики у пакеті "Statistica 6.1" (належить Вінницькому національному медичному університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХR901E245722FA).

### Результати та обговорення

Дані вивчення узагальненого рівня навчального навантаження у загальноосвітній школі і школі ліцеї засвідчували перевищення його допустимих меж в умовах перебування учнів в ліцейних класах, основні показники якого у загальноосвітній школі відповідали гігієнічним вимогам (табл. 1). Таке становище зумовлювало необхідність проведення корекції виявлених відмінностей, яка здійснювалась в умовах експерименту шляхом переведення окремих предметів (математика, українська та друга іноземна мова) у розряд інваріантних складових навчального процесу на години факультативних занять.

Необхідність удосконалення роботи шкіл нового типу в сучасних умовах потребує проведення оздоровчих заходів не тільки з точки зору оптимізації психолого-педагогічних підходів але й, в першу чергу, з позицій регламентації навчального і позанавчального навантаження [10].

Важливим компонентом визначення особливостей впливу на організм школярів навчальних навантажень, які мають місце, є проведення хронометражних спостережень за тривалістю основних режимних елементів добової діяльності дівчаток і хлопчиків та особливостями їх чергування [2]. Так, в ході досліджень, що були проведені, виявлено, що в природних умовах перебування у школі-ліцеї тривалість нічного сну серед пер-

Таблиця 1. Особливості рівня навчального навантаження.

№	Предмети (варіативна складова)	Загально-освітня школа №1			Загально-освітня школа №4			Школа-ліцей №7					
								До корекції			Після корекції		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Математика	3	4	4,5	3	4	4,5	3	4,5	5,5	3	4,5	4,5
2	Іноземна мова (англійська)	-	1	-	-	1	2	1	2	2	1	2	2
3	Іноземна мова (друга)	-	-	-	-	-	-	1	2	2	-	-	-
4	Українська мова та читання	8	8	8	7	7	7	8	9	9	8	8	8
5	Природознавство	1	1	2,5	1	2	2	1	1	1	1	1	1
6	Фізична культура	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	Праця	2	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1
8	Основи здоров'я	1	1	1	1	1	1	1	-	-	1	-	-
9	Образотворче мистецтво	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Основи безпеки життєдіяльності	1	1	1	0,5	0,5	0,5	-	0,5	0,5	-	0,5	1,5
11	Художня праця	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
12	Музика	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Тижневе навантаження	20	21	22	19,5	20,5	22	21	24	25	20	21	22
	Допустиме сумарне навантаження	20	21	22	20	21	22	20	21	22	20	21	22
	Предмети (інваріантна складова)												
1	Математика										-	-	1
2	Іноземна мова (інша)										1	2	2
3	Українська мова										-	-	1

**Таблиця 2.** Рекомендований режим дня для молодших школярів-ліцеїстів.

Елементи режиму	Класи		
	1	2	3
Підйом	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>	7 <sup>00</sup>
Ранкова гімнастика	7 <sup>05</sup> -7 <sup>15</sup>	7 <sup>05</sup> -7 <sup>15</sup>	7 <sup>05</sup> -7 <sup>15</sup>
Ранковий туалет	7 <sup>15</sup> -7 <sup>25</sup>	7 <sup>15</sup> -7 <sup>25</sup>	7 <sup>15</sup> -7 <sup>25</sup>
Сніданок	7 <sup>25</sup> -7 <sup>40</sup>	7 <sup>25</sup> -7 <sup>40</sup>	7 <sup>25</sup> -7 <sup>40</sup>
Прогулянка	7 <sup>40</sup> -8 <sup>00</sup>	7 <sup>40</sup> -8 <sup>00</sup>	7 <sup>40</sup> -8 <sup>00</sup>
Учбові заняття	8 <sup>00</sup> -11 <sup>30</sup>	8 <sup>00</sup> -12 <sup>00</sup>	8 <sup>00</sup> -12 <sup>00</sup>
Рухові ігри	11 <sup>30</sup> -13 <sup>00</sup>	12 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>	12 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>
Обід	13 <sup>00</sup> -13 <sup>30</sup>	13 <sup>00</sup> -13 <sup>30</sup>	13 <sup>00</sup> -13 <sup>30</sup>
Післяобідній сон	13 <sup>30</sup> -14 <sup>30</sup>	-	-
Спортивні ігри та суспільно-корисна праця	14 <sup>30</sup> -15 <sup>30</sup>	13 <sup>30</sup> -15 <sup>30</sup>	13 <sup>30</sup> -15 <sup>30</sup>
Приготування уроків	15 <sup>30</sup> -16 <sup>00</sup>	15 <sup>30</sup> -16 <sup>45</sup>	15 <sup>30</sup> -16 <sup>45</sup>
Позаурочні заняття	16 <sup>00</sup> -18 <sup>00</sup>	16 <sup>45</sup> -18 <sup>00</sup>	16 <sup>45</sup> -18 <sup>00</sup>
Вечеря	18 <sup>00</sup> -18 <sup>30</sup>	18 <sup>00</sup> -18 <sup>30</sup>	18 <sup>00</sup> -18 <sup>30</sup>
Прогулянка	18 <sup>30</sup> -19 <sup>30</sup>	18 <sup>30</sup> -19 <sup>30</sup>	18 <sup>30</sup> -19 <sup>30</sup>
Вечірній туалет	19 <sup>30</sup> -20 <sup>30</sup>	19 <sup>30</sup> -20 <sup>30</sup>	19 <sup>30</sup> -20 <sup>30</sup>
Сон	20 <sup>30</sup> -7 <sup>00</sup>	20 <sup>30</sup> -7 <sup>00</sup>	20 <sup>30</sup> -7 <sup>00</sup>

шокласників протягом 8 і менше годин реєструється у 30% досліджуваних осіб, 8-9 годин - у 60% учнів, понад 10 годин - у 10% школярів, серед третьокласників: протягом 7 і менше годин - у 30% досліджуваних осіб, 7,5 годин - у 30% учнів, 8 годин - у 26% школярів, понад 9 годин - у 14% дівчаток і хлопчиків.

Серед 16% першокласників протягом усього тижня сон був неспокійним, у 46% - неспокійним в окремі дні, у 38% - спокійним, серед третьокласників: відповідно у 18%, 52% та 30% школярів. 56% учнів першого класу засинали відразу, 44% - не раніше, ніж через 30 хвилин після відходу до сну, серед учнів третього класу питома вага таких школярів становила відповідно 52% та 48%. У 96% першокласників відсутнім був денний сон.

Тривалість виконання домашніх завдань серед першокласників-ліцеїстів у межах від 40 хвилин до 1 години спостерігалась у 42% досліджуваних осіб, 1 година - у 12% учнів, більше 1,5 години - у 16% школярів, у третьокласників-ліцеїстів відповідно 1 година - у 14% досліджуваних осіб, 1,5 години - у 32% учнів, 2 години - у 32% школярів, 2,5 години - у 22% дівчаток і хлопчиків.

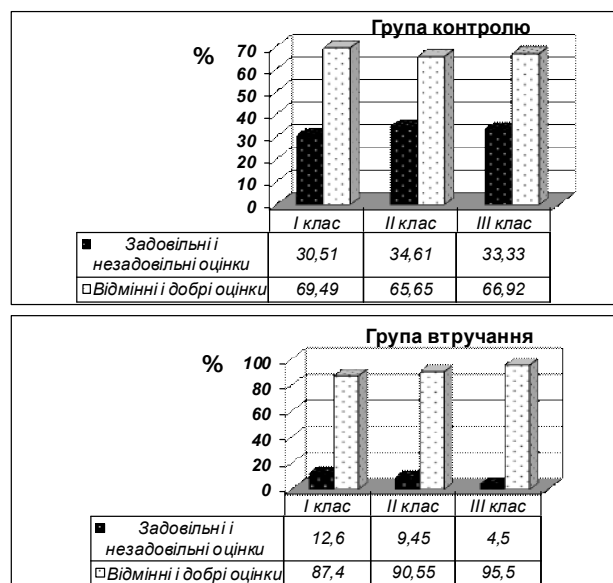
Тривалість перебування на свіжому повітрі, яка відповідає гігієнічним вимогам, була властива для 18% учнів першого класу, 12% учнів третього класу, в той час, як час перегляд телепередач у 48% першокласників та 52% третьокласників складав від 2 до 3 годин. Серед третьокласників-ліцеїстів лише у 14% школярів рівень самопочуття був відмінним протягом усього тижня, у 46% учнів був таким лише в окремі (переважно у понеділок та середу) дні.

Отже, результати хронометражних досліджень свідчили про неупорядкованість режиму добової діяльності школярів-ліцеїстів та визначали необхідність здійснення суттєвої корекції режиму дня. Відомо, що раціонально складений режим дня підвищує рівень самостійності та самоорганізованості школярів, пом'якшує негативний вплив навчальних навантажень, є надійним чинником щодо запобігання виникнення морфофункціональних та психічних розладів, покращує адаптаційно-компенсаторні механізми організму, тощо [5]. Тому, розробляючи режим дня молодшого школяра-ліцеїста, ми виходили з провідних положень численних наукових досліджень, котрі визначають як важливу передумову його успішної корекції забезпечення раціональної організації навчальних занять у школі і вдома, активний рухливий відпочинок з максимальним перебуванням на відкритому повітрі, регулярне та достатнє харчування, повноцінний та фізіологічно достатній сон.

Варіант режиму дня рекомендований для молодших школярів-ліцеїстів наведений у таблиці 2, був складений і представлений в кожному класі, а також рекомендований батькам учнів для контролю за його виконанням.

Доведено, що створенню оптимальних умов для ефективного здійснення тривалої діяльності, забезпеченню максимально високої працездатності і, водночас, зниженню втоми, сприяє раціонально складений розклад уроків, в основу якого покладено два головних принципи: першій - полягає у чергуванні однакових та неоднакових за змістом видів діяльності, другій - передбачає розподіл навчальних предметів відповідно до провідних закономірностей добової та тижневої динаміки працездатності, що склалися [4].

Аналіз розкладу уроків в I-III класах визначив на-



**Рис. 1.** Показники навчальної успішності молодших школярів груп порівняння протягом трьох років навчання.

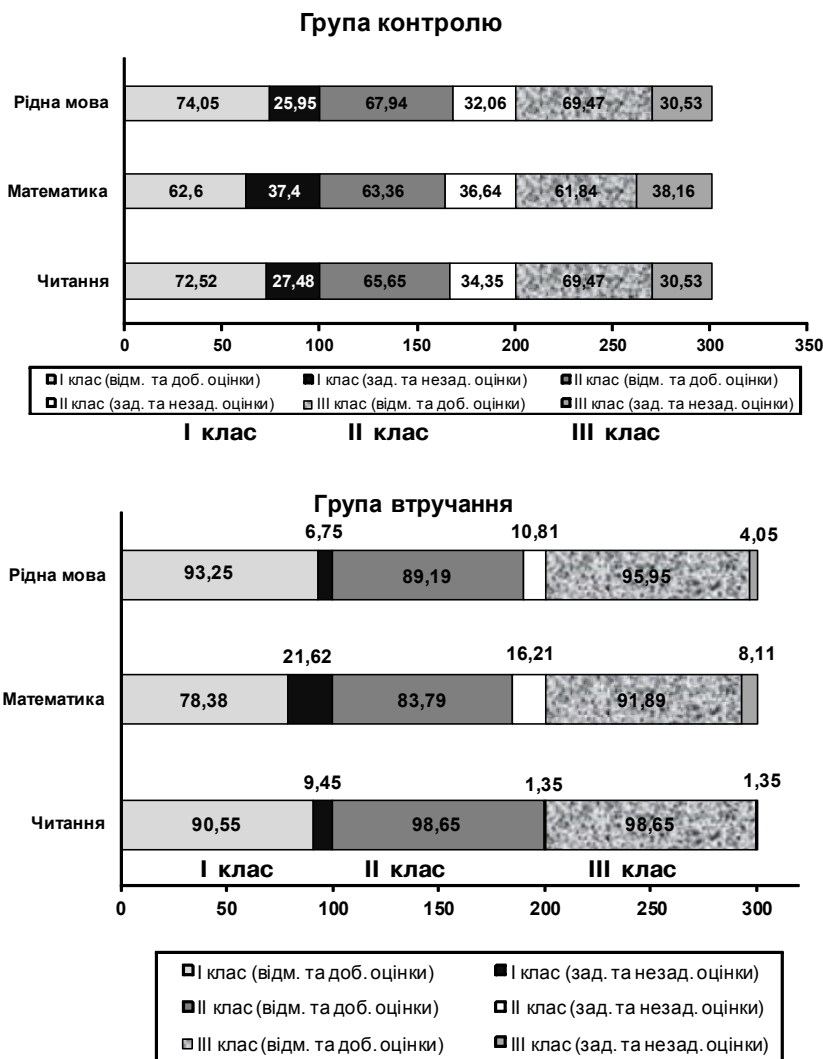


Рис. 2. Показники навчальної успішності молодших школярів груп порівняння за окремими предметами протягом трьох років навчання.

явність цілого ряду недоліків саме за цими основними принциповими важелями. Тому, використовуючи рангову шкалу оцінки ступеня важкості предметів, розроблену М.П. Гребняком і В.В. Машиністовим та покладену в основу ДСанПіН 5.5.2.008-01, нами були складені та впроваджені декілька варіантів навчального розкладу для школярів-ліцеїстів I-III класів.

З метою оптимізації функціонального стану молодших школярів-ліцеїстів і попередження втоми був запропонований під час уроку такий ритм навчальних дій, який раціонально поєднував кількість та частоту їх чергування: 4-7 дій, які постійно чергувались, з терміном дії 5-8 хвилин, або 2 дії, які чергувались 4-5 разів, з терміном дії 8-9 хвилин [1]. Була апробована і успішно впроваджена методика зняття статичного напруження учнів на уроках за рахунок виконання завдань (з дошки, вивчення усім класом віршів, правил, тощо) у положенні стоячи. Як правило, використовувалось цей підхід в середині уроків впродовж 5-8 хвилин.

Оптимізуючи навчальний процес у школі-ліцеї, ми керувались і рекомендаціями щодо використання на перервах рухливих ігор, які підвищують рівень функціонування вищої нервової діяльності та знижують стомлювальну дію навчального навантаження [12].

Здійснення адекватної оцінки наслідків запровадження експериментальних підходів, у центрі яких знаходяться зрушення з боку стереотипу повсякденної діяльності, використання як традиційних, так і нетрадиційних засобів розв'язання проблеми збільшення рівня адаптаційних резервів особистості і, тим самим, удосконалення навчальної діяльності школярів є неможливим без урахування провідних характеристик їх навчальної успішності [7, 8, 14].

Аналіз отриманих даних показав, що вже наприкінці першого року навчання визначались достовірні відмінності між показниками успішності школярів груп порівняння: відсоток відмінних та добрих оцінок відповідно складав  $87,40 \pm 2,33\%$  проти  $69,49 \pm 2,33\%$  ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Аналогічні відмінності відзначались і в подальшому протягом другого та третього років спостережень. Більш того, в динаміці досліджень у школярів групи втручання відсоток відмінних та добрих оцінок зростав з  $87,40 \pm 2,22\%$  протягом першого року навчання до  $95,50 \pm 1,39\%$  впродовж третього року ( $p < 0,01$ ), водночас, серед учнів групи контролю, навпаки, знижувався з  $69,49 \pm 2,33\%$  до  $66,63 \pm 2,38\%$  ( $p > 0,05$ ).

Подібна картина спостерігалась і під час проведен-

Таблиця 3. Величини середнього балу навчальної успішності молодших школярів-ліцеїстів в динаміці досліджень (бал).

Рік досліджень	Групи школярів				p
	Група контролю		Група втручання		
	n	M±m	n	M±m	
1	130	3,95±0,02	74	4,26±0,02	<0,001
2	130	3,84±0,02	74	4,17±0,02	<0,001
3	130	3,87±0,01	74	4,30±0,02	<0,001
p <sub>1-2</sub>	<0,05		<0,05		
p <sub>2-3</sub>	>0,05		<0,001		
p <sub>1-3</sub>	<0,01		>0,05		

**Таблиця 4.** Величини середнього балу навчальної успішності молодших школярів-ліцеїстів за окремими предметами в динаміці досліджень (бал).

Рік досліджень	Групи школярів							
	Група контролю				Група втручання			
	n	M±m			n	M±m		
Читання		Математика	Рідна мова	Читання		Математика	Рідна мова	
1	130	4,01±0,03	3,83±0,03	3,97±0,05	74	4,33±0,047***	3,91±0,04	4,32±0,04***
2	130	3,93±,05	3,80±0,03	3,85±0,05	74	4,57±0,04***	4,07±0,04***	4,06±0,04**
3	130	3,99,03	3,74±0,03	3,87±0,03	74	4,59±0,04***	4,13±0,04***	4,17±0,04***
p <sub>1-2</sub>		>0,05	>0,05	>0,05		<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>2-3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-3</sub>		>0,05	<0,05	>0,05		<0,001	<0,001	<0,05

**Примітки:** \* рівень вірогідності p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

ня аналізу відсотку задовільних та незадовільних оцінок. Серед школярів групи втручання відмічалось зниження кількості низьких оцінок: в першому класі їх відносна величина складала 12,6%, в другому - 9,45%, в третьому класі - лише 4,5%. Водночас серед учнів групи контролю з року в рік кількість низьких оцінок залишалась стабільно більш високою, складаючи протягом першого року навчання 30,51%, впродовж другого року - 34,61%, протягом третього року 33,33%.

Аналіз навчальної успішності молодших школярів протягом перших трьох років навчання за окремими предметами (рис. 2) засвідчував, що серед учнів групи контролю відсоток відмінних та добрих оцінок з року в рік знижувався за всіма предметами, які досліджувались, проте, зрушення подібного змісту достовірного характеру не набували.

Разом з тим серед учнів, які належали до групи втручання, спостерігалось вірогідне підвищення відсотку відмінних та добрих оцінок з читання впродовж другого та третього років (98,65±1,34% проти 90,55±3,4%, p<0,05) та з математики - протягом третього року навчання (91,89±3,17% проти 78,38±4,78%, p<0,001).

Результати досліджень, що відображують особливості зрушень в динаміці трьох років навчання з боку величин середнього балу навчальної успішності молодших школярів-ліцеїстів представлені в таблиці 3.

З даних, які наведені, видно, що більш високий рівень значень середнього балу навчальної успішності протягом всього періоду досліджень визначався у школярів групи втручання в порівнянні з їх однолітками з групи контролю (p<0,001).

Дані щодо узагальненого рівня середнього балу в умовах експерименту визначали його зниження протягом другого року досліджень: 4,17±0,02 балів проти 4,26±0,02 балів (p<0,05) та певне підвищення впродовж третього - до 4,30±0,02 балів (p<0,001).

В традиційних умовах навчання середній бал навчальної успішності впродовж другого року спостережень знижувався з 3,95±0,02 балів до 3,84±0,02 балів (p<0,05), залишаючись на цьому рівні і в подальшому.

Дані щодо особливостей динамічних зрушень з боку величин середнього балу навчальної успішності за окремими предметами наведені в таблиці 4.

Як видно з таблиці, у школярів-ліцеїстів групи втручання більш високий рівень середнього балу був визначений за всіма предметами, що підлягали вивченню, майже протягом усіх періодів досліджень. Так, середній бал з читання в динаміці досліджень вірогідно підвищувався на 5,5% впродовж другого року та на 6% протягом третього року спостережень. Разом з тим серед учнів групи контролю, навпаки, середній бал з читання впродовж другого року досліджень знижувався на 2,0% і залишався на цьому рівні протягом третього року.

Середній бал з математики в умовах використання запропонованого комплексу заходів заходів з оптимізації організації навчальної діяльності школярів-ліцеїстів достовірно підвищувався на 4% на другий та на 5,6% на третій роки досліджень, в традиційних умовах, навпаки, знижувався на 2,4% впродовж третього року досліджень (p<0,05). І лише з рідної мови динамічні зрушення, які спостерігались, були аналогічними в обох досліджуваних групах: рівень середнього балу в динаміці навчання знижувався на 2,5-6,0%.

Отже, більш вагомий як за змістом, так і за характером змін, що спостерігались, динамічні зрушення показників узагальненої навчальної успішності і успішності за окремими предметами впродовж трьох років досліджень реєструвались серед школярів групи втручання у порівнянні з даними їх однолітків, які належали до групи контролю.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вивчення особливостей навчальної діяльності молодших школярів-ліцеїстів виявило ряд недоліків в її організації і потребувало необхідності розроблення та запровадження комплексу заходів з оптимізації організації навчальної діяльності школярів-ліцеїстів.

2. Комплекс заходів з оптимізації організації навчальної діяльності школярів ліцеїстів, що був розроблений

та запровадженій, передбачав: раціональну організацію навчального процесу та приведення рівня загального навчального навантаження до меж гігієнічно-обґрунтованих нормативів, оптимізацію режиму дня та навчального розкладу уроків, використання традиційних і нетрадиційних форм фізичного виховання.

3. Обраний критерій оцінки ефективності оптимізації навчальної діяльності молодших школярів-ліцеїстів впродовж трьох років визначав сприятливий зміст ди-

намічних зрушень як у загальної успішності, так і успішності за окремими предметами (рідна мова, математика, читання), які були встановлені.

Як основні перспективні напрямки проведення подальших досліджень слід відзначити проведення подальшої оцінки ефективності оптимізації навчальної діяльності відповідно до інших критеріїв, які відображують особливості функціонального стану організму та особливості особистості школярів-ліцеїстів.

**Список посилань**

1. Агарков, В. И. (1991). Оптимизация функционального состояния младших школьников с помощью ритма учебных действий. *Гигиена и санитария*, 7, 49-51.
2. Гаркавий, С. І., Стасюк, Л. А., Баранова, М. М., & Бевз, Р. Т. (2009). Актуальні проблеми медико-педагогічного забезпечення навчально-виховного процесу в освітнянських закладах. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 13, 195-197.
3. Гончарук, Є. Г., Бардов, В. Г., Сергета, І. В., & Омельчук, С. Т. (2009). Комплексна оцінка стану здоров'я дітей і підлітків як гігієнічна проблема: методологічні та прикладні аспекти (огляд літератури) *Журнал АМН України*, 9 (3), 523-541.
4. Гребняк, М. П., Якімова, К. О., & Шумакова, І. В. (2001). Вплив навчального процесу в прогімназії на розумову працездатність учнів. *Вестник гигиены и эпидемиологии*, 5 (2), 208-211.
5. Даниленко, Г. М., Подрігалю, Л. В., & Пашкевич, С. А. (2008). Вплив соціально-гігієнічних та соціально-педагогічних факторів внутрішньошкільного середовища на функціональний стан учнів початкової школи. *Вестник гигиены и эпидемиологии*, 1, 114-118.
6. Козярін, І. П., Сисоєнко, Н. В., & Девичева, Т. В. (1999). Стан здоров'я та зміни психофізіологічних показників технічного ліцею. *Гигиена населенных мест*. (35-й вып.). (с. 493-497). Київ.
7. Мороз, В. М., Гунас, І. В., & Сергета, І. В. (2003). Біомедична антропологія: проблеми, пошуки, перспективи (перше повідомлення). *Biomedical and biosocial anthropology*, 1, 2-5.
8. Мороз, В. М., Гунас, І. В., & Сергета, І. В. (2008). Дерматоглифические и психофизиологические особенности практических здоровых подростков Подольского региона Украины. *Бюллетень сибирской медицины*, 4, 37-45.
9. Полька, Н. С., & Сергета, І. В. (2012). Актуальні проблеми психогієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень). *Журнал НАМН України*, 18 (2), 223-236.
10. Рыбалко, Я. П., Герасимчук, Т. С., & Сибиряков, М. Ю. (2000). Проблемы обучения младших школьников с различным уровнем здоровья. *Гигиена населенных мест*. (37-й вып.). (с. 511-515). Київ.
11. Сердюк, А. М., Полька, Н. С., Сергета, І. В. & Сердюк, А. М. (2012). Психогієна дітей і підлітків, стражданих хронічними соматичними захворюваннями Вінниця: Нова книга.
12. Стасюк, Л. А. (2002). Психофізіологічні засади організації навчально-виховного процесу у початкових класах при ліцеї. *Довкілля та здоров'я*, 2, 31-34.
13. Фомин, Г. А., & Яруллин, А. Х. (1995). Актуальные вопросы психогигиены школьников. *Казанский медицинский журнал*, 4, 302-303.
14. Шапаева, О. С., Гаркавий, С. І., Коршун, М. М., & Бевз, Р. Т. (2011). Визначення рівня позитивної мотивації до вивчення предметів як інноваційний засіб збереження здоров'я молодших школярів. В Гуманітарний вісник ДВНЗ. Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Григорія Сковороди. (23-й вып.). (с. 349-352).

**Редчиц Н.А., Сергета И.В., Яцына О.В. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ-ЛИЦЕЙСТОВ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ**

**Резюме.** На основании данных комплексных гигиенических исследований проанализирован характер учебного процесса младших школьников школы-лицея. Выявленные недостатки в организации учебного процесса были положены в основу комплекса мероприятий, направленных на оптимизацию учебной деятельности учащихся, который предусматривал: рациональную организацию учебного процесса и приведения уровня общей учебной нагрузки до уровня гигиенически обоснованных нормативов, оптимизацию режима дня и учебного расписания уроков, использование традиционных и нетрадиционных форм физического воспитания. Выбранный в качестве критерия оценки эффективности оптимизации учебной деятельности младших школьников-лицейстов в течение трех лет уровень учебной успешности определял наличие благоприятных в соответствии со своим содержанием динамических изменений, как со стороны показателей общей успеваемости, так и успеваемости по отдельным предметам (родной язык, математика, чтение).

**Ключевые слова:** школа-лицей, младшие школьники, учебная деятельность, оптимизация, учебная успеваемость.

**Redchits M.A., Serheta I.V., Yatsina O.V. HYGIENIC ASSESSMENT OF ORGANIZATION OF EDUCATIONAL ACTIVITY OF YOUNG LEARNING SCHOOLS AND THE MAIN AREAS OF ITS OPTIMIZATION**

**Summary.** According to comprehensive hygiene research, the nature of the educational process of the junior high school students is analyzed. The established shortcomings in the organization of the educational process were the basis of a set of measures for the optimization of students' educational activities, which included: rational organization of the educational process and bringing the level of general educational load to the limits of hygienically-justified standards, optimization of the regime of the day and the curriculum of lessons, the use of traditional and non-traditional forms physical education. Elected as a criterion for evaluating the effectiveness of optimizing the educational activities of junior schoolchildren-lyceum students for three years, the level of academic performance



determined the availability of dynamic shifts of favorable content both from the indicators of overall success and the success of individual subjects (native language, mathematics, reading) that were established.

**Key words:** school-lyceum, junior schoolchildren, educational activity, optimization, educational achievement.

Рецензент - д. мед. н., проф. Очерedyko O.M.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2017 р.

Редчиц Микола Анатолійович - к. мед. н., доцент кафедри загальної гігієни та екології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; hygiene@vnm.edu.ua

Serheta Igor Володимирович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної гігієни та екології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; serheta@ukr.net

Яцина Ольга Вікторівна - к. мед. н., доцент кафедри загальної гігієни та екології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; hygiene@vnm.edu.ua

© Франчук С.В., Сакович О.О., Поліщук Т.В., Кириченко Ю.В.

УДК: 616-053.82:378.147

**Франчук С.В., Сакович О.О., Поліщук Т.В., Кириченко Ю.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ЩОДО ІННОВАЦІЙ В ТЕХНОЛОГІЯХ НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ МЕДИКІВ

**Резюме.** Мета роботи - з'ясувати ефективність застосування інтегративних технологій навчання в учбовому процесі кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету. Протягом 2016-2017 навчального року студенти стоматологічного факультету були розділені на дві досліджувані групи: в 1-й групі (41<sup>a</sup>, 42<sup>a</sup>, 43<sup>a</sup>, 44<sup>a</sup>, 45<sup>a</sup> академічні групи, всього 72 студентів) використовували традиційні методи навчання; в 2-й групі (41<sup>b</sup>, 42<sup>b</sup>, 43<sup>b</sup>, 44<sup>b</sup>, 45<sup>b</sup> академічні групи, всього 68 студентів) застосовували інтегративні технології. Проведено оцінювання компетентності студентів з дисципліни в залежності від методів навчання згідно до розроблених критеріїв. Виявлено, що низькій (фрагментарній) та елементарній (репродуктивній) рівні компетенції переважали при навчанні традиційними методами (83% та 66% відповідно). Достатній (частково-пошуковий) та високий (дослідницький) рівні компетенції переважали при використанні інтегративних технологій (65% та 79% відповідно). Використання в навчальній діяльності розглянутих інтерактивних методів навчання сприяє активізації учбово-пізнавальної діяльності у студентів, творчого засвоєння теоретичного матеріалу з дисциплін, що вивчаються; вміння зіставлення, узагальнення та вирішення нетипових ситуаційних задач; призводить до зв'язку теоретичних знань з практикою, набуття професійних вмінь, навичок; широкого розкриття індивідуальних здібностей студентів, формування особистостей.

**Ключові слова:** медична освіта, учбовий процес, інтерактивні методи

### Вступ

На сучасному етапі прискореного соціально-економічного розвитку суспільства, що характеризується поступовою й неухильною інтеграцією України в європейські політичну, економічну й культурну сфери, винятково важливе значення набуває підвищення освітнього рівня підготовки висококваліфікованих спеціалістів для всіх галузей діяльності, збагачення інтелектуального та наукового потенціалу. Важливою умовою розв'язання цього завдання є необхідність озброєння спеціалістів достатнім обсягом теоретичних знань, вміннями, навичками та здатності творчо застосовувати їх в практичній діяльності. Навчання буде результативнішим, якщо ґрунтуватиметься на основі принципів, що посилюють його професійну спрямованість та розвиватимуть наукову та творчу самостійність студентів під час вивчення наук в аудиторний та позааудиторний час [2].

Сучасний етап розвитку професійної медичної освіти характеризується пошуком нових шляхів співробітництва викладачів і студентів, у процесі яких відбувається формування ініціативи, самостійності і творчості останніх, залучення їх до дослідницько-пошукового навчальної діяльності [5]. Потік інформації, що постійно зростає, потребує інноваційних форм, які б дозволяли

в короткий термін передавати студентам великий об'єм знань, надавали можливість забезпечити високий рівень засвоєння матеріалу, закріплення його на практиці. Суттєвими змінами має бути перебудова змісту і методики структурування і викладання дисциплін і їх орієнтація на особистісно-діяльнісний та проблемно-дослідницький підхід до навчання, утворення умов, які сприяють розвитку у студентів наукового мислення та професійних вмінь.

На жаль, традиційна модель освіти, що спрямована лише на передачу знань, умінь та навичок, не відповідає вимогам сучасності. На допомогу класичним технологічним аспектам приходять нові, зокрема, інтерактивні технології навчання. О. І. Пометун, Л. Пироженко (2002) розробили піраміду ступенів засвоєння матеріалу в залежності від методів навчання (рис. 1): 5% - лекції; 10% - того, що читають; 20% - того, що бачать на власні очі; 50% - того, що слухають та бачать одночасно; 70% - того, що обговорюють і пишуть; 80% - того, що роблять практично власноруч; 90% - того, що роблять і обговорюють одночасно; 95% - того, чому навчають інших.

