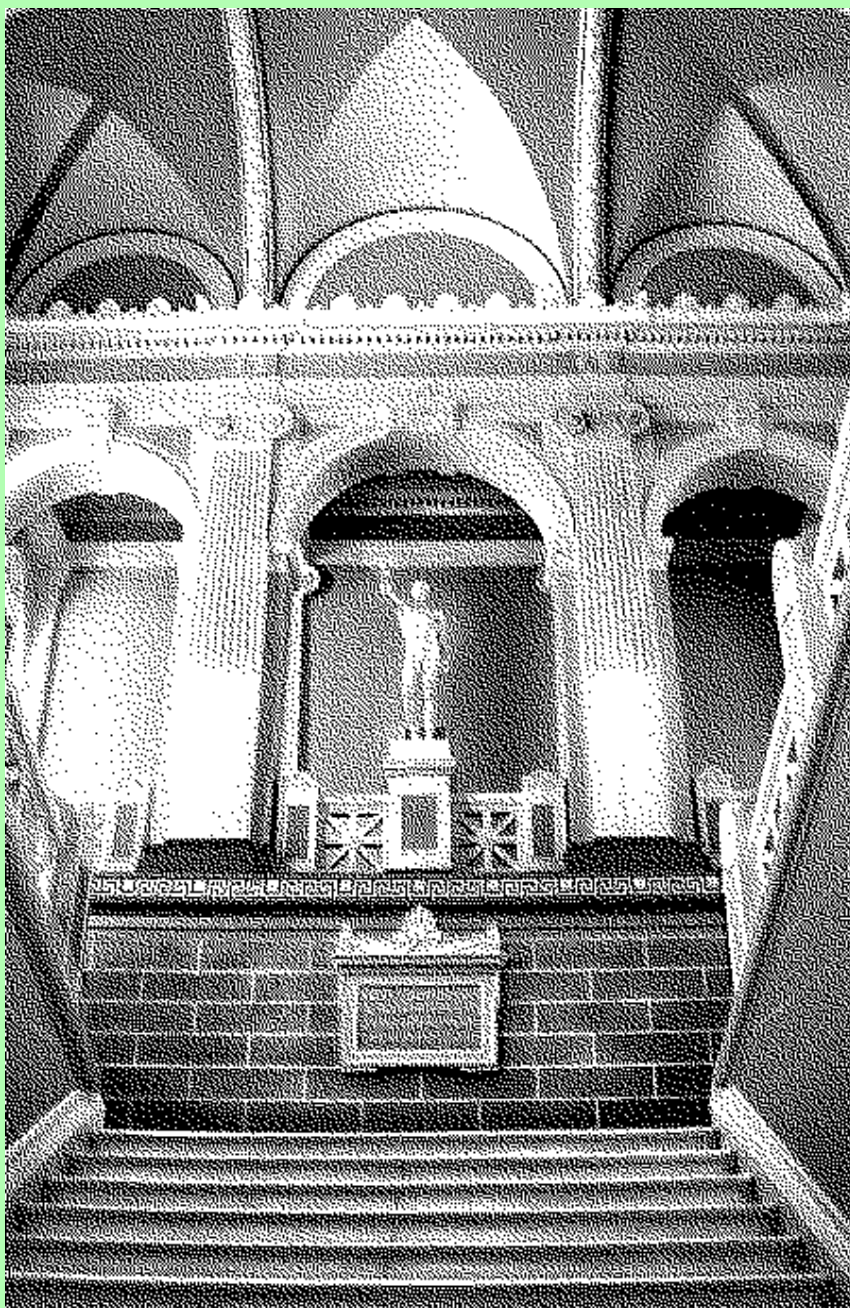


ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (159) 2017



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновник

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки
України, доктор медичних наук, професор В. Й. КРЕСЮН

Відповідальний секретар

Кандидат медичних наук доцент Н. О. РОМАНОВА

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, В. В. Бабієнко, Ю. І. Бажора, В. В. Безруков, І. Ю. Борисюк,
Г. М. Бутенко, Т. А. Бухтіярова, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський,
В. В. Годован, М. Я. Головенко, Б. П. Громовик, А. Г. Гулюк, Б. С. Запо-
рожченко, О. В. Запорожченко, В. Й. Кресюн, О. О. Мардашко, А. Є. По-
ляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова, В. О. Ситнікова, О. І. Тихо-
нов, В. В. Трохимчук, Л. М. Унгурян, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету
(Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богат-
ського НАН України (Одеса, Україна), І. І. Гук — Віденський універ-
ситет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан,
Китай), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болга-
рія), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін —
НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), Д. Уїтлі —
Абердінський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський
університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констан-
ца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (159) 2017

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

Технічний редактор

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці:

Л. С. Сидорський

На фото:

Інтер'єр анатомічного корпусу
Одеського медуніверситету

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Одеський медичний журнал

№ 1 (159) 2017

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано

в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 27.02.2017.

Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 100. Зам. 1978.

Видано і надруковано

Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

СТАН МЕМБРАН МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський, Г. О. Сон

THE STATE OF MITOCHONDRIA MEMBRANE OF
RAT HEPATOCYTES IN EXPERIMENTAL DIABETES

AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT

N. V. Kresyun, L. S. Godlevsky, G. O. Son 5



Фармакологія і фармація

Pharmacology and Pharmacy

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ

КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ГРАНДАЗОЛ

ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ
НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О. В. Шатілов

INVESTIGATION OF GRANDAZOL COMBINED MEDICINE
EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF PURULO-NECROTIC
FORMS OF DIABETIC FOOT

O. V. Shatilov 13



Клінічна практика

Clinical Practice

СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ
У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ МІОМЕКТОМІЇ

О. В. Жовтенко

FETO-PLACENTAL HEMODYNAMICS STATE
FOR THE PREGNANT WOMEN WITH

THE SCAR AFTER MYOECTOMY

O. V. Zhovtenko 18



Одеса

Одеський медуніверситет

2017



| | |
|---|----|
| <p>ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ КЛІПС ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Tobi Okedairo, Sunday Oyeniyi</p> <p>THE USE OF PLASTIC CLIPS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH HEPATITIS M. A. Kashtalyan, A. O. Kolotvin, Tobi Okedairo, Sunday Oyeniyi</p> | 24 |
| <p>ВИЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ РІЗНИХ РІВНІВ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ ЯК КЛЮЧОВОГО ФАКТОРА РОЗВИТКУ КАНДИДОЗУ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ І. В. Кушніренко</p> <p>DEFINITION OF DAMAGE OF DIFFERENT LEVELS OF BARRIER FUNCTION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE UPPER AREA OF THE DIGESTIVE TRACT AS KEY FACTOR OF THE DEVELOPMENT CANDIDIASIS IN GASTROENTEROLOGIC PATIENTS I. V. Kushnirenko</p> | 28 |
| <p>ОЦІНКА ДИНАМІКИ БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ Ю. Г. Романова, А. В. Біда</p> <p>ESTIMATION OF DYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC HERPETIC STOMATITIS WHO NEED IN DENTAL IMPLANTATION Yu. G. Romanova, A. V. Bida</p> | 35 |
| <p>ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ Х. М. Эль-Мезевги</p> <p>THE FEATURES OF NON-SPECIFIC IMMUNITY IN PREMATURE INFANTS H. M. El-Mezewgi</p> | 38 |
| <p>ПРОГНОЗУВАННЯ РОСТУ МІОМИ МАТКИ У ПРЕГРАВІДАРНОМУ ПЕРІОДІ Д. М. Железов, Т. В. Коссей</p> <p>FORECASTING GROWTH OF UTERINE FIBROIDS IN PRE-GRAVID PERIOD D. M. Zhelezov, T. V. Kossei</p> | 41 |
| <p>РОЗВИТОК СИСТЕМНИХ ДИСФУНКЦІЙ ОРГАНІВ І РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ІЗ СУПРОВІДНИМ АСЦИТОМ О. Ф. Дзигал, Ю. В. Грубнік</p> <p>ORGANS AND REGULATORY SYSTEMS SYSTEMIC DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIYRRHOSIS COMPLICATED WITH ASCITES O. F. Dzygal, Yu. V. Grubnik</p> | 45 |
| <p>ОБҐРУНТУВАННЯ БІОФІЗИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ В СТАДІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ О. І. Ісайкова, А. С. Сон</p> <p>JUSTIFICATION OF BIOPHYSICAL PARAMETERS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA IN SUBCOMPENSATION STAGE O. I. Isaikova, A. S. Son</p> | 51 |





Новітні методи і технології
The Latest Methods and Technologies

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД УПРАВЛЕНИЯ
В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ
В. С. Бирюков
RISK MANAGEMENT AS INNOVATIVE METHOD OF
MANAGEMENT IN MEDICAL INSTITUTIONS
V. S. Biryukov 55



Спостереження практичного лікаря
Medical Supervision

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СИНДРОМА ПСЕВДООБСТРУКЦИИ
ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА
В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, Е. А. Койчев, Р. П. Ромак
CLINICAL CASE OF RECURRENT SYNDROME OF PSEUDOObSTRUCTION OF
LARGE INTESTINE IN A PATIENT SUFFERING FROM PARKINSON'S DISEASE
V. V. Grubnik, A. I. Tkachenko, E. A. Koychev, R. P. Romak 63