Розглядаючи інтерактивні технології навчання як інноваційні, треба пам'ятати, що будь-яка педагогічна



**Рис. 1.** Піраміда ступенів засвоєння матеріалу в залежності від методів навчання згідно даних О. Пометун та Л. Пироженко.

технологія буде мертвою, якщо не розглядати її як цілісну систему в єдності її компонентів і взаємозв'язків. У педагогічній літературі описано чимало типів організацій навчання: за рівнем активності суб'єктів, рівнем залучення їх до продуктивної діяльності, за дидактичною метою, за способами організації тощо. Питаннями визначення, пояснення сутності інтерактивних технологій та використання їх у навчально-виховному процесі займалися такі дослідники як [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Слово "інтерактив" (пер. з англійської "inter" - "взаємний", "act" - діяти) означає взаємодіяти. Інтерактивний метод - це спосіб взаємодії через бесіду, діалог.

Мета роботи - з'ясувати ефективність застосування інтегративних технологій навчання в учбовому процесі кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

### Матеріали та методи

Протягом 2016-2017 навчального року на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова студенти стоматологічного факультету були розділені на дві досліджувані групи:

- в 1-й групі використовували традиційні методи навчання: 41<sup>а</sup>, 42<sup>а</sup>, 43<sup>а</sup>, 44<sup>б</sup>, 45<sup>б</sup> академічні групи, всього 72 студенти;

- в 2-й групі застосовували інтегративні технології: 41<sup>б</sup>, 42<sup>б</sup>, 43<sup>б</sup>, 44<sup>а</sup>, 45<sup>а</sup> академічні групи, всього 68 студентів.

Інтерактивні методи навчання застосовували на різних етапах навчального процесу: етапі первинного оволодіння знаннями; етапі формування професійних умінь, навичок на основі теоретичних знань; етапі закріплення і контролю знань.

На етапі первинного оволодіння знаннями викорис-

товували наступні інтерактивні методи:

1. Лекція-бесіда - форма навчання, що дозволяє привернути увагу студентів до найбільш вагомих питань теми. Застосовуємо при проведенні лекційного заняття. Протягом усієї лекції спонукаємо студентів висловлювати власні варіанти розв'язання проблеми.

2. Лекція-дискусія - на відміну від попередньої припускає не тільки використання студентських відповідей, але й організацію обміну думками. Віддаємо перевагу при проведенні лекційного заняття.

3. Лекція з постановкою проблеми. Починається лекція із запитання, з постановки проблеми, що приверне увагу студентів. Відповідь розкривається у процесі лекції. Протягом усієї лекції поставлене запитання спонукає студентів заповнити всі заплановані пропуски у запропонованій моделі своїми власними варіантами розв'язання проблеми.

4. Відеолекція з частковою дискусією - проводиться демонстрація відеофільму з теми, що вивчається. У певних місцях демонстрація переривається і студенти починають обговорення.

5. "Мікрофон" - застосовуємо при фронтальному експрес-опитуванні студентів під час засвоєння теоретичного матеріалу на практичних заняттях. Відповідає лише той, хто отримав "мікрофон". Відповідь повинна бути стислою, лаконічною.

6. "Мозкова атака" ("мозковий штурм") - суть методу полягає в тому, що студентам дається тема, необхідно висловити як можна найбільшу кількість ідей з цієї теми за невеликий проміжок часу, обговорити їх та класифікувати.

7. "Карусель" - варіант кооперативного навчання найбільш ефективний для одночасного включення всіх учасників в активну роботу з різними партнерами для обговорення дискусійних питань.

На етапі формування професійних умінь, навичок на основі теоретичних знань використовували наступні інтерактивні методи:

1. "Робота в парах" - при проведенні практичного заняття для демонстрації і відпрацювання практичних навичок.

2. "Кейс-метод або ситуаційний аналіз" - при оволодінні практичними навичками з теми, що вивчається.

3. "Ділова гра" - колективне практичне заняття, що дозволяє учасникам спільно знаходити оптимальні варіанти розв'язання у штучно створених умовах, що максимально імітують реальну обстановку. "Ділову гру" ми використовуємо при відсутності в клініці хворих відповідної теми практичного заняття, при неможливості повести студентів в клініку через епідемію грипу в лікарні тощо.

4. "Тренінги" - при практичному опрацюванні матеріалу, що вивчається, коли в процесі моделювання спеціальних завдань-ситуацій студенти мають можливість розвивати і закріплювати необхідні знання і навички, змінювати ставлення до свого.

На етапі закріплення і контролю знань використовували:

1. "Круглий стіл" - використовували після засвоєння теоретичних знань та практичних навичок з теми, що вивчається.

2. "Дискусію" - для обговорення якогось спірного питання.

3. "Дебати" - для обговорення протилежних точок зору з проблеми, що вивчається.

4. "Навчаючи - вчуся" - при закріпленні освоєних практичних навичок з теми що вивчається. Під час заняття студенти демонструють свої практичні навички і таким чином передають свої знання одногрупникам. Використання цього методу підвищує інтерес до навчання.

5. "Що, де, коли", "Бліц турнір", гра "Найрозумніший" - при проведенні поточного та модульного контролю знань.

6. Комп'ютерне тестування - при проведенні модульного контролю знань.

### **Результати. Обговорення**

Використання в навчальній діяльності розглянутих інтерактивних методів навчання сприяє самореалізації особистості студентів, значно підвищує якість навчання і являється важливою "рушійною силою" загального розвитку.

Головною умовою інтерактивних методів навчання є ініціативність студентів у навчальному процесі, що стимулює викладач-консультант. Це сприяє самостійному пошуку студентів в процесі реалізації поставленої мети.

Під час занять необхідно створити навчальне середовище, що базується на принципах демократії та взаємної поваги між студентами та викладачем, забезпечення безперервності процесу інтелектуального розвитку й вироблення професійних вмінь, забезпечення зв'язку теорії та практики. Завдяки ним активність студентів поступово піднімається на якісно новий рівень, джерелом її слугують власні пізнавальні мотиви.

На етапі первинного оволодіння знаннями ми надаємо переваги лекції-дискусії, яку проводимо в три етапи:

- Перший етап - постановка проблеми перед аудиторією. На цьому етапі лектор визначає коло питань, що потребують обговорення у процесі дискусії з цієї проблеми, намагається спрямувати дискусію в русло обговорюваної теми.

- Другий етап - пошук правильного вирішення цієї проблеми. Завданням лектора є надати інформацію з питання, що розглядається, виявити серед студентів власні судження та умовиводи, накреслити шляхи вирішення проблеми на основі висловлених думок.

- Третій етап лекції - формулювання висновків. Лектор узагальнює позиції, тези, аргументацію студентів, вироблені у ході дискусії, висловлює свою думку та судження з проблеми, ставить допоміжні запитання та порівнює основні висновки з проблемою, яка дискутується.

Якщо у процесі дискусії спостерігається брак інформації у студентів, дається можливість студентам самостійного доопрацювання матеріалу і потім продовжити обговорення на наступній лекції.

Подібні лекції допомагають студентам краще зрозуміти проблему, оскільки: інформаційне повідомлення кожного учасника супроводжується думками інших; розглядаються різні аспекти обговорюваної проблеми; висловлюються нові, часто неочікувані припущення; учасники мають можливість висловитися критично, приймаючи чи заперечуючи пропозиції, що виникають у ході дискусії; здійснюється загальне коригування думок, що висловлюються, та виробляється групова думка чи рішення.

Метод дискусії використовуємо також при проведенні практичних занять.

Для тренування і активізації творчого мислення широко використовуємо метод "Мозкова атака" ("мозковий штурм") - ефективна форма навчання, стимулювання нових ідей та творчих пропозицій, пошуку швидкого та легкого шляху вирішення складних проблем і прийняття рішень. Основними етапами проведення "мозкової атаки" є: формулювання проблеми; підхоплення і розвиток ідей будь-якого роду; підтримка і заохочення кожного учасника; фіксування всіх пропозицій; оцінка і селекція ідей після закінчення "атаки".

Цей метод застосовується нами найчастіше, так як він спонукає студентів до колективної розумової діяльності, до пошуку нетрадиційних шляхів рішення проблем, розвиває у студентів клінічне мислення, розкриває студента як особистість.

Метод "Карусель" застосовуємо: для обговорення будь-якої гострої проблеми з діаметрально протилежних позицій; для збирання інформації з якої-небудь теми; для інтенсивної перевірки обсягу й глибини наявних знань; для розвитку вмінь аргументувати власну позицію.

На етапі формування професійних умінь, навичок на основі теоретичних знань найбільш ефективними є наступні інтерактивні методи: "Робота в парах", "Кейс-метод або ситуаційний аналіз", "Ділова гра".

При "Роботі в парах" студенти отримують завдання парами, але виконують їх самостійно, потім перевіряють результати напарника, оцінюють їх, коментують і доповнюють. Такий метод співпраці не дає студентам можливості ухилитися від виконання завдань, сприяє розвитку навичок спілкування, вміння висловлюватися, критично мислити, переконувати, вести дискусію. При колективній роботі студент засвоює знання або вміння швидко і якісно, відразу використовує їх в ділі або передає іншим з поясненням. Робота в парах дає студентам час поміркувати, обміняти ідеями з партнером і лише потім озвучувати свої думки перед всією аудиторією.

Суть "Кейс-методу", полягає у створенні конкретної клінічної ситуації, яка оснований на реальних клінічних

**Таблиця 1.** Критерії оцінки компетентності студентів з дисципліни в залежності від методів навчання.

Рівні компетенції	Традиційні методи навчання	Інтегративні технології
Низький (фрагментарний), оцінка "2": відтворює окремі факти та фрагменти з дисципліни.	83%	17%
Елементарний (репродуктивний), оцінка "3": уміння переказувати, репродукувати засвоєну навчальну інформацію отриману на лекції, практичних заняттях чи в процесі самостійної роботи, застосовувати знання та навички у вирішенні типових задач; не володіє вмінням зіставлення та узагальнення	66%	44%
Достатній (частково-пошуковий), оцінка "4": досить повно володіє навчальним матеріалом, вміє зіставляти та узагальнювати, вирішення нетипових ситуаційних задач, виявляє науковий інтерес до дисципліни, вміє робити власні висновки	35%	65%
Високий (дослідницький), оцінка "5": має ґрунтовні та всебічні знання з предмету, постійно працює над їх поповненням, здійснює наукову роботу під керівництвом викладача, володіє методами наукового дослідження, має досягнення в науковій роботі	21%	79%

даних та модулює реальну проблему з якою у подальшому будуть стикатися студенти на практиці. Сумісними зусиллями зі студентами аналізуємо представлену ситуацію, формуємо проблеми та знаходимо їх практичне вирішення. Тобто кейс - це не просто описання випадку, а єдиний інформаційний комплекс який дозволяє зрозуміти ситуацію. Причому викладачі намагаються створити таку клінічну ситуацію, щоб поставлена проблема не мала однозначного рішення, що провокує дискусію. Крім того, кейси розвивають аналітичні, дослідні, комунікативні навички, стимулюють вміння аналізувати ситуацію, планувати стратегію та приймати рішення у тактиці ведення хворого, обстеження, лікування тощо.

Під час "Ділової гри" серед студентів розподіляються ролі: хворого, лікаря, лаборанта, родичів хворого тощо. Цей метод дає можливість студенту побачити себе в умовах реального життя, самостійно прийняти рішення, застосувати набуті знання та навички, покращити свої комунікативні здібності, моделювати взаємовідносини розвивати здатності до спільної роботи в команді, самостійного ухвалення управлінських рішень з конкретних реальних завдань. Запропонована ситуація не має готових вирішень. Варіанти виробляються й розглядаються безпосередньо під час гри, хід якої не можливо передбачити. Головним питанням при класичному навчанні виступає "чому", а в діловій грі - "що було б, якби...". Даний метод розкриває особистісний потенціал студента: кожен учасник може продіагностувати свої можливості поодиночці, а також й у спільній діяльності з іншими учасниками.

На етапі закріплення і контролю знань улюбленими методами викладачів є "Круглий стіл", "Дискусія", "Дебати".

Під час "Круглого столу" студенти обґрунтовано ставлять питання по темі, аргументують підходи до їхнього вирішення, повідомляють про вдалий або невдалий досвід проблеми, що вирішується. "Круглий стіл" - це свого роду нарада по обміну знань з теми, що вивчається і обговорення практичного досвіду, досягнень і помилок. Обов'язковим правилом цього методу є рівні

права і позиції всіх присутніх. За "круглим столом" немає керівників і підлеглих, лекторів і слухачів. Всіх присутніх вважають експертами з проблеми, яку обговорюють. В такий спосіб студенти освоюють зміст теми, її ключові проблеми.

Метод "Дискусія" сприяє розвитку критичного мислення студентів, дає можливість відстоювати власну думку, формує навички аргументації, поглиблює знання з обговорюваної проблеми. Дискусію починаємо з постановки конкретного дискусійного питання; активно обговорюємо його, усі твердження студентів повинні супроводжуватись аргументацією, обґрунтуванням. В процесі обговорення виправляю помилки і неточності, яких припускаються студенти та спонукаю студентів робити те саме. Дискусія може закінчуватися як консенсусом, так і збереженням існуючих розбіжностей між учасниками дискусії

Під час "Дебатів" - обговорюються протилежні точки зору з проблеми, що вивчається. На момент такого заняття студенти повинні мати глибокі знання з обговорюваної теми, обґрунтовувати правильність своєї позиції, надати докази, факти, які демонструють правильність доказів. Студенти вчать узагальнювати свої думки, робити висновки. Важливо, щоб учасники дебатів не переносили емоції один на одного, а спілкувалися спокійно.

Були розроблені критерії оцінювання компетентності студентів з дисципліни в залежності від методів навчання (табл. 1), які показали суттєву перевагу інтерактивних методів щодо творчого засвоєння теоретичного матеріалу з дисциплін, що вивчаються.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Використання інтерактивних методів в навчальному процесі призводить до:
  - активізації учбово-пізнавальної та наукової діяльності у студентів;
  - творчого засвоєння теоретичного матеріалу з дисциплін, що вивчаються;
  - вміння зіставлення, узагальнення та вирішення

нетипових ситуаційних задач;

- зв'язку теоретичних знань з практикою, набуття професійних вмінь; навичок;

- широкого розкриття індивідуальних здібностей студентів, формування особистостей;

- формування здатності концентрувати увагу і розумові зусилля на рішенні актуальної задачі;

- формування досвіду колективної розумової діяльності.

В подальшому планується провести анкетування студентів, під час якого вони повинні висловити власну думку про користь інноваційних методів навчання на різних етапах засвоєння знань та надати перевагу тим чи іншим методам.

### Список посилань

1. Бажора, Ю. І., & Чернецька, О. В. (2010). Сучасні технології навчання. *Одеський медичний журнал*, 4, 33-37.
2. Дичівська, І. М. (2004). Інноваційні педагогічні технології. Київ: Академвидав.
3. Комар, О. А. (2005). Модернізація су-
- часного навчально-виховного процесу (Ч. II, с.159-166). Київ. Мінімум.
4. Кремень, В. Г. (2003). Освіта і наука України: шляхи модернізації (факти, роздуми, перспективи). Київ: Грамота.
5. Кульчицький, В. І. (2012). Формування професіогенезу особистості студентів медичних Вузів України. *Медична освіта*, 1, 36-39.
6. Пометун, О., & Пироженко, Л. (2002). Інтерактивні технології навчання: Теорія, досвід. Київ: А.П.Н.
7. Сисоєва, С. О. (2011). Інтерактивні технології навчання дорослих. Київ: ВД "ЕКМО".

**Франчук С.В., Сакович Е.А., Полищук Т.В., Кириченко Ю.В.**

### ОТНОСИТЕЛЬНО ИННОВАЦИЙ В ТЕХНОЛОГИЯХ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИКОВ

**Резюме.** Цель работы - выяснить эффективность применения интегративных технологий обучения в учебном процессе кафедры внутренней медицины медицинского факультета №2 Винницкого национального медицинского университета. В течение 2016-2017 учебного года студенты стоматологического факультета были разделены на две исследуемые группы: в 1-й группе (41<sup>а</sup>, 42<sup>а</sup>, 43<sup>а</sup>, 44<sup>б</sup>, 45<sup>б</sup> академические группы, всего 72 студентов) использовали традиционные методы обучения; во 2-й группе (41<sup>б</sup>, 42<sup>б</sup>, 43<sup>б</sup>, 44<sup>а</sup>, 45<sup>а</sup> академические группы, всего 68 студентов) применяли интегративные технологии. Проведена оценка компетентности студентов по дисциплине в зависимости от методов обучения согласно разработанным критериям. Выявлено, что низкий (фрагментарный) и элементарный (репродуктивный) уровни компетенции преобладали при обучении традиционными методами (83% и 66% соответственно). Достаточный (частично-поисковый) и высокий (исследовательский) уровни компетенции преобладали при использовании интегративных технологий (65% и 79% соответственно). Использование в учебной деятельности рассмотренных интерактивных методов обучения способствует активизации учебно-познавательной деятельности студентов, творческого усвоения теоретического материала по изучаемым дисциплинам; умение сопоставления, обобщения и решения нетипичных ситуационных задач; приводит к связи теоретических знаний с практикой, приобретения профессиональных умений, навыков; широкого раскрытия индивидуальных способностей студентов, формирования личности.

**Ключевые слова:** медицинское образование, учебный процесс, интерактивные методы

**Franchuk S.V., Sakovich E.A., Polischuk T.V., Kyrychenko Yu.V.**

### ON INNOVATIONS IN THE TECHNOLOGY OF TEACHING MEDICAL STUDENTS

**Summary.** The purpose of the work is to find out the effectiveness of the application of integrated teaching technologies in the educational process at the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty № 2 of the Vinnytsia National Pirogov memorial Medical University and to analyze their impact on the quality of students' knowledge. During the 2016-2017 academic year students of the Stomatology Faculty were divided into two investigated groups: in the 1 st group (41<sup>a</sup>, 42<sup>a</sup>, 43<sup>a</sup>, 44<sup>b</sup>, 45<sup>b</sup> academic groups, 72 students) traditional teaching methods were used; in the 2 nd group (41<sup>b</sup>, 42<sup>b</sup>, 43<sup>b</sup>, 44<sup>a</sup>, 45<sup>a</sup> academic groups, 68 students) integrated technologies were applied. Assessment of student's competence in discipline has been carried out depending on the training methods according to the developed criteria. It was found the low (fragmentary) and elementary (reproductive) levels of the competencies prevailed with training by traditional methods (83% and 66% respectively). Sufficient (partly-search) and high (research) competencies prevailed with the use of the integrated technologies (65% and 79% respectively). Use in training activities considered interactive teaching methods contribute to formation of cognitive activity of students, creative assimilation of theoretical material of disciplines being studied; ability to compare, generalize and solve non-typical situational problems; leads to the connection of theoretical knowledge with practice, acquisition of professional skills; wide disclosure of individual abilities of students, formation of personalities.

**Key words:** medical education, educational process, interactive methods.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Жебель В.М.**

Стаття надійшла до редакції 29.05.2017 р.

Франчук Світлана Віталіївна - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)511127; +38(063)3779097; svfranchuk83@gmail.com

Сакович Олена Олександрівна - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)511127; elena.sakovich.0804@gmail.com

Полищук Тетяна Віталіївна - асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)511127; +38(093)4899796; tatyapanolischuk99@gmail.com

Кириченко Юрій Васильович - старший викладач кафедри фізвиховання та ЛФК ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(093)5601355

© Михайленко О.В., Чихман Я.В.

УДК: 612.12-001.45:340.624

Михайленко О. В.<sup>1,2</sup>, Чихман Я. В.<sup>2</sup>

Київське міське клінічне бюро судово-медичної експертизи (вул. Докучаєвська, 4, м. Київ, 03141, Україна)<sup>1</sup>, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна)<sup>2</sup>

## МОЖЛИВІСТЬ ВСТАНОВЛЕННЯ ПОЛОЖЕННЯ ДУЛЬНОГО ЗРІЗУ ВІДНОСНО ПОВЕРХНІ ШКІРИ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕНТГЕН- ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ ЗА РОЗПОДІЛОМ МЕТАЛІВ

**Резюме.** На архівному матеріалі відділення судово-медичної криміналістики Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи з використанням рентгенфлуоресцентного спектрального елементного аналізу були досліджені особливості розподілу мікрочасточок металів у складі продуктів пострілу, що утворюються під час проходження по каналу зброї. Зокрема, характер розподілу елементів заліза, міді і цинку дозволив визначити положення дульного зрізу ствола відносно поверхні шкіри під час проведення пострілу, а також визначити елементний склад оболонки кулі. Ділянки деформації кулі №1 є нарізами на поверхні оболонки кулі, що утворились від дії полів нарізів каналу вогнепальної зброї під час проходження кулі по каналу ствола, отже зброя була нарізною.

**Ключові слова:** судово-медична експертиза, вогнепальна травма, коротко ствольна нарізна зброя, рентгенівський флуоресцентний спектральний аналіз.

### Вступ

Серед багатьох відомих в судово-медичній криміналістиці методів дослідження факторів, що супроводжують постріл (додаткових факторів пострілу) [1-3, 5-8], одним із високоефективних методів елементного складу нашарувань металів і інших факторів, що супроводжують постріл, є рентгенівський флуоресцентний спектральний аналіз (РФСА). Його використання дозволяє проводити діагностику вогнепального ушкодження (пошкодження), ідентифікувати мікрочасточки із ранових каналів, визначати вид снаряда і мікроелементний склад продуктів пострілу [9]. За останні роки технологічні можливості РФСА суттєво зросли [4], хоча наукових досліджень, присвячених комплексним і поглибленим дослідженням факторів, що супроводжують постріл, у тому числі й у випадках встановлення положення дульного зрізу ствола відносно поверхні шкіри та видової ідентифікації зброї шляхом використання рентген-флуоресцентного спектрального елементного аналізу - ще недостатньо.

Метою дослідження було встановлення положення дульного зрізу ствола відносно поверхні шкіри в момент заподіяння пострілу та проведення видової ідентифікації зброї шляхом використання рентген-флуоресцентного спектрального елементного аналізу за особливостями розподілу частинок металу оболонки кулі, що утворюються під час проходження по каналу ствола зброї, як складової частини продуктів пострілу.

### Матеріали та методи

В роботі був використаний архівний матеріал відділення судово-медичної криміналістики Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи. З метою виявлення наявності нашарувань кіптяви пострілу на клаптях шкіри з вогнепальними пораненнями правої скроневої ділянки проводилось дослідження

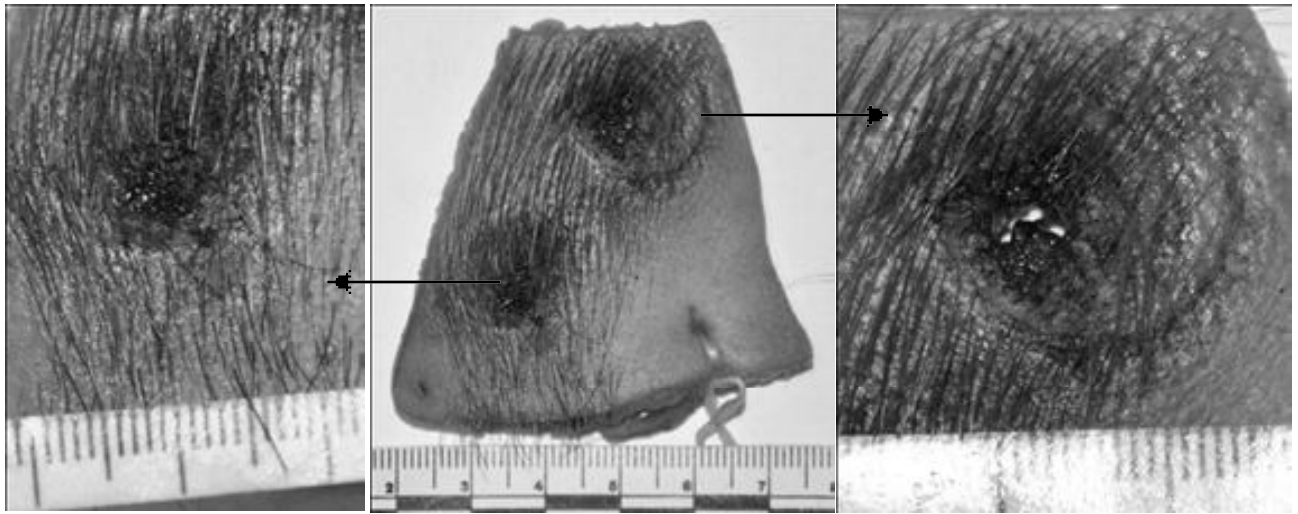
в інфрачервоній ділянці спектру світла за допомогою телекамери "CCDB/W Camera Model: MTC - 5C23B", матриця якої чутлива до інфрачервоних променів. З метою виявлення на клапті шкіри нашарувань зброярського мастила, що може люмінесцювати в ультрафіолетових променях, був застосований ультрафіолетовий випромінювач UV-400 "Spectrolin", довжина хвиль випромінювання якого 320-400 нм та з запираючим світлофільтром ЖС-18. Дослідження елементного складу продуктів пострілу в об'єктах біологічного і небіологічного походження проводилось з використанням рентгенфлуоресцентного спектрального елементного аналізу на спектрометрі "M4 TORNADO" компанії Bruker (Німеччина) з використанням пакету стандартних аналітичних методик. В роботі були застосовані стандартні методи варіаційної статистики.

### Результати. Обговорення

Із постанови відомо, що 26.07.2017 року, був виявлений труп гр. З., 1984 року народження з двома вогнепальними пораненнями в голову. Під час огляду місця події було виявлено та вилучено подушку з речовиною бурого кольору та з явним одним пошкодженням (наскрізна дірка), а також дві кулі та дві гільзи патрону 9x18 мм (ПМ).

При дослідженні клаптя шкіри з правої скроневої ділянки потерпілого було виявлено дві вхідні вогнепальні рани (№1 і №2) з циркулярним осадненням та з дефектом "мінус-тканина" (рис.1-2).

Рана №1 розміром 2,2x1,5 см локалізувалась в нижній половині клаптя шкіри праворуч (назад відповідно нормального анатомічного положення тіла). Нижня стінка ранового дефекту шкіри скошена, а верхня підкопана. Рановий канал від рани №1 мав напрям спереду назад, зверху вниз та справа наліво, ушкоджуючи за своїм



рана №1  
**Рис. 1.** Загальний вигляд клаптя шкіри та ран №1 і №2 на ньому.

ходом правий соскоподібний відросток, м'які тканини шиї і закінчувався вихідною раною №4 (з нерівними, вивернутими краями, без осаднення) на задній поверхні шиї по центру. Навколо країв дефекту шкіри, у секторі між позначками 4 та 9 умовного циферблату годинника розташовувалася рівномірно виражене буровато-коричневого кольору осаднення шкіри у вигляді "напівпасочка", шириною до 0,9 см по нижньому краю та з закругленням, що мало рівні чіткі краї та діаметр 0,9 см.

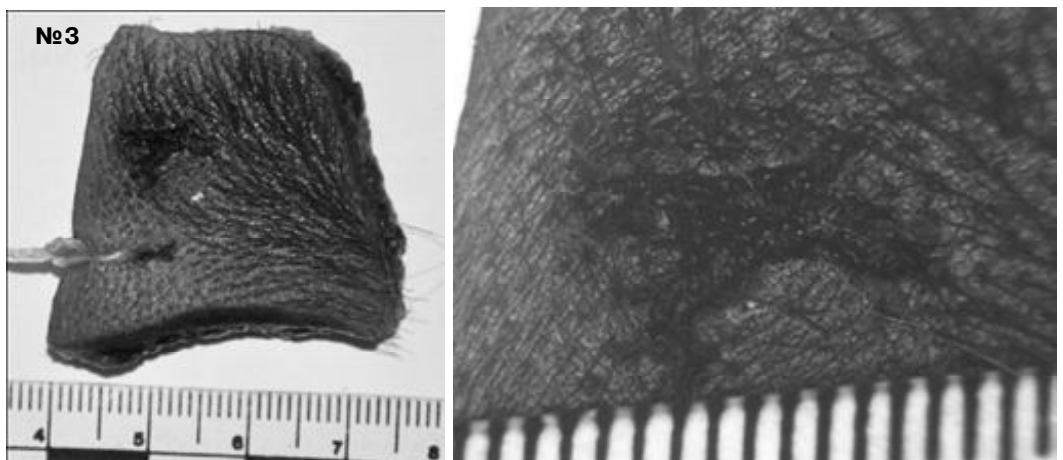
Рана №2 розміром 2,2x1,5 см розташовувалася на верхній половині клаптя шкіри ліворуч (наперед відповідно нормального положення тіла). Особливості морфології ушкодження відповідають таким, що були наведені вище при характеристиці рани №1. Рановий канал від вхідної рани №2 мав напрям спереду назад, справа наліво та зверху вниз, ушкоджуючи за своїм ходом праву скроневу кістку, головний мозок та його оболонки, потиличну кістку зліва і закінчувався вихідною раною №3 в потиличній ділянці зліва (за характером аналогічної вище вказаній рани).

Таким чином, описана вище морфологія ушкоджень ран №1 та №2 є притаманною вхідним вогнепальним кульовим ранам, які утворилася від дії вогнепальних снарядів (куль) в результаті проведення двох пострілів з вогнепальної зброї.

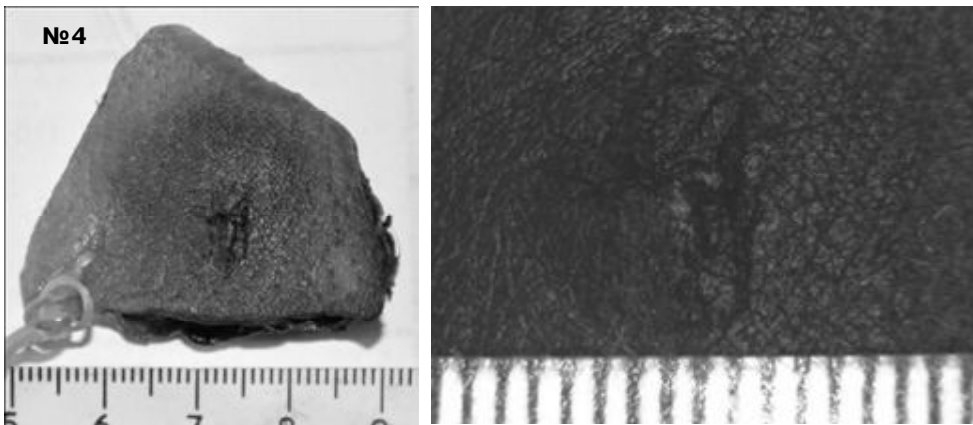
На правій частині клаптя шкіри, вилученого з потиличної ділянки

зліва розташовувалась наскрізна, щілиноподібна, чотирипроменевої форми вогнепальна рана №3 (рис. 2). Від центру рани на позначки 10, 2, 3 та 8 умовного циферблату годинника поширювалися промені довжиною відповідно 0,8 см, 0,6 см, 0,4 см та 0,6 см. При зіставленні країв рани дефект тканини не утворювався. Краї рани мали рівний вигляд, не осаднені, просякнуті кров'ю. Промені, які утворювали рану закінчувалися гострокутно. Стінки рани майже відвісно відходили в товщі шкіри. З внутрішньої поверхні клаптя шкіри відмічалось виражене просякнення підлягаючих м'яких тканин кров'ю. Описана морфологія ушкодження є характерною для вихідної вогнепальної кульової рани, яка утворилася внаслідок дії вогнепального снаряду (кулі).