Огляди
Reviews

ТЕНДЕНЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ
В. О. Ситнікова, О. О. Петренко
TENDENCIES OF USING THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN UKRAINE
V. O. Sitnikova, O. O. Petrenko 67

ОСНОВНИ ШЛЯХИ СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТКУ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ
ЯК ОСНОВА РЕОРГАНІЗАЦІЇ ПЕРВИННОЇ
МЕДИКО-САНИТАРНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ
Л. І. Данильченко
MAIN TRENDS OF FORMATION AND DEVELOPMENT OF FAMILY MEDICINE IN UKRAINE AS
A BASIS FOR THE REORGANIZATION OF PRIMARY HEALTH CARE POPULATION
L. I. Danilchenko 70



Ювілеї
Anniversaries

АКАДЕМИК ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ ЗАПОРОЖАН
К 70-летию со дня рождения
ACADEMICIAN VALERIY NIKOLAYEVICH ZAPOROZHAN
To 70th Anniversary 77



Пам'ять
Memory

ЭТО БЫЛО 80 ЛЕТ НАЗАД
Александр Львович Лаврецкий (Левин) (1894–1937)
TAKING PLACE 80 YEARS AGO
Aleksandr Lvovich Lavretskiy (Levin) (1894–1937) 81



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ 83
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 83
ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ,
ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 85





| | |
|--|----|
| “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”). INFORMATION ABOUT EDITION | 86 |
| THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) | 86 |
| MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER | 88 |

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 6 від 12.01.2017 р.

Odes'kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2017
2017 N 1 (159). – 100 copies
ISSN 2226-2008

© Одеський національний медичний університет, 2017





УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевський, Г. О. Сон

СТАН МЕМБРАН МІТОХОНДРІЙ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

Н. В. Кресюн, Л. С. Годлевский, А. А. Сон

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Актуальность. Сахарный диабет имеет значительное распространение, поражает людей работоспособного возраста и вызывает инвалидизирующие осложнения, что требует создания новых подходов к их профилактике и лечению. Экспериментальный стрептозотоцин-индуцированный диабет позволяет изучать патогенез глюкотоксических эффектов и проводить скрининг антидиабетических препаратов.

Цель исследования — изучение состояния мембран митохондрий гепатоцитов при экспериментальном сахарном диабете (СД) и его коррекции производным ниацин-оксиэтилиден-дифосфонато-германатом $(\text{NiCH})_2 [\text{Ge}(\text{OH})_2 (\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (МИГУ-4) с молярной массой 593 Г/моль.

Материал и методы исследования. Экспериментальный СД моделировали внутрибрюшинным (в/бр) применением стрептозотоцина (СТЗ) ("Sigma Aldrich ru", 50 мг/кг), МИГУ-4 вводили в дозе 25,0 мг/кг, в/бр. Применяли флуоресцентные зонды: универсальный — 1-анилинонафталин-8-сульфонат (1,8-АНС), который электронегативен и погружается в верхнем слое липидного бислоя; гидрофобный — N-фенил-1-нафталин (1-ФНА), имеющий сульфогруппы, который погружается глубоко в липидный бислой (на 8 Å от триметиламиногруппы фосфолипидов). С помощью зондов исследовали: интенсивность флуоресценции (F_{mol}), удельное число центров связывания зонда (N), константу связывания (K_b) и константу диссоциации (K_d) зондов. Выделение мембран проводили путем центрифугирования, контроль чистоты выполняли с помощью световой микроскопии. Флуоресценцию исследовали с помощью спектрофотометра "Opton" (Германия) при длинах волн: для АНС — 360 и 480 нм; для 1-ФНА — 350–420 нм.

Результаты исследования. Через две недели после введения МИГУ-4 уровень глюкозы в крови составил $(15,14 \pm 0,83)$ ммоль/л, через месяц — $(14,02 \pm 0,76)$ ммоль/л, а через 3 мес. — $(10,25 \pm 0,39)$ ммоль/л, в то время как применение инсулина в аналогичные сроки наблюдения обеспечивало снижение содержания глюкозы до $(10,37 \pm 0,95)$; $(8,17 \pm 0,64)$ и $(7,89 \pm 0,39)$ ммоль/л соответственно. F_{mol} зонда 1,8-АНС при сформированном диабете снижалась более чем в 8 раз, K_b зонда, число центров связывания (N) зонда возрастали в 5 раз, а константа диссоциации (K_d) уменьшалась более чем в 4 раза. F_{mol} зонда 1-ФНА у крыс с диабетом снижалась на 61,2 %, показатель N возрастал более чем в два раза. На фоне применения МИГУ-4 указанные нарушения выраженным образом устранялись, хотя сохранялись отличия от показателей в группе контроля. При совместном применении МИГУ-4 и инсулина исследуемые показатели не отличались от контроля.

Выводы. При экспериментальном стрептозотоцин-индуцированном диабете отмечаются существенные нарушения со стороны липидного бислоя мембран митохондрий гепатоцитов, которые более выражены в поверхностном слое мембраны. Применение ниацин-оксиэтилиден-дифосфонато-германата (МИГУ-4) устраняет диабет-провоцированные изменения липидного бислоя мембран и увеличивает корригирующий эффект инсулина.

Ключевые слова: экспериментальный диабет, производные никотиновой кислоты и германия, липидный бислой мембраны митохондрий, гепатоциты, флуоресценция.



THE STATE OF MITOCHONDRIA MEMBRANE OF RAT HEPATOCYTES IN EXPERIMENTAL DIABETES AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Diabetes is widely spread among people of active age and is characterized by the development of severe complications which made patients invalid. That is why it is extremely need to work out new approaches to prophylaxis and treatment of those complications. Experimental streptozotocin-induced diabetes is used for the investigations of glucosotoxic effects along with the screening of anti-diabetes pharmacons.

Aim of the research was confined to the investigations of the hepatocytes membrane state under conditions of experimental diabetes and its treatment with derivatives of oxietilyden-diphosphonate — germanate $(\text{NiCH})_2 [\text{Ge}(\text{OH})_2 (\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (MIGU-4) with molar mass of 593 G/mol.

Material and methods of investigation. Exeprimental diabetes was modeled via i. p. streptozotocin (STZ) ("Sigma Aldrich ru", 50 mg/kg) administration. MIGU-4 was adiministered in a dosage of 25.0 mg/kg, i. p. Next fluorescence zonds have been explored: universal one — 1 — anilinenaphtaline — 8-sulphonate (1,8-ANS), which bears electronegativity and is diving only at the depth of superficial layer of lipids; hydrophobic one — N — phenyl-1-naphtalamine (1-PNA), which contains sulphate groups and is able to dive deeply into lipid bilayer (up to 8 Å from three methylaminogroups of phospholipids). The next indices have been measured: fluorescence intensity (F_{mol}), specific number of zonds binding (N), constant of binding (K_b) as well as dissociation constant (K_d) of zonds. Membranes were got via liver homogenates centrifugation, with the ourity checking via light microscropy. The fluorescence was verified with spectrophotometer "Opton" (Germany) at the next wave lengths: 360 and 480 nm for ANS; 350 and 420 nm for 1-PNA.

Results of invetsigation. The level of glucose in blood was (15.14 ± 0.83) ; (14.02 ± 0.76) , and (10.25 ± 0.39) mmol/L in two weeks, one, and three months from the moment of MIGU-4 administration correspondently. The level of glucose in insulin — treated rats at analogous time of observation was (10.37 ± 0.95) ; (8.17 ± 0.64) and (7.89 ± 0.39) mmol/L correspondently. In STZ-diabetes F_{mol} of 1,8-ANS zond was reduced in more eight times when compared with the control. At the same time K_b and N increased five times while the constant of dissociation (K_d) decreased by more than four times. In STZ diabetes the F_{mol} of 1-PNA zond was reduced by 61.2%, while N raised more than two times pertained to the control data. MIGU-4 administration induced pronounced correction of listed deteriorations, while those ones continue kept differences when compared with control data. The combined usage of MIGU-4 and insulin investigated indices were not different from control ones.

Conclusions. The experimental STZ-induced diabetes is characterized by substantial deterioration of morphofunctional state of lipid mitochondria membrane, which are more pronounced oin the superficial layer of lipids. The usage of niacin — oxietilyden-diphosphonate-germanate $(\text{NiCH})_2 [\text{Ge}(\text{OH})_2 (\text{Oedph})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (MIGU-4) ameliorated the diabetes-induced changes of lipid bilayer and increased the therapeutic effect of insuline.

Key words: experimental diabetes, niacin and germanium derivatives, mitochondria membrane lipid bilayer, hepatocytes, fluorescence.

Вступ

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) сьогодні є величезною соціальною та медичною проблемою [1] у зв'язку з розвитком ускладнень, перше місце серед яких посідають судинні, а саме — ангіопатії. Діабетичні ангіопатії уражають артерії великого та середнього калібру (макроангіопатії), артеріоли, венули та капіляри (мікроангіопатії) [2]. Доведено, що основними механізмами розвитку діабетичних ангіопатій є імунні, метаболічні, гемореологічні, нейродегенеративні, запальні тощо. Не викликає сумніву, що детермінуючий фактор цього процесу — порушення обміну вуглеводів у організмі [3], що проявляється гіперглікемією та, як наслідок, — глю-

козотоксичністю. При цьому відбувається активація гексоамінового шляху утилізації глюкози, зростання активності альдозоредуктази з накопиченням в організмі фруктози та сорбітолу, утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, протеїнкінази С, посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з залученням механізмів карбонільного, нітрозативного стресу і зменшенням антиоксидантного потенціалу тканин [4–6].