При дослідженні клаптя шкіри з задньої поверхні шиї в його центральній частині, на тлі синця округлої форми розміром 2,5x2,5 см, мала місце наскрізна, щілиноподібна, трипроменевої форми рана №4 (рис. 3). Від центру рани на позначки 12, 6 та 9 умовного циферблату годинника поширювалися промені довжиною



**Рис. 2.** Загальний вигляд клаптя шкіри та рани №3 на ньому.



(кулі).

З метою виявлення наявності нашарувань кіптяви пострілу на клапті шкіри з правої скроневої ділянки з локалізацією в ділянці ран №1 та №2, їх форми та контурів, клапті шкіри були досліджені в інфрачервоній ділянці спектру світла за допомогою телекамери "CCD B/W Camera Model: MTC-5C23B", матриця якої чутлива до інфрачервоних променів. Досліджуваний клапоть шкіри освітлювався лампами накаливання (2x100W) з використанням інфрачервоного світлофільтра ІКС-1. При цьому, навколо ран було виявлене нерівномірне виражене поглинання інфрачервоних променів світла округлої форми розміром 2,0x2,5 см. Більш інтенсивне поглинання інфрачервоних променів відмічалось по краям рани, яка розташована у

Рис. 3. Загальний вигляд клаптя шкіри та рани №4 на ньому.

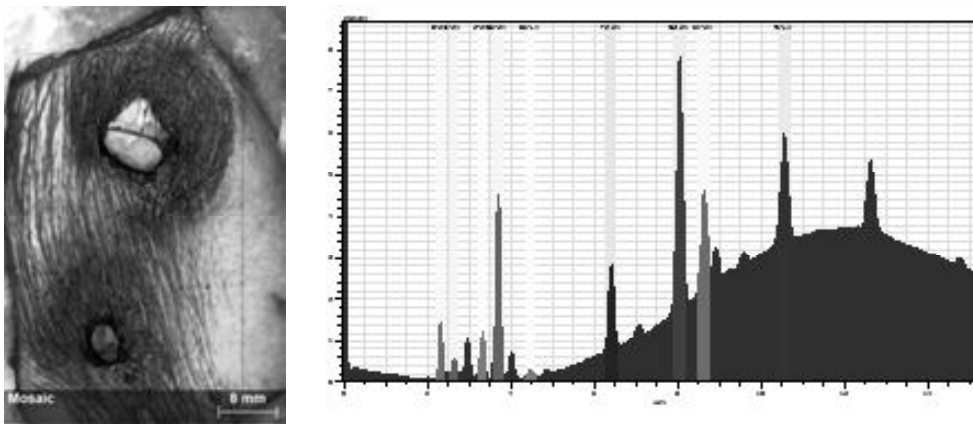


Рис. 4. Клапоть шкіри з ранами №1 і №2 та спектр елементів з обраної ділянки.

відповідно 0,7 см, 0,6 см та 0,7 см. При співставленні країв рани зіставляються між собою, при цьому дефект тканини не утворювався. Краї рани мали рівний вигляд, не осаднені, просякнуті кров'ю. Промені, що утворюють рану, закінчуються гострокутно. Стінки рани відходять в товщі шкіри майже відвісно. З внутрішньої поверхні клаптя шкіри відмічається виражене просякнення підлягаючих м'яких тканин кров'ю. Описана морфологія ушкодження є характерною для вихідної вогнепальної кульової рани, яка утворилася дією вогнепального снаряду

верхній частині клаптя шкіри, а також у вигляді пасочки шириною 0,1-0,3 см навколо країв ран. Отже, на обох ранах було виявлене нашарування кіптяви.

З метою виявлення на клапті шкіри з раною №1 нашарувань зброярського мастила, що може люмінесцювати в ультрафіолетових променях, був застосований огляд з використанням ультрафіолетового випромінювача UV-400 "Spectroline", довжина хвиль випромінювання якого 320-400 нм та з запираючим світлофільтром ЖС-18. При цьому свічення матеріалів в ультра-

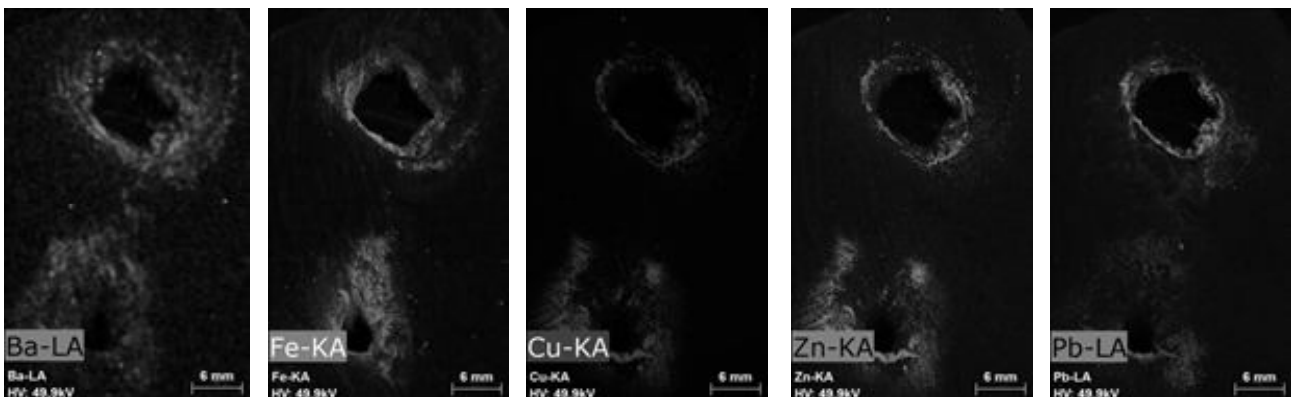


Рис. 5. Відеозображення рани на клапті шкіри з ранами №1 і №2 з картами розподілу барію (Ba), заліза (Fe), міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb) навколо неї.



фіолетових променя, характерного для нашарування мастильних матеріалів не виявлено.

Для встановлення наявності металів (елементного складу нашарувань) на поверхні клаптів шкіри був застосований мікрорентгенівський флуоресцентний спектральний аналіз. В результаті дослідження з площини сканування в ділянці ран було отримано спектри наступних елементів: P, S, Cl, K, Ca, Ba, Fe, Cu, Zn, та Pb (рис. 4).

В подальшому було проведено картування розподілу виявлених елементів на площині сканування клаптів шкіри (рис. 5). На отриманих картах визначалась рівномірність топографії поширення більшості виявлених елементів. В той час, як поширення барію (Ba), заліза (Fe), міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb) на клапті шкіри з ранами №1 і №2 було нерівномірним - чітко визначались ділянки овальної форми з підвищеним вмістом елементів як по краям, так і навколо країв ран у межах осаднення шкіри (рис. 5).

При цьому, як видно із позначень стрілками на рис. 5, поширення елементів заліза навколо рани №2 мало довгастих вигляд за рахунок збільшення у довжину, у напрямку 13 години умовного циферблату. Поширення елементів міді і цинку мали дугоподібний характер з порожнинами заповнення в центрі (рис. 5 позначено стрілками).

Вказаний ефект можна пояснити накладанням на ділянку нашарування міді і цинку нашарувань елементів заліза. Це можливе за умов контакту бічної частини дульного зрізу ствола зброї з шкірою рани №2 під гострим кутом. Отже, наявність у складі кіптяви навколо рани №2 міді і цинку, джерелом походження яких був метал оболонки кулі, зовні покритою томпаком (сплав міді і цинку)

свідчить про те, що куля була оболонковою.

За характером розподілу елементів заліза, міді, цинку по краям рани №2 можливим було встановлення положення дульного зрізу до поверхні шкіри а саме те, що при пострілі відбувся контакт бічної частини ствола зброї з шкірою рани №2 під гострим кутом.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Із виявлених елементів, що входили до складу кіптяви навколо рани №2 можна окремо виділити залізо, поширення якого на картах розподілу мало довгастих характер і утворилось від контакту шкіри з дульним зрізом зброї, а також мідь і цинк, джерелом походження яких був метал оболонки кулі, зовні покритою томпаком (сплав міді і цинку). Отже, куля була оболонковою.

2. Характер розподілу елементів заліза, міді, цинку по краях рани №2, а саме - довгастих вид поширення елементів заліза навколо рани, а елементів міді і цинку - дугоподібного характеру з порожнинами заповнення в центрі, вказує на те, що в момент заповнення пострілу відбувся контакт бічної частини ствола зброї з шкірою рани №2 під гострим кутом.

3. Виявлені ділянки деформації кулі №1, що утворились від дії полів нарізів каналу вогнепальної зброї і є нарізами на поверхні оболонки кулі, дно яких має паралельні валки та борозенки, що чергуються одні з одними. Вказаний факт свідчить про застосування нарізної вогнепальної зброї.

Досліджувана проблема є надзвичайно цікавою та актуальною, особливо у теперішній неспокійний час, тому потребує подальших досліджень.

### Список посилань

1. Колкутин, В. В., Мусин, Э. Х. & Катаева, Н. П. (2005). Применение рентгеноспектрального анализа в экспертной практике (154). Взято з: Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской практики: Материалы VI всероссийского съезда судебных медиков, посвященного 30-летию всероссийского общества судебных медиков. Москва-Тюмень.
2. Колосова, В. М., Митричев, В. С., & Одинокина, Т. Ф. (Ред.). (1974). Спектральный эмиссионный анализ при исследовании вещественных доказательств. Москва.
3. Макаренко, Т. Ф., & Назаров, Г. Н. (1991). Сравнительная оценка некоторых методов исследования металлизации объектов судебно-медицинской экспертизы в случаях огнестрельной травмы. (39-44) Взято из материалов научно-практической конференции. Ленинград.
4. Мишалов, В. Д., & Михайленко, А. В. (2016). Новые возможности лабораторной диагностики продуктов выстрела путем проведения микрорентгенофлуоресцентного спектрального элементного анализа. *Морфология*, 10 3, 373-376.
5. Назаров, Ю. В. & Лебедева, Т. В. (2006). Эмиссионный спектральный анализ при экспертизе огнестрельных повреждений, причиняемых эластичными поражающими элементами. *Актуальные вопросы суд. медицины и экспертной практики*, 11, 251-254.
6. Пашкова, В. И., & Томилина В. В. (Ред.). (1975). Лабораторные и специальные методы исследования в судебной медицине. Москва: Медицина.
7. Попов, В. Л., Исаков, В. Д., & Кривожейко, А. Г. (1990). Определение расстояния свободного полета частиц пороха и металлов при выстрелах из ручного огнестрельного оружия. *Судебно-медицинская экспертиза*, 1, 13-17.
8. Татаренко, В. А. (1999). Огнестрельные повреждения. Эмиссионный спектральный анализ в судебно-медицинской практике. Практическое руководство. Харьков.
9. Филипчук О. В., & Коваленко, Ю. Н. (1983). К методике определения следов металлов методом цветных отпечатков. *Судебно-медицинская экспертиза*, 3, 47.

**Михайленко А.В., Чихман Я.В.**

### ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ДУЛЬНОГО СРЕЗА К ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕНТГЕН-ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ПО РАСПРЕДЕЛЕНИЮ МЕТАЛЛОВ

**Резюме:** На архивном материале отделения судебно-медицинской криминалистики Киевского городского клинического

бюро судебно-медицинской экспертизы с использованием рентгенфлуоресцентного спектрального элементного анализа были изучены особенности распределения микрочастиц металлов в составе продуктов выстрела, которые образуются во время прохождения по каналу ствола. В частности, характер распределения элементов железа, меди и цинка позволил определить положение дульного среза ствола относительно поверхности кожи во время осуществления выстрела и определить элементный состав оболочки пули. Участки деформации пули №1 есть нарезамы на поверхности оболочки пули, которые образовались от действия полей наров канала огнестрельного оружия во время прохождения пули по каналу ствола, таким образом, оружие было нарезным.

**Ключевые слова:** судебно-медицинская экспертиза, огнестрельная травма, короткоствольное огнестрельное оружие, рентгеновский флуоресцентный спектральный анализ.

**Mikhailenko A.V., Chikhman Ya.V.**

**THE POSSIBILITY OF INSTALLING THE SITUATION OF THE BULK SURFACE BETWEEN THE SURFACE OF SKINS WITH USE OF A RENTHEN-FLUORESCENT SPECTRAL ANALYSIS BY DISTRIBUTION OF METALS**

**Summary.** *On the archive material of the forensic forensic department of the Kiev city clinical bureau of forensic medical criminalistic using X-ray fluorescence spectral element analysis, features of the distribution of microparticles of metals in the composition of the products of the shot, which are formed during the passage along the canal of the trunk, were studied. In particular, the character of the distribution of the elements of iron, copper and zinc allowed to determine the position of the muzzle of the trunk relative to the skin surface during the realization of the shot and to determine the elemental composition of the bullet shell. The deformation areas of bullet number 1 are cuts on the surface of the shell of the bullet, which formed from the effect of the fields of the channel of the gun fire channel during the passage of the bullet through the trunk channel, thus, the weapon was riveted.*

**Key words:** forensic medicine, gunshot trauma, short-barrel firearms, X-ray fluorescence spectral analysis.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.**

Стаття надійшла до редакції 23.06.2017 р.

Михайленко Олександр Вікторович - к.мед.н., завідувач відділення судово-медичної криміналістики Київського міського бюро судово-медичної експертизи; здобувач кафедри судової медицини НМАПО імені П.Л. Шупика; +38(044)4404771  
Чихман Ярослава Володимирівна - аспірант кафедри судової медицини НМАПО імені П.Л. Шупика; +38(044)4404771

© Гаврилюк А.О., Жарлінська Р.Г., Даценко Г.В., Король Т.М., Польова О.А., Вовчук О.М.

**УДК:** 351.77-01.17:003-2

**Гаврилюк А.О., Жарлінська Р.Г., Даценко Г.В., Король Т.М., Польова О.А., Вовчук О.М.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **КЛІНІЧНИЙ АУДИТ У СИСТЕМІ ДЕРЖАВНОГО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ: СУТНІСТЬ, ЦІЛІ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ**

**Резюме.** Розглянуто різні підходи до клінічного аудиту як інструменту державного контролю якості медичної допомоги, запропоновано авторське визначення клінічного аудиту, проаналізовано види і типи клінічного аудиту, зіставлено поняття "клінічний аудит" і "медичний аудит", виділено цілі та завдання клінічного аудиту.

**Ключові слова:** клінічний аудит, державний контроль якості медичної допомоги, медичний аудит, належна практика.

В сучасних умовах система охорони здоров'я України перебуває в перехідному періоді, що полягає в розробленні стратегії реформування, пошуку нових форм організації медичної допомоги, що можуть бути засновані на базі існуючої системи з залученням найкращого світового досвіду та ефективних методів реалізації лікувально-діагностичних послуг. Міністерство охорони здоров'я виділяє ряд пріоритетних напрямків розвитку, на основі яких буде побудована сучасна якісна медична допомога. Серед них, відповідно до звіту роботи МОЗ України за 2015 рік, - якісні ліки та вакцини, медичні послуги належної якості, справедлива система фінансування та нова система громадського здоров'я. Медичні послуги кращої якості, що надаються у більш ефективний спосіб та є орієнтованими на пацієнтів, - це світова вимога до закладів громадського здоров'я, яка ретельно контролюється за допомогою різних механізмів. Майбутнє затвердження існуючого законопроекту про надання закладам охорони здоров'я (ЗОЗ) правового статусу і автономії та впровадження інтегрованої системи надання медичної допомоги - це перші кроки до оптимізації лікувально-діагностичного процесу в Україні. Проте відповідно до світових стандартів та вимог одним з необхідних механізмів є постійний контроль якості медичної допомоги (ЯМД) і дотримання світових стандартів в медицині.

Традиційними для України методами контролю діяльності ЗОЗ є акредитація, нормативне регулювання, звітування та оцінка показників здоров'я населення. Проте всі ці методи, не дивлячись на те, що вони мають право на існування, зосередженні на кінцевому результаті і орієнтовані власне на діяльність, а не на вплив на пацієнта, якість процесу надання послуг, задоволеність пацієнтом процесом та результатами отриманих послуг. Хоча в світі більше уваги приділяється власне процесу надання медичної допомоги, якості медичних послуг, відповідності цієї якості вимогам нормативних документів та задоволеності пацієнтів якістю отриманої медичної допомоги. Контроль в цьому напрямку здійснюється за допомогою спеціальних перевірок - клінічного аудиту (КА). Отже, з'ясування сутності КА, його типів та видів є актуальною проблемою і потребує окремого дослідження.

До цього часу більшість наукових публікацій щодо

якості в системі охорони здоров'я, зокрема вітчизняних авторів, були пов'язані з дослідженням контролю, оцінюванням та вдосконаленням якості медичної допомоги переважно на державному та регіональному рівнях. На рівні ЗОЗ спорадично вивчалися лише окремі питання управління ЯМД. Необхідно констатувати той науковий факт, що на сьогодні в загальносвітових тенденціях стосовно покращання ЯМД превалює залучення механізмів безпосереднього впливу у самому ЗОЗ через систематичне оцінювання/самооцінювання згідно з визначеними критеріями, де основним інструментом слугує КА, що робить такий підхід ефективним у процесі надання медичної допомоги на рівні ЗОЗ.

*Мета* - розглянути існуючі підходи до КА, узагальнити їх та розробити власну дефініцію, здійснити класифікацію типів та видів КА.

Насамперед потребує розгляду зміст поняття КА. Є декілька дефініцій КА, узагальнених закордонними дослідниками Бейкер Р., Грімшоу Дж., Еклес М., Найтингейл Ф., Неухаузером Д., Портером Р., Фой Р. та ін. [3; 4; 8-11; 15]:

- "систематичне обстеження або огляд медичних послуг, яке прагне поліпшити якість і результат догляду за пацієнтами, через структурований огляд надання медичної допомоги, процедур і результатів, які розглядаються відповідно до узгоджених стандартів для якісних медичних процедур, з впровадженням змін в практику і, якщо це необхідно, застосування нових стандартів" (за визначенням директиви MED (97/43/Євратом);

- "процес поліпшення якості, спрямований на покращення обслуговування пацієнтів і результатів шляхом систематичної перевірки медичної допомоги проти певних критеріїв і оцінка змін, що впроваджені після проведеної перевірки. Аспекти структури, процесу і результату догляду вибираються і систематично оцінюються проти встановлених критеріїв. За умови виявлення необхідності зміни здійснюються на індивідуальному, командному рівні, або рівні обслуговування, з використанням подальшого моніторингу для підтвердження поліпшення надання медичної допомоги";

- "це процес поліпшення якості, спрямований на

покращення обслуговування пацієнтів і результатів надання медичних послуг шляхом систематичної перевірки медичної допомоги відповідно до встановлених критеріїв, здійснення змін, там де в них визначена потреба і подальший моніторинг, що використовується для підтвердження поліпшення надання медичної допомоги”;

- "це циклічний процес поліпшення ЯМД, що полягає в порівнянні клінічної ефективності проти узгоджених стандартів і, як результат, впровадження змін в клінічній практиці”;

- "це процес поліпшення якості, спрямований на поліпшення обслуговування пацієнтів і результатів надання медичної допомоги шляхом систематичної перевірки ЯМД, що існує на протигагу певних стандартів і здійснення змін”.

З цих визначень КА очевидно, що весь медичний персонал повинен бути залучений в процес аудиту. Іншими словами, це дійсно мульти-дисциплінарна, мульти-професійна діяльність інтегрована в оперативне управління охороною здоров'я. Узагальнюючи представлені визначення, пропонуємо власну дефініцію КА. Отже, клінічний аудит - це аналіз, оцінка медичної діяльності, ефективності її організаційної структури; перевірка відповідності лікувально-профілактичної діяльності персоналу ЗОЗ правилам, стандартам, нормативним актам. Клінічний аудит - це простір збереження і зміцнення здоров'я конкретної людини, процес функціонування і розвитку лікувально-діагностичного процесу в ЗОЗ державного та регіонального рівнів; це сукупність медико-соціальних умов і факторів, що забезпечують безпеку існування особистості. На нашу думку, клінічний аудит являє собою цілісну, постійно змінювану складову в системі державного контролю сфери охорони здоров'я, яка спрямована на безперервне вдосконалення ЯМД населенню.

В працях дослідників проблем КА іноді використовується термін "медичний аудит", а саме: коли аудит проводиться для оцінки медичної допомоги, що надається окремими лікарями. Розглянемо співвідношення понять клінічний та медичний аудит, використовуючи праці зарубіжних авторів Джамтведта Г., Янга Дж., Кристоферсена Д., О'Брайена Т., Перрі-Вудфорда З., Брайзвейта Дж., Парка Дж, МакАлана С., Коннолі М. [1; 5; 6; 12; 14]. Медичний аудит - це систематичний підхід до рецензування медичної допомоги для того, щоб визначити можливості для поліпшення і створення механізму для їх реалізації. Медичний аудит і клінічний аудит часто вживаються як синоніми, але КА може використовуватись, щоб охопити всі аспекти догляду, наприклад, клінічний догляд та роль медичного персоналу, тоді як медичний аудит застосовується для оцінки практичної діяльності безпосередньо лікарів. Він доповнює і може частково перекривати фінансовий аудит, огляд надання медичної

допомоги і управління ресурсами, але, насамперед, клінічний, не управлінський; він сконцентрований на процесі і результатах надання медичної допомоги, а не використання ресурсів, і це відповідальність лікарів, а не менеджерів. Медичний аудит має більш систематичний, кількісний, і формальний характер, але спрямований на ті самі цілі поліпшення ЯМД та освіти.

З визначень КА також очевидно, що він повинен бути проведений аудитором з великими знаннями та досвідом в галузі, що перевіряється, які зазвичай є практикуючими лікарями. Вони повинні бути фахівцями в своїх галузях, орієнтуватись на світові стандарти, сучасні рекомендації міжнародних наукових товариств, інновації у відповідних спеціальностях, розуміти принципи організації діяльності медичних закладів та їх підрозділів.

Визначення КА не вказують виконавця експертизи або аудиту, що робить можливим запроваджувати такі його види, як внутрішній аудит, або самооцінювання, та зовнішній аудит. Слід розуміти, що внутрішні і зовнішні ревізії необхідні і, оптимально, вони повинні доповнювати одна одну. Згідно з визначеннями КА досліджує роботу групи осіб, надання медичної допомоги, оцінює процедури і результати, які повинні бути зрозумілі в колективному сенсі, тобто аудит не зосереджується на одному пацієнті.

Визначаючи цілі КА, скористаємось думкою Херншоу Х., Бейкера Р., Купера А., які пропонують наступні: забезпечення високої якості обслуговування пацієнтів; сприяння ефективному використанню ресурсів; підвищення якості надання та організації клінічних послуг; заохочення додаткової професійної освіти та підготовки кадрів у колективі ЗОЗ [7]. Останнє призначення підкреслює той факт, що багато клініцистів приймають КА і як навчальну діяльність. Важко змінити практику і роботу без попереднього вимірювання. КА слід розглядати як частину триваючого процесу навчання, щоб домогтися особистого та професійного вдосконалення, а не санкції або процес, що пов'язаний з витратами. Результати перевірок повинні заохочувати обмін передовим досвідом у різних підрозділах ЗОЗ, так що уроки в одній галузі можуть стимулювати аудит в іншій сфері, або дозволяти ефективно впроваджувати зміни. КА повинен сприяти розвитку професійного середовища, що підвищує професійні відносини і міждисциплінарний підхід, необхідний для оптимізації лікування пацієнтів.

Для того, щоб визначити конкретні цілі КА, необхідно насамперед визначити стандарти, масштаби та очікувані результати. Аудит може бути пов'язаний з конкретною сферою або спеціальністю, або може охоплювати діяльність всього закладу охорони здоров'я чи підрозділу, що охоплює весь шлях пацієнта в лікарні. Цілі повинні бути вимірювальними за допомогою конкретних частин мети і безпосередньо пов'язаними із нормами ефективної практики. Вони мають бути

реалістичними, досяжними і орієнтуватись на поліпшення якості. Щоб бути ефективними, вони повинні вимірюватись протягом певного і узгодженого періоду часу. Спочатку, з метою підвищення якості обслуговування, перевірки можна розпочати з простих завдань; мета може збільшуватися з часом, що призводить до більш комплексного аудиту. Думати слід також про те, як легко практика може бути поліпшена на основі наявних стандартів та доказів.

Баттері І., Велс К., Рамсі М., Арнесс М., Беннет Дж., Колс Дж. вважають, що цілі повинні виділити сфери практики, що потребують розвитку найбільше. Вони мають бути сформульовані таким чином, щоб можна було виміряти рівень допомоги, яка надається пацієнтам, в порівнянні з узгодженими даними ефективної практики і вказувати, де може бути зроблено покращення. Загальна термінологія, що використовується у визначенні цілей, включає в себе компоненти: що поліпшити, що забезпечити, що зменшити або що підтвердити [2].

Критичні сфери та пріоритети для перевірок повинні бути визначені й узгоджені в меті перш, ніж розпочне проводиться КА. Для внутрішнього аудиту цілі перевірок встановлюються керівництвом відділення чи підрозділу, що підлягає КА, оскільки керівництво має бути в курсі всіх сфер роботи, що найбільш потребують розвитку чи поліпшення, часто заснованих на спостереженнях та ініціативі лікарів. Для зовнішнього аудиту детальні цілі мають бути узгоджені між аудиторською організацією та ЗОЗ, що підлягає перевірці. Цілі повинні бути засновані на будь-яких юридично регламентованих вимогах до програми аудиту, а також на рекомендаціях національних координуючих організацій або, при наявності, рекомендаціях професійних та/або наукових товариств. Такі рекомендації, як правило, засновані на поглядах експертів пріоритетних галузей для клінічних перевірок, часто на основі регіональних або національних досліджень про стан медичної допомоги.

Цілі і завдання визначають вид аудиту, який буде здійснюватися і персонал, який має залучатися. В цілому, клінічні перевірки повинні бути багатопрофільними, включаючи всі спеціальності, що беруть участь у наданні медичних послуг, а в деяких випадках може бути доцільним аудит однієї спеціальності. Цілі і завдання клінічної ревізії мають загальний зміст, але можуть відрізнятися в деталях відповідно до національної політики і процедур. При визначенні цілей і завдань для зовнішнього КА важливо переконатися, що вони доповнюють, а не дублюють інші заходи зовнішньої оцінки якості, такі як акредитації або інші види контролю. Зокрема, ефективний КА, заснований на чітких і цілком визначених цілях і завданнях, повинен підтримувати нормативну перевірку, а також оцінювати реалізацію положень чинного законодавства.

Перейдемо до класифікації видів клінічного аудиту, використовуючи такі критерії - цілі та рівень проведен-

ня. За першим критерієм розрізняють такі основні види: базовий, довільна добірка документації, проспективний, тематичний, моніторинг небажаних результатів; за рівнем проведення - місцевий, регіональний чи національний, міжнародний. Розглянемо окремі види КА більш докладно.

Так, базовий КА передбачає використання широкого кола показників, звичайно реєстрованих у клінічних записах або комп'ютеризованих інформаційних системах. Він не є аудитом у буквальному значенні, але передує процесу і може бути корисним для визначення того, які питання варто піддавати аудиту.

Довільна добірка документації припускає вільний вибір записів для проведення незалежного огляду колегами і використовується для аудиту структури і процесу. Оптимальним застосуванням його вбачаємо для вивчення методів заповнення історій хвороби.

Стосовно проспективного КА зазначимо, що він припускає наявність як контрольного переліку процедур конкретного пацієнта для забезпечення проведення усіх зазначених в уніфікованому клінічному протоколі процедур, так і додаткових клінічних протоколів, які уточнюють, що потрібно робити у разі одержання результатів, що відхиляються від норми. Такий КА потребує багато часу і має мінімальну ефективність.

Тематичний КА припускає вибір певної теми, що, наприклад, викликає стурбованість на місцевому рівні. Моніторинг небажаних результатів - особлива форма тематичного КА, що є рутинним аудитом усіх випадків небажаних результатів.

В якості уточнення, на нашу думку, також важливо пояснити те, чим КА не є, і з'ясувати його значення для інших видів діяльності, які можуть бути прийняті за КА. Не вважаються клінічним аудитом дослідження, аудит якості з метою переконання у відповідності надання медичної допомоги стандартам якості, акредитація, регулярні інспекції (нормативні огляди). Це може бути коротко пояснено наступним чином.

Дослідженням є систематичне вивчення, що спрямоване на збільшення суми знань. Мета дослідження полягає у визначенні того, що собою являє ефективна медична допомога, в той час як КА повинен поставити запитання: "Чи відповідаємо ми вимогам ефективної практики" або "чи відповідає якість нашої медичної допомоги узгодженому стандарту, і якщо ні, то чому?" Іншими словами, аудит - це відгук про те, чи поточна практика відповідає критеріям доброї практики.

Аудит якості - це перевірка з метою переконання, що система якості організації відповідає стандартам даної системи якості, наприклад, ISO 9001 (ISO 2000). Оцінка системи якості зазвичай проводиться незалежним органом (тобто по типу зовнішнього аудиту), комітетом з сертифікації, який видаватиме довідку, що система якості відповідає обраному стандарту якості.

Акредитація. Це зовнішня оцінка компетенції організації з виконання певних завдань (наприклад,

обстеження хворих) відповідно до заданих стандартів. Перевірки, проведені для акредитації, можуть мати близькі до КА цілі, але вони не включають у себе всі ті елементи, які входять до КА і орієнтовані на стандартні процедури, де певні стандарти доступні.

Нормативний огляд - це огляд, здійснюваний регулюючим органом з метою переконання у відповідності практики вимогам законодавства. Недотримання вимог може призвести до виконавчих дій.

Не всі перевірки, що відбуваються у сфері охорони здоров'я, є КА. КА - це заходи щодо порівняння ЯМД з прикладами найкращої практики (стандартами) як частина циклу покращення якості. Окрім вищезгаданих методів оцінка діяльності медичного закладу може відбуватися наступними шляхами: фінансовий аудит, внутрішній аудит, організаційний аудит, підрахунок подій/дослідження, поточний моніторинг клінічних результатів, експертна оцінка, в тому числі смертності і захворюваності, огляди (думки персоналу, пацієнтів чи піквальників).

КА включає оцінку даних, документів і ресурсів для перевірки продуктивності медичної допомоги у порівнянні зі стандартами належної практики. Це не нова концепція, вона вже давно застосовується в багатьох галузях медицини. Це, по суті, процес встановлення фактів та інтерпретації, ефективний інструмент для моніторингу та підвищення якості медичної практики, що, як правило, має дві функції: оцінювання поточного стану підрозділу ЗОЗ стосовно медичних послуг, які вони надають, та виявлення сфер для поліпшення в майбутньому.

Слід також зупинитись на понятті належної практики, що неодноразово використовується в контексті КА. Це рівень надання медичної допомоги, який може бути рекомендований на основі самих останніх міркувань доказової медицини, багаторічного досвіду і знань, що містять інформацію про необхідні структуру, процес і результат надання медичних послуг. Слід розуміти, що "належна (ефективна, добра) практика" не є постійною, вона повинна розвиватися з загальним розвитком доказової медицини, обладнанням та технікою. Узгоджена ефективна практика повинна переглядатися час від часу і змінюватися, коли є причини, тобто змінюються доказові

дані. Такі зміни можуть стати необхідним, коли з'являються нові дані або досвід, накопичені в ході науково-дослідних, клінічних випробувань або за підсумками результатів довгострокового застосування різних методів. Перроне Е., Падула М., Скарпа М. відзначають, що зміни також можуть бути ініційовані через розвиток технологій або обладнання, які можуть забезпечити більш ефективні інструменти для досягнення бажаних цілей певних процедур [13]. Іноді належна практика повинна бути адаптована до наявних місцевих об'єктів і ресурсів. Через місцеві умови, універсальна ефективна практика може бути важко досяжною, але повинна розглядатись в якості кінцевої мети.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. КА є дієвим інструментом в системі державного контролю ЯМД, спрямованим на постійне вдосконалення медичної практики. Клінічні перевірки повинні проводитися регулярно, і це має бути забезпечено через цикл аудиту, що завершується виробленням пропонування змін.

2. Клінічний аудит - це аналіз, оцінка медичної діяльності, ефективності її організаційної структури; перевірка відповідності лікувально-профілактичної діяльності персоналу лікарень і амбулаторно-поліклінічної ланки правилам, стандартам, нормативним актам.

3. Цілями КА є забезпечення високої якості обслуговування пацієнтів, сприяння ефективному використанню ресурсів, підвищення якості надання та організації клінічних послуг, заохочення додаткової професійної освіти та підготовки кадрів у колективі ЗОЗ.

4. Вирізняють такі основні види КА: базовий, довільна добірка документації, проспективний, тематичний, моніторинг небажаних результатів. За рівнями проведення: місцевий, регіональний, національний, міжнародний.

У перспективі належна або ефективна практика - це рівень надання медичної допомоги, який може бути в подальшому рекомендований на основі самих останніх міркувань доказової медицини, багаторічного досвіду і знань, що містять інформацію про необхідні структуру, процес і результат надання медичних послуг.

### Список посилань

- Braithwaite, J., & Travaglia, J. F. (2008). An overview of clinical governance policies, practices and initiatives. *Australian Health Review*, 32(1), 10-22.
- Buttery, Y., Walse, K., Rumsey, M., Arness, M., Bennett, J., & Coles, J. (1995). *Provider audit in England*. London: CASPE Research.
- Department of Health. (1989). *Working for Patients*. London: HMSO.
- Foy, R., Eccles, M. P., Jamtvedt, G., Young, J., Grimshaw, J.M., & Baker, R. (2005). What do we know about how to do audit and feedback? Pitfalls in applying evidence from a systematic review. *BMC Health Services Research*, 5(1), 50.
- Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A., & Oxman, A. D. (2004). Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *The Cochrane Librarian* (2).
- Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A., & Oxman, A. D. (2006). Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 19(2): CD000259.
- Hearnshaw, H., Baker, R., & Cooper, A. A. (1998). Survey of audit activity in general practice. *British Journal of General Practice*, 48(427), 979-81.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2002). *Principles for best practice in clinical audit*. Oxford: Radcliffe Medical Press.
- Neuhauser, D., Amory, E., & Codman,

- M.D. (2002). *Quality & Safety in Health Care*. 11(1). 104-05.
10. Nightingale, F. (1859) Notes on hospitals. London: John W. Parker & Son.
11. Novo, A., Ridanovic, Z., & Maric, V. (2006). Clinical audit as method of quality improvement of healthcare in patients with diabetes, stroke and in cesarean section. *Medicinski Arhiv*, 60(3), 185-9.
12. Park, J., McAlaney, C., & Connolly, M. (2008). Improving patient care and clinical governance through the utilisation of a clinical information system. *Clinical Governance*, 13(4), 254-60.
13. Perrone, E., Padula, M. S., Scarpa, M., Acerbi, M. A., Andreoli, C., Baldoni, P....Capelli. O. (2009). Computerized-based clinical recording in monitoring hypertension in a primary care setting of Modena, Italy. *Recenti Progressi in Medicina*, 100(1), 4-8.
14. Perry-Woodford, Z. (2008). A clinical audit of the ileo-anal pouch service at St Mark's Hospital. *Gastrointestinal Nursin*, 6(2), 36-39.
15. Porter, R. (1997). The greatest benefit to mankind: a medical history of humanity from antiquity to the present. London: Harper Collins.

**Гаврилюк А.А., Жарлинская Р.Г., Даценко Г.В., Король Т.М., Полевая О.А., Вовчук О.М.**  
**КЛИНИЧЕСКИЙ АУДИТ В СИСТЕМЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ: СУЩНОСТЬ, ЦЕЛИ И КЛАССИФИКАЦИЯ**

**Резюме.** Рассмотрено различные подходы к клиническому аудиту как инструменту государственного контроля качества медицинской помощи, предложено авторское определение клинического аудита, проанализировано виды и типы клинического аудита, сопоставлены понятия "клинический аудит" и "медицинский аудит", определены цели и задачи клинического аудита.

**Ключевые слова:** клинический аудит, государственный контроль качества медицинской помощи, медицинский аудит.

**Gavrilyuk A.O., Zharlins'ka R.G., Datsenko G.V., Korol T.M., Polyova O.A., Vovchuk O.M.**  
**CLINICAL AUDIT IN THE SYSTEM OF THE GOVERNMENTAL QUALITY CONTROL OF THE HEALTH CARE IN UKRAINE: CONTENT, GOALS AND CLASSIFICATION**

**Summary.** Different approaches to clinical audit as an instrument of governmental control of the health care quality are considered in the article. Authors offered definition of clinical audit, provided analysis of clinical audit types and forms, compared the term "clinical audit" and "medical audit", highlighted the aims and objectives of the clinical audit.

**Key words:** clinical audit, governmental control of the quality of care, medical audit, proper practice.

Рецензент - д.мед.н., проф. Вернигородський С.В.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2017р.

Гаврилюк Алла Олександрівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)7912863

Жарлінська Раїса Григорівна - к.е.н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)4949894

Даценко Галина Василівна - к.мед.н., с.н.с., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)7133373

Король Тетяна Михайлівна - к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)3498742

Полюва Ольга Анатоліївна - асистент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)6466396

Вовчук Олег Михайлович - к.мед.н., асистент кафедри хірургічної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; ЛОР-онколог Вінницького обласного онкологічного диспансеру; +38(067)7236280

---

© Гур'єв С.О., Танасієнко П.В., Марцинковський І.П.

УДК: 614.2:355(066)

Гур'єв С.О.<sup>1</sup>, Танасієнко П.В.<sup>1</sup>, Марцинковський І.П.<sup>2</sup>

ДЗ "Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України" (вул. Братиславська 3, м Київ, 02166, Україна)<sup>1</sup>, Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону (вул. Князів Коріатовичів, 185, м. Вінниця, 21021, Україна)<sup>2</sup>

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦЯМ ВНАСЛІДОК СУЧАСНИХ БОЙОВИХ ДІЙ НА ЕТАПАХ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**Резюме.** На початку третього тисячоліття Україна, її громадяни та армія виявилися втягнутими у збройний конфлікт на території власної держави, що має ознаки гібридної війни та включає в себе відкриті бойові дії різної інтенсивності, диверсійно-розвідувальні операції, сепаратизм, інформаційну війну та економічне протистояння на регіональному та міжнародному рівнях. Метою нашої роботи було покращення існуючої системи хірургічної допомоги військовослужбовцям внаслідок сучасних бойових дій на етапах медичної допомоги на основі досвіду України та світу. Характер та обсяг хірургічної допомоги постраждалим від сучасних бойових дій в Україні, незважаючи на досягнуті успіхи, потребує реформування. Досвід країн НАТО та інших розвинутих країн у розбудові системи хірургічної допомоги від сучасних бойових дій повинен бути екстрапольований та адаптований до реалій військових дій, що проводяться на сході України.

**Ключові слова:** хірургічна допомога, постраждалі, воєнні дії, санітарні втрати.

## Вступ

На початку третього тисячоліття Україна, її громадяни та армія виявилися втягнутими у збройний конфлікт на території власної держави, що має ознаки гібридної війни та включає в себе відкриті бойові дії різної інтенсивності, диверсійно-розвідувальні операції, сепаратизм, інформаційну війну та економічне протистояння на регіональному та міжнародному рівнях. Цей конфлікт, що супроводжується значними людськими жертвами і завдає величезних матеріальних, фінансових, соціальних і психологічних збитків нашій державі та її громадянам, виявив низку серйозних проблем у медичному забезпеченні військ і викликав необхідність проведення їх детального аналізу та вжиття адекватних заходів [3]. За даними Міністерства оборони України на кінець 2016 року в зоні антитерористичної операції (АТО) на Сході України вважалися загиблими більше 9 тисяч осіб. За період 2014-2016 роки було зареєстровано більше 21 тисячі поранених. В структурі загиблих і поранених найбільше було мирних громадян серед яких кількість загиблих сягає 75,5%, а серед поранених - 61,2%. За даними Верби А.В. (2014) серед військовослужбовців усіх силових структур найбільших втрат зазнали Збройні Сили (ЗС) України, де безповоротні втрати становлять 2436 осіб, із них бойові - 2041, а санітарні втрати - 8173 особи, із них бойові - 6497 [1].

Метою нашої роботи було покращення існуючої системи хірургічної допомоги військовослужбовцям внаслідок сучасних бойових дій на етапах медичної допомоги на основі досвіду України та світу.

## Матеріали та методи

Для виконання нашого дослідження ми проаналізували стан та проблеми хірургічної допомоги постраждалим від сучасних бойових дій. Проведений аналіз торкався постраждалих від сучасних бойових дій, що були проведені за останні 25 років та включали в себе контртерористичні операції у республіці Чечня, військові дії у Іраці та Афганістані. Власний досвід надання хірургічної допомоги постраждалим від сучасних бойових дій базувався на лікуванні 168 постраждалих з вогнепальними та мінно-вибуховими пораненнями, які були отримані в результаті бойових дій на сході України та лікувались у Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону в період 2014-2017 роки. Всі постраждали, що приймали участь у нашому дослідженні були чоловічої статі. Середній вік постраждалих становив  $41,1 \pm 2,2$  роки.

## Результати. Обговорення

В умовах ведення гібридної війни на сході країни надання якісної медичної допомоги пораненим військовослужбовцям, їх повноцінне лікування і реабілітація, із застосуванням новітніх технологій є найвищим пріоритетом держави. За свідченням багатьох авторів, організація надання якісної і своєчасної медичної допомоги

пораненим, їх швидка евакуація, подальше лікування та реабілітація забезпечують не тільки збереження життя, але й швидке відновлення боєздатності у 80% поранених в умовах сучасних збройних конфліктів [7]. Eastridge, B.J (2012) вказує, що із 4596 летальних випадків за 2001-2011 роки у війнах в Іраку та Афганістані 87,3% поранених загинули до досягнення лікувальних закладів [14]. З них 35,2% були миттєвими, 52,1% - гострими (від декількох хвилин до декількох годин) до досягнення лікувальних закладів (з наданням хірургічної допомоги). Важливим є те, що серед тих, хто помер до моменту госпіталізації, 24,3% могли б вижити. З даних досліджень також випливає, що причинами летальних наслідків, які потенційно могли б бути врятовані, була гостра крововтрата, обструкція дихальних шляхів та напружений пневмоторакс. Розподіл за значущістю цих чинників був такий: крововтрата становила 90,9%, обструкція дихальних шляхів - 8% і напружений пневмоторакс - 1,1% [12].

В умовах проведення бойових дій створена і постійно удосконалюється система лікувально-евакуаційного забезпечення поранених, до якої залучені підрозділи та частини медичної служби Збройних сил України (ЗСУ), інших силових структур і заклади охорони здоров'я [10]. Медичну допомогу пораненим проводять кадрові, мобілізовані військові та цивільні лікарі. При цьому постає проблема в єдиних поглядах та принципах етіології, патогенезу, діагностики та лікування вогнепальних поранень в умовах етапного надання первинної медичної допомоги та подальшого лікування поранених. Світовий досвід військової медицини, у т.ч. війн ХХ сторіччя в Кореї (1950-1953 рр.), В'єтнамі (1965-1973 рр.), Афганістані (1979-1989 рр.), став основою розробки сучасних принципів організації та тактики медичної служби Збройних сил, що спрямовані на надання невідкладної медичної допомоги хворим і пораненим на етапах надання медичної допомоги [6]. Досвід міжнародних військових конфліктів останніх років вказує на недостатню або відсутню концепцію медичного захисту населення у багатьох учасників. Використання сучасних засобів масового ураження, застосування нових методів ведення війни призвело до кризи застарілих методів лікувально-діагностичної тактики у постраждалих, що безумовно призвело до пошуку більш оптимальних заходів по захисту населення від вражаючих факторів воєнних дій [2].

У сучасних збройних конфліктах для ураження живої сили в великих масштабах використовують міни, які викликають важкі ушкодження вибуховою хвилею, високою температурою і металевими осколковими елементами. Комбінований механізм вражаючої дії мінних боеприпасів є найбільш важкою формою політравми з множинними ушкодженнями всіх органів і систем організму. Характерними особливостями бойових поранень в АТО є велика частина поєднаних та множинних по-



ранень - 32,1%, які призводять до травм середньої тяжкості - 37,4% та тяжких - 14,5%; переважання осколкових поранень - 62,9% та вибухових травм - 25,6%, які обумовлені дією факторів ураження мінно-вибухових боеприпасів [5].

Оцінка медико-санітарних втрат в результаті бойових дій в Чеченській республіці була проведена по двом періодам: перша контртерористична операція у 1994-1996 роки, та друга контртерористична операція 1999-2002 роки. Медико-санітарні втрати за даними МВД Росії в 1994-1995 роках склали біля 26 тисяч осіб, серед яких 2 тисячі осіб - російські військовослужбовці, 10-15 тисяч - члени чеченських формувань, решта - мирне населення. За даними багатьох як російських, так і зарубіжних авторів кількість убитих в першу чеченську операцію становить від 44,2 до 50,7 тисяч чоловік. Потрібно відмітити, що приблизно половина медико-санітарних втрат припадає на мирне населення.

В ході другої антитерористичної операції з 1 жовтня 1999 року по грудень 2002 року медико-санітарні втрати федеральних збройних сил і МВД Росії становили 4,7 тисячі осіб убитими, 13,0 тисяч осіб пораненими і 28 осіб пропали безвісті. За іншими даними тільки Міністерство оборони Росії втратило біля 9 тисяч військовослужбовців, з яких 2,7 тисячі були убиті, 6,3 тисячі поранені і 29 - пропали безвісті [8].

Серед мирного населення медико-санітарні втрати в порівнянні з першою чеченською війною було дещо менші, і не перевищували 5-6 тисяч убитих та 1-2 тисячі поранених. Серед чеченських формувань за приблизними оцінками медико-санітарні втрати становили 13-14 тисяч осіб. Ще одним важливим компонентом структури медико-санітарних втрат є зниклі безвісті. За офіційною статистикою у 2002 році зниклими безвісті рахувалось 719 чоловік, серед яких 623 були військовослужбовці [9].

Загальна кількість медико-санітарних втрат в Іраці з моменту початку війни у березні 2003 по грудень 2011 склали 162 тисячі людей, з яких біля 80% це мирні жителі. Найбільші втрати серед мирного населення припадали на 2006-2007 роки, коли число убитих значно перевищувало 25 тисяч осіб. В період 2007-2011 роки медико-санітарні втрати були меншими і не перевищували 4 тисячі у рік. Структура причин втрат є різною, до 2006 року домінували вогнепальні поранення, то після 2007 люди гинули від вибухів мін та бомб. Втрати американської армії та її союзників становили 4484 осіб, з яких 1011 військовослужбовців убитими, решта - поранені. При цьому значно виросла кількість постраждалих, які були не ідентифіковані або невпізнані родичами [13].

Chandler H. (2017) вказує, що 2348 британських військових, що пережили поранення в Іраку та Афганістані, 1813 (77%) отримали травми кінцівок, з яких у 205 (11%) постраждалих було проведено принаймні одну ампутацію на зап'ясті/щиколотці або більш про-

ксимально. З переломів нижньої кінцівки 597 (58%) були відкритими, у порівнянні з 344 (69%) у верхній кінцівці. Медіана тривалості лікування для основних ампутацій становила 51 день (IQR 30-65) з середньою кількістю 7 хірургічних операцій на кінцівках (IQR 5-9). У потерпілих з переломами, але без ампутації, медіана LOS становила 13 днів (IQR 6-25) із середньою кількістю 2 хірургічні операції (IQR 1-4) [11].

Основою медичного забезпечення військ у военний час є система лікувально-евакуаційних заходів, яка являє собою сукупність взаємопов'язаних принципів організації надання медичної допомоги пораненим, ураженим, постраждалим та хворим, їх евакуації, лікування, реабілітації та призначених для цього сил і засобів медичної служби. Лікувально-евакуаційні заходи (ЛЕЗ) включають розшук, збір і винесення (вивезення) поранених з поля бою або вогнищ масових санітарних втрат, надання їм необхідних видів медичної допомоги, евакуацію, лікування та медичну реабілітацію [3].

Етап медичної евакуації (ЕМЕ) - це сукупність сил і засобів медичної служби, розгорнутих на шляхах медичної евакуації для прийому, сортування поранених (хворих), надання їм медичної допомоги, лікування та підготовка до подальшої евакуації осіб, які цього потребують. Крім медичної складової, ЕМЕ передбачає наявність підрозділів логістики, зв'язку, охорони та оборони, які забезпечують його діяльність. Для кожного етапу медичної евакуації встановлені види медичної допомоги, надання яких забезпечується відповідними категоріями медичного персоналу та медичним оснащенням.

У процесі здійснення ЛЕЗ у ЗС України передбачається надання таких видів медичної допомоги: перша медична (домедична) допомога, долікарська (фельдшерська) допомога, перша лікарська допомога, кваліфікована медична допомога і спеціалізована медична допомога, медична реабілітація. Ще одним фактором, що має вплив на медичну допомогу пораненим та постраждалим в бойових діях є рівень медичної допомоги.

Рівень медичної допомоги - це заздалегідь визначений обсяг і зміст медичної допомоги на етапі медичної евакуації, яка включає прийом, сортування, виконання лікувально-діагностичних заходів пораненим, травмованим і хворим, а також підготовку їх до повернення у стрій або до подальшої медичної евакуації.

Базовий рівень (збереження життя) - передбачає надання першої медичної та долікарської медичної допомоги. Збір та евакуацію поранених з поля бою. Профілактику бойових стресових станів, запобігання захворюванням та не бойовим травмам. Головне завдання полягає в порятунку життя поранених у перші хвилини після травми, стабілізації їх стану та підготовки до евакуації на наступний рівень. На полі бою перша допомога здійснюється військовослужбовцями в порядку само-, і взаємодопомоги, санітаром та санітарним інструкто-

ром, долікарська медична допомога - фельдшером [3]. За даними Короля С.О. (2016), під час АТО всім пораненим з вогнепальними переломами та відривами кисті була надана базова медична допомога, а саме: знеболювання, накладання асептичної пов'язки, іммобілізація підручними засобами. В 12% випадків була виконана тимчасова зупинка кровотечі [4].

В країнах НАТО базовий рівень розглядається як тактичний етап надання екстреної медичної допомоги. Медична допомога на тактичному етапі виконується санітарами та медиками Сил спеціальних операцій армії США та на даний момент базується на принципах, які викладені у курсі Advanced Trauma Life Support (ATLS - Розширені реанімаційні заходи при травмах). Керівні принципи ATLS надають стандартизований, систематичний підхід для роботи з травмованими пацієнтами, який виявився дуже успішним під час застосування у відділеннях швидкої допомоги цивільних лікарень, але ефективність щонайменше деяких з його заходів у догоспітальних умовах є під питанням. Догоспітальний етап догляду за постраждалими в бою є критично важливим, так як 90% смертей в бою трапляються саме на полі бою перед тим, як постраждалі дістануться до медичного закладу [15].

В Україні при розбудові системи невідкладної медичної допомоги постраждалим у особливий період воєнний час одним із основних напрямків діяльності вважають реформування підготовки усього особового складу надання допомоги від учасників бойових дій на місці, де з'явилися постраждалі, до лікарського складу спеціалізованих лікарень. Реформування передбачає визначення обсягу необхідних знань, умінь та навичок для кожної категорії учасників надання допомоги постраждалому.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Характер та обсяг хірургічної допомоги постраждалим від сучасних бойових дій в Україні, незважаючи на досягнуті успіхи, потребує реформування.

2. Досвід країн НАТО та інших розвинутих країн у розбудові системи хірургічної допомоги від сучасних бойових дій повинен бути екстрапольований та адаптований до реалій військових дій, що проводяться на сході України.

У подальшому планується вивчити клініко-епідеміологічну характеристику постраждалих від сучасних бойових дій в Україні.

### Список посилань

1. Верба, А. В., Власенко, О. М., Галелюка, І. Б., Галушка, А. М., Лурін, І. А., Палагін, О. В....Тарабан, І. А. (2014). Удосконалення надання медичної допомоги в бойових умовах: дистанційний моніторинг боездатності сучасного бійця. *Військова медицина України*, 2-3, 5-12.
2. Жаховський, В. О., Лівінський, В. Г., Кудренко, М. В., & Мельник І. П. (2015). Медичне забезпечення антитерористичної операції: Воєнно-медична доктрина України як інструмент формування єдиного медичного простору. *Україна. Здоров'я нації*, 1 (33), 7-14.
3. Заруцький, Я. Л., & Шудрака, А. А. (Ред.). (2014). Вказівки з воєнопольової хірургії. К.: СПД Чалчинська Н. В.
4. Король, С. О., Матвійчук, Б. В., & Бурлака, В. В. (2017). Сучасні підходи до хірургічного лікування бойової травми кисті на етапах медичної евакуації. *Травма*, 1 (18), 34-38.
5. Лоскутов, О. Є., & Заруцький, Я. Л. (2016). Сучасна концепція діагностики та лікування вогнепальних і мінно-вибухових поранень кінцівок. *Ортопедія, травматологія і протезирование*, 2, 5-9.
6. Мазуренко, О. В., Рошнін, Г. Г., & Волошин, В. О. (2014). Тактична медицина як основна складова екстреної медичної допомоги при проведенні антитерористичних операцій. *Медицина неотложных состояний*, 8 (63), 96-99.
7. Микита О. (2016). *Наукове обґрунтування стандартизації медичного забезпечення Збройних Сил України в умовах антитерористичної операції*. (Дис. канд. мед. наук). НМА-ПО ім. П.Л. Шупика, Київ.
8. Самохвалов, И. М., Котенко, П. К., & Северин, В.В. (2013). Проблемы организации оказания хирургической помощи раненым в современной войне: оказание медицинской помощи и лечение легкораненых в вооруженном конфликте. *Военно-медицинский журнал*, 334 (1), 4-8.
9. Самохвалов, И.М. (2012). Особенности оказания специализированной хирургической помощи раненым в ходе контртеррористических и миротворческой операций на Северном Кавказе. *Военно-медицинский журнал*, 333 (7), 4-10.
10. Цимбалюк, В. І., & Сердюк, А. М. (Ред.). (2016). Медичне забезпечення антитерористичної операції: науково-організаційні та медико-соціальні аспекти. К.: ДП "НВЦ "Пріоритети".
11. Chandler, H., MacLeod, K., & Penn-Barwell, G. (2017). Extremity injuries sustained by the UK military in the Iraq and Afghanistan conflicts: 2003-2014. *Severe Lower Extremity Combat Trauma (SeLECT) Study Group*, 48 (7), 1439-144.
12. Eastridge, B. J., Mabry, L. R., Seguin, P., Cantrell, J., Tops, T., Uribe, P.... Blachbourn, L. H. (2012). Death on the battlefield (2001-2011): Implications for the future of combat casualty care. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 73 (6) (Suppl. 5), 431-437.
13. Kelly, J. F., Ritenour, A. E., & McLaughlin, D. F. (2008). Injury severity and causes of death from Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003-2004 versus 2006. *J Trauma*, 64 (2), 21-26.
14. Owens, B. D. & Belmont, P. Jr. (Eds.). (2011). *Combat Orthopedic Surgery: Lessons Learned in Iraq and Afghanistan*. NY.: Springer-Verlag.
15. *Tactical Combat Casualty Care*. (2013). Observations, Insights and Lessons.

**Гурьев С.Е., Танасиенко П.В., Марцинковский И.П.**

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ВОЕННОСЛУЖАЩИМ В РЕЗУЛЬТАТЕ СОВРЕМЕННЫХ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ НА ЭТАПАХ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

**Резюме.** В начале третьего тысячелетия Украина, ее граждане и армия оказались втянутыми в вооруженный конфликт на территории собственного государства, имеющего признаки гибридной войны и включает в себя открытые боевые дей-

ствия разной интенсивности, диверсионно-разведывательные операции, сепаратизм, информационную войну и экономическое противостояние на региональном и международном уровнях. Целью нашей работы было улучшение существующей системы хирургической помощи военнослужащим в результате современных боевых действий на этапах медицинской помощи на основе опыта Украины и мира. Характер и объем хирургической помощи пострадавшим от современных боевых действий в Украине, несмотря на достигнутые успехи, нуждается в реформировании. Опыт стран НАТО и других развитых стран в развитии системы хирургической помощи от современных боевых действий должен быть экстраполирован и адаптирован к реалиям военных действий, проводимых на востоке Украины.

**Ключевые слова:** хирургическая помощь, пострадавшие, военные действия, санитарные потери.

**Guriev S.O., Tanasienko P.V., Martsinkovsky I.P.**

### THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF SURGICAL ASSISTANCE TO SERVICEMEN AS A RESULT OF MODERN MILITARY OPERATIONS AT THE STAGES OF MEDICAL CARE

**Summary.** At the beginning of the third millennium, Ukraine, its citizens and the army appeared to be drawn into an armed conflict in the territory of their own state, which has signs of a hybrid war and includes open combat actions of varying intensity, sabotage and reconnaissance operations, separatism, information warfare and economic confrontation at the regional and international levels. The purpose of our work was to improve the existing system of surgical assistance to the military as a result of modern military operations at the stages of medical care based on the experience of Ukraine and the world. The nature and extent of surgical assistance to those affected by modern combat operations in Ukraine, in spite of the progress achieved, needs to be reformed. The experience of NATO and other developed countries in developing a system of surgical care from modern combat operations should be extrapolated and adapted to the realities of hostilities in eastern Ukraine.

**Key words:** surgical care, injured, military actions, sanitary losses.

*Рецензент - д.мед.н., проф. Іскра Н.І.*

*Стаття надійшла до редакції 17.04.2017 р.*

*Гур'єв Сергій Омелянович - д.мед.н., професор, заступник директора з наукової роботи ДЗ "Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України"; +38(067)7351509; gurevsergey@gmail.com*  
*Танасієнко Павло Васильович - д.мед.н., старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник ДЗ "Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України"; +38(067)7757788; radix.vn@ukr.net*

*Марцинковський Ігор Павлович - пошукач ДЗ "Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України"; головний хірург Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону; +38(067)7411214; m.i.p.555@ukr.net*

---

© Ониськова О.В., Ющенко Л.О., Чигір І.В.

**УДК:** 613.41: 613.953:616.69

**Ониськова О.В., Ющенко Л.О., Чигір І.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ГІГІЄНИ ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ДІТЕЙ: ОБІЗНАНІСТЬ БАТЬКІВ

**Резюме.** В статті викладені сучасні погляди на проведення гігієни зовнішніх статевих органів у хлопчиків та дівчаток. Проведено соціологічне опитування серед батьків новонароджених дітей та дітей віком до 3 років, оцінено їх рівень знань стосовно інтимної гігієни та правильність проведення догляду за зовнішніми статевими органами своїх дітей.

**Ключові слова:** діти, гігієна зовнішніх статевих органів, синехії статевих губ.

### Вступ

На даний час, поряд із проблемами гігієни статевих органів життя та інформаційної гігієни залишаються актуальними питання гігієни зовнішніх статевих органів у дітей, оскільки саме дотримання особистої гігієни тіла - це один із необхідних щоденних етапів догляду за дитиною, метою якого є збереження та зміцнення здоров'я у майбутньому [1, 2, 9].

Ретельне дотримання гігієни новонароджених дітей є надзвичайно важливим, оскільки неправильне проведення інтимної гігієни може викликати різні запальні процеси статевих органів як у хлопчиків, так і у дівчаток, мати в подальшому негативний вплив на регулярність циклу, здатність вагітніти, перебіг пологів [10].

Метою дослідження було оцінити обізнаність батьків стосовно інтимної гігієни дітей віком до трьох років, правильність проведення догляду за зовнішніми статевими органами та частоту виникнення захворювань при їх недотриманні.

### Матеріали та методи

У дослідження було включено 65 дітей, із них 30 дівчаток і 35 хлопчиків віком від народження до 3 років. Усі діти перебували на стаціонарному лікуванні у різних відділеннях Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Критерієм виключення були діти із патологією нирок та сечовивідних шляхів. Усім батькам дітей групи дослід-

ження було запропоновано проведення детального індивідуального анкетування, яке враховувало стать дитини.

В зміст анкети, яка була використана для опитування батьків, були включені наступні запитання:

- як батьки доглядають за зовнішніми статевими органами дитини;
- чи використовують при догляді миючі засоби, антисептики, інше;
- чи зверталися з питаннями догляду до лікаря, які поради отримали;
- як розцінюється не зміщення крайньої плоти у хлопчика раннього віку;
- в якому віці відбувається зміщення крайньої плоти в нормі, в якому віці відбулося зміщення крайньої плоти у дитини;
- чи були у хлопчиків синехії крайньої плоти, чи зверталися з питаннями синехій крайньої плоти до лікаря та чи отримували хлопчик лікування синехій крайньої плоти;
- чи мали місце в анамнезі баланопостит або інші запальні захворювання;
- чи були у дівчаток синехії статевих губ, чи зверталися з питаннями синехій статевих губ до лікаря та чи отримували лікування синехій статевих губ;
- чи були в анамнезі вульвіт або інші запальні захворювання у дівчаток.

### Результати. Обговорення

Відомо, що при народженні статеві органи у хлопчиків мають свої особливості будови та функціонування. Статевий член складається з циліндричного тіла з округленим кінцем - голівкою члена та покритий тонкою шкірою. Остання, що вкриває голівку, складається з двох шарів - зовнішнього шкірястого і внутрішнього, тонкого, оберненого безпосередньо до голівки [3]. Ще до народження крайня плоть і голівка статевого члена розвиваються з однієї тканини. Крайня плоть міцно прикріплена (дійсно злита) з голівкою та виконує захисну функцію від можливого подразнення фізіологічними виділеннями (сечею та калом). Протягом певного часу внутрішній шар крайньої плоти і зовнішній шар голівки відокремлюються один від одного, природно, тобто без будь-якого втручання ззовні. Це відбувається тому, що злущені клітини шкіри, які постійно оновлюються, утворюють так звану "дитячу смегму", яка поступово виходить через зовнішній отвір крайньої плоти та сприяє поступовому роз'єднанню обох шарів. Повне розділення їх відбувається до 5-10 або більше років після народження і тоді крайня плоть може зміщуватися. Цей процес також може відбуватися спонтанно з ерекціями, які з'являються уже з моменту народження та помічені навіть внутрішньоутробно, або ж під час пізнання свого тіла дитиною, коли вони торкаються своїх статевих органів та "виявляють" статевий член (це вважають варіантом норми) і, тим самим, сприяють відділенню крайньої плоти. Важливо знати: якщо крайня плоть не

зміщується в дитячому віці, то це є варіантом норми, що не повинно викликати хвилювання батьків та зайве втручання медичного персоналу. На сьогоднішній день немає доведених даних про користь проведення обрізання крайньої плоти [7, 12]. Наявні сучасні наукові дані демонструють медичні переваги щодо зниження рівня запальних захворювань статевих органів у чоловіків після даної процедури, проте переконливих результатів спостережень недостатньо, щоб рекомендувати обрізання усім новонародженим [5, 11, 12]. Аналіз літературних джерел наводить на думку, що при прийнятті рішення щодо обрізання крайньої плоти, батьки часто керуються культурними, релігійними та етнічними традиціями [4].