З другого боку, досить добре відомий механізм дії інсуліну. Як гормон він зв'язується зі своїм рецептором, який складається з двох ланцюгів — альфа та бета. Альфа-ланцюги розміщуються на поверхні мембрани (фосфоліпідного бішару), а бета-ланцюги теж починають-

ся над мембраною, проте вони проходять через усю її товщину, а значна частина їх бере участь у формуванні цитоплазматичного домену. Альфа та бета-ланцюги пов'язані між собою дисульфідними зв'язками. Інсулін в організмі зв'язується безпосередньо з альфа-ланцюгами, а конформаційні зміни, які виникають при цьому в альфа-ланцюгах, передаються на бета-ланцюги, останні, у свою чергу, фосфорилують один одного за рахунок фосфорної кислоти, яка вивільняється при каскадних реакціях АТФ. У подальшому каскад реакцій передається на рецептор інсуліну за допомогою фосфатидінозитол-3-кінази. У результаті цього цитоплазматичний домен фосфорилується та набуває тирок-



син-кіназної активності, тобто стає ферментом, який здатний фосфорилувати той чи інший поліпептид з п'яти так званих субстратів рецепторів інсуліну (IRS), які теж стають хімічно активними.

Каскад сигналів від IRS спрямовується в двох головних напрямках: до ядра клітини та інсулінозалежного транспортера глюкози — глюко-транспортера (ГЛУТ). Останній також активується шляхом фосфорилування та переміщується на мембрану інсулінозалежної клітини. Це відкриває глюкозі шлях до проникнення в середину клітини [7]. Отже, глюкоза може надходити в клітину тільки через вбудований у мембрану та активований ГЛУТ.

Очевидно, що від кількості та ступеня активності ГЛУТ залежить проникнення глюкози в клітини та, відповідно, зменшення її концентрації в крові. Відома значна частина (до 15) ГЛУТ, що, як й інші білки, кодуються відповідним геном. Усі вони схожі між собою за основною функцією та відрізняються тим, що використовуються різними клітинами (м'язовими, жировими тощо). Існують також інсулінозалежні ГЛУТ (відомий єдиний тип ГЛУТ-4) та інсулінонезалежні (усі інші). ГЛУТ-4 знаходиться виключно у трьох типах клітин: жирових, м'язових і клітинах міокарда, які є основними споживачами глюкози. Тому наявність різних дефектів ГЛУТ-4 призводить до гіперглікемії і, як наслідок, до глюкозотоксичності. Очевидним є і те, що функціональна активність IRS та ГЛУТ повністю залежить від морфофункціонального стану мембран, кількісної та якісної характеристики їх фосфоліпідів.

Виходячи з викладеного, першочерговим завданням сучасної діабетології є вивчення патогенетичних причин розвитку інсулінорезистентності та пошук так званих факторів то-

лерантності глюкози (GTF). На роль цих факторів претендує значна кількість біологічно активних речовин: ніотинова та глутамінова кислоти, цистеїн і гліцин та ін. Останнім часом широко вивчається роль тривалентного хрому (Cr⁺⁺⁺) в обміні вуглеводів у організмі тварин і людини [8]. Виходячи з його біологічної активності, можна також передбачити, що германій спроможний активувати кіназу активність рецептора інсуліну. Як відомо, германію притаманні унікальні біологічні властивості, а саме: сполуки германію модулюють імунну відповідь організму; зменшують поріг мутагенності та генотоксичності різних речовин і факторів; мають антиоксидантні, антигіпоксичні та гепатопротекторні властивості; гіпотензивний, протизапальний та анальгезуючий ефект; стимулюють гемопоез і запобігають утворенню амілоїдних білків [9].

Протягом останніх років у нашій лабораторії вивчається фармакологічна активність різних похідних германію з біолігандами. Однією з таких біологічно активних сполук є ніацинооксіетиліден-дифосфонато-германат (NiH)₂ [Ge(OH)₂ (Oedph)]. H₂O — MІГУ-4 з молярною масою 593 Г/моль. Фармакологічні дослідження показали, що MІГУ-4 посилює окиснювальне фосфорилування, тканинне дихання та їх спряження у мітохондріях, що, в свою чергу, запобігає зменшенню синтезу макроергічних фосфатів, дискоординації активності мітохондріальних АТФ-аз і, врешті-решт, пошкодженню мембран мітохондрій. Ці фармакологічні властивості MІГУ-4 призводять до нормалізації вмісту фосфоліпідів мембран мітохондрій та їх окремих фракцій, пригнічення ПОЛ та стимуляції як ферментативних, так і неферментативних складових антирадикального захисту [10].

Виходячи з викладеного, **метою** роботи було вивчення

стану мембран мітохондрій печінки при експериментальному цукровому діабеті та його корекції похідними оксіетилідендифосфонато-германату з ніотиновою кислотою (MІГУ-4).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено в умовах хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою від 170 до 320 г. Тварин утримували за стандартних умов експериментально-біологічної клініки ОНМедУ [11]. Дослідження було виконано відповідно до вимог GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Експериментальний ЦД моделювали внутрішньоочеревинним (в/очер) застосуванням стрептозотоцину (СТЗ) ("Sigma Aldrich ru") натщесерце дозою 50 мг/кг, який попередньо розчиняли у буферному натрієво-цитратному розчині з рН 4,5 [12]. Визначення вмісту глюкози в крові, яку отримували із хвостової вени щурів, проводили в один і той же час (09.00), починаючи з другого тижня спостереження [13]. Ця серія експериментів була проведена на 50 щурах, поділених на п'ять груп по 10 тварин у кожній. Для лікування використовували препарат антрапід НМ ("Novo Nordiks A/S", Данія), MІГУ-4, синтезований на кафедрі загальної хімії і полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. Біологічно активну речовину (БАР) вводили в/очер дозою ЕД₅₀, яка становила 25,0 мг/кг маси.

Вивчення морфофункціонального стану біомембран мітохондрій печінки проводили так. Структурну основу будь-якої, у тому числі мітохондріальної мембрани, становить фосфоліпідний бімолекулярний шар із вбудованими в нього молекулами білка, які знаходяться як на поверхні, так і глибоко занурені всередину бішару. Саме він виконує в мембрані



функцію бар'єру, матриці для маркерних ферментів, рецепторів та інших ліпідів [14]. Одним з найефективніших методів біофізики в дослідженні цього бішару є флуоресцентне зондування. При опроміненні молекули мембрани ультрафіолетовими променями мембрани їх поглинають і переходять з незбудливого в збуджений стан, який реєструється приладами. Оскільки самі ліпіди не флуоресціюють, для вивчення бішару в нього вводять флуоресцентні зонди (ФЗ). Зонд — це невелика молекула, яка реагує на зміни в мікрооточенні. На цей час відомо близько 50 ФЗ. Вони підрозділяються на універсальні (реагують на різну перебудову мембрани) та спеціалізовані (реагують на зміни одного фізичного параметра мембрани). У нашому дослідженні використовували два ФЗ: універсальний — 1-анілінонафталін-8-сульфонат (1,8-АНС), який несе негативний заряд, унаслідок чого не може глибоко занурюватися у ліпідний бішар й розміщується на його поверхні; гідрофобний — N-феніл-1-нафталамін

(1-ФНА), який не має сульфогрупи, тому занурюється у мембрану глибше, ніж АНС (на відстань 8 Å від триметиламіногрупи фосфоліпиду). За допомогою даних зондів вивчались такі показники: інтенсивність флуоресценції (F_{mol}), питома кількість центрів зв'язування зондів (N), константа зв'язування (K_b) і дисоціації зонда (K_d). Виділення мембран мітохондрій проводили за допомогою центрифугування, чистота виділення контролювалась за допомогою мікроскопа. Флуоресценцію збуджували та реєстрували за допомогою спектрофотометра "Opton" (Німеччина) при довжині хвилі для ФЗ АНС 360 і 480 нм; для ФНА — 350–420 нм, щільності 1,6 [15].