Серед основних правил догляду за зовнішніми статевими органами у хлопчиків можна виділити наступні: дитину необхідно купати щодня, обмиваючи статеві органи так, як і все тіло, використовуючи лише дитяче мило (немає необхідності у застосуванні парфумерних засобів, антисептиків або промиванні струменем води під тиском); не потрібно виконувати ніякі спеціальні маніпуляції зі зміщення крайньої плоти, спроби насильницького відділення крайньої плоти неприпустимі та небезпечні; з дорослішанням дитини та особливо у період статевого дозрівання необхідно зміщувати крайню плоть і омивати голівку статевого члена щоденно.

Окрім того, відомо, що у дівчаток є свої особливості будови та функціонування статевих органів, які представлені малими та великими статевими губами (у вигляді шкірних складок). У дівчаток 13-23 місяців малі губи можуть бути склеєні разом на деякому проміжку сірою або білою тонкою напівпрозорою плівкою, що звісно, викликати занепокоєння у батьків. Досить часто плівка покриває піхву між статевими губами, іноді абсолютно закриваючи вхід у піхву. Описаний стан носить назву синехії статевих губ, перебігає безсимптомно і виявляється батьками або лікарем під час планового огляду [6]. За даними літератури, основною причиною даного стану є низький рівень естрогену у дівчаток. Крім того, можуть мати вплив запалення піхви, місцеве подразнення, травми. Тому при наявності дискомфорту при сечовипусканні, потраплянні сечі в піхву при сечовипусканні в поєднанні з інфекцією сечовивідних шляхів та ознак вульвовагініту, виникає необхідність у консультації лікаря та призначення додаткових методів дослідження.

При безсимптомному перебігу та випадковому виявленні синехій ніяка додаткова, окрім звичайної гігієни, допомога не потрібна. У разі виражених симптомів: значне злипання, що утрудняє відтік сечі та/або приєднання інфекційного процесу може виникнути необхідність у медикаментозній терапії. На сьогоднішній день, стандартом лікування синехій статевих губ є місцеве використання кремів, що містять естроген. Лікування триває протягом декількох тижнів з поступовим зміщенням їх нейтральними кремами (мазями), що попереджують рецидив [8].

Доведено, що використання місцевого естрогену є безпечним навіть у разі тривалого курсу (2-3 місяці), а можливі короточасні зміни, викликані дією естрогенів (пігментація слизової вульви, поява маленьких волосків, набухання грудних залоз) описані в поодиноких випадках і зникають самостійно та безслідно після припинення терапії. Хірургічне лікування синехій виправдано тільки у складних випадках, що викликають виражену симптоматику та при неефективному консервативному лікуванні. Однак, при будь-якому методі терапії ретельне дотримання гігієни - обов'язкова умова ефективності лікування.

Серед основних правил догляду за зовнішніми статевими органами у дівчаток можна виділити наступні: підмивати дівчинку потрібно своєю рукою (мочалки або губки не використовують) тільки спереду назад так, щоб миючі засоби не потрапляли на слизову оболонку статевих органів дівчинки; вибираючи мило, вологі серветки, туалетний папір, віддавати перевагу екологічно чистим сортам, що не містять ароматизаторів, фарб або дезодорантів; потрібно уникати ванн з піною; після купання або занять у басейні одягати дитину тільки в білу 100% бавовняну білизну та сухий одяг; не потрібно допускати подразнень на шкірі та зловживати підгузками; необхідно стежити, щоб після сечовипускання на шкірі промежини та ніг дівчинки не залишалася сеча.

У випадку, якщо батьки зіткнулися з проблемою синехій малих статевих губ у своїх доньок, рекомендують: використовувати мазь, що містить естроген 2 рази на день, протягом 2 тижнів (якщо лікар не призначив іншого режиму). Для цього потрібно розвести великі статевої губи однією рукою та наносити мазь іншою рукою чітко по лінії злипання (не використовувати додаткові засоби для нанесення мазі); мазь потрібно наносити з невеликим тиском, який не викликає занепокоєння у дитини (тиск важливий, як і самі ліки); якщо в місці застосування мазі виникло яскраве почервоніння або відмічена затримка сечовипускання необхідно негайно звернутися до лікаря; як тільки статевої губи будуть розведені, можна перейти на режим використання мазі, що містить естроген, 1 раз на день і починати використовувати нейтральну мазь, що не містить лікарські засоби після кожного купання (це важливо для запобігання рецидиву) протягом тижня (якщо лікар не призначив інших термінів), після чого припинити використання мазі, що містить естроген. Важливим для профілактики рецидивів є дотримання правил догляду за статевими органами [8].

Отримані результати нашого дослідження показали, що серед опитаних батьків, правильно доглядали за зовнішніми статевими органами 71% батьків хлопчиків

та 57% - дівчаток. При цьому у 20% випадків батьки підмивали дівчаток в неправильному напрямку, а у 33% - мило потрапляло на слизову оболонку зовнішніх статевих органів. Встановлено, що при догляді за хлопчиками 28% батьків зміщували крайню плоть своїх синів. На думку 85% опитаних батьків, зміщення крайньої плоти у хлопчиків раннього віку розцінюється як норма, але при цьому половина з них (54%) вважають, що зміщення крайньої плоти у нормі відбувається до 3 років. У 51% хлопчиків зміщення крайньої плоти відбулося у віці до трьох років самостійно та за допомогою лікаря - у 17% хлопчиків. Варто зазначити, що лише 46% батьків зверталися до лікарів із питанням гігієни за зовнішніми статевими органами. Варто зазначити, що правильні рекомендації отримали 53% батьків хлопчиків та 27% батьків дівчаток. Отримані результати показали, що серед усіх опитаних 46% батьків використовували парфумерні засоби при інтимній гігієні своїх дітей. Серед опитаних батьків у дівчаток синехії статевих губ не зустрічалися. На такі захворювання, як вульвіт не хворіла жодна з них та лише п'ятеро мали в анамнезі перенесені інфекції сечовивідних шляхів. Проте батьки двох дівчаток з п'яти не пов'язують виникнення даного захворювання з неправильним доглядом за зовнішніми статевими органами. Серед хлопчиків лише один мав синехії крайньої плоти та отримував хірургічне лікування, яке полягало у розсіченні наявних спайок. Батьки цього хлопчика вважають, що саме синехії крайньої плоти спричинили баланопостит та інфекцію сечовивідних шляхів та пов'язують це з неправильним доглядом за зовнішніми статевими органами дитини.

### Висновки та перспективами подальших розробок

1. У зв'язку з тим, що обізнаність батьків стосовно проведення гігієни зовнішніх статевих органів у дітей є невисокою та менше половини з них цікавилися даним питанням та зверталися за порадою до лікарів, можна зробити висновок про низьку інформованість їх про правильність проведення гігієни зовнішніх статевих органів у дітей та можливі наслідки, які виникають при неправильному догляді.

2. Саме тому лікарям необхідно активно інформувати батьків та поширювати інформацію про правильність проведення гігієни зовнішніх статевих органів у дітей залежно від статі, адже це є запорукою їх здоров'я.

Перспективами подальших наукових розробок є вивчення впливу проведення гігієни зовнішніх статевих органів у дітей на виникнення запальних захворювань з боку сечостатевої системи з метою профілактики їх виникнення.

### Список посилань

1. Бухтияров, И. В., Денисов, Э. И., & Еремин, А. Л. (2014). Основы информационно-гигиены: концепции и проблемы. *Гигиена и санитария*, 39(4), 5-9.
2. Ониськова, О. В., Юценко, Л. О., & Коваленко, Г. О. (2015). Ранній початок статевого життя у підлітків: причини та наслідки. *Перинатологія і педіатрія*, 2(62), 97-100. doi:10.15574/PP.2015.62.97.
3. Соботта, Й. (2009). Атлас анатомії лю

- дини: у 2 томах. Київ: Український медичний вісник.
4. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. (2012). Circumcision policy statement. *Pediatrics*, 130 (3), 585-565. doi: 10.1542/peds.2012-1989.
  5. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. (2012). Male circumcision. *Pediatrics*, 130(3), 756-785. doi: 10.1542/peds.2012-1990.
  6. Barát, J. (1990). Synechiae of the Labia Minora. *Cesk Gynekol*, 55(5), 361-363.
  7. Freedman, A. L. (2016). The Circumcision Debate: Beyond Benefits and Risks. *Pediatrics*, 137(5), 1-2. doi: 10.1542/peds.2016-0594.
  8. Goldman, R. D. (2013). Child health update: estrogen cream for labial adhesion in girls. *Can Fam Physician*, 59(1), 37-38.
  9. Langan, R. C. (2006). Discharge procedures for healthy newborns. *Am Fam Physician*, 73(5), 849-852.
  10. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). (2006). Postnatal Care: Routine Postnatal Care of Women and Their Babies. London: Royal College of General Practitioners (UK).
  11. Sneppen, I., & Thorup, J. (2016). Foreskin morbidity in uncircumcised males. *Pediatrics*, 137(5), 1-7. doi: 10.1542/peds.2015-4340.
  12. Sorokan, S. T., Finlay, J. C., & Jefferies, A. L. (2015). Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee & Infectious Diseases and Immunization Committee. Newborn male circumcision. *Paediatr Child Health*, 20(6), 311-315.

**Ониськова О. В., Ющенко Л. А., Чигирь И. В.**

#### **ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ГИГИЕНЫ ВНЕШНИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ: ОСВЕДОМЛЁННОСТЬ РОДИТЕЛЕЙ**

**Резюме.** В статье изложены современные взгляды на проведение гигиены внешних половых органов у мальчиков и девочек. Проведён социологический опрос среди родителей новорожденных детей и детей в возрасте до 3 лет, оценён их уровень знаний касательно интимной гигиены и правильность проведения ухода за наружными половыми органами своих детей.

**Ключевые слова:** дети, гигиена внешних половых органов, синехии половых губ.

**Oniskova O. V., Yushchenko L. O., Chyhir I. V.**

#### **PECULIARITIES OF KEEPING CLEANLINESS OF THE GENITAL REGION IN CHILDREN: AWARENESS OF PARENTS**

**Summary.** The article presents modern views on the cleanliness of the genital region in boys and girls. A sociological survey was conducted among parents of newborns and children till 3 years old, their level of knowledge about cleanliness of the genital region and the correctness of the care of their children's genitalia was assessed.

**Key words:** children, cleanliness of the genital region, synechiae of the labia minora.

Рецензент - к. мед. н., доц. Антоненко В. А.

Статья надійшла до редакції 27.04.2017 р.

Ониськова Оксана Валеріївна - к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за дітьми ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(068)6225969; oniskova.ov@gmail.com  
 Ющенко Леся Олександрівна - к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за дітьми ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(067)4930350; ula1207@rambler.ru  
 Чигирь Ірина Вікторівна - к. мед. н., асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за дітьми ВНМУ ім. М. І. Пирогова; +38(097)5160795; lryna.chyhir@gmail.com

© Ігнашук О. В., Демчишин Я. М., Місюрова М. О., Дідик І. В., Кириченко Ю. В.

**УДК:** 364.444:614.2

**Ігнашук О. В.<sup>1</sup>, Демчишин Я. М.<sup>1</sup>, Місюрова М. О.<sup>2</sup>, Дідик І. В.<sup>3</sup>, Кириченко Ю. В.<sup>1</sup>**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)<sup>1</sup>, Управління охорони здоров'я Житомирської міської ради (Майдан ім. С. П. Королюка, 4/2, м. Житомир, 10014, Україна)<sup>2</sup>, КУ Центральна міська лікарня №1 поліклініка №2 (Площа Польова, 2, м. Житомир, 10025, Україна)<sup>3</sup>

### **ВПЛИВ ОРГАНІЗАЦІЇ РОБОТИ ЦЕНТРІВ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ НА ЗАДОВОЛЕНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ЯКІСТЮ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ**

**Резюме:** Якість надання первинної медико-санітарної допомоги населенню визначається значною кількістю факторів: професіоналізмом та комунікативними навичками лікарів, матеріально-технічним забезпеченням медичного закладу, організацією маршруту пацієнта та злагодженою пацієнто-орієнтованою роботою всіх підрозділів закладу, в тому числі реєстратури, діагностичних кабінетів, та медичних працівників. Вивчення задоволеності пацієнтів якістю надання медичної допомоги в закладі є важливим інформативним інструментом для виявлення можливих недоліків і їх усуненню за допомогою ефективного управління та впровадженню світового досвіду.

**Ключові слова:** якість медичної допомоги, первинна медико-санітарна допомога, центр первинної медико-санітарної допомоги, реформа охорони здоров'я.

#### **Вступ**

Сучасний стан розвитку системи охорони здоров'я набуває нових характерологічних особливостей, а саме:

підвищення рівня інформативності та технологічності надання медичної допомоги, доступність та ефективність

первинної медичної допомоги. Вищевказані особливості повинні гарантуватись державою та мати стабільне фінансове підґрунтя, оскільки відповідно положенню Конституції України життя та здоров'я кожного громадянина є найвищим благом держави [2]. Поряд з цим можна виокремити наступний факт, що кожен громадянин України має конституційне право на отримання якісної медичної допомоги, а охорона здоров'я громадян України має виступати пріоритетним напрямком роботи законодавчих відомчих установ [3].

Починаючи із 7 липня 2011 року Верховна Рада України дала "зелене світло" початку реформування системи охорони здоров'я в Україні, шляхом голосування за законопроекти №8602 "Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення надання медичної допомоги" та №8603 "Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та м. Києві". З того часу у "пілотних" областях, відповідно Закону України, почали організовуватись та функціонувати центри первинної медико-санітарної допомоги населенню (ЦПМСД). Екстраполяція результатів організації роботи та функціонування первинної ланки у пілотних регіонах, відповідно до законодавства України, повинна впливати на реорганізацію надання первинної медичної допомоги на державному рівні у всіх областях [5].

У 2017 році розпочалась нова хвиля інтенсивного реформування системи охорони здоров'я України, на меті якого було оптимізувати фінансування первинної ланки охорони здоров'я, переглянути та систематизувати стандарти лікування та маршрут пацієнта, створити фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів для громадян України. Сучасна медична реформа системи охорони здоров'я до 2020 року внесе наступні ключові принципи, які покращать якість надання допомоги, а саме: вільний вибір лікаря первинної ланки, укладання договорів для отримання медичних послуг із будь-яким лікарем, реорганізація лікувальних закладів в некомерційні підприємства, формування зарплатні лікаря відповідно до кількості та якості наданих ним послуг, реімбурсація, фінансування з бюджету гарантованого пакету медичних послуг, запровадження страхової медицини.

Як відомо, однією із головних проблем реформування системи охорони здоров'я України також виступає дефіцит кваліфікованих лікарів за спеціальністю "Загальна практика-сімейна медицина" (ЗП-СМ), оскільки більшість працюючих лікарів первинної ланки - це перекваліфіковані дільничні терапевти та педіатри чи навіть вузькі спеціалісти. Основними факторами, що загострюють та поглиблюють дану проблему, виступають наступні: недостатня за кількістю та якістю підготовка кадрів для первинної ланки, недостатня практична орієнтація лікарів ЗП-СМ, низький рівень заробітної платні, брак відповідного фінансового, медико-технологічного та матеріально-технічного забезпечення для

надання якісної медичної допомоги населенню [6]. Відповідно даних показників зростає рівень дефектів надання медичної допомоги.

Покращення якості надання медичної допомоги населенню також повинно бути основним напрямком роботи, відповідно до сучасних ринкових вимог (через високий рівень розвитку приватного сектору медицини, який створює конкуренцію державному сектору) та законодавчих актів, що регламентують реформування галузі охорони здоров'я [1, 8, 18]. Понад 50 років тому, А. Донбедіан запропонував розглядати якість медичної допомоги, як інтегральний показник "структури, процесу та результату" [12, 13, 16]. Структура, в свою чергу, у спектрі організації роботи ЦПМСД трактується наступним чином: забезпечення адекватними матеріальними ресурсами, укомплектованість кваліфікованими медичними та управлінськими кадрами, з відповідним рівнем професійної підготовки та навичками роботи із персональним комп'ютером (ПК), забезпеченість функціонування організаційного аспекту роботи ЦПМСД (розробка та стандартизація методів компенсації розходів, управління якістю медичної допомоги). Управління якістю медичної допомоги регламентується методичними рекомендаціями МОЗ та НАМН України від 11.03.2011 року №141/21 "Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги", проте вищевказані рекомендації повністю не задовольняють проблему оцінки якості медичної допомоги, та, власне, розгортають поле для наукових досліджень у сфері методології управління якістю. Якщо розглянути наступну складову (відповідно тріади Донабедіана), а саме - процес, то варто зазначити: для задоволеності населення якістю наданої допомоги працівниками ЦПМСД потрібно чітко обґрунтувати обсяг і доречність надання медичної допомоги, її обсяг, забезпечувати надання допомоги компетентним та кваліфікованим персоналом, дотримуватися принципу узгодженості дій та забезпечувати комфортний маршрут пацієнта у лікувальному закладі [4, 17]. Власне, результат діяльності ЦПМСД буде формуватися із наступних показників: результатів лікування (одужання, перехід захворювання у хронічну форму, стійка втрата працездатності), а також із задоволеності пацієнтів отриманою допомогою [9, 14, 15].

З метою покращення організації надання медичної допомоги в пілотних регіонах ЦПМСД були сформовані з наступних підрозділів: організаційно-методичний відділ, статистичне відділення, реєстратура, консультативно-лікувальне відділення, лабораторно-діагностичне відділення, денний стаціонар, реабілітаційне відділення, стоматологічне відділення, відділення профілактики і санітарно-просвітницької роботи, бухгалтерія, відділ постачання. Для забезпечення адекватного функціонування вищевказаних підрозділів необхідна достатня укомплектованість кадрами з навиками роботи із ПК, та достатнє матеріально-технічне забезпечення (ПК, операційні системи, програмне забезпечення, принтери та ін.).

Процес комп'ютеризації системи охорони здоров'я сприятиме створенню єдиного електронного реєстру пацієнтів, зменшенню витрат у системі і оптимізації розподілу фінансів у лікувально-профілактичному закладі, зникненню неформальних та корупційних платежів, а також підштовхне лікарів первинної ланки переглянути та замінити концепцію у лікуванні хвороб на концепцію профілактики та охорони громадського здоров'я (або створить додаткову мотивацію для лікарів щодо використання уніфікованих міжнародних стандартів діагностики та лікування нозологій), дозволить пацієнтам контролювати свою медичну документацію та записуватись на прийом до свого сімейного лікаря вдома з використанням ПК та мережі Internet.

У контексті останньої тези, впровадження інформаційних систем в організаційно-управлінській структури ЦПМСД суттєво покращить якість надання медичної допомоги та, відповідно, підвищить рівень задоволеності населення щодо отриманих послуг [7, 10, 11].

Поряд з цим, виникає й інша проблема. Оскільки за демографічним складом (станом на 2016р.) в Україні превалює регресивний тип вікової структури й більшість пацієнтів сімейних лікарів не вмюють користуватись ПК, чи не мають доступу до мережі Internet, то виникає потреба у адміністративно-організаційному вдосконаленні реєстратур ЦПМСД, адже регламентуючись наказом МОЗ України від 21 серпня 2014 року №585 ("Про затвердження Примірних штатних нормативів центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його структурних підрозділів") у діяльності ЦПМСД передбачена вакансія медичного реєстратора, функції якого повинні сприяти підвищенню рівня задоволеності населення діяльністю ЦПМСД.

**Meta** роботи - проаналізувати принципи організації роботи ЦПМСД м. Житомира та визначити їхній вплив на задоволеність пацієнтів якістю надання медичної допомоги населенню.

### Матеріали та методи

Методи дослідження: інформаційно-аналітичний, соціологічний, статистичний. Статистична обробка результатів, отриманих в ході аналізу анкет соціологічного опитування, здійснювалася у програмі "STATISTICA 10.0".

У процесі виконання дослідження, нами була розроблена анкета для відвідувачів ЦПМСД №1 м. Житомира, яка включала 22 запитання з різних аспектів діяльності ЦПМСД, а саме: організаційного (робота реєстратури), організаційно-методичного, лікувального, лікувально-профілактичного.

Відповіді на запитання анкети спрямовані на відображення рівня задоволеності відвідувачів з наступною градацією: 1 - дуже невдоволений, 2 - невдоволений, 3 - невдоволений в деякій мірі, 4 - нейтральне відношення, 5 - в якійсь мірі задоволений, 6 - задоволений, 7 - дуже задоволений, 0 - відповіді не маю. В ході соціологічного опитування, нами було проаналізовано анкети

100 осіб. Співвідношення жінки до чоловіків становило 53% до 47%, відповідно. Опитування проводилося до запровадження електронних систем реєстрації пацієнтів та інтенсивної роботи ЦПМСД в режимі комп'ютеризації.

### Результати та обговорення

Задоволеність населення зручністю графіку роботи ЦПМСД №1 м. Житомира становила: 50% опитаних були абсолютно задоволеними вказаним графіком роботи ЦПМСД чи їхніх сімейних лікарів, 25% опитаних були частково задоволеними, 11% - у якійсь мірі задоволені, 5% опитаних були невдоволеними, для 5% опитаних графік роботи ЦПМСД не відігравав важливої ролі та 4% не змогли відповісти на вказане питання.

Проаналізувавши статистику відповідей на запитання: "Зручність запису на прийом до лікаря", отримали наступні результати: 32% опитаних були абсолютно задоволеними існуючими механізмами реєстрації запису до сімейного лікаря, а саме у реєстратурі ЦПМСД (особисто чи за допомогою телефонного дзвінка), 31% опитаних були частково задоволеними, 13% відвідувачів були задоволеними у певній мірі, 10% опитаних були невдоволеними та аргументували недосконалістю організації роботи реєстратури, оскільки створювалися черги, як під кабінетами сімейних лікарів, так й в реєстратурі лікувального закладу, у 10% опитаних було нейтральне відношення до даного запитання, 4% не змогли дати точну відповідь.

Провівши аналіз відповідей блоку запитань щодо організації роботи реєстратури, отримали наступні результати: лише 39% опитаних стверджували, що медичними реєстраторами дотримувався графік роботи, чим були абсолютно задоволеними; 40% опитаних відвідувачів ЦПМСД стверджували, що збереження інформації та документації в реєстратурі забезпечується на найвищому рівні; 28% опитаних були абсолютно задоволеними розподіленням потоку пацієнтів у реєстратурі, 26% відвідувачів - частково задоволеними й 20% опитаних були задоволеними у певній мірі розподілом потоку хворих у реєстратурі; 23% опитаних були абсолютно задоволеними роботою максимальної кількості вікон у реєстратурі в період найбільшого навантаження, 26% опитаних висловили часткове задоволення, 21% відвідувачів були задоволеними у певній мірі; 26% опитаних оцінили на високому рівні роботу реєстратури із питань комунікації із іншими структурними підрозділами ЦПМСД, 41% відвідувачів були частково задоволеними комунікативними навичками медичних реєстраторів із іншими структурними елементами ЦПМСД, 9% були задоволеними у певній мірі; із різних питань з даного блоку 8-10% опитаних були різко незадоволеними організацією роботи реєстратури медичного закладу.

Провівши статистичний аналіз відповідей блоку запитань щодо комунікативних характеристик та професійних обов'язків медичного реєстратора, отримали на-



ступні дані: лише 26% опитаних зазначили високі знання та професійну майстерність, 35% відвідувачів були частково задоволеними професійними навичками медичних реєстраторів, 14% залишились задоволеними у певній мірі; 30% опитаних відмітили дотримання основних правил етики та деонтології на високому рівні із сторони медичного реєстратора, 33% відвідувачів були частково задоволеними поведінкою медичних реєстраторів, 14% опитаних залишились задоволеними у певній мірі; відмінні комунікативні навички реєстраторів ЦПМСД оцінили лише 22%, 36% відвідувачів були частково задоволеними від процесу комунікації із медичним реєстратором ЦПМСД; абсолютно задоволеними роботою реєстраторів після візиту ЦПМСД залишились тільки 26%, 33% відвідувачів залишились частково задоволеними, 16% були задоволеними у певній мірі; із різних запитань даного блоку 4-8% опитаних висловили різке незадоволення роботою медичного реєстратора.

При аналізі відповідей до блоку запитань щодо лікувальної та лікувально-профілактичної роботи, отримали наступні результати: 41% опитаних відвідувачів ЦПМСД стверджують, що лікарі надавали повну вичерпну інформацію про стан їхнього здоров'я та плану лікування, 29% опитаних були частково задоволеними від отриманої інформації, 15% були задоволеними у певній мірі; 39% опитаних дали відмінну оцінку лікарям щодо наданих рекомендацій для профілактики або при загостренні даного захворювання, 31% відвідувачів були частково задоволеними профілактично-спрямованою роботою лікарів, 9% були задоволеними у певній мірі; 53% опитаних стверджують, що лікарі у даному ЦПМСД виконують свої професійні обов'язки на високому рівні відповідно кваліфікаційних вимог спеціальності "ЗП-СМ", 17% були частково задоволеними від кваліфікаційних навичок лікарів ЦПМСД, 12% залишились задоволеними у певній мірі; 47% опитаних були задоволеними знаннями та професійною майстерністю медичних сестер, 27% відвідувачів були частково задоволеними, 9% були задоволеними у певній мірі; 31% опитаних були абсолютно задоволеними надання медичною допомогою лікарями ЦПМСД на дому за місцем проживання хворого, 34% - частково задоволеними, 12% відвідувачів залишились задоволеними у певній мірі; 32% опитаних із легкістю за допомогою реєстратора у телефонному режимі зареєструвались на прийом до сімейного лікаря, 26% опитаних були частково задоволеними із допомогою медичного реєстратора, 10% були задоволеними у певній мірі; із різних питань даного блоку 6-8% опитаних були різко незадоволеними професійним рівнем підготовки медичних працівників ЦПМСД, у зв'язку із чим вони отримали не якісно надану медичну допомогу.

Після ретельного аналізу відповідей до блоку запи-

тань із анкети щодо якості надання медичної допомоги та рівня медичного обслуговування в даному лікувально-профілактичному закладі, отримали наступні результати: 32% опитаних були в цілому задоволеними якістю медичного обслуговування ЦПМСД №1 м. Житомира, 41% відвідувачів були частково задоволеними наданими послугами, 17% опитаних залишились задоволеними у певній мірі від наданих медичних послуг; 4% опитаних висловили різке незадоволення якістю обслуговування; 66% опитаних відмітили, що обслуговування в даному ЦПМСД є подібним до обслуговування в інших медичних закладах; 5% відмітили, що сервіс у даному лікувально-профілактичному закладі є значно гіршим, ніж у інших закладах м. Житомира.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Реорганізація ЦПМСД на засадах сімейної медицини гальмується через велику кількість об'єктивних причин, серед яких варто виділити: низьке фінансове, матеріально-технічне забезпечення; неуплектованість штату кваліфікованими медичними працівниками із навичками роботи ПК та знанням іноземної мови (що є досить важливим для професійного зросту медичного працівника); недосконалість функціонування реєстратури ЦПМСД (у функціонуванні реєстратур медичних закладів залишилась велика кількість радянських елементів, які знижують рівень задоволеності відвідувачів закладу, а саме: черги у реєстратурі та під кабінетами, втрата "паперових" варіантів медичної документації хворих, наявність фактору "проведу знайомого до кращого лікаря без черги"), відсутність чітких критеріїв контролю рівня комплаєнсу "лікар-пацієнт".

2. З метою підвищення задоволеності пацієнтів якістю медичної допомоги населенню варто посилити процеси комп'ютеризації у ЦПМСД, постійно підвищувати професійні навички медичних працівників, знижувати рівні дефектів надання медичної допомоги, модифікувати залишки радянських елементів роботи у сучасних ЦПМСД.

3. Для контролю над задоволеністю відвідувачів ЦПМСД варто проводити соціологічні опитування, оскільки задоволеність пацієнтів якістю наданої медичної допомоги є одним із інтегральних показників, які визначають рівень якості лікування.

З метою порівняння та динамічного спостереження за процесом імплементації новітніх технологій у роботу ЦПМСД та контролю над рівнем покращення задоволеності населення якістю наданої медичної допомоги повторно буде проведено соціологічне дослідження після інтенсифікації процесу комп'ютеризації та проведення адміністративних реформ у медичних закладах м. Житомира та м. Вінниці.

### Список посилань

1. Карамішев, Д. В. (2007). Управління якістю медичної допомоги в контексті інноваційних перетворень системи охорони здоров'я. *Главный врач*, 8, 68-71.
2. Конституція України. (1996).

3. Кульгінський, Є. А. (2015). Теоретико-методологічні основи здоров'я у всіх державних політиках" як базовий принцип забезпечення розвитку суспільного здоров'я. *Ефективність державного управління*, 44 (1), 43-52.
4. Лимар, Л. В. (2010). Модель конструктивної взаємодії в системі відносин Лікар-пацієнт. *Вісник післядипломної освіти*, 1 (2), 225-231.
5. Матюха, Л. Ф. (2011). Характеристика нормативно-правового забезпечення, яке сприяє розвитку первинної медико-санітарної допомоги на заходах сімейної медицини. Україна. *Здоров'я нації*, (2), 145-151.
6. Матюха, Л., Хімюн, Л., Бурма, В., Маяцька, О., & Король, Н. (2014). Аналіз результатів соціологічного дослідження оцінки доступності і повноти первинної медичної допомоги, що надається лікарями первинної ланки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шулика*, 23 (1), 467-478.
7. Парновський, Б. Л., Заліська, О. М., Бойко, А. І., Рев'яцький, І. Ю., Слабий, М. В., Яцкова, Г. Ю., & Максимович, Н. М. (2015). Дослідження з експериментального впровадження електронних рецептів в Україні. *Фармацевтичний часопис*, (1), 46-50.
8. Фломін, Ю. В. (2012). Управління якістю медичної допомоги як важливий аспект менеджменту в охороні здоров'я. Україна. *Здоров'я нації*, (4), 100-106.
9. Ціборовський, О. М. (2010). Центри первинної медико-санітарної допомоги як місцеві органи управління розвитком сімейної медицини. Україна. *Здоров'я нації*, (4), 115-118.
10. Чабан, О., & Бойко, О. (2013). Огляд світової практики щодо впровадження медичних інформаційних систем та проблеми створення єдиного медико-інформаційного простору. *Вісник Національного університету Львівська політехніка. Комп'ютерні науки та інформаційні технології*, (771), 365-370.
11. Яремко, С. А. (2015). Впровадження інформаційних систем в організаційно-управлінській структури медичних закладів. *Вісник Хмельницького національного університету. Економічні науки*, (1), 237-241.
12. Donabedian, A. (1966). Evaluating the quality of medical care. *The Milbank memorial fund quarterly*, 44 (3), 166-206.
13. Donabedian, A. (2005). Evaluating the quality of medical care. *The Milbank Quarterly*, 83 (4), 691-729.
14. Gregson, B. A., Carlidge, A. M., & Bond, J. (1992). Development of a measure of professional collaboration in primary health care. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 46 (1), 48-53.
15. Hjortdahl, P., & Laerum, E. (1992). Continuity of care in general practice: effect on patient satisfaction. *Bmj*, 304 (6837), 1287-1290.
16. Kellogg, K. C., Gainer, L. A., Allen, A. S., O'sullivan, T., & Singer, S. J. (2017). An intraorganizational model for developing and spreading quality improvement innovations. *Health care management review*, 42 (4), 292.
17. Scholle, S. H., Bernier, J., Starfield, B., Powe, N. R., & Weiner, J. P. (1996). Quality Assessment: is the Focus on Providers or on Patients? *International Journal for Quality in Health Care*, 8 (3), 231-241.
18. Xie, Z., & Or, C. (2017). Associations Between Waiting Times, Service Times, and Patient Satisfaction in an Endocrinology Outpatient Department: A Time Study and Questionnaire Survey. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*, 54, 0046958017739527. doi: 10.1177/0046958017739527.

**Игнашук Е.В., Демчишин Я.М., Мисюрова М.А., Дидык И.В., Кириченко Ю.В.**

#### **ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ЦЕНТРОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НА УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ КАЧЕСТВОМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ**

**Резюме.** Качество оказания первичной медико-санитарной помощи населению определяется значительным количеством факторов: профессионализмом и коммуникативными навыками врачей, материально-техническим обеспечением медицинского учреждения, организацией маршрута пациента и слаженной пациенто-ориентированной работой всех подразделений учреждения, в том числе регистратуры, диагностических кабинетов, и медицинских работников. Изучение удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи в учреждении является важным информативным инструментом для выявления возможных недостатков и их устранения с помощью эффективного управления и внедрению мирового опыта.

**Ключевые слова:** качество медицинской помощи, первичная медико-санитарная помощь, центр первичной медико-санитарной помощи, реформа здравоохранения.

**Ignashchuk O.V., Demchyshyn Y.M., Misyrova M.O., Dydik I.V., Kyrychenko Yu.V.**

#### **THE INFLUENCE OF THE ORGANIZATION OF THE PRIMARY HEALTH CARE CENTERS WORK ON PATIENTS' SATISFACTION WITH QUALITY OF MEDICAL AID**

**Summary.** The quality of providing primary health care for the population is determined by a large number of factors: professionalism and communicative skills of doctors, material and technical support of the medical institution, organization of the patient's route and coordinated patient-oriented work of all units and medical staff of the institution, including registries and diagnostic offices. Evaluation of the patient's satisfaction with the quality of health care provision at an institution is an important informative tool for identifying possible disadvantages and removing them through effective management and implementation of world experience.

**Key words:** quality of medical care, primary health care, primary health care center, health care reform

**Рецензент - к.мед.н., доц. Комарницька Н.Т.**

Стаття надійшла до редакції 23.06.2017 р.

Игнашук Елена Вікторівна - к.мед.н., доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ ім. М.І. Пирогова; ignaschuk@gmail.com; +38(097)5188161

Демчишин Ярослав Михайлович - лаборант кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я ВНМУ ім. М.І. Пирогова; zond95@gmail.com; +38(093)8183753

Мисюрова Марія Олександрівна - начальник управління охорони здоров'я, Житомирська міська рада управління охорони здоров'я; didyk.med@gmail.com; +38(063)2597479

Дідик Іван Віталійович - завідувач поліклінічним відділенням №2, КУ "Центральна міська лікарня №1" м. Житомира; didyk.med@gmail.com; +38(063)2597479

Кириченко Юрій Васильович - старший викладач кафедри фізвиховання та ЛФК ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(093)5601355

© Слободян О.М., Костюк В.О., Лаврів Л.П., Корчинська Н.С.

УДК: 611.716.1.018+616.716.4.018

**Слободян О.М., Костюк В.О., Лаврів Л.П., Корчинська Н.С.**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет" (пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна)

## СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НАД-, ПІДОЧНОЯМКОВОГО ТА ПІДБОРІДНОГО ОТВОРІВ

**Резюме.** Проведено аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про топографо-анатомічні особливості над-, підочнямкового та підборідного отворів. На сьогодні для лікарів, які є фахівцями ділянки лицевого відділу голови, пильна увага зосереджена на знання розмірів, форми і топографії надочнямкового, підочнямкового та підборідного отворів, що є місцями виходу гілок трійчастого нерву. Також дані про відстані між зазначеними утвореннями з контрлатеральних сторін значно вирізняються. Відомості такого характеру можуть представляти інтерес для визначення асиметрії обличчя і оцінки даних сучасних методів променевої діагностики. Надочнямковий отвір підочнямковий та підборідний мають різну величину, форму та розташування, прослідковується кореляція зі статтю та типом черепа. Для проведення якісного місцевого провідникового знеболення надочнямкового, підочнямкового та підборідного нервів та інших хірургічних маніпуляцій в ділянці лицевого відділу голови рекомендується враховувати топографо-анатомічні особливості будови судинно-нервових пучків і розташування з метою попередження ятрогенних ускладнень.

**Ключові слова:** анатомія, надочнямковий отвір, підочнямковий отвір, підборідний отвір, людина.

Метою даної роботи було проведення аналізу спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про топографо-анатомічні особливості над-, підочнямкового та підборідного отворів.

Сучасна наука володіє значною кількістю діагностичних методів: краніологічних, анатомічних, ультразвукових, рентгенологічних. Розвиток нових методів дослідження, таких як ультразвукові та рентгенологічні методи (магнітно-резонансної томографії), формує поняття ультразвукової та рентгенологічної норми на різних етапах розвитку людини [1, 11, 12, 38, 39]. Нині є актуальним вивчення анатомічної мінливості людини, органометричних характеристик, взаємовідношень органів, анатомічних структур, їх частин на всіх етапах розвитку людини, все більшу зацікавленість представляє дослідження кісткових утворень черепа: отворів, щілин, каналів [18, 31]. Також важливе прогнозування стану розташованих в цих утвореннях структур, можливих причин та наслідків їх, наприклад, компресійних уражень. Для лікарів, які є фахівцями ділянки лицевого відділу голови, пильна увага зосереджена на знання розмірів, форми і топографії надочнямкового, підочнямкового та підборідного отворів (ПО), що є місцями виходу гілок трійчастого нерва. Встановлення проекції кісткових отворів на шкіру сприятиме діагностики уражень гілок трійчастого нерва (болючість під час пальпації в цих точках) та їх лікуванні (анестезія або блокада нервів при невритах) [8]. Вертикальна лицева лінія, яка з'єднує ці отвори (надочнямковий, підочнямковий та підборідний), досить здавна в медицині називається "лінією Гіртля". Однак, існують суперечності, в деякій літературі є відомості, що зазначені отвори не розташовуються на одній лінії [27, 47]. Також дані про відстані між зазначеними утвореннями з контрлатеральних сторін значно вирізняються. Відомості такого характеру можуть представляти інтерес для визначення асиметрії обличчя і оцінки даних сучасних методів променевої діагно-

тики [3]. Разом з тим, в даний час все більш необхідні дані, що стосуються анатомічних деталей, що має велике прикладне спрямування в краніології [21].

Надочнямкова вирізка, а інколи надочнямковий отвір розташовується в межах лобової кістки на надочнямковому краї, ближче до носової частини лобової кістки [43]. Через ці структури проходять надочнямкові артерія і нерв. Відповідно до даних літератури для надочнямкової вирізки характерна білатеральна асиметрія. Відстань від надочнямкової вирізки до підочнямкового отвору корелює з краніометричними показниками, однак, розміри і топографія надочнямкової вирізки не залежить від форми входу в очну ямку і форми лицевого черепа [3]. Розрізняють 5 типів вираженості надочнямкової вирізки (отвору): надочнямкова вирізка чітко виражена; надочнямкова вирізка виражена і обмежена з двох боків кістковими відростками; наявність надочнямкового отвору; наявність односторонньо надочнямкової вирізки і отвору. Деколи лобова вирізка сполучається з надочнямковою, водночас в межах надочнямкового краю утворюється широка виїмка [15, 17]. Повна відсутність надочнямкової вирізки або отвору може позбавити надочнямкові нерви і судини захисту та зробити їх більш уразливими до травм при гострому надочнямковому краю [26].

Наявність надочнямкового отвору, відповідно до літературних даних, становить 19,01%, з яких в 11,27% випадків вона є двосторонньою, тоді як поширеність надочнямкової вирізки становить 80,99%, з яких в 73,24% -двостороння, а в 7,75% випадків виявляється вирізка з одного боку та отвір з іншого. Відстань від надочнямкової вирізки або отвору до середньої лінії лица становить  $24,64 \pm 3,35$  мм з правого боку і  $24,88 \pm 2,63$  мм з лівого, а середня відстань від надочнямкової вирізки або отвору до з'єднання лобової та виличної кісток (лобово-виличного шва) становить  $30,94 \pm 2,63$  мм справа і  $30,76 \pm 2,70$  мм зліва, що не вказує суттєвої

різниці між правою і лівою сторонами [28, 44, 48].

Також в літературних джерелах можна виявити одну цікаву гіпотезу, про вплив кліматичних умов на формування надочномкової вирізки або отвору. Результати досліджень Tomaszewska A. et al., який проаналізував 1732 надочномкові ділянки 866 висушених черепів осіб відомого віку та статі (63,8% черепів чоловіків і 36,2% черепів жінок) отриманих з трьох кліматичних регіонів (теплий, помірний і холодний), підтверджують гіпотезу про те, що наявність надочномкових вирізок частіша в популяціях з теплих порівняно з холодними регіонами. Це імовірно забезпечує більший шлях виходу для судинно-нервового пучка та може бути пов'язано з терморегуляційними процесами в надочномковій ділянці [47].

Як відомо, очномкова ділянка вміщує порожнину очної ямки, що має форму чотиригранної піраміди, оберненої верхівкою назад до зорового отвору, а основою - вперед. Очна ямка має чотири стінки (верхню, нижню, присередню та бічну). Нижня стінка очної ямки є одночасно верхньою стінкою верхньощелепної пазухи. Вона дуже тонка, утворена очномковими поверхнями тіла верхньої щелепи, виличної та піднебінної кісток. У товщі нижньої стінки очної ямки розташований підочномковий канал, в якому проходять підочномковий нерв, підочномкова артерія та підочномкова вена. Зазвичай через те, що стінки цього каналу дуже тонкі, може виникати неврит підочномкового нерва в разі гнійних процесів верхньощелепної пазухи. Також підочномковий нерв може бути легко пошкоджений під час травми і хірургічних маніпуляцій. Тому постає нагальна необхідність встановленню доопераційної будови підочномкового отвору та топографії підочномкового нерва у пацієнтів, які потребують щелепно-лицевої хірургії, а також проведення місцевої анестезії. Необхідно враховувати глибину підочномкового каналу, синтопію структур очномкової ділянки лицевого відділу голови, індивідуальну анатомічну мінливість, особливості будови. У дорослих проекція підочномкового отвору розміщується на 0,5 см донизу від середини нижнього підочномкового краю.

Aggarwal A. et al. відмітили, що під час вивчення 67 сухих дорослих черепів невизначеної статі, підочномковий отвір розташовується на відстані  $6,33 \pm 1,39$  мм нижче підочномкового краю, на відстані  $25,69 \pm 2,37$  мм від вертикальної серединної лінії, на відстані  $15,19 \pm 1,70$  мм від бокового краю грушоподібного отвору, та на відстані  $28,41 \pm 2,82$  мм вище верхнього краю коміркового відростка верхньої щелепи [22]. Положення підочномкового отвору по відношенню до зубів верхньої щелепи коливається від відстані між іклом і першим малим кутнім зубом до першого кутнього зуба, але в половині випадків він розташовується відповідно з другим малим кутнім зубом верхньої щелепи. З точки зору практичної медицини знання варіантів підочномкового отвору має значення також для встановлення

постійної опорної точки з метою введення голки і проведення безпечної та успішної місцевої анестезії. За даними Aggarwal A. et al. середній кут введення голки через підочномковий отвір по відношенню до сагітальної і франкфуртської площини має становити відповідно  $21,14 \pm 10,10$  і  $31,79 \pm 7,68$  для попередження ятрогенного пошкодження нерва [22].

Nam Y et al. під час своїх досліджень спостерігали наявність додаткового підочномкового отвору у 35% черепів дорослих людей (50% у чоловіків та 20% в жіночих черепах), з більш високою частотою на лівій стороні у обох статей [37]. Часто додаткові отвори розташовуються присередньо від основного отвору, рідше, вони відкриваються латеральніше від нього. Подекуди спостерігається подвоєння підочномкового каналу, яке частіше одностороннє (67% випадків) [20].

Збільшення знань про анатомічну мінливість підочномкової ділянки може допомогти пластичним хірургам під час хірургічних маніпуляцій для запобігання можливих ятрогенних пошкоджень підочномкового нерва [37]. Анатомічна мінливість підочномкового отвору і прилеглих структур не достатньо задокументована в сучасній літературі, виявляються певні розбіжності у відомостях.

Як відомо, нижня щелепа (НЩ), належить до плоских кісток, має форму підкови, є непарною, єдиною рухливою та найбільшою кісткою лицевого черепа [16]. Розрізняють тіло НЩ, яке розташоване горизонтально та дві гілки, спрямовані догори. Тіло НЩ товстіше, аніж гілки. Точки максимальної товщини кістки розташовані на рівні косих і щелепно-під'язикових ліній, оскільки, це місця максимального напруження, яке виникає, коли НЩ притискається до верхньої щелепи [29]. Компактна речовина кістки є надзвичайно щільною, а зовнішня і внутрішня пластинки особливо потовщені в ділянці основи НЩ. Форму і характер НЩ надають також м'язи та зв'язки, які прикріплюються до цієї кістки [11, 13, 29, 33, 41, 42, 45].

При переході тіла НЩ в гілку утворюється її кут. Присередня (внутрішня) сторона гілки НЩ деколи містить обернений доверху отвір НЩ [25, 29, 36, 40]. Із отвору НЩ починається канал НЩ, який прямує вперед до рівня комірки присереднього різця і закінчується на зовнішній поверхні підборідним отвором (ПО). Відстань від отвору НЩ до ПО у дорослих людей становить в середньому 60-70 мм, а середній діаметр отворів -  $3,05 \pm 0,20$  мм ПО і  $3,75 \pm 0,15$  мм отвір НЩ [10, 19]. Відстань від ПО до кута НЩ у дорослих становить  $64,2 \pm 6,4$  мм і  $12,9 \pm 1,6$  мм до нижнього краю НЩ [35]. У більшості випадків траєкторія каналу НЩ виявляє собою синусоїд, який на рівні великих кутніх зубів робить вигин опуклістю донизу, а при підході до підборідного отвору догори [7]. На передній поверхні основи НЩ по серединній лінії є підборідний виступ, який знизу поступово розширюється і закінчується парним підборідним горбком, що розташовується попереду від підборідного отвору. У новонароджених ПО розташований ближче до комір-

кового краю на рівні ікла [30, 34], на відстані 16-17 мм від серединної лінії, та 5-6 мм від нижнього краю нижньої щелепи.

Відповідно до даних літератури ПО зазвичай поодинокий і зрідка поблизу нього існує ще один, менший за розміром [23, 32, 46]. У чоловіків горизонтальний діаметр ПО більший, ніж у жінок, різниця в середньому становить 0,48 мм. Вертикальний розмір ПО у чоловіків становить 2,8-4,2 мм, а у жінок - 2,35-3,27 мм. Під час дослідження варіабельності форми ПО науковцями встановлено, що у доліхоцефалів у 60% випадків переважає овальний ПО, відкритий вгору й назад. У мезоцефалів (в 37% випадків) частіше виявляється форма у вигляді кола, відкритого догори, а також кола, відкритого вперед (30% випадків). У брахіцефалів у 50% випадків ПО представлений в основному у вигляді щілини, відкритої догори. Спостерігається взаємозалежність між розташуванням ПО та типом черепа. У мезоцефалів відстань по горизонталі від переднього краю до середньої лінії щелепи коливається від 14 мм до 20 мм. У доліхоцефалів ПО знаходиться дещо далі по горизонталі від його переднього краю до середньої лінії щелепи, ніж у брахіцефалів, різниця в середньому становить 0,2 см. Помічено, що різниця у відстані від переднього краю ПО до середньої лінії у мезоцефалів і брахіцефалів становить 0,08 см. Стосовно до основи щелепи встановлено, що у доліхоцефалів ПО знаходиться на більшій відстані по відношенню до основи щелепи, ніж у брахіцефалів. Різниця відстаней у середньому становить 0,06 см, а за порівнянням відстані у мезо- і брахіцефалів помічена різниця лише у 0,02 см. Ділянка переходу нижнього коміркового нерва у внутрішньокісткову частину підборідного нерва розташовується на внутрішній поверхні підборідного отвору досередини і догори і в більшості випадків є отвором овальної форми. Внутрішня форма підборідної порожнини, під час вивчення сухих щелеп, представлена півсферою, глибина якої, відповідно до даних літератури, становить від 2,5 до 4,0 мм. Нижній комірковий нерв виходить через ПО на внутрішній його поверхні через устя каналу нижньої щелепи, яке розташоване всередині і знизу, переходячи в підборідний нерв. Діаметр устя каналу в 80% у мезо- і доліхоцефалів випадків становить 2 мм, а у брахіцефалів в 20% випадків досягає 3 мм. Позакісткова частина підборідного нерва, виходячи з устя нижньощелепного каналу, формує ділянку переходу над кістковою перегородкою. Устя каналу внутрішньокісткової частини підборідного нерва знаходиться всередині і зверху, по діагоналі щодо устя каналу нижньої щелепи [14, 24]. Отже, власне ПО представлений порожниною або півсферою, глибиною  $3,0 \pm 0,5$  мм з двома отворами на внутрішній поверхні, розділений перегородкою. Дослідження ортопантомограм показало, що в цілому у 85% випадків ПО поодинокий, а в 15% випадків спостерігається його подвоєння. Відзначається

варіабельність розташування основного отвору, однак у 45% випадків від загальної кількості спостерігається зміщення проекційної тіні до кореня першого малого корінного зуба, в 50% - класичне розташування між коренями малих корінних зубів, у 5% - її зміщення до присереднього кореня першого малого корінного зуба. За формою тінь ПО в 80% випадків є кулястою, в 15% - чашоподібною та в 5% - щілиноподібною [31].

В той же час Дубровина Е. В. і др. [6] стверджують, що варіабельність (форми, кількості, локалізації) отворів на верхніх і нижній щелепах (в 50% випадків) не залежить від антропометричних показників, тому що виявляється у всіх формах черепа (у доліхоцефалів - у 3,33% випадків подвоєних отворів, у брахіцефалів - у 36,66% випадків, у мезоцефалів - у 10,0% випадків). Водночас варіабельність їх кількості та локалізації домінує в брахіцефалів. Подвоєні отвори в 3-х формах черепа на верхніх щелепах виявляються частіше (60% випадків), ніж на нижній щелепі (40% випадків). Додаткові (подвоєні) отвори розташовуються вище основного і дещо осторонь (латеральніше або медіальніше). Вони в основному круглої форми і менші за розмірами порівняно з основним отвором. Наявність додаткового (подвоєного) отвору у пацієнтів суттєво впливає на топографію судинно-нервового пучка і розширює ділянки іннервації кістки та прилеглих м'яких тканин. Однією з актуальних проблем у стоматології є вибір знеболювання [5, 9]. Як правило, лікар-стоматолог керується типовим будовою кісток черепа [4, 2] і не враховує їх індивідуальні анатомічні особливості [15, 49]. Наявність додаткових отворів на кістках черепа у пацієнта може ускладнити техніку проведення місцевої анестезії.

За останні декілька років значно змінилася методологія щелепно-лицевої хірургії, відкриваючи перспективу все частішого застосування косметичних технологій. Використання в щелепно-лицевій хірургії високоефективних сучасних технологій значно підвищило ефективність усунення різних аномалій і деформацій, які виявляються в лицевому відділі голови [38, 42]. Однак, уникнути можливих ускладнень під час хірургічного лікування можливо тільки на основі детального вивчення всіх анатомо-топографічних структур, що входять до складу даної ділянки. Дослідження індивідуальних закономірностей будови структур лицевого відділу голови з позиції можливостей використання отриманих даних у пластичній хірургії, стоматологічній практиці, травматології можуть значно покращити діагностику, планування та виконання різноманітних оперативних маніпуляцій.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Надочномковий отвір (щілина), підочномковий та підборідний мають різну величину, форму та розташування, прослідковується кореляція зі статтю та ти-

пом черепа.

2. Для проведення якісного місцевого провідникового знеболення надочномковового, підочномковового та підборідного нервів та інших хірургічних маніпуляцій в ділянці лицевого відділу голови рекомендується враховувати топографо-анатомічні особливості будови судинно-нервових пучків і розташування з ме-

тою попередження ятрогенних ускладнень.

Після проведення аналізу спеціалізованої наукової літератури та узагальнивши дані про топографо-анатомічні особливості над-, підочномковового та підборідного отворів ми впевнились, що є ще до кінця не з'ясовані особливості даної області і у перспективі є ще над чим попрацювати.

### Список посилань

- Ахтемійчук, Ю. Т., Слободян, О. М., Хмара, Т. В., Заволович, А. Й., & Олійник, І. Ю. (2011). Нариси перинатальної анатомії. Чернівці.
- Вовк, Ю. Н. (2009). Череп в таблицах и цифрах: краниметрический справочник. Луганск: Изд-во "Шико" ООО "Виртуальная реальность".
- Гайворонский, И. В., & Кириллова, М. П. (2012). Вариантная анатомия надглазничной вырезки и подглазничного отверстия у взрослого человека. *Морфологические ведомости*, 4, 19-25.
- Головацький, А. С., Черкасов, В. Г., Сапін, М. Р., & Федонюк, Я. І. (2015). Анатомія людини. Вінниця: Нова Книга.
- Дубровина, Е. В. (2010). Местная анестезия в стоматологии: атлас для иностр. студ. стомат. фак-тов высших медицинских заведений 3-4 уровней аккредитации. Полтава: ФОРМ Говоров С.В.
- Дубровина, Е. В., Шерстюк, О. А., Пронина, Е. Н., Тарасенко, Я. А., & Половик, А. Ю. (2016). Вариабельность отверстий на верхней и нижней челюстях в зависимости от формы черепа. *Вісник проблем біології і медицини*, 1 (2), 183-7.
- Егоров, К. А., Гришин, С. В., & Коротков, К. А. (2007). Анатомо-топографические особенности нижнечелюстного канала. Материалы VIII Международного конгресса. Здоровье и образование в XXI веке: Концепции болезней цивилизации. *Электронный научно-образовательный вестник*, 9 (7), 257.
- Зозуля, Ю. А., Трош, Р. М., Шамаев, М. И., Паламар, О. И., Самбор, В. К., & Рогожин, В. А. (2001). Хірургічна анатомія супраорбітального та супраорбітально-птеріального доступів до дна передньої черепної ямки та селярно-хіазмальної ділянки. *Український нейрохірургічний журнал*, 4, 84-91.
- Кононенко, Ю. Г., Рожко, Н. М., & Ружин, Г. П. (2004). Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии. Киев: Книга-плюс.
- Коробкеев, А. А., Сирак, С. В., & Михайленко, А. А. (2008). Особенности анатомо-топографического строения нижней челюсти как одного из факторов риска выведения пломбировочного материала в нижнечелюстной канал. *Медицинский вестник северного кавказа*, 1, 45-9.
- Маланчук, В. А., Кришук, М. Г., & Копчак, А. В. (2009). Вивчення біомеханіки нижньої щелепи на тривимірних комп'ютерних моделях методом скінченних елементів. *Вісник стоматології*, 3, 56-62.
- Масна, З. З. (2003). Визначення динаміки щільності кісткової тканини щелеп у дітей різного віку методом радіовізіографії. *Вісник морфології*, 9 (2), 420-1.
- Музурова, Л. В., Резугин, А. М., & Коннов, В. В. (2007). Возрастная и индивидуальная изменчивость верхней и нижней челюстей у лиц с ортогнатическим прикусом. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 3 (3), 34-6.
- Наварчук, Н. М. (2016). Особливості будови підборідного нерва та варіантна анатомія підборідного отвору. Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 15 (2), 66-8.
- Рабинович, С. А., & Васильев, Ю. Л. (2011). Анатомо-топографические аспекты местного обезболивания в стоматологии. Москва: ГУП "ИПК" ЧУВАШИЯ".
- Россошанский, Д. Н., Алешкина, О. Ю., & Полкова, И. А. (2015). Варианты сочетанной изменчивости форм нижней челюсти и форм лицевого черепа. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 5 (7), 1058.
- Сапін, М. Р., Никитюк, Д. Б., Ніколенко, В. Н., & Чава, С. В. (2012). Анатомія человека. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
- Слободян, О. М., Кузняк, Н. Б., & Лаврів, Л. П. (2016). Закономірності перинатальних органометричних параметрів ділянок і структур голови. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (129), 314-7.
- Филин, Д. В., Гаврюшова, Л. В., Яковлев, Н. М., Анисимов, Д. И., & Кесов, А. Л. (2014). Изменчивость расстояний между анатомическими ориентирами канала нижней челюсти человека в зависимости от формы лицевого черепа. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 5, 602.
- Шадлинский, В. Б., Нияр, А. М., & Севда, Д. К. (2016). Индивидуальные особенности подглазничного канала, одноименного отверстия и нижней глазничной щели. *Морфологические ведомости*, 24 (1), 91-6.
- Шепітько, В. І. (2014). Нові можливості комп'ютерної томографії в антропометричних дослідженнях черепа. *Світ медицини та біології*, 2 (44), 203-8.
- Aggarwal, A., Kaur, H., Gupta, T., Tubbs, R. S., Sahni, D., Batra, Y.K., & Sondokoppam, R. V. Anatomical study of the infraorbital foramen: A basis for successful infraorbital nerve block. *Clin. Anat.*, 28 (6), 753-60.
- Alsaad, K., Lee, T. C., & Mc Cartan, B. (2003). An anatomical study of the cutaneous branches of the mental nerve. *J. Oral Maxillofac*, 32 (3), 325-33.
- Arx, T. (2013). The mental foramen or "the crossroads of the mandible". An anatomic and clinical observation. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.*, 123 (3), 205-25.
- Auluck, A., Pai, K. M., & Mupparapu, M. (2007). Multiple mandibular nerve canals: radiographic observations and clinical relevance. Report. of 6 cases. *Quintessence Int.*, 38 (9), 781-7.
- Chavan, W. M., & Shende, M. R. (2013). The study of supraorbital notches and foramina in adult skulls. *International J. of Healthcare & Biomedical Research*, 1 (4), 279-83.
- Chung, M. S., Kim, H. J., Kang, H. S., & Chung, I. H. (1995). Locational Relationship of the Supraorbital Notch or Foramen and Infraorbital and Mental Foramina in Koreans. *Acta. Anat (Basel)*, 154 (2), 162-6.

28. Cutright, B., Quillopa, N., & Schubert, W. (2003). An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 61 (3), 354-7.
29. Delaire, J., & Haroun, A. (2007). Le nouveau concept cortical: la mandibule (deuxieme partie). *Bulletin de l'Union National pour l'Interet de l'Orthopedie Dento-Faciale*, 32, 16-22.
30. Greenstein, G., & Tarnow, D. (2006). The mental foramen and nerve: clinical and anatomical factors related to dental implant placement: a literature review. *J. Periodontol*, 77 (12), 1933-43.
31. Gupta, T. (2008). Localization of important facial foramina encountered in maxillo-facial surgery. *Clin. Anat.*, 21 (7), 633-40.
32. Han, S. S., Hwang, J. J., & Jeong, H. G. (2016). Accessory mental foramina associated with neurovascular bundle in Korean population. *Surg. Radiol. Anat.*, 38 (10), 1169-1174.
33. Ichim, I., Swain, M., & Kieser, J.A. (2006). Mandibular Biomechanics and Development of the human chin. *J. Dent Res.*, 85 (7), 638-42.
34. Kalinowski, P., & Rozyto-Kalinowska, I. (2011). Panoramic radiomorphometric parameters in Polish patients. *Folia Morphol.*, 70 (3), 168-174.
35. Laher, A. E., Wells, M., Motara, F., Kramer, E., Moolla, M., & Mahomed, Z. (2016). Finding the mental foramen. *Surg. Radiol. Anat.*, 38 (4), 469-476.
36. Naitoh, M., Hiraiwa, Y., Aimiya, H., & Arijii, E. (2009). Observation of bifid mandibular canal using cone-beam computerized tomography. *Int J. Oral Maxillofac Implants*, 24 (1), 155-9.
37. Nam, Y., Bahk, S., & Eo, S. (2017). Anatomical Study of the Infraorbital Nerve and Surrounding Structures for the Surgery of Orbital Floor Fractures. *The Journal of craniofacial surgery*, 28 (4), 1099-1104.
38. Neumann, K., Moegelin, A., Temminghoff, M., Radlanski, R. J., Langford, A., Unger, M.... Bier, J. 3D-computed tomography: a new method for the evaluation of fetal cranial morphology. *J. Craniofac Genet Dev Biol.*, 17 (1), 9-22.
39. Papageorghiou, A. T., Ohuma, E. O., Altman, D. G., Todros, T., Cheikh Ismail, L., Lambert, A.... Villar, J. (2014). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.*, 384 (9946), 869-79.
40. Przystanska, A., & Bruska, M. Accessory mandibular foramina: histological and immunohistochemical studies of their contents. *Arch Oral Biol.*, 55 (1), 77-80.
41. Puisoru, M., Forna, N., Fatu, A. M., Fatu, R., & Fatu, C. (2006). Analysis of mandibular variability in humans of different geographic areas. *Ann Anat.*, 188 (6), 547-54.
42. Radlanski, R. J., Renz, H., & Klarkowski, M. C. (2003). Prenatal development of the human mandible. 3D reconstructions, morphometry and bone remodelling pattern, sizes 12-117 mm CRL. *Anat Embryol (Berl.)*, 207 (3), 221-32.
43. Saylam, C., Ozer, M. A., Ozek, C., & Gurler, T. Anatomical variations of the frontal and supraorbital transcranial passages. *J. Craniofac Surg.*, 14 (1), 10-2.
44. Singh, N., Singh, A. K., Gupta, R., Zaidi Syed, H. H., Navneet, S., & Chauhan. A study of the supraorbital notch and foramen in North Indian human crania. *Eur. J. Anat.*, 18 (1), 21-25.
45. Skrzat, J., Walocha, J., & Srodek, R. (2005). An anatomical study of the pterygoalar bar and the pterygoalar foramen. *Folia Morphol (Warsz)*, 64 (2), 92-6.
46. Sunohara, M., Miwa, Y., & Sato, I. (2017). A morphological study of the foramina of the mandible in the Japanese macaque by cone-beam computed tomography. *Okajimas Folia Anat Jpn.*, 93 (4), 153-158.
47. Tomaszewska, A., Kwiatkowska, B., & Jankauskas, R. (2012). The localization of the supraorbital notch or foramen is crucial for headache and supraorbital neuralgia avoiding and treatment. *Anat Rec (Hoboken)*, 295 (9), 1494-503.
48. Trivedi, D. J., Shrimankar, P. S., Kariya, V. B., & Pensi, C. A. (2010). A Study Of Supraorbital Notches And Foramina In Gujarati Human Skulls. *Natl J. Integr Res Med.*, 1 (3), 1-6.
49. Uchida, Y., Noguchi, N., Goto, M., Yamashita, Y., Hanihara, T., & Takamori, H. (2009). Measurement of anterior loop length for the mandibular canal and diameter of the mandibular incisive canal to avoid nerve damage when installing endosseous implants in the interforaminal region. *J. Oral Maxillofac Surg.*, 67 (4), 744-50.