Результати дослідження обробляли за допомогою методу ANOVA і статистичного тесту Newman-Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з того, що основним ушкоджувальним фактором при ЦД є надмірний рівень глюкози в організмі, і у крові в

першу чергу, спочатку ми дослідили динаміку рівня глюкози в крові щурів при моделюванні експериментального стрептозотоцинового діабету в різні проміжки часу. Дослідження показали, що рівень цукру в крові інтактних тварин протягом 6 міс. дослідження суттєво не змінювався і в середньому становив 5,82 (5,45–6,12) ммоль/л. Це значення було взято за основу при подальшому дослідженні експериментального ЦД. Уже через 2 тиж. після введення СТЗ рівень цукру в крові щурів підвищився у 2,5 рази: (14,53±1,12) ммоль/л щодо початку експерименту — (5,75±0,43) ммоль/л та продовжував зростати і на другому місяці дослідження досяг найбільшого значення — (19,33±0,75) ммоль/л (табл. 1). Майже на такому ж рівні він залишався протягом усіх 6 міс. дослідження, що свідчить про надійність моделі ЦД, викликаного СТЗ. Отримавши валідну модель ЦД, у подальшому ми дослідили вплив інсуліну на динаміку вмісту глюкози в крові щурів у ті ж самі проміжки часу. Враховуючи незначні ко-

Таблиця 1

Динаміка рівня глюкози у щурів при експериментальному діабеті та його лікуванні, ммоль/л

| Вид дослідження | Термін спостереження | | | | | |
|--|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | До початку експерименту | 2 тиж. | 1 міс. | 2 міс. | 3 міс. | 6 міс. |
| Контроль, М±m | 5,75±0,43 | 6,05±0,65 | 5,45±0,30 | 5,94±0,47 | 6,12±0,40 | 5,60±0,72 |
| Експериментальний цукровий діабет (ЦД) без лікування, М±m % | 5,75±0,43 | 14,53±1,12 +252,7* +240,2# | 18,64±0,95 +324,2* +342,0# | 19,33±0,75 +336,2* +325,4# | 18,72±1,10 +325,6* +305,9# | 17,95±0,82 +312,2* +320,5# |
| ЦД + інсулін, М±m % | 17,27±0,89 | 10,37±0,95 -60,0* +171,4# | 8,17±0,64 -47,3* -149,9# | 6,75±0,59 -39,1* +113,6 | 7,89±0,72 -45,7* +128,9# | 9,15±0,39 -53,0* +163,4# |
| ЦД + МІГУ-4, М±m % | 18,51±1,18 | 15,14±0,83 -81,1* +250,2# | 14,02±0,76 -75,7* +257,2# | 12,10±0,68 -65,4* +203,7# | 10,15±0,39 -54,8* +165,8# | 8,90±0,41 -48,1* +158,9# |
| ЦД + інсулін + МІГУ-4, М±m % | 16,94±0,77 | 9,56±0,51 -56,4* +158,0# | 6,45±0,33 -38,1* +118,3# | 4,96±0,21 -29,3* -83,5# | 5,27±0,26 -31,1* -86,1# | 5,10±0,19 -30,1* -91,1# |

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з показником до початку експерименту; # — $p < 0,05$ порівняно з контролем.



ливання рівня цукру в крові тварин, відсутність можливості визначення толерантності до глюкози та у зв'язку з цим — відсутність точного розрахунку необхідної для введення дози інсуліну, препарат вводили підшкірно від 1 до 3 од. п'ять разів на тиждень.

Результати дослідження свідчать, що інсулін, введений на тлі ЦД, значно зменшує вміст цукру в крові, проте не повертає його до контрольних величин. Збільшення дози інсуліну сприяє зменшенню рівня цукру в крові, але цей рівень є нестабільним, водночас різко змінюється поведінка тварин. Вони стають млявими, повільно рухаються, шерстний покрив кострубатий та зволожений, тобто проявляються явні ознаки гіпоглікемії. Тому в подальшому ми використовували з лікувальною метою саме ці дози інсуліну. Через 2 тиж. після початку лікування інсуліном рівень цукру зменшився на 40,0 % ($p < 0,05$) і залишався удвічі меншим протягом усього періоду дослідження. На третьому місяці розвитку ЦД та введенні інсуліну рівень цукру становив $(7,89 \pm 0,72)$ ммоль/л проти $(17,27 \pm 0,89)$ ммоль/л на початку лікування.

За такою схемою ми вводили досліджувану БАР — МІГУ-4. Результати свідчать, що введення МІГУ-4 тваринам з ЦД також супроводжується зменшенням вмісту цукру в крові, хоча він був у 1,5 рази меншим, ніж при введенні інсуліну. Через 2 тиж. після введення МІГУ-4 рівень цукру в крові становив $(15,14 \pm 0,83)$ ммоль/л, через місяць — $(14,02 \pm 0,76)$ ммоль/л, а через 3 міс. — $(10,25 \pm 0,39)$ ммоль/л порівняно з введенням інсуліну, відповідно $(10,37 \pm 0,95)$; $(8,17 \pm 0,64)$ і $(7,89 \pm 0,39)$ ммоль/л (див. табл. 1). Отже, БАР МІГУ-4 діяла однонаправлено з інсуліном — знижувала рівень цукру, проте, порівняно з інсуліном, виразність цього ефекту була у 1,5 рази меншою.

У зв'язку з тим, що МІГУ-4 викликав зниження цукру в крові експериментальних тварин з ЦД, було важливим дослідити ефективність поєднаного введення МІГУ-4 та інсуліну. Отримані результати свідчать, що поєднане їх введення приводило до потенційованих ефектів. Уже через 2 тиж. після введення двох лікарських засобів вміст цукру в крові щурів вірогідно зменшився майже удвічі — $(9,56 \pm 0,51)$ ммоль/л проти $(16,94 \pm 0,77)$ ммоль/л ($p < 0,05$), починаючи з першого місяця спостереження і до шостого, — практично не відрізнявся від контрольних величин. Ці спостереження, з одного боку, свідчать про те, що введення інсуліну разом з БАР — похідним германію та нікотинової кислоти майже нормалізує рівень цукру в крові тварин, а з другого — ставить перед нами низку важливих запитань. Перш за все, необхідно з'ясувати, за рахунок яких механізмів знижується рівень цукру? У цьому напрямку можна припустити, що фармакологічний ефект реалізується так: стимулюються бета-клітини підшлункової залози, зменшується толерантність до глюкози за рахунок впливу на IRS, нормалізується морфофункціональний стан мембран клітин і, як наслідок, функція глікотранспортерів. Усі ці припущення потребують подальшого вивчення та уточнення.

Подальші дослідження були сконцентровані на вивченні мембран мітохондрій печінки, які поряд з мембранами еритроцитів є стандартом дослідження в мембранології. Молекула АНС, завдяки наявності зарядженої сульфогрупи ($pK_a = 1$), не може глибоко зануритися в ліпідний бішар, тому розміщується на поверхні так, що одна поверхня фенольного кільця примикає до гліцеринових ділянок фосфоліпиду, а друга контактує з водою. Молекула ФНА не має сульфогрупи, і тому може бути зану-

рена у мембрану глибше, ніж АНС. Вона розміщується на відстані більше ніж 8 Å від триметиламіногрупи фосфоліпиду. Враховуючи недостатню електронну щільність атома азоту і можливість утворення водневих зв'язків, переважним уявляється розташування молекули ФНА у ділянці карбонільних груп фосфоліпідів. Отже, флуоресценція зондів, що вивчаються, відображає ті зміни в різних зонах мембрани, які виникають під впливом ЦД та його корекції досліджуваними медикаментозними засобами. Це зміни в'язкості, температури, структурних перебудов поверхневих зарядів, трансмембранного потенціалу, концентрації інших молекул — гасників флуоресценції, акцепторів і донаторів енергії збудженого стану тощо.

У наших дослідженнях вивчали стан природних мембран мітохондрій печінки інтактних щурів, який порівнювали з аналогічними даними при ЦД без лікування та при ЦД, який коригувався інсуліном, МІГУ-4. Усього було проведено 9 серій експериментів (9 груп тварин по 7 у кожній), а у кожній групі отримували проби двох паралелей.

Дослідження стану мембран мітохондрій печінки щурів за допомогою ФЗ АНС свідчать, що при ЦД істотно погіршується морфофункціональний стан поверхневих шарів мембран, на що вказує інтегральний показник — сумарна флуоресценція (F_{mol}), яка при сформованому ЦД зменшувалася більше ніж у 8 разів (табл. 2). Наслідком цих змін у поверхневих шарах мембран є істотне збільшення константи зв'язування (K_b — binding) зонда — майже у 5 разів, кількості центрів зв'язування (N) зонда з молекулами — більше ніж у 5 разів та зменшення константи дисоціації ФЗ (K_d — dissociation), як величини зворотної до K_b , — більше ніж у 4 рази. Причому ці зрушення пов-



**Функціональний стан мембран мітохондрій печінки щурів
при експериментальному діабеті та його лікуванні
згідно з флуоресцентним зондуванням універсальним зондом АНС**

| Показник | K_b | | K_d | | N | | F_{mol} | |
|---|----------------------|----------|-----------|---------|----------------------|----------|-------------------|--------|
| | М-1, абс. | % | М-1, абс. | % | М-1, абс. | % | М-1, абс. | % |
| Контроль | $1,76 \cdot 10^{-2}$ | 100,0 | 67,8 | 100,0 | $1,52 \cdot 10^{-4}$ | 100,0 | $2,31 \cdot 10^6$ | 100,0 |
| ЦД без лікування (2 тиж. після СТЗ) | $7,94 \cdot 10^{-2}$ | 451,1*** | 15,7 | 23,1*** | $7,69 \cdot 10^{-4}$ | 505,9*** | $1,25 \cdot 10^5$ | 5,4*** |
| ЦД + інсулін (місяць після СТЗ) | $5,44 \cdot 10^{-2}$ | 309,1*** | 37,6 | 55,4*** | $5,49 \cdot 10^{-4}$ | 361,2*** | $1,63 \cdot 10^6$ | 70,8** |
| ЦД + МІГУ-4 (місяць після СТЗ) | $4,90 \cdot 10^{-2}$ | 278,1*** | 41,8 | 61,6*** | $4,96 \cdot 10^{-4}$ | 326,3*** | $1,59 \cdot 10^6$ | 69,0** |
| ЦД + інсулін + МІГУ-4 (місяць після СТЗ) | $3,21 \cdot 10^{-2}$ | 182,4*** | 54,7 | 80,7* | $2,35 \cdot 10^{-4}$ | 154,6** | $2,01 \cdot 10^6$ | 87,2 |

Примітка. У табл. 2 і 3: * — порівняно з контролем значення коефіцієнта кореляції, причому: * — 0,30 — слабкий зв'язок; ** — 0,30–0,69 — середній ступінь щільності зв'язку; *** — 0,70 і вище — високий ступінь кореляційного зв'язку.

ністю збігалися зі змінами молярної флуоресценції (F_{mol}).

Корекція експериментального ЦД як інсуліном, БАР МІГУ-4, так і при їх поєднаному введенні суттєво нормалізувала сумарну флуоресценцію як інтегральний показник міжмолекулярних зв'язків мембран. Різниця F_{mol} між контролем та введенням інсуліну і МІГУ-4 була не вірогідною. Вірогідно зменшувалась і кількість центрів зв'язування ФЗ із мембранами, проте вона була далекою від контролю (у 1,5 рази більшою). Аналогічно зменшувалась і константа зв'язування ФЗ. Усе це свідчить про те, що ЦД жорстко порушує

морфофункціональний стан мембран гепатоцитів щурів. Введення інсуліну, нової БАР МІГУ-4, а особливо їх комбінації, приводить до суттєвої нормалізації стану мембран.

Вивчення більш глибоких шарів мембран за допомогою ФЗ ФНА показало, що вони суттєво змінюються при ЦД, проте не так різко, як поверхневі (табл. 3). Сумарна флуоресценція зменшувалась при ЦД, але на 61,2 %, тобто більш глибокі шари мембран пошкоджувались відносно менше, ніж поверхневі. Відповідно і нормалізація даного біофізичного показника була більш вираженою, а при поєднаному

введенні інсуліну та МІГУ-4 поверталась до контрольних величин. Кількість центрів зв'язування (N) при формуванні ЦД зростала більше ніж удвічі, що свідчить про суттєве «розрідження» фосфоліпідного бішару.

Застосування інсуліну і МІГУ-4 суттєво не вплигло на зміну центрів зв'язування в глибоких шарах бішару і тільки їх комбіноване введення відновляло цей показник. Аналогічні зміни спостерігались щодо K_b та K_d ФЗ ФНА.

Таким чином, отримані результати свідчать, що у глибоких шарах мембран при ЦД теж порушуються міжмолеку-

Таблиця 3

**Функціональний стан мембран мітохондрій печінки щурів
при експериментальному діабеті та його лікуванні
згідно з флуоресцентним зондуванням гідрофобним зондом ФНА**

| Показник | K_b | | K_d | | N | | F_{mol} | |
|---|--------------------|----------|----------------------|---------|-----------------------|----------|-------------------|---------|
| | М-1, абс. | % | М-1, абс. | % | М-1, абс. | % | М-1, абс. | % |
| Контроль | $5,34 \cdot 10^4$ | 100,0 | $2,67 \cdot 10^{-5}$ | 100,0 | $6,75 \cdot 10^{-4}$ | 100,0 | $3,56 \cdot 10^5$ | 100,0 |
| ЦД без лікування (2 тиж. після СТЗ) | $14,08 \cdot 10^4$ | 263,7*** | $1,02 \cdot 10^{-5}$ | 38,2*** | $14,45 \cdot 10^{-4}$ | 214,1*** | $1,38 \cdot 10^5$ | 38,8*** |
| ЦД + інсулін (місяць після СТЗ) | $9,49 \cdot 10^4$ | 177,7*** | $1,83 \cdot 10^{-5}$ | 68,5** | $11,52 \cdot 10^{-4}$ | 170,7*** | $2,30 \cdot 10^5$ | 64,6*** |
| ЦД + МІГУ-4 (місяць після СТЗ) | $8,95 \cdot 10^4$ | 167,6*** | $2,11 \cdot 10^{-5}$ | 79,0* | $12,13 \cdot 10^{-4}$ | 179,7*** | $2,96 \cdot 10^5$ | 83,1* |
| ЦД + інсулін + МІГУ-4 (місяць після СТЗ) | $6,76 \cdot 10^4$ | 126,6* | $2,93 \cdot 10^{-5}$ | 109,7 | $7,48 \cdot 10^{-4}$ | 110,8 | $3,09 \cdot 10^5$ | 86,8 |



лярні відношення, але вони набагато менші, ніж у поверхневих шарах. Ці скринінгові дослідження підтверджують, що при ЦД порушується морфофункціональний стан, у першу чергу поверхневих, а потім і глибоких шарів біомембран мітохондрій. Установлено також прямий взаємозв'язок між цими порушеннями та станом гіперглікемії. Очевидно, що вони є прямим наслідком ЦД. Дослідження виявили зміни фосфоліпідного матриксу мембран, проте залишили відкритим питання про причини, які до цього призводять. Результати вивчення цих механізмів будуть опубліковані в наступних роботах.

Висновки

1. Проведені дослідження свідчать про те, що експериментальний стрептозотоциновий діабет у щурів є адекватною моделлю для вивчення його патогенетичних механізмів.

2. У роботі доведено, що рівень глюкози у крові щурів при ЦД можна регулювати введенням інсуліну.

3. Вивчено вплив нової БАР — МІГУ-4 на рівень глюкози в крові щурів з ЦД. Доведено, що МІГУ-4, введений щурам при ЦД суттєво знижує рівень глюкози в крові. Його дія удвічі посилюється при поєднанні з інсуліном.

4. За допомогою ФЗ вивчено морфофункціональний стан мембран мітохондрій печінки щурів при експериментальному ЦД та його корекції інсуліном і новою БАР — МІГУ-4.

5. Результати дослідження, отримані за допомогою ФЗ АНС, свідчать, що при ЦД істотно погіршується морфофункціональний стан поверхневих шарів мембран. F_{mol} (сумарна флуоресценція) зменшується більше ніж у 8 разів. Водночас у 5 разів зростають константа зв'язування ФЗ (K_b) та кількість центрів зв'язування (N) при зменшенні у 4 рази константи

дисоціації (K_d) як величини, оберненої до K_b . Усі ці зміни свідчать про суттєві зрушення морфофункціонального стану поверхневих шарів мембран.

6. Вивчення більш глибоких шарів мембран за допомогою ФЗ ФНА свідчить, що вони теж суттєво змінюються при ЦД, проте не так різко, як поверхневі. Застосування як одного інсуліну, так і МІГУ-4, а особливо їх комбінації, показало можливість значної корекції морфофункціонального стану мембран, їх міжмолекулярних зв'язків та, як наслідок, їх плинності.

7. Важливим подальшим завданням є вивчення патогенетичних механізмів, які приводять до визначених у дослідженні змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. *IDF diabetes: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030* / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, N 3. – P. 311–321.

2. *Комісаренко Ю. І.* Рівень вітаміну D у хворих із діабетичною ретинопатією / Ю. І. Комісаренко, Р. Л. Скрипник, О. В. Антоненко // *Ендокринологія*. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 56–58.

3. *Frank R. N.* Diabetic retinopathy / R. N. Frank // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 48–58.

4. *Давыдов В. В.* Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / В. В. Давыдов, А. И. Божков // *Журнал НАМН Украины*. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25–34.

5. *Цисельский Ю. В.* Биохимия глазных осложнений сахарного диабета / Ю. В. Цисельский, А. П. Левицкий // *Офтальмологический журнал*. – 2004. – № 3. – С. 11–16.

6. *The effect of chronic N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) administration on visual evoked potentials and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats* / Y. Gul Ozkaya, G. Hacioglu, V. Kucukatay [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 28. – P. 132–141.

7. *Аблаев Н. Р.* Молекулярные механизмы развития сахарного диабета при дефиците витамина D и хрома (обзор современной литературы) / Н. Р. Аблаев, Д. Ж. Батырбаев

ва // *Вестник КазНМУ*. – 2015. – № 3. – С. 186–197.

8. *Celfalu W. T.* Role of chromium in human health and in diabetes / W. T. Celfalu, F. B. Hu // *Diabetes Care*. – 2004. – N 27. – P. 274–275.

9. *Годован В. В.* Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / В. В. Годован. – Одеса, 2008. – 452 с.

10. *Годован В. В.* Вплив похідних оксіетилідендифосфонатогерманатів на фосфоліпідний склад мембран при токсичному ураженні печінки / В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфуліна // *Журнал АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 63–73.

11. *Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals* / R. Robinson, V. A. Barathi, S. S. Chaurasia [et al.] // *Dis. Model Mech.* – 2012. – Vol. 5, N 4. – P. 444–456.