**Слободян А.Н., Костюк В.А., Лаврив Л.П., Корчинская Н.С.**

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЕДОМОСТИ О ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ НАД-, ПОДГЛАЗНИЧНОГО И ПОДБОРОДОЧНОГО ОТВЕРСТИЙ**

**Резюме.** Проведен анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о топографо-анатомические особенности над-, подглазничного и подбородочного отверстий. На сегодня для врачей, которые являются специалистами участка лицевого отдела головы, пристальное внимание сосредоточено на знание размеров, формы и топографии надглазничного, подглазничного и подбородочного отверстий, которые являются местами выхода ветвей тройничного нерва. Также данные о расстоянии между указанными образованиями с контрлатеральных сторон значительно отличаются. Сведения такого характера могут представлять интерес для определения асимметрии лица и оценки данных современных методов лучевой диагностики. Надглазничное отверстие, подглазничное и подбородочное имеют разную величину, форму и расположение, прослеживается корреляция с полом и типом черепа. Для проведения качественного местного проводникового обезболивания надглазничного, подглазничного и подбородочного нервов и других хирургических манипуляций в области лицевого отдела головы рекомендуется учитывать топографо-анатомические особенности строения сосудисто-нервных пучков и расположение с целью предупреждения ятрогенных осложнений.

**Ключевые слова:** анатомия, надглазничное отверстие, подглазничное отверстие, подбородочное отверстие, человек.

**Slobodian O.M., Kostyuk V.O., Lavriv L.P., Korchyńska N.S.**

**MODERN INFORMATION CONCERNING TOPOGRAPHIC-ANATOMICAL PECULIARITIES OF THE SUPRA-, INFRAORBITAL AND MENTAL FORAMENS**

**Summary.** To make the analysis of specialized scientific literature with the purpose to substantiate the data concerning topographic-anatomical peculiarities of the supra-, infraorbital and mental foramens. Nowadays physicians who are specialists in the facial area of the head draw their attention to the knowledge of the size, shape and topography of the supra-, infraorbital and mental foramens which

are the places for passing the branches of the trigeminal nerve. Moreover, the data concerning the distance between the mentioned openings from the contralateral sides differ considerably. Such kind of information can be of certain interest to determine facial asymmetry and assessment of modern methods of radiation diagnostics. The supraorbital, infraorbital and mental foramina are of different size, shape and location, correlation with sex and type of the cranium is found. To perform qualitative local conduction anesthesia of the supraorbital, infraorbital and mental nerves and other surgical manipulations in the facial area of the head topographic-anatomical structural peculiarities of the vascular-nervous bundles and location are recommended to be considered with the purpose to prevent iatrogenic complications.

**Key words:** anatomy, supraorbital foramen, infraorbital foramen, mental foramen, human.

Рецензент - д. мед. н., проф. Півторак В.І.

Стаття надійшла до редакції 12.06.2017 р.

Слободян Олександр Миколайович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет"; +38(050)5075320; slobodjanaleksandr@ukr.net

Костюк В'ячеслав Олександрович - аспірант кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет"; +38(096)2577722

Лаврів Леся Петрівна - к. мед. н., ст. викладач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет"; +38(099)4681707; lesia.lavriv@bsmu.edu.ua

Корчинська Наталія Сергіївна - к. мед. н., асистент кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищий державний заклад України "Буковинський державний медичний університет"; +38(066)0058591; natashagst1@gmail.com

© Pedachenko Yu.Ye., Hu Hao, Voloshchuk O.S.

UDC: 616.711.9

**Pedachenko Yu.Ye.<sup>1,2</sup>, Hu Hao<sup>2</sup>, Voloshchuk O.S.<sup>1</sup>**

Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov (P. Mayborody str., 32, Kiev, 04050, Ukraine)<sup>1</sup>, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk (Dorohozhytska str., 9, Kiev, 02000, Ukraine)<sup>2</sup>

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NONTRAUMATIC DAMAGE OF VERTEBRAE IN THE MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS: LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE

**Summary.** Nontraumatic damage of vertebrae are common in many diseases. Among them are vertebral hemangiomas, metastatic disease, myeloma, osteoporosis. Incidence of them is extremely high: hemangiomas - 10% of population; 60% metastases of all neoplasms are located in spine; myeloma - 1% of all malignant tumors; osteoporosis is common condition for elderly persons, especially women. Mostly diagnosis is clear, but in some cases it is very hard to be sure about it. Due to our experience, which reaches near 2500 operations, about nontraumatic damage of vertebrae, article include common recommendations, description of complicated cases and algorithm which will help to establish right diagnosis.

**Key words:** percutaneous vertebroplasty, osteoporosis, spinal metastases, spinal hemangiomas, myeloma.

Annually 1000-1200 operations are performed in the Department of Mini Invasive and Laser Spine Neurosurgery of Institute of Neurosurgery named after A.P. Romodanov during last 20 years (since 1996). Among them 100-300 operations are due to nontraumatic damage of corpora vertebrae. Our current experience of 2500 patients in whom we performed surgical management of nontraumatic corpora vertebrae damage.

The actuality of this problem is very high in view of the high incidence of pathological processes leading to vertebra damage. The latter is common among many diseases. Correct diagnosis is essential for proper treatment and prognosis. The vertebra injuries are common at: Vertebral hemangiomas; Metastatic disease; Myeloma; Osteoporosis.

The estimated incidence of spinal hemangiomas in the general population is 10-12%. Spinal hemangiomas are 2-2.5 times more common in women than in men. The absence of hemangiomas in children during first ten years of their life gives evidence that this process is not congenital.

Hemangiomas arise mainly in adulthood between 30 and 60 years. The predominance of hemangiomas in women is due to hormonal reorganization during pregnancy and menopause [12, 14].

Skeleton and especially spine bones is the typical localization of metastatic lesions. So, according to randomized studies, up to 60% of metastases of all neoplasms are located in the spine. In 40% of patients with malignant neoplasms, a secondary lesion of the vertebrae is detected. Given that the death rate from malignant diseases in Ukraine alone, reaches 100 thousand per year, the defeat of the bodies of the vertebrae with metastases occurs in tens of thousands of patients [16].

The incidence of myeloma is 1% of all malignant tumors and 10% of all hemoblastoses. The disease occurs mainly at the age of 60-70 years, more often in men [2].

Osteoporosis is mainly observed in patients of older age groups. Despite the small incidence of the disease in young people, in the elderly it is epidemic reaching 60% in women



**Table 1.** X-ray signs of lesions of vertebral bodies at various diseases.

Hemangioma	Metastatic disease	Myeloma	Osteoporosis
1) Decrease or sharp increase of radiologic vertebral body density; 2) Trabecularity of the vertebral body ('velvet symptom'); 3) Multiple areas of osteolysis (symptom of 'honeycombs'); 4) Bloating of the affected vertebra [5, 10].	A positive feature of the X-ray method is its high specificity while its insufficient sensitivity is a negative one. In radiography only those destructive zones are defined, where bone structure demineralization exceeds 30%. A significant duration of X-ray negative phase does not allow this method to be used for early diagnosis of metastatic bone damage [13].	Radiologic examination is carried out primarily in those bones where pain is localized or most often damaged in myeloma: flat and short bones (skull, pelvis, sternum, ribs and vertebrae), as well as proximal epiphyses of the femur and humerus. In 60% of cases the bone roentgenography detects single or multiple centers of osteolysis, diffuse osteoporosis and pathological changes [7, 8].	X-ray signs of osteoporosis of the vertebrae are: 1) Progressive transparency of the center of vertebral bodies; 2) Increased vertical trabecular striation due to the loss of horizontal trabeculae; 3) Decrease in the height of vertebral bodies and the appearance of biconcave "fish vertebrae" in the compression fracture; 4) Change in the intervertebral disc imaging (a kind of biconvex lenses); 5) Possible wedge-shaped deformation of the vertebral bodies (decrease in the height of the anterior or, rarely, the posterior part of the vertebrae). However traditional X-ray study does not allow us to detect osteoporosis at early stages of its development, since changes in bone density can be visualized with a decrease of at least 25-30% [9, 15].

**Table 2.** CT signs of lesions of vertebral bodies at various diseases.

Hemangioma	Metastatic disease	Myeloma	Osteoporosis
Multiple rounded formations in the body of the affected vertebra are visualized. Reconstruction of the image in orthogonal projections allows reveal gross-trabecular deformation and signs of pathological fracture [11].	The main CT signs of metastatic spinal injury are as follows: osteoclastic-type metastases are manifested by change of bone structure in the form of a dilution of the trabecula of a spongy substance due to multiple foci of bleaching with fuzzy edges that often merge with each other. The integrity of the end plates can be disturbed, and sometimes the soft tissue component outside the endplate is visualized. In the intervertebral discs, such tumors usually do not germinate. Due to osteolysis, a pathological compression fracture often occurs. Metastases of the osteoblastic type look like dense areas of rounded shape, of various sizes (an average of 0.5-3.0 cm). Intervertebral disks are not changed, pathological compression fracture at this type is not typical. Metastases of the mixed type are manifested by a structural disorder with the appearance of a characteristic mosaic pattern due to the alternation of lesions of sclerosis and lysis or sclerotic rim around the soft tissue component. Metastases can sprout into the end plates. Pathological compression fractures are also possible [11]	Multiple foci of bone destruction [11]	Changes in the bone tissue of vertebral bodies are well visualized with CT. Modern computer tomography methods allow obtain a three-dimensional reconstruction of the cortical and spongy tissue and make their measurements, including bone density. Besides, these methods allow make special calibration phantom, estimate the bulk mineral density (mg / cm <sup>3</sup> ) separately for trabecular and cortical bone matter, and other quantitative bone tissue measurements [4].

older than 80 years [3].

Each of them can significantly worsen the quality of life of the patient, lead to the appearance of severe pain syndrome and appearance of neurological disorders.

Proceeding from the presented epidemiology of diseases affecting the body of vertebrae, this topic is extremely actual. Physician has to know about differential diagnosis between these diseases, as they require different approaches to treatment. The X-ray, computer tomography and MR-tomographic imaging of vertebral body lesions at various diseases are presented in Tables 1, 2 and 3.

In addition to standard and conventional methods of research, such as spondylography, computer and magnetic resonance imaging, there are specific studies that can determine or refuse the diagnosis.

Specific changes in the blood composition can make a diagnosis of myeloma. In osteoporotic lesions, bone density changes are determined based on the osteodensitometry data.

The most "dangerous" in the context of setting a wrong

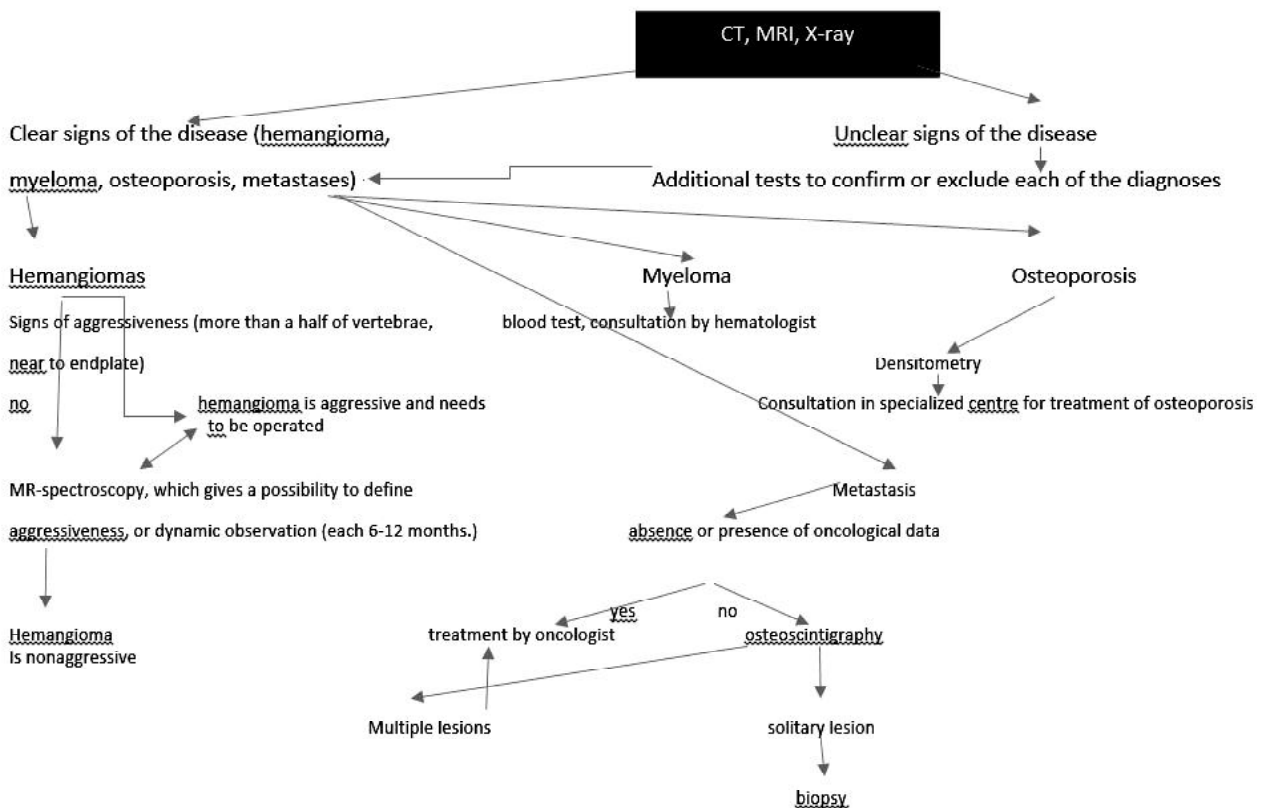
diagnosis are the "anonymous" single metastases, the initial focus in which is not defined. All patients who have characteristic changes for a metastatic process can be conditionally divided into 2 groups - with and without an oncological anamnesis. In the first case, the diagnosis is unquestionable, in the second one - it requires further additional research methods allowing establish a correct diagnosis.

Mandatory to determine the diagnosis is to conduct osteoscintigraphy. This method allows determine single or multiple lesions of the bone tissue. In the presence of a large number of foci of accumulation of radiopharmaceutical substance, the diagnosis is beyond doubt. The patient requires an obligatory consultation with an oncologist.

We have the experience of 5 cases in which "anonymous" metastases were determined based on the biopsy of the vertebral body, as the first stage of minimally invasive vertebroplasty of the affected vertebra. The absence of a verified primary focus and metastases in other organs and tissues can be defined as a positive prognostic sign.

**Table 3.** MRI signs of lesions of vertebral bodies in various diseases.

Hemangioma	Metastatic disease	Myeloma	Osteoporosis
<p>A typical MR picture of the spinal hemangioma is characterized by a non-uniform signal on T1 and T2 weighted images. This pattern is represented by multiple zones of both high and low intensity signals which cause a picture of "finesse". In this case, the areas of hypo- or iso-intensive signal on both T1 and T2 weighted images correspond to bone trabeculae, and sometimes vascular cavities (the 'emptiness symptom of the flow'). Nonaggressive hemangiomas have a hyperintense signal on T1 and T2 weighted images, which is associated with a high content of the adipose tissue in the intratrabecular spaces. Aggressive hemangiomas have an iso- or hypo-intensive signal on T1 and a hyper-intensive signal on T2. At the same time, in the regime of adipose tissue suppression, a sharp increase in the intensity of the signal from the hemangioma is noted. When contrasting, the extravertebral part of the tumor accumulates contrast agent more than its intra-osseous part. Absolutely reliable method of objectivizing the aggressiveness of the hemangiomas of the spine is MRI-spectroscopy, which allows determine the lipid content in the intratrabecular space of the tumor and their ratio to the amount of water [6].</p>	<p>The main MR-signs of metastatic spine injury are as follows: Osteoclastic metastases have a hypo-intensive signal on T1 and dramatically increase the intensity of the signal when intravenously contrasted with gadolinium. T2 is characterized by an iso- or hyperintense signal. At the same time, in the regime of adipose tissue suppression, there is a hyperintense signal from the centers of metastatic lesion. Osteoblastic metastases are characterized by a hypo-intensive signal on T1 and T2. In contrast, foci of metastatic lesion moderately accumulate a contrast agent. In the regime of adipose tissue suppression, an iso- or several hyperintense signals are noted [1].</p>	<p>Changes determined by MRI in myeloma disease can be divided into diffuse lesions, local small areas of osteolysis, local large lytic zone and mixed changes[1].</p>	<p>On MR-tomograms, deformations of vertebral bodies, both single and multiple, are visualized. Deformations of vertebral bodies are combined with changes in the intensity of the MR signal from them. Focal change in the MR signal due to edema of the bone tissue of vertebral bodies with a 'fresh' compression fracture. The signal from the spongy tissue is hypo-intensive on T1 and is hypertensive on T2. During the first 2 weeks, the bone tissue edema is retained, then during the next 2 weeks it regresses and after about one month the signs of swelling are not revealed on the MR tomogram. Such changes can be interpreted by the clinicians as the cancer metastasis in the vertebra body. Vertebral body deformation with a pronounced compression fractures against the background of osteoporosis and retropulsion of its posterior wall are differential diagnostic features. At a metastatic fracture there is a protrusion of back wall at the early stages and then its lysis[1].</p>



**Pic. 1.** Diagnostic algorithm for determining the etiology of involvement of the body / vertebral bodies.

All such patients were sent for the oncology consultation. Proper treatment allowed increases of their life expectancy as they all came for a follow-up examination a year after vertebroplasty without signs of the oncologic disease progression.

Surely, these cases are not enough to make statistically and evidence-based decision, but the results are encouraging and indicate the importance of early diagnosis treatment.

**List of references**

1. Коновалов, А. Н., Корниенко, В. Н., & Пронин, И. Н. (1997). Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. Москва: Видар.
2. Chokshi, F.H., Howard, D.H., Jarvik, J.G., & Duszak, R. Jr. (2017). Trends in vertebral augmentation for spinal fractures in myeloma patients: a 2002-2012 population-based study using a large national cancer registry. *J. Neurointerv. Surg.* 2017 Apr 6. [Epub ahead of print] doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013011. PMID:28385726.
3. Cui, L., Chen, L., Xia, W., Jiang, Y., Cui, L., Huang, W., ... Cummings, S.R. (2017). Vertebral fracture in postmenopausal Chinese women: a population-based study. *Osteoporosis Int.*, 28 (9), 2583-2590. doi: 10.1007/s00198-017-4085-1. Pubmed PMID: 28560474.
4. Emohare, O., Cagan, A., Morgan, R., Davis, R., Asis, M., Switzer, J., & Polly, D.W. Jr. (2014). The use of computed tomography attenuation to evaluate osteoporosis following acute fractures of the thoracic and lumbar vertebra. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.*, 5 (2), 50-5. doi: 10.1177/2151458514525042. Pubmed PMID: 25360331.
5. Healy, M., Herz, D. A., & Pearl, L. (1983). Spinal hemangiomas. *Neurosurgery*, 13 (6), 689-91.
6. Jeromel, M., & Podobnik, J. (2014). Magnetic resonance spectroscopy (MRS) of vertebral column - an additional tool for evaluation of aggressiveness of vertebral haemangioma like lesion. *Radiol Oncol.*, 48 (2), 137-41. doi: 10.2478/raon-2013-0013 Pubmed PMID: 24991203.
7. Kyle, R. A., Yee, G. C., Somerfield, M. R., Flynn, P. J., Halabi, S., Jagannath, S., ... Anderson, K. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 25 (17), 2464-72. Epub 2007 May 21. Pubmed PMID: 17515569 doi:10.1200/JCO.2007.12.1269.
8. Lasocki, A., Gaillard, F., & Harrison, S. J. (2017). Multiple myeloma of the spine. *Neuroradiol J.*, 30 (3), 259-268. doi: 10.1177/1971400917699426. Epub 2017 Apr 20. Pubmed PMID: 28423980.
9. Martinez-Maestre, M. Á.1, Corcuera Flores, J. R., Machuca, G., González-Cejudo, C., Torrejón, R., & Castelo-Branco, C. (2013). Panoramic radiomorphometry and vertebral fractures in Spanish postmenopausal women. *Maturitas*, 76 (4), 364-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.011. Epub 2013 Sep 8. Pubmed PMID: 24090925 doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.011.
10. Mohan, V., Gupta, S. K., Tuli, S. M., & Sanyal, B. (1980). Symptomatic vertebral haemangiomas. *Clin. Radiol.*, 31 (5), 575-9.
11. Motamedi, K., Ilasslan, H., & Seeger, L. L. (2004). Imaging of the lumbar spine neoplasms. *Semin Ultrasound CT MR.*, 25 (6), 474-89.
12. Schmorl, G., & Junghanns, H. (1932). Die Gesunde und kranke Wirbelsaule in Roentgenbild. Leipzig: Georg Thieme.
13. Sutcliffe, P., Connock, M., Shyangdan, D., Court, R., Kandala, N. B., & Clarke, A. A (2013). Systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technol. Assess.*, 17 (42), 1-274. doi: 10.3310/hta17420. Pubmed PMID: 24070110.
14. Thakur, N. A., Daniels, A. H., Schiller, J., Valdes, M. A., Czerwein, J. K., Schiller, A., ... Terek, R. M. (2012). Benign tumors of the spine. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 20 (11), 715-24. doi: 10.5435/JAAOS-20-11-715. Pubmed PMID 23118137.
15. Ward, K. A., Cotton, J., & Adams, J. E. (2003). A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporosis Int.*, 14 (5), 389-95. Epub 2003 Apr 1. PMID: 12730766 doi: 10.1007/s00198-003-1386-3.
16. Yao, A., Sarkiss, C. A., Ladner, T. R., Jenkins, A. L. 3rd. (2017). Contemporary spinal oncology treatment paradigms and outcomes for metastatic tumors to the spine: A systematic review of breast, prostate, renal, and lung metastases. *J. Clin. Neurosci.*, 41, 11-23. doi: 10.1016/j.jocn.2017.04.004. Epub 2017 Apr 24 PMID: 28110361.

**Conclusions and perspectives of further development**

1. Due to our experience and literature review we want to propose algorithm which, we hope, will help clinicians to establish right diagnosis and give to patient adequate treatment.

In the future, it is planned to evaluate the effectiveness of the proposed algorithm in routine clinical practice.

**Педаченко Ю.Е., Ху Хао, Волощук А.С.**

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЗВОНКОВ У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

**Резюме.** Нетравматическое поражение позвонков является обычным при многих заболеваниях. Среди них выделяют спинальные гемангиомы, метастатическое поражение, миелому, остеопороз. Их частота чрезвычайно высока: гемангиомы - 10% общей популяции; 60% случаев метастатического поражения сопровождается наличием патологического очага в телах одного или нескольких позвонков; миелома - 1% всех злокачественных опухолей; остеопороз - характерное заболевание для лиц пожилого и старческого возраста, преимущественно женщин. В большинстве случаев диагноз не вызывает сомнений, но в целом ряде наблюдений он может вызывать сомнения. Исходя из нашего опыта, который достигает около 2500 операций по поводу нетравматических поражений позвонков, статья содержит как общие рекомендации, так и описание сложных случаев, и диагностический алгоритм, который позволяет установить правильный диагноз. **Ключевые слова:** пункционная вертебропластика, остеопороз, метастазы позвонков, гемангиомы позвонков, миелома.

**Педаченко Ю.Е., Ху Хао, Волощук О.С.**

**ДИФФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ НЕТРАВМАТИЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ХРЕБЦІВ У ОСІБ СЕРЕДЬОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД**

**Резюме.** Нетравматичні поразки хребців є звичайним при багатьох захворюваннях. Серед них виділяють спінальні геман-

гіоми, метастатичне ураження, мієлому, остеопороз. Їх частота надзвичайно висока: гемангіоми - 10% загальної популяції; 60% випадків метастатичного ураження супроводжується наявністю патологічного вогнища в тілах одного або декількох хребців; мієлома - 1% усіх злоякісних пухлин; остеопороз - характерне захворювання для осіб похилого і старечого віку, переважно жінок. В більшості випадків діагноз не викликає сумнівів, але в низці спостережень він може викликати сумніви. Виходячи з нашого досвіду, який досягає біля 2500 операцій з приводу нетравматичних уражень хребців, стаття містить як загальні рекомендації, так і опис складних випадків та діагностичний алгоритм, який дозволяє встановити правильний діагноз.

**Ключові слова:** пункційна вертебропластика, остеопороз, метастази хребців, гемангіоми хребців, мієлома.

Рецензент - д.мед.н., проф. Хижняк М.В.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2017 р.

Педаченко Юрій Євгенійович - д.мед.н., доцент кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, лікар-нейрохірург ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України"; +38(067)9609877; yupedachenko@gmail.com.

Ху Хао - аспірант кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; +38(093)6923254; hu\_hao@ukr.net .

Волощук Олександр Сергійович - аспірант ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України"; +38(093)4187393; voloshchuk@ukr.net.

© Креньов К.Ю.

УДК: 616.381-008.718

**Креньов К.Ю.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ РАННІХ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ОРГАННИХ УРАЖЕНЬ В ДІАГНОСТИЦІ УСКЛАДНЕНЬ АБДОМІНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМУ**

**Резюме.** Синдром інтраабдомінальної гіпертензії та абдомінальний компартмент синдром можуть ускладнювати перебіг багатьох хірургічних захворювань черевної порожнини та призводити до розвитку та прогресування поліорганної недостатності. Зокрема порушення ниркового кровотоку та респіраторної функції є ранніми та найбільш значимими патогенетичними ланками танатогенезу в таких пацієнтів. Виявлення ранніх діагностичних маркерів ураження нирок (зокрема цистатин С) та легенів (інтерлейкін 1в) дозволяє передбачити розвиток поліорганної недостатності при синдромі абдомінальної гіпертензії - абдомінальному компартмент синдромі та вчасно відкоригувати лікувальну тактику.

**Ключові слова:** інтраабдомінальна гіпертензія, абдомінальний компартмент синдром, ниркова недостатність, цистатин С.

### **Вступ**

Оскільки черевна порожнина являє собою замкнутий простір, підвищення внутрішньочеревного тиску може негативно впливати на функцію органів шлунково-кишкового тракту, дихальну, серцево-судинну та центральну нервову систему. Цей стан визначають як абдомінальний компартмент - синдром, який без відповідного лікування швидко призводить до смерті пацієнта. При травмі живота, після інтраабдомінальних оперативних втручань, внутрішньочеревна гіпертензія розвивається близько в 30% пацієнтів, а компартмент - синдром в 5,5%, після оперативних втручань з приводу травм черевної порожнини в 15% випадків, синдром абдомінальної гіпертензії виявляють в 4,2% пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Летальність при абдомінальному компартмент синдромі сягає дуже значних цифр - 42-68% і без лікування наближається до 100%. Підвищення внутрішньочеревного тиску вище за 10 мм рт. ст. протягом 1-2 діб призводить до летального наслідку в 3-7% випадків, а при збільшенні цієї величини більше 35 мм рт. ст. протягом 6-7 годин призводить до летального наслідку в 100% випадків [3, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17].

Причинами компартмент - синдрому є кровотечі в черевну порожнину та заочеревинний простір, лапаротомія або герніотомія із стягуванням черевної стінки під час ушивання, розлитий перитоніт або абсцес черевної порожнини, гіпергідратація із набряком внутрішніх органів, пневмоперитонеум під час лапароскопії, післяопераційна кишкова непрохідність, гостра дилатація шлунку, посттравматичні стани (зовнішнє стискування, опіки та політравма), ускладнення внутрішніх хвороб (перитонеальний діаліз, що ускладнився перитонітом, некомпенсований асцит при цирозі печінки, пухлинах, гострий панкреатит, гостра кишкова непрохідність, розшарування черевної аорти тощо) [3, 5, 8, 10, 11, 12].

Факторами, що сприяють розвитку абдомінального компартмент - синдрому є гіпотермія менше за 33 градуси Цельсія, ацидоз із рН крові менше за 7,2, великі об'єми гемотрансфузії (більше 10 доз на добу), коагулопатія, сепсис. Всі фактори, які сприяють розвитку АКС можна поділити на чотири групи: I - фактори, що сприяють зниженню еластичності передньої черевної стінки. II - фактори, що сприяють збільшенню вмісту черевної

порожнини. III - фактори, що сприяють накопиченню рідини або газу в черевній порожнині. IV - фактори, що сприяють розвитку "капілярних втрат". П'ятирічний ретроспективний аналіз третього рівня в Чикагському травматологічному центрі визначив наступні прогностичні фактори: 30-ти денна летальність сильно асоційована із ініціальним рівнем внутрішньочеревного тиску більше за 20 мм рт. ст.; рівень лактату більше за 5 ммоль/л, що помірно асоційований із підвищеним рівнем гемотрансфузій та гострою нирковою дисфункцією/недостатністю протягом часу госпіталізації; розвиток АКС протягом 48 годин після госпіталізації помірно асоційований із підвищенням строку перебування у ВАІТ, тривалістю штучної вентиляції легень, тривалістю перебування в стаціонарі; оперативне втручання проведене пізніше 2-х годин помірно асоційоване із розвитком СПОН; рівень гемоглобіну менше за 100 г/л при поступленні, потреба в механічній вентиляції легень, та час перебування у ВАІТ більше за 7 днів помірно асоційований із потребою в тривалій підтримуючій терапії. Найбільш типовими етапами розвитку абдомінального компартмент-синдрому вважають таку послідовність: важка інтраабдомінальна патологія - інтенсивна інфузійно-трансфузійна терапія - постперфузійний набряк внутрішніх органів та коагулопатія - накопичення рідини в черевній порожнині - інтраабдомінальна гіпертензія - синдром абдомінальної компресії - розвиток поліорганної недостатності. Збільшення тиску в черевній порожнині не завжди і не відразу супроводжується виникненням абдомінального компартмент-синдрому [14, 27, 28]. Разом із тим чим швидше прогресує внутрішньочеревна гіпертензія, тим вище вирогідність його розвитку. За попередні п'ять років проведені експериментальні та клінічні дослідження. За даними Бодяка В.Ю. та співавторів із Буковинського державного медичного університету (2012), експериментально створена модель гострого поширеного перитоніту та гострої кишкової непрохідності у щурів протягом доби призводить до розвитку печінково - ниркової дисфункції, яка призводить до достовірного зростання в сироватці крові креатініну, сечовини, трансаміназ. І.В. Хомяк та співавтори із Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України (2015) в експериментальному дослідженні із моделюванням внутрішньочеревної гіпертензії встановили, що цей стан зумовлює значні патологічні зміни у підшлунковій залозі, тонкій кишці, нирках (канальцевий некроз), а за стійкого підвищення ВЧТ до 12 мм рт. ст. виникає синдром поліорганної недостатності. Також стійке підвищення ВЧТ сприяє транслокації мікроорганізмів та формуванню синдрому системної запальної відповіді. Ершов А.В. та співавтори, 2015 (Омський державний медичний університет) шляхом моделювання гострого панкреатиту в щурів довели, що рефрактерний до терапії компартмент-синдром є маркером летального наслідку. Згідно даних д.мед.н., проф. С.А. Алієва (Азербайджанський медич-

ний університет, 2013) до недавнього часу не було розроблено чіткої тактики ведення пацієнтів, а виділення тільки цифрового критерію в визначенні внутрішньочеревної гіпертензії є не зовсім вірним. Окрему увагу дослідники приділяють порушенню функції нирок (2013) в таких пацієнтів, що розвивається близько 33% випадків синдрому інтраабдомінальної гіпертензії. Групою авторів визначено вплив інтраабдомінальної гіпертензії на ниркову функцію та її роль у формуванні ниркової недостатності (визначення біомаркерів - ліпокаліну, молекули пошкодження нирок - 1) [7, 17, 25, 30, 32, 33].