12. *Kowluru R. A.* Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy / R. A. Kowluru, J. Tang, T. S. Kern // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 1938–1942.

13. *Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy* / R. Klein, S. M. Meuer, S. M. Moss, B. E. Klein // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 1386–1391.

14. *Ивков В. Г.* Динамическая структура липидного бислоя / В. Г. Ивков, Г. Н. Берестовский. – М.: Наука, 1981. – 296 с.

15. *Кресюн Н. В.* Особливості морфофункціонального стану еритроцитів у хворих з простою формою діабетичної ретинопатії / Н. В. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2003. – № 6 (80). – С. 84–87.

REFERENCES

1. Whiting D.R., Guariguata L., Weil C. et al. IDF diabetes: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract* 2011; 94 (3): 311-321.

2. Komisarenko Yu.I., Skripnik R.L., Antonenko O.V. The level of vitamin D in patients with diabetes retinopathy. *Endocrinology* 2012; 17 (3): 56-58.

3. Frank R.N. Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 48-58.

4. Davydov V.V., Bozhkov A.I. Carbonile stress as unspecific factor of pathogenesis (review of literature and results of investigations). *Journal of NAMDS of Ukraine* 2014; 20 (1): 25-34.



5. Tsyselskiy Yu.V., Levitskiy A.P. The biochemistry of ophthalmological diabetes complications. *Ophthalmological Journal* 2004; 3: 11-16.

6. Gul Ozkaya Y., Hacıoglu G., Kucukatay V. et al. The effect of chronic N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) administration on visual evoked potentials and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Neurol. Sci.* 2011; 28: 132-141.

7. Ablaev N.R., Batyrbaev D.J. Molecular mechanisms of diabetes development under conditions of vitamin D deficit and chromium supplying (literature review). *Proceedings of Kazan Med. Univ.* 2015; 3: 186-197.

8. Celfalu W.T., Hu F.B. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 274-275.

9. Godovan V.V. Pharmacological properties of new derivatives of germanium and diphosphonate with bioligands. Thesis on gaining D. Sci. degree in medicine. Odesa, 2008. 452 p.

10. Godovan V.V., Kresyun V.I., Сейфуліна І.І. The influence of the niacin — oxietilydon — diphosphonate — germanate derivatives upon membrane phospholipid state in conditions of toxic liver damage. *Journal of NAMS of Ukraine* 2008; 14 (1): 63-73.

11. Robinson R., Barathi V.A., Chaurasia S.S. et al. Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals. *Dis. Model Mech.* 2012; 5 (4): 444-456.

12. Kowluru R.A., Tang J., Kern T.S. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental ga-

lactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001; 50: 1938-1942.

13. Klein R., Meuer S.M., Moss S.M., Klein B.E. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1386-1391.

14. Ivkov V.G., Berestovsky G.N. The dynamic structure of lipid bilayer. Moscow, Science, 1981. 296 p.

15. Kresyun N.V. The characteristics of morpho-functional erythrocytes state in patients with simple diabetes retinopathy. *Odes'kyi Medychnyy Zhurnal* 2003; 6 (80): 84-87.

Надійшла 14.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. В. Годован

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 617.585-089.872/616-035.1/616.379-008.64

О. В. Шатілов

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ГРАНДАЗОЛ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Дунайська басейнова лікарня на водному транспорті, Ізмаїл, Україна

УДК 617.585-089.872/616-035.1/616.379-008.64

А. В. Шатілов

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГРАНДАЗОЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Дунайская бассейновая больница на водном транспорте, Измаил, Украина

Изучение эффективности использования комбинированного антибактериального препарата Грандазол 200 мл при лечении пациентов с гнойно-некротическими поражениями на фоне диабетической ангиопатии нижних конечностей показало его высокую активность против наиболее часто встречающихся возбудителей при данной патологии. Случаев устойчивости к препарату в период исследования не выявлено. Использование Грандазола приводило к быстрому регрессу симптомов воспаления, по эффективности Грандазол превосходил комбинацию препаратов цефтриаксон и метронидазол. Грандазол положительно влиял на течение некротического фасциита и снижал необходимость ампутации. При применении Грандазола в течение 10 сут. не зафиксировано гепатотоксичности или других побочных эффектов.

Ключевые слова: Грандазол, сахарный диабет, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, орнидазол, левофлоксацин.

UDC 617.585-089.872/616-035.1/616.379-008.64

O. V. Shatilov

INVESTIGATION OF GRANDAZOL COMBINED MEDICINE EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF PURULO-NECROTIC FORMS OF DIABETIC FOOT

Danube Basin Hospital on Maritime Transport, Izmail, Ukraine

Introduction. One of the most common complications of diabetes, which leading to reduced life expectancy and disability, are lesions of peripheral arteries including the arteries of the lower extremities. About 7 % of population of Ukraine suffers from diabetes, 20 % of the costs for the treatment of patients with diabetes accounted for the treatment of lower limb lesions. The foregoing actualizes the problem of the treatment of patients with lower limb lesions and diabetes mellitus at the national level.

The aim of research is evaluation of combined medicine "Grandazol" efficacy in the treating purulo-necrotic lesions of lower extremities on the background of diabetic angiopathy.

Methods. The study was carried out from 2014 to 2016; 41 adult patients diagnosed with purulo-necrotic forms of diabetic foot, who were admitted to surgery department of a hospital, were enrolled in the study. Within 10 days of antibiotic therapy patients of the study group received 200 ml Grandazol (ornidazole 1000 mg and levofloxacin 500 mg), patients in the control group — ceftriaxone 1000 mg and metronidazole 1.500 mg per day intravenously. All patients underwent surgical treatment and a standard therapy. The effectiveness of antibiotic therapy was assessed by disk diffusion method, decrease in body temperature, signs of inflammation, and by the level of white blood cells and pain. Grandazol hepatotoxicity was estimated on NCIC-CTC grading system, recommendations of WHO and International union against cancer.

Results. In 100% of patients there was a high *sensitivity of bacterial* strains to Grandazol. Grandazol demonstrated a powerful anti-bacterial effect, and significantly excels in the decrease in temperature and pain ($p < 0.05$). The study showed a Grandazol positive effect on necrotizing fasciitis with reducing the need for amputations. Grandazol administration within 10 days did not cause hepatotoxicity or other side effects.

Conclusions. Using Grandazol as a medicine of first choice for the treatment of purulo-necrotic forms of diabetic foot is safe and reasonable.

Key words: Grandazol, diabetes, diabetic foot, ornidazole, levofloxacin.



Вступ

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) за останні 35 років зростає майже в 4 рази [6]. Лівову частку в цьому драматичному прирості становить саме захворюваність на ЦД 2 типу [6]. За даними ВООЗ, щороку більше ніж 1,5 млн смертей викликано ускладненнями ЦД [6]. Одним із найбільш розповсюджених ускладнень ЦД, що призводить до скорочення тривалості життя та втрати працездатності, є ураження периферичних артерій, зокрема артерій нижніх кінцівок [9]. Близько 7 % населення України хворіють на ЦД [6], 20 % видатків на лікування хворих на ЦД припадають на лікування саме уражень нижніх кінцівок [2]. Наведені дані актуалізують проблему лікування ураження нижніх кінцівок на тлі ЦД на загальнодержавному рівні. Гнійно-некротичні ураження нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу часто супроводжуються септичними станами та потребують потужної антибіотикотерапії з перших часів лікування. Вибір препаратів із широким спектром антибактеріальної активності та з якомога нижчим рівнем токсичності є складним завданням.

Мета дослідження — оцінити ефективність використання комбінованого препарату Грандазол при лікуванні гнійно-некротичних уражень на тлі діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано зі схвалення локальної комісії з питань етики Дунайської басейнової лікарні на водному транспорті (Ізмаїл, Україна). У дослідженні взяв участь 41 хворий з гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок на тлі діабетичної ангіопатії, що викликано ЦД 2 типу. Вік хворих — від 47 до 72 років. До дослідження залучено 25 чоловіків і 16 жінок,

які перебували на лікуванні у відділенні малоінвазивної та загальної хірургії Дунайської басейнової лікарні на водному транспорті в період 2014–2016 рр. Хворих поділили на групи рандомізованим методом.

Пацієнти досліджуваної групи отримували комбінований антибактеріальний препарат Грандазол 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину) виробництва компанії ТОВ Юрія-Фарм (Україна) у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на добу до 10 діб. Пацієнти контрольної групи отримували препарат Емсеф 1000 мг (цефтріаксон) виробництва Нектар Лайфсайнс Ітд для «Абріл Формулейшнз Пвт. Ітд» (Індія) у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 10 % розчину 1 раз на добу та метронідазол 0,5 % розчину 100 мл виробництва ДП «Фарматрейд» (Україна) внутрішньовенно тричі на добу до 10 діб. Пацієнтам обох груп, поряд з оперативним лікуванням (розкриття та дренивання флегмони, некректомія, ампутація пальців), проводили інсулінотерапію. Як базове лікування хворі отримували низькомолекулярні гепарини, розчини Реосорбілакт, Тівортін, Латрен, препарати альфа-ліпоєвої кислоти, вітаміни, інгібітори протеолізу. Первинні оперативні втручання виконували у першу добу лікування в стаціонарі.

Досліджуваний і референс-препарати призначали з першого дня лікування з послідувочою оцінкою чутливості збудників диско-дифузним методом [5].

Ефективність досліджуваного препарату оцінювали за такими критеріями: нормалізація температури тіла, зменшення видільного з ран та очищення ран, зменшення набряку, гіперемії та зниження кількості лейкоцитів у крові. Оцінку болю проводили, починаючи з другої доби після хірургічних втручань, з використанням вербальної описової шка-

ли оцінки болю (Verbal Descriptor Scale) [11].

Гепатотоксичність використаних ліків оцінювали за зміною рівнів загального білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) і клінічних даних.

Пацієнтам обох груп проводили загальноклінічні, біохімічні, рентгенологічні дослідження та доплерографію артерій нижніх кінцівок.

Отримані кількісні дані надавали обробці з використанням програми статистичної обробки StatPlus 2009, за t-критерієм Стюдента, альтернативні за кутовим перетворенням Фішера, міжгрупові відмінності результатів клінічних і біохімічних досліджень крові — за U-критерієм Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Інфекційні процеси у 75,6 % випадків викликали поєднання анаеробів (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*) і грамнегативних аеробів (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*). У 24,4 % випадків збудниками були аеробні, грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). У 100 % випадків диско-дифузним методом [5] встановлено високу чутливість збудників до компонентів препарату Грандазол. При оцінці чутливості в одному випадку в контрольній групі збудник (*Staphylococcus aureus*) демонстрував низьку чутливість до цефтріаксону (14 мм) [3], що привело до зміни антибактеріального засобу та виключення пацієнта з дослідження.

В обох групах нормалізація температури тіла спостерігалася більше ніж у 70 % пацієнтів на 3-тю добу лікування. На 5-ту добу Грандазол за цим показником демонстрував вірогідно вищу активність ($p < 0,05$), ніж препарати порівняння. За впливом на інші прояви



Порівняльний аналіз ефективності впливу препарату Грандазол і комбінації цефтріаксону з метронідазолом на прояви запалення у хворих на цукровий діабет, абс. (%)

| Термін спостереження | Грандазол, n=22 | Цефтріаксон і метронідазол, n=18 |
|--|-----------------|----------------------------------|
| Температура тіла нижче 37,0 °С | | |
| 3-тя доба | 16 (72,7) | 13 (72,2) |
| 5-та доба | 21* (95,5) | 14 (77,8) |
| Зменшення набряку кінцівки та гіперемії | | |
| 3-тя доба | 14 (63,6) | 12 (66,7) |
| 5-та доба | 19 (86,4) | 14 (77,8) |
| Зменшення видільного з ран та очищення ран | | |
| 3-тя доба | 14 (63,6) | 12 (66,7) |
| 5-та доба | 18 (81,8) | 14 (77,8) |

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно із групою контролю.

перебігу запального процесу препарати в обох досліджуваних групах виявляли високу ефективність. За впливом на набряк і гіперемію Грандазол демонстрував тенденцію до більшої активності, але різниця з групою порівняння не сягнула вірогідного рівня. До 10-ї доби спостереження показники у групах не змінювалися (табл. 1).

При дослідженні больового синдрому як одного з проявів запального процесу [8] використовували вербальну описову шкалу оцінки болю (Verbal Descriptor Scale) [11]. Позитивна динаміка зменшення болю спостерігалась у пацієнтів обох груп і відповідала динаміці регресу інших симптомів запалення. На 4-ту добу після оперативного лікування за цим показником Грандазол вірогідно ($p < 0,05$) випереджав препарати порівняння. Починаючи з 6-ї доби, пацієнти обох груп не потребували призначення анагетиків у стані спокою, а лише при виконанні болісних маніпуляцій під час перев'язок (рис. 1).

Кількість лейкоцитів у крові пацієнтів на 10-ту добу лікування, порівняно з вихідним станом, вірогідно знизилася в обох групах: у групі, що отримувала Грандазол, з $(11,5 \pm 0,6) \times 10^9$ до $(8,4 \pm 0,5) \cdot 10^9$ ($p < 0,01$); у групі, що отримувала цефтріаксон із метронідазолом — з $(11,1 \pm 0,6) \cdot 10^9$ до $(8,8 \pm 0,6) \cdot 10^9$ ($p < 0,05$). За впливом на цей показник вірогідна різниця між групами була відсутня, тобто препарати обох груп чинили потужну антибактеріальну дію.

У вісьмох пацієнтів, по чотири в кожній групі, було встановлено наявність некротичного фасциїту, що значно вплинуло на результати лікування та на досліджувані показники, які характеризували інфекційно-запальні процеси: температура тіла, кількість видільного з ран, набряк, гіперемію та біль. Як відомо, некротичний фасциїт — тяжке ускладнення, що в 30 % випадків призводить до

смерті пацієнта [1; 10]. Пацієнти, у яких встановлено наявність некротичного фасциїту, потребували більше часу на лікування та повторних оперативних втручань. Одному пацієнту з групи, що отримувала Грандазол, і трьом пацієнтам, які отримували цефтріаксон і метронідазол, були проведені ампутації нижніх кінцівок на рівні гомілки або стегна. Грандазол виявив тенденцію до більш позитивного впливу на перебіг некротичного фасциї-

ту, ніж препарати порівняння, але ця різниця не сягнула вірогідного рівня.

Гепатотоксичність Грандазолу оцінювали за впливом на рівні загального білірубіну, АСТ, АЛТ, ЛФ, ЛДГ та клінічні дані на 10-ту добу лікування проти показників 1-ї доби (табл. 2). Для оцінки гепатотоксичності використовували шкалу NCIC-CTC [4], а також рекомендації ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу щодо обліку токсичності [12].

Інтенсивність болю, бали

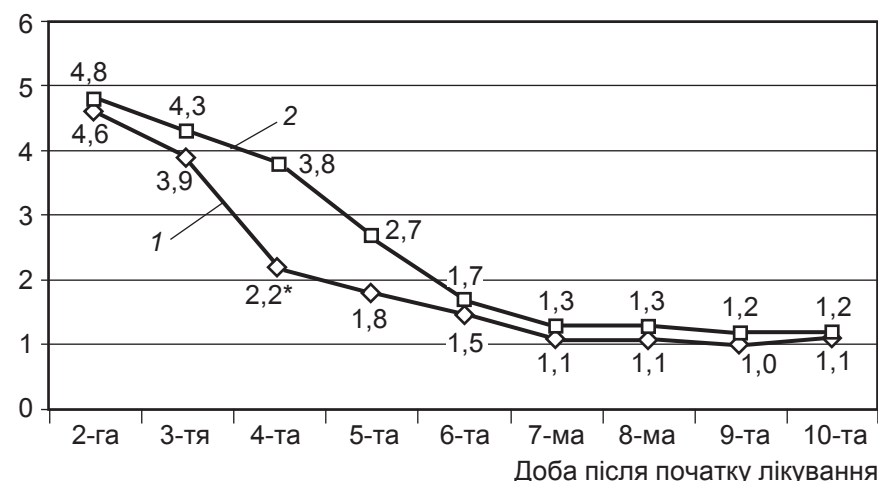


Рис. 1. Вплив препарату Грандазол порівняно з комбінацією цефтріаксону та метронідазолу на біль, викликаний запаленням у хворих на цукровий діабет: * — $p < 0,05$ порівняно із групою контролю: 1 — Грандазол 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлоксацину на добу); 2 — цефтріаксон 1000 мг + метронідазол 1500 мг на добу



Таблиця 2

Вивчення гепатотоксичності препарату Грандазол і комбінації цефтріаксону з метронідазолом

| Показник | Грандазол, n=22 | | Цефтріаксон і метронідазол, n=18 | |
|---|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | 1-ша доба | 10-та доба | 1-ша доба | 10-та доба |
| Загальний білірубін, норма до 20,5 мкмоль/л | 13,50± ±0,75 | 16,10± ±0,72* | 12,90± ±0,67 | 15,90± ±0,69* |
| АСТ, норма до 41 МО/л | 38,10± ±2,91 | 42,10± ±3,72 | 36,30± ±2,64 | 40,60± ±3,28 |
| АЛТ, норма до 45 МО/л | 34,4±2,4 | 48,60± ±1,78** | 35,20± ±3,16 | 42,90± ±4,57 |
| ЛФ, норма 95–270 ОД/л | 237,40± ±12,36 | 252,10± ±17,12 | 225,20± ±15,61 | 268,40± ±21,53 |
| ЛДГ, норма 210–420 МО/л | 345,70± ±13,65 | 386,20± ±22,18 | 352,10± ±18,32 | 375,50± ±24,08 |

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ порівняно з вихідним станом.

Приєм препарат Грандазол і комбінації цефтріаксону з метронідазолом приводили до вірогідного підвищення рівня загального білірубину, але коливання цього показника залишались у межах фізіологічної норми. На тлі Грандазолу спостерігалось підвищення АЛТ, проте таке коливання, згідно зі шкалою NCIS-СТС та рекомендаціями ВООЗ і Міжнародного протиракового союзу щодо обліку токсичності, відповідає нульовому рівню. Клінічні прояви гепатотоксичності в обох групах були відсутні.