Клінічна картина не є специфічною. Симптоматика включає симптоми основного захворювання, зокрема абдомінальний біль, напруження м'язів передньої черевної стінки, мелена, нудота та блювання, так і неспецифічні симптоми органної дисфункції/недостатності - утруднене дихання, зниження виділення сечі, синкопе, парез кишківника тощо. Ріст пікового тиску на вдосі та олігурія маніфестують раніше інших симптомів. Обов'язковим є контроль інтраабдомінального тиску у пацієнтів, що інтубовані та мають високий піковий тиск вдиху та важко вентилюються; пацієнти із шлунково-кишковою кровотечею або панкреатитом та такі, що не відповідають на внутрішньовенну інфузію рідин, продуктів крові та вазопресорів; пацієнти із гострими опіками та сепсисом, що мають знижений погодинний діурез та не відповідають на використання інфузій рідин та вазопресорів. Незнання основних проявів АКС та основних принципів його лікування сприяє тому, що по-синдромна корекція окремих порушень призводить до погіршення стану пацієнта (наприклад призначення діуретиків при наявності олігурії та підвищеному ЦВТ). При АКС підвищується ЦВТ та тиск заклинювання легеневої капілярів у пацієнтів, які є гіповолемічними або еуволемічними. Ускладненнями АКС є гостра ниркова недостатність, респіраторний дистрес-синдром, ішемія кишечника, підвищення внутрішньочерепного тиску, гостра серцева недостатність із зниженням серцевого викиду та рефрактерним шоком. В 2004 році відбулася перша погоджувальна конференція присвячена проблемам абдомінального компартмент-синдрому, де інтраабдомінальну гіпертензію було визначено як стійке підвищення внутрішньочеревного тиску до 12 мм рт. ст. та більше, яке реєструється як мінімум при трьох стандартних вимірюваннях із інтервалом 4-6 годин. Класифікація інтраабдомінальної гіпертензії виходячи із рівнів внутрішньочеревного тиску в даний час має наступний вигляд: I ступінь - 12-15 мм рт. ст., II ступінь - 16-20 мм рт. ст., III ступінь - 21-25 мм рт. ст., IV ступінь - більше 25 мм рт. ст. Абдомінальний компартмент-синдром в даний час визначається як стійке підвищення внутрішньочеревного тиску до рівня більше 20 мм рт. ст., що асоціюється з маніфестацією органної недостатності/дисфункції. Важливим є той факт, що на відміну від феномену інтраабдомінальної гіпертензії, абдомінальний компартмент-синдром не потребує класифікації за

рівнем внутрішньочеревної гіпертензії, оскільки цей синдром в сучасній літературі представлений феноменом "все або нічого" (тобто при розвитку АКС при якомусь ступені інтраабдомінальної гіпертензії подальше збільшення внутрішньочеревного тиску значення не має) [3, 5, 11, 13, 14].

### Матеріали та методи

Проведено аналіз наукових джерел, в яких висвітлено проблему інтраабдомінальної гіпертензії, абдомінального компартмент синдрому та органної недостатності, причиною якої вони є. Вимірювання тиску в сечовому міхурі є простою та надійною методикою. Для цього в положенні пацієнта лежачи на спині в сечовий міхур встановлюють катетер Фолея, міхур спорожняють, в його порожнину по катетеру вводять стерильний фізіологічний розчин, потім використовують прозорий капіляр та лінійку, приймаючи за нульову позначку верхній край лонного зчленування або використовують манометр. На погоджувальній комісії з проблеми CIAГ в 2004 році затверджено, що 25 мл фізіологічного розчину не призводить до викривлення рівня інтраабдомінального тиску [3, 11, 27]. Адекватне знеболення хворого дозволяє отримати більш точні цифри тиску за рахунок релаксації м'язів передньої черевної стінки. Важливо вимірювати перфузійний тиск черевної порожнини, який визначає важкість та прогноз при синдромі інтраабдомінальної гіпертензії. Він являє собою різницю між середнім артеріальним тиском та інтраабдомінальним тиском. В свою чергу середній артеріальний тиск (АТ сер.) вираховують за формулою: АТ діастолічний + 1/3 АТ пульсового. Рівень перфузійного тиску менше за 60 мм рт. ст. корелює із виживаємістю пацієнтів. Комп'ютерна томографія допомагає визначити додаткові ознаки АКС: підвищення співвідношення передньо-заднього до поперечного розмірів черевної порожнини, колапс нижньої порожнистої вени, потовщення та дискінезія кишкової стінки, двобічні випинання в ділянці пахових каналів. [19, 20, 21, 27, 34]. Зміни в кишечнику в залежності від ступеня CIAГ: CIAГ 1 ст. (ВЧТ 12-15 см рт. ст. (16-20 см вод. ст.)) - відмічається швидке зниження локального кровотоку в кишечнику, екстравазальна компресія дрібних судин (негативний ефект 1-го рівня), локальна вазодилатація з усіма негативними наслідками (сповільнення кровотоку, сладж, мікротромбози), але незворотніх змін не має. CIAГ 2 ст. (ВЧТ 16-20 см рт. ст. (21-27 см вод. ст.)) - швидкість плинину крові слизової оболонки кишечнику зменшується до 61% від нормального. На цій стадії CIAГ відмічається найбільш виражена гіпоксія кишкової стінки. CIAГ 2 ст. характеризується зворотнім гіпоксичним пошкодженням тканин. Слід відмітити, що за результатами експериментальних досліджень при ВЧТ понад >13 мм рт. ст. (18 см вод. ст.) декомпенсація мікроциркуляторних порушень поширюється не тільки на тонку, але й на товсту кишку. CIAГ

3-4 ст. (ВЧТ > 21 см рт. ст. (>28 см вод. ст.)) - відмічається прогресивне зниження мезентеріального кровотоку, а при ВЧТ 40 мм рт. ст. (54 см вод. ст.) відбувається зниження мезентеріального кровотоку на 30%, а на експериментальних моделях швидкість плинину крові слизової оболонки кишечника зменшується до 28%, виникають виразково - некротичні зміни слизової, некрози кишкової стінки. Зміни в печінці внаслідок CIAГ-ВЧТ 10 мм рт. ст. (14 см вод. ст.) зумовлює зменшення печінкового артеріального кровотоку, а 20 мм рт. ст. (27 см вод. ст.) і вище - до прогресивного зниження кровотоку у печінковій та ворітній венах. Розвивається некроз біля 20% гепатоцитів, що проявляється підвищенням трансфераз та лужної фосфатази. В легеневій системі спостерігається мікросудинний стаз гранулоцитів і тромбоцитів, що є раннім проявом РДСВ, і пов'язаний з активацією системи комплементу. Розвивається бронхоконстрикція, яка передує інтерстиціальному або альвеолярному набряку. Різно зростає проникність альвеолярно-капілярної мембрани, що призводить до формування інтерстиціального некоронарогенного набряку легенів. В подальшому відзначено розвиток ателектазів. Треба сказати те, що пошкодження поширюється не лише на ендотелій легень, а й на епітелій. В альвеолах виявляють набряклу рідину, що містить величезну кількість білка і залишки клітин. Білок осідає у вигляді гіалінових мембран. Це призводить до того, що плевральна порожнина не в змозі здійснювати дренажну функцію легень, набрякла рідина акумулюється не видаляється з неї по лімфатичних шляхах. Мікроскопічно в нирках виявляється некроз канальців [8, 10, 30, 31, 32]. Ураження нирок та легень із розвитком гострої ниркової недостатності та гострого респіраторного дистрес-синдрому відповідно, значно обтяжують перебіг хірургічних захворювань черевної порожнини. Синдром абдомінальної гіпертензії та розвиток абдомінального компартмент синдрому є однією із етіопатогенетичних ланок поліорганної недостатності, зокрема ГНН та ГРДС, отже рання діагностика розвитку цих ускладнень може допомогти в прогнозуванні перебігу та виборі адекватної тактики як АКС так і гострої хірургічної патології черевної порожнини взагалі [11, 13, 18, 26, 27]. Традиційно гостру ниркову недостатність на даний час замінено терміном гостре пошкодження нирок (ГПН) [29, 31, 33]. Заміна термінів пов'язана також із необхідністю уніфікувати критерії діагностики та стратифікації важкості гострого пошкодження/дисфункції нирок. ГПН - це стан, що супроводжується зниженням ниркової функції та змінами біохімічного стану крові, зниженням об'єму сечі та/або тим та іншим. В клінічних умовах найбільш простими методами його діагностики є контроль добового діурезу та вимірювання концентрації креатиніну сироватки крові. Зниження темпу діурезу до рівнів менше за 5 мл/кг на добу є ознакою ГПН. Креатинін вільно фільтрується в

ниркових клубочках та не реабсорбується, і не метаболізується в нирках. Кліренс креатиніну використовують для розрахунку швидкості клуб очкової фільтрації (ШКФ). Однак рівень креатиніну повністю не відображує динаміку та ступінь пошкодження нирок, що пов'язано з тим, що при деяких станах (велика м'язева маса, рабдоміоліз, прийом лікарських засобів) можуть призводити до транзитного підвищення його концентрації в сироватці крові. До того ж креатинін сироватки відображує функцію нирки, а не її пошкодження та не може слугувати раннім маркером ГПН. В цілому, як показали численні дослідження високий сироватковий креатинін не є специфічним для пошкодження нирок, його рівень може варіювати в широкому діапазоні в залежності від багатьох нереальних факторів, до 50% реальних функцій може бути втрачено до підвищення креатиніну, рівень креатиніну не відображує функції нирок до того моменту поки не встановиться "стаціонарний стан" тобто через 48-72 години, при різних формах замісної терапії рівні креатиніну змінюються по різному. В даний час існує декілька нових біомаркерів, які відображують перебіг патогенетичних етапів розвитку ГПН. Типічний їх розподіл відбувається таким чином: клубочок - альбумін, цистатин С сироватки, альфа1-мікроглобулін, бета2-мікроглобулін тощо; проксимальний каналець - NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С сечі, інтерлейкін - 18; дистальний каналець - GST, NGAL; збирна трубочка - калібінідин D 28; петля Генле - остеопонін, NHE-3. Білками, експресія яких підвищується при ГПН є NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18. Найбільш вивченими маркерами ГПН є ліпокаїн, що асоційований із желатиною нейтрофілів (NGAL), молекула - 1 пошкодження нирок (KIM-1), інтерлейкін - 18, білок, що зв'язує жирні кислоти печінки (L-FABP), цистатин С та ряд ферментів, що локалізуються в клітинах проксимальних каналців [5, 9, 22, 29, 31, 33, 37]. Метою проведення огляду сучасних літературних джерел є акцентування уваги на можливості використання ранніх маркерів органних уражень в прогнозуванні та попередженні ускладнень синдрому інтраабдомінальної гіпертензії та абдомінального компартмент синдрому.

Ліпокаїн, що асоційований із желатиною нейтрофілів (NGAL) є протеїном, що складається з 178 амінокислотних залишків із молекулярною масою 22 kDa. Основними його функціями є стимулювання проліферації пошкоджених клітин, в особливості епітеліальних, та протидія бактеріальним інфекціям. Також протеїн виконує транспортну функцію та слугує онкомаркером при аденомі кишечника, аденокарциномах молочної залози, уротеліальних карциномах, первинному коло ректальному раку, первинних тіреїдних пухлинах, раку підшлункової залози та панкреатиті (хоча його підвищення при панкреатиті є незначним). Підвищення синтезу NGAL в клітинах проксимальних каналців пов'язане із ішемією ниркової паренхіми та її уражен-

ням нефротоксичними сполуками. У відповідь на пошкодження реальних каналців рівень NGAL зростає в плазмі крові в 7-16 разів та в сечі в 25-1000 разів. Екскреція NGAL з сечею на 24-48 годин випереджує підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові. Ріст концентрації NGAL в сечі спостерігається при ГПН, гострому тубулярному некрозі або тубулоінтерстиційній нефропатії. Слід приймати до уваги, що інші патології можуть підвищувати рівень NGAL в сечі, а сироватковий його рівні можуть залежати від наявності хронічного захворювання нирок, хронічної гіпертензії, системних інфекцій, запалення та злоякісних пухлин. При септичному ГПН рівні маркеру (в сечі та в плазмі крові) є більш високими, ніж при неспецифічному ГПН. Ця різниця рівнів може мати діагностичне та клінічне значення. Найбільш високий граничний рівень NGAL для дорослих - 170 нг/мл, для рутинного використання з метою діагностики та прогнозування ГПН рекомендованим є граничний рівень в 150 нг/мл [5, 9, 22].

Сироватковий протеїн цистатин С - являє собою ендогенний інгібітор цистеїнової протеїнази із низькою молекулярною масою (13 kDa). Сироваткова концентрація цистатину С, на відміну від креатиніну, не залежить від харчування, маси тіла, статі та віку. Однак, деякі дослідники вказують, що на рівень цистатину С можуть впливати вищезазначені фактори, а також анамнез тютюнопаління та рівень С-реактивного білка. Також виявлено зв'язок із імуносупресією, патологією щитоподібної залози, системними захворюваннями. Оскільки на нього не впливають циркадні ритми, цистатин С можна надійно виявити в одноразово взятому зразку сечі. Як ендогенний біомаркер ниркової дисфункції цистатин С наближується до ідеального та демонструє кращі результати порівняно із сироватковим креатиніном. Цистатин С сечі на даний час є індикатором кількісної оцінки важкості каналцевих порушень (при порушенні функції ниркових каналців можливе 200 кратне його підвищення) та дозволяє із високою достовірністю передбачити потребу в нирковій заміській терапії та по цьому параметру перевищує інші біомаркери. Співвідношення цистатину С в сечі та креатиніну є гарним індикатором дисфункції ниркових каналців. Оцінку ШКФ по цистатину С краще проводити у пацієнтів із низькою концентрацією креатиніну (похилий вік, діти, реципієнти ниркового трансплантату, цироз печінки) [5, 22]. В якості раннього маркеру цистатин С використовують для діагностики уражень нирок при сепсисі, в кардіохірургії, у пацієнтів з цирозом печінки тощо [35, 39].

Молекула - 1 ураження нирок (KIM-1) - трансмембранний глікопротеїн 1-го типу з сімейства імуноглобулінів, який в нормі є присутнім в нирковій тканині в мінімальній кількості. В результаті ішемічного або нефротоксичного ГПН відбувається його значне зростання в клітинах проксимальних ниркових каналців. KIM-1 є раннім неінвазивним маркером для ГПН, що по-

в'язане із пошкодженням проксимальних ниркових каналців. Рівні цього глікопротеїну можна виявити протягом 24 годин після гострого каналцевого некрозу [5, 22].

Інтерлейкін - 18 (IL-18) є прозапальним цитокином, який продукується в проксимальних каналцях та який можна виявити в сечі хворих із ішемічним ГПН. Крім того, збільшення концентрації IL-18 сечі в ранньому післяопераційному періоді дозволяє передбачити розвиток ГПН протягом найближчих 24 годин із вірогідністю 73%. Встановлено, що підвищення концентрації IL-18 випереджує підвищення концентрації креатиніну сироватки на 48-72 години, а підвищення концентрації цього інтерлейкіну вище за 100 пг/мл вказує на ГПН [5, 22].

Білок, що зв'язує жирні кислоти печінки (L-FABP) являє собою протеїн, який в нормі з'являється в проксимальних каналцях та прямих каналцях нирок. Є цитозольним транспортним протеїном невеликої молекулярної маси (15 kDa). Показано, що його виділення в сечу пов'язано із структурним та функціональним руйнуванням каналців. У випадку ГПН його підвищення визначається вже в перші 24 години, в той час як підвищення креатиніну відзначено тільки через 72 години [5, 22].

Стан дихальної системи, зокрема розвиток гострого легеневого пошкодження та гострого респіраторного дистрес - синдрому визначають за клініко - рентгенологічними даними (I стадія - рентгенологічні ознаки дифузного інтерстиційного набряку, II стадія - множинні вогнищеві тіні, що не зливаються, III стадія - рентгенологічно вогнищеві тіні, що зливаються, IV стадія - різко знижена прозорість легеневого поля, множинні вогнищеві тіні, що зливаються) та лабораторними даними (співвідношення PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 мм рт. ст. при ГРДС та <300 мм рт. ст. при ГЛП; співвідношення білок лаважної рідини/білок плазми в бронхоальвеолярному лаважі >0,7) [1, 2, 18, 24, 26]. Значний потенціал по відношенню до діагностики пошкодження структур аерогематичного бар'єру, оцінки ефективності лікування та прогнозування наслідків ГРДС мають біохімічні маркери легеневого пошкодження, такі як цитокіни, компоненти системи гемокоагуляції та фібринолізу, ростові фактори та маркери пошкодження альвеолоцитів. Однак жоден з них не знайшов використання в клініці. Основною ранньою ознакою респіраторного дистрес - синдрому вважають активацію системи комплементу, що є вторинною по відношенню до травми та сепсису. C5a фрагмент системи комплементу індукуює активацію нейтрофілів, що призводить до секвестрації нейтрофілів в легенях та легеневого пошкодження. З клінічної точки зору рівень C3a в плазмі та бронхоальвеолярній рідині корелює із розвитком ГРДС. Фактор активації тромбоцитів є фосфоліпідом із вираженою вазоактивною та прозапальною активністю. Він продукується рядом клітин, що включає макрофаги, нейтрофіли, ендотеліальні клітини та

альвеолоцити II порядку. Інфузія фактору активації тромбоцитів тваринам призводить до підвищення проникності судин та гострому ушкодженню легень, що опосередковано нейтрофілами. Однією із нереспіраторних функцій легень є їх участь в регулюванні функціонального стану системи гемостазу. Є вказівки на спорідненість тканини легень до тромбоцитів та мегакаріоцитів, що впливає на здатність акумулювати ці клітини. Дослідження продемонстрували, що в легенях відбувається взаємодія між тромбоцитами та легеним ендотелієм та зміна їх функціонального статусу. В умовах ГРДС відбувається затримка активного пулу тромбоцитів, що сприяє посиленню мікроциркуляторних порушень в легенях. Тромбоцитопенія та їх вторинну дисфункцію у пацієнтів із ГРДС пов'язують із розвитком ДВЗ синдрому. Так підвищення таких маркерів ДВЗ, як розчинні фібрин - мономерні комплекси та продукти деградації фібрину виявлено практично в усіх дослідженнях. В нормі рівень розчинних фібрин - мономерних комплексів складає 3,36-4,0 мг на 100 мл плазми, продуктів деградації фібрину - менше 10 мг/л [2, 24]. Основною ранньою ознакою респіраторного дистрес - синдрому вважають активацію системи комплементу, що є вторинною по відношенню до травми та сепсису. Інтерлейкін - 1 бета (b) є білком - цитокином, що регулює перебіг запальних реакцій. Утворюється моноцитами та макрофагами. Крім того його продукують В - лімфоцити, клітини глії, ендотеліальні клітини. Ефектами є імунологічний (залучення в запальний процес Т - хелперів), кровотворний (стимуляція мієлопоєзу та ранніх стадій еритропоєзу), запальний (збільшує рухливість нейтрофілів, температурна реакція, стимуляція вивільнення білків гострої фази), міжсистемний. Рівень інтерлейкіну 1 бета збільшується при розвитку респіраторного дистрес синдрому. Нормальним рівнем є 5 пг/мл та менше [2, 24, 36, 39].

Лікувальні підходи сформувані у консенсусі 2013 року, зокрема обмеження гемотрансфузій, аналгезія та боротьба із коагулопатією (Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al.), також рестриктивний режим інфузійної терапії, що підтвердили Harell, Miller, 2017. Р.Р. Фаязов та співавтори (2012) вважають, що дієвими методами лікування синдрому інтраабдомінальної гіпертензії, зокрема при кишковій непрохідності, є лапаротомія та декомпресія кишківника (до - , інтра - , та післяопераційна) в комбінації із полікомпонентною інтенсивною терапією. Також Rogers WK, Garcia L., 2017 (Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen). Хірургічну декомпресію обов'язково доповнюють продовженою перидуральною анальгезією та адекватною ШВЛ в післяопераційному періоді [16, 23, 40].



### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином є певний потенціал в можливостях ранньої діагностики ураження нирок та легень, зокрема при абдомінальному компартмент синдромі, а саме

- використання ранніх доступних в Україні біохімічних маркерів (цистатин С та інтерлейкін - 1 бета).

Подальші дослідження дозволять довести користь використання вказаних біомаркерів в практичній медицині.

### Список посилань

1. Александрович, Ю.С. & Гордеев, В.И. (2007). Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. С.-Пб. "Сотис"
2. Александрович, Ю. С., & Пшениснов, К.В. (2014). Острый респираторный дистресс-синдром в педиатрической практике. *Вестник интенсивной терапии*, 3, 23-29.
3. Алиев, С. А. (2013). Синдром интраабдоминальной гипертензии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 5, 63-67.
4. Алиев, С. А. (2012). Синдром интраабдоминальной гипертензии у больных осложненным раком ободочной кишки и его хирургическая коррекция. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 11, 45-52.
5. Алексеев, А.В., Гильманов, А. Ж., Гатиятуллина, Р. С., & Ракипов, И. Г. (2014). Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина*, 3 (79), 22-7.
6. Белик, Б. М., Чиркинян, Г. М., Маслов, А. И., & Мареев, Д. В. (2017). Клиническое значение повышения внутрибрюшного давления у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. *Новости хирургии*, 25 (2), 124-130.
7. Бодяка, В. Ю., Івашук, О. І., & Власов, В. В. (2012). Роль внутрішньочеревної гіпертензії в розвитку печінково-ниркової дисфункції після моделювання та оперативного лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. *Шпитальна хірургія*, 3, 57-59.
8. Велиев, Н. А. (2011). Патогенетические аспекты внутрибрюшной гипертензии у больных с абдоминальным сепсисом. *Клінічна хірургія*, 9, 39-42.
9. Вельков, В. В. (2012). NGAL - "ренальный тропонин": ранний маркер острого повреждения почек. *Лабораторная диагностика*, 2, 46-55.
10. Воровський, О. О. (2013). Абдомінальний сепсис як причина бактеріальної транслокації внаслідок розвитку внутрішньочеревної гіпертензії при лікуванні великих дефектів черевної стінки. *Шпитальна хірургія*, 2, 86-87.
11. Гаин, Ю. М., Богдан, В. Г., & Попков, О. В. (2009). Абдоминальный компартмент синдром. *Новости хирургии*, 17 (3), 168-182.
12. Ганжий, В. В., Ярешко, Н. А., & Колесник, И. П. (2010). Клиническое значение внутрибрюшной гипертензии у больных острым панкреатитом. *Клінічна хірургія*, 1, 51-55.
13. Гареев, Р. Н., Тимбербулатов, Ш. В., Тимбербулатов, В. М., & Фаязов, Р. Р. (2012). Интраабдоминальная гипертензия. *Медицинский вестник Башкортостана*, 7 (4), 66-73.
14. Гельфанд, Б. Р., Проценко, Д. Н., Подачин, П. В., Чубенко, С. В., & Лапшина, И. Ю. (2015). Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*, 7, 41-50.
15. Гельфанд, Б. Р., Проценко, Д. Н., Игнатенко, О. В., & Ярошенко, А. И. (2008). Синдром интраабдоминальной гипертензии. *Медицина неотложных состояний*, 5, 94-99.
16. Ершов, А. В., & Долгих, В. Т. (2015). Компартмент - синдром при экспериментальном остром деструктивном панкреатите. *Сибирский медицинский журнал*, 5, 22-27.
17. Зубрицкий, В. Ф., Осипов И. С., & Михопулос, Т. А. (2007). Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 1, 29-32.
18. Ибадов, Р. А. (2015). Критерии раннего прогноза и особенности вентилиционной поддержки у пациентов с синдромом интраабдоминальной гипертензии. *Вестник интенсивной терапии*, 3, 50-5.
19. Мазур, А. П. (2007). Внутрибрюшное давление и внутрибрюшная гипертензия. *Клінічна хірургія*, 2, 133-134.
20. Мазур, А. П. (2007). Внутрибрюшное и перфузионное давление брюшной полости на этапах хирургического лечения. *Клінічна хірургія*, 4, 31-33.
21. Мазур, А. П. (2006). Определение границ нормы внутрибрюшного давления как критерия диагностики внутрибрюшной гипертензии. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 3, 32-36.
22. Майданник, В. Г., & Муренко, А. Н. (2014). Информативность современных маркеров диабетической нефропатии у детей: обзор литературы. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*, 5 (3), 55-70.
23. Мартынов, А. А., Баранов, А. И., Лецишин, Я. М., & Кемеров, С. В. (2017). История, физиология и современные подходы к лечению внутрибрюшной гипертензии и абдоминального компартмент синдрома. *Обзоры научной литературы*, 16 (2), 4-8.
24. Мороз, В. В., Власенко, А. В., & Голубев, А. М. ОРДС - патогенез и терапевтические мишени. *Анестезиология и реаниматология*, 4, 45-52.
25. Морар, І. К., Івашук, О. І., Давиденко, І. С., Рябий, С. І., & Вітківська, С. В. (2012). Вплив внутрішньочеревної гіпертензії на патоморфологічні особливості перебігу гострого деструктивного панкреатиту в експерименті. *Патологія*, 2, 95-97.
26. Мхоян, Г. Г., Акопян Р. В., & Оганесян А. К. (2007). Интенсивная терапия и анестезиологическое обеспечение при внутрибрюшной гипертензии. *Анестезиология и реаниматология*, 5, 40-46.
27. Овчинников, В. А., & Соколов, В. А. (2013). Абдоминальный компартмент - синдром. *Современные технологии в медицине*, 5 (1), 122-129.
28. Павлов, А. А. (2012). Факторы развития внутрибрюшной гипертензии. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*, 1, 8-12.
29. Смирнов, А. В., Каюков, И. Г., Добронравов, В. А., & Румянцев, А. Ш. (2014). Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология*, 18 (2), 8-24.
30. Тимбербулатов, Ш. В., Каюмов, Ф. А., Фаязов, Р. Р., Смыр, Р. А., & Тимбербулатов, В. М. (2015). Патоморфология синдрома интраабдоминальной гипертензии. *Медицинский вестник Башкортостана*, 5 (59), 54-60.
31. Уразаева, Л. И., & Максудова, А. Н. (2014). Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*, 1 (4), 125-130.

32. Хомяк, І. В., Фурманов, Ю. О., Савицька, І. М., Кіт, О. В., & Хомяк, А. І. Вплив підвищеного внутрішньо-черевного тиску на виникнення поліорганної недостатності при гострому панкреатиті. *Клінічна хірургія*, 10, 77-79.
33. Akbulut, G. (2010). Renal cytokine and histopathologic changes following acutely increased intra - abdominal pressure: an animal study. *Ulus Trauma Acii Cerrahi Derg.*, 16 (2), 103-107.
34. Andrew, W., Kirkpatrick, Derek, J., Roberts, Jan De Waele, Roman Jaeschke,.....Claudia, Olvera. (2013). Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.*, 39 (7), 1190-1206.
35. Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases. Futrakul N1, Futrakul P. (2017). *Ren Fail.*, 39 (1), 505-511.
36. Chiaretti, A., Genovese, O., Aloe, L., Antonelli, A., Piastra, M., & Polidori, G. (2005). Interleukin 1beta and interleukin 6 relationship with paediatric head trauma severity and outcome. *Childs Nerv Syst.*, 21 (3), 185-193.
37. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Official journal of the international society of nephrology*, 2012, 1, 124. Retrieved from <http://www.kidney-international.org>.
38. Michael, T., Ganter, J. R., Byron, M., Marybeth, H., James, A. F., George, Su.,...Jean-François, P. (2008). Interleukin-1 $\beta$  Causes Acute Lung Injury via  $\alpha$ v $\beta$ 5 and  $\alpha$ v $\beta$ 6 Integrin-Dependent Mechanisms. *Circ Res.*, 102 (7), 804-812.
39. Morris, A. C., Kefala, K., Wilkinson, T. S., Moncayo-Nieto, O. L., Dhaliwal, K., Farrell, L.,... Simpson, A. J. (2010). Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia. *Thorax.*, 65 (3), 201-207.
40. Villa, G., Samoni, S., De rosa, S., & Ronco, C. (2016). The pathophysiological hypothesis of kidney damage during intraabdominal hypertension. *Front Physiol.*, 7, 55.

**Кренёв К.Ю.**

#### **ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАННИХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОРГАНЫХ ПОРАЖЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА**

**Резюме.** Синдром интраабдоминальной гипертензии и абдоминальный компартмент синдром могут осложнять течение многих острых хирургических заболеваний брюшной полости. В частности, нарушение почечного кровотока и респираторной функции легких являются ранними и наиболее значимыми патогенетическими звеньями танатогенеза у таких пациентов. Обнаружение ранних диагностических маркеров поражения почек (например цистатин С) и легких (интерлейкин 1в) позволяет предвидеть развитие полиорганной недостаточности при синдроме интраабдоминальной гипертензии - абдоминальном компартмент синдроме и своевременно откорректировать тактику лечения.

**Ключевые слова:** интраабдоминальная гипертензия, абдоминальный компартмент синдром, почечная недостаточность, цистатин С.

**Krenyov K.Yu.**

#### **THE POSSIBILITY OF USING BIOCHEMICAL MARKERS OF EARLY ORGAN LESIONS IN THE DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS OF ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME**

**Summary.** The syndrome of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome can be obstructed during many surgical diseases of the abdominal cavity. In particular, the violation of renal blood flow and respiratory function of the lungs are the earliest and most significant pathogenetic links of tanatogenesis in such patients. Detection of early diagnostic markers of kidney damage (for example, cystatin C) and lungs (interleukin 1c) allows to foresee the development of multi-organ failure in the syndrome of intra-abdominal hypertension - abdominal compartment syndrome and timely correct treatment tactics.

**Key words:** intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, renal insufficiency, cystatin C.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Суходоля А.І.**

Стаття надійшла до редакції 31.05.2017 р.

Кренёв Костянтин Юрійович - аспірант кафедри хірургії з курсом стоматології ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)7713120; anest1976k@gmail.com