Під час лікування алергічні реакції та інші побічні дії не спостерігалися. У пацієнтів обох груп зафіксовано поодинокі скарги на відчуття тяжкості в животі та нудоту, що, імовірно, було пов'язано із застосуванням препарату Латрен, до складу якого входить пентоксифілін. Відомо, що саме відчуття тяжкості в животі та нудота є одними з найпоширеніших побічних ефектів пентоксифіліну [7].

Висновки

1. Використання антибактеріального препарату Грандазол 200 мл (1000 мг орнідазолу та 500 мг левофлораксину) як засобу першого вибору при гнійно-некротичних ураженнях

нижніх кінцівок на тлі ЦД до отримання антибіотикограми є доцільним, адже у дослідженні встановлено високу ефективність Грандазолу проти збудників, що викликають дані ураження, та не спостерігалось жодного випадку резистентності збудників.

2. Грандазол приводить до швидкого регресу симптомів запалення: температури, набряку, гіперемії, болю та кількості видільного з ран. За впливом на перебіг запалення Грандазол не поступався, а за деякими досліджуваними параметрами вірогідно випереджав комбінацію препаратів цефтріаксон і метронідазол.

3. Введення Грандазолу позитивно впливає на перебіг некротичного фасциїту та зменшує необхідність ампутацій порівняно з референс-препаратами.

4. Застосування препарату Грандазол протягом 10 діб є безпечним. Гепатотоксичність або інші побічні ефекти цього засобу в даному режимі введення були відсутні.

ЛІТЕРАТУРА

1. A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients / J. H. Tan, B. T. Koh, C. C. Hong [et al.] // *The Bone & Joint journal*. – 2016. – N 98. – P. 1563–1568.

2. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders — A clinical practice guideline / R. G. Frykberg, T. Zgonis, D. G. Armstrong [et al.] // *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. – 2006. – N 45. – P. 1–66.

3. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2016. – 91 p.

4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). – U. S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute, 2010. – 196 p.

5. Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. – EUCAST, 2015. – 21 p.

6. Global report on diabetes 2016. – World Health Organization, 2016. – 88 p.

7. Interactive Drug Analysis Profile PENTOXIFYLLINE [Electronic resource]. – Access mode: <https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html>

8. Kumar V. Robbins Basic Pathology / V. Kumar, A. Abbas, J. Aster. – 9 ed. – 2013. – 928 p.

9. Marso S. P. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes / S. P. Marso, W. R. Hiatt // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – N 47. – P. 921–929.

10. Necrotising fasciitis of the extremities: implementation of new management technologies / P. S. Corona, F. Erimeiku, M. M. Reverte-Vinaixa [et al.] // *Injury*. – 2016. – N 47. – P. 66–71.

11. Wall & Melzack's Textbook of Pain / S. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, D. N. Turk. – 6 ed. – 2013. – 1184 p.

12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment / World Health organization Offset Publication. – Geneva, 1979. – N 48. – 45 p.

REFERENCES

1. Tan J.H., Koh B.T., Hong C.C., Lim S.H., Liang S., Chan G.W., Wang W., Nather A. A comparison of necrotising fasciitis in diabetics and non-diabetics: a review of 127 patients. *The Bone & Joint journal* 2016 Nov; 98: 1563-1568.

2. Frykberg R.G., Zgonis T., Armstrong D.G., Driver V.R., Giurini J.M., Kravitz S.R., Landsman A.S., Lavery L.A., Moore J.C., Schuberth J.M., Wukich D.K., Andersen C., Vanore J.V. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders — A clinical practice guideline. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2006 Sep-Oct; 45 (5 Suppl): 1-66.

3. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. The



European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2016: 91p.

4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). U. S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute. 2010: 196 p.

5. Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST 2015: 21 p.

6. Global report on diabetes 2016. World Health Organization 2016: 88 p.

7. Interactive Drug Analysis Profile PENTOXIFYLLINE: <https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html>

8. Kumar V., Abbas A., Aster J. Robbins Basic Pathology 9th Edition 2013: 928 p.

9. Marso S.P., Hiatt W.R. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7; 47(5): 921-929.

10. Corona P.S., Erimeiku F., Reverte-Vinaixa M.M., Soldado F., Amat C.,

Carrera L. Necrotizing fasciitis of the extremities: implementation of new management technologies. *Injury* 2016 Sep; 47 Suppl 3: 66-71.

11. McMahon S., Koltzenburg M., Tracey I., (Oxon M. A.), Turk D.C. Wall & Melzack's Textbook of Pain. 6th Edition. 2013: 1184 p.

12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. World Health organization Offset Publication. Geneva. 1979: 45 p.

Надійшла 03.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Я. В. Рожковський

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 618.3/.7-06:618.14-006.36-089.844

О. В. Жовтенко

СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ МІОМЕКТОМІЇ

Одеське відділення Асоціації акушерів-гінекологів України, Одеса, Україна

УДК 618.3/.7-06:618.14-006.36-089.844

О. В. Жовтенко

СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

Одесское отделение Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Одесса, Украина

Получены результаты анализа клинического хода беременности и гормональных исследований у беременных с рубцом на матке после миомэктомии, показано наличие тенденции к определенной взаимосвязи между локализацией плаценты, улучшением состояния фетоплацентарного комплекса (по результатам гормональных исследований) и особенностями клинического хода гестации в зависимости от способа проведения операции, что дает возможность прогнозировать клинический ход беременности у этих женщин.

Ключевые слова: консервативная миомэктомия, беременность, фетоплацентарный комплекс, уровень гормонов.

UDC 618.3/.7-06:618.14-006.36-089.844

O. V. Zhovtenko

FETO-PLACENTAL COMPLEX STATE FOR THE PREGNANT WOMEN WITH THE SCAR AFTER MYOMECTOMY

The Odessa Department of Obstetricians and Gynaecologists of Ukraine, Odessa, Ukraine

Background: The most common benign tumor of the female genital organs is myoma. Each fifth woman at the reproductive age is diagnosed with this pathology [1–4].

The significantly less research is devoted to the study of the functional state of fetoplacental complex after surgery in different methods with the complexity of the estimation connected with the existing of pre-pregnancy neurohumoral changes featured to the tumor and the anatomic and functional changes in the myometrium, formed after surgery [8–10]

Material and Methods: The course of pregnancy for 126 women who had pre-pregnancy conservative myomectomy, who were divided into two groups depending on the method of operation has been studying.

1st group — 59 pregnant women after conservative myomectomy under the existing methods;

2nd group — 67 pregnant women after conservative myomectomy with the developed technique of the operation (“Method for performing myomectomy during cesarean section” patent O. O. Zelinsky, O. V. Zhovtenko)

The main groups formed two sub-groups: 1A — 10 women and 2A — 12 women (pregnant women, whose feto-placental condition was analyzed with placental localization in myomectomy zone).

The control group consisted of 30 pregnant women without somatic and genital pathology, who were primipara.

Results of the research. 1. It was found that major part of patients surveyed possessed different concentrations of β -hCG, E2 and progesterone, levels of these hormones were significantly lower for women from group 1 compared to the ones from group 2, especially for pregnant women with threatened abortion.

2. The pregnant from 1 and 2 groups with high concentrations of serum TBG were determined for the women with symptomatic threat of the spontaneous abortion and partial detachment of the chorion.

3. Analysis of the blood serum of pregnant AMGF content from 7 to 12 weeks of gestation displayed a tendency to lower for women AMGF content from the groups 1 and 2 compared to the those from the control group of the pregnant women.

4. In assessing the concentration of PAMG-1 the tendency to increase of the protein levels in groups 1 and 2 compared to the ones from control group. It was determined the presence of IUGR for women with a uterine scar after myomectomy.



Thus, the dependence between the threatened abortion and pre-term labour in patients with scar on the uterus after myomectomy from the one side and the reduction of the functional state for the chorion, due to violations of the implantation process in scar-altered uterus for the other side.

The above trend was more appeared for the pregnant women with placenta localization in the area of the myomectomy. However, due to the small number of studies (group 1A — 10 women and in group 2A — 12 females) it was impossible to define the dependence.

Key words: myomectomy, pregnancy, feto-placental complex, hormones level.

Найбільш поширеною доброякісною пухлиною жіночих статевих органів є міома матки. Майже у кожній п'ятої жінки в репродуктивному віці діагностується дана патологія [1–4].

У зв'язку з розповсюдженням застосування реконструктивно-пластичних операцій при міомі матки більшість клініцистів і дослідників нині в основному зосереджені на питаннях визначення та створення тактичних рекомендацій щодо ведення вагітності та способу розродження у жінок після консервативної міомектомії [5–7].

Значно менше досліджень присвячено вивченню функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) після оперативного втручання різними способами, складність інтерпретації яких пов'язана з існуючими до вагітності нейрогуморальними змінами, притаманними даній пухлині, й анатомо-функціональними змінами міометрія, що сформувалися після хірургічного лікування [8–10].

Мета роботи: вивчити функціональний стан ФПК у жінок з рубцем на матці після консервативної міомектомії протягом вагітності залежно від способу оперативного втручання.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено перебіг вагітності у 126 жінок, що перенесли до вагітності консервативну міомектомію, які були розділені на дві групи залежно від методики проведеної операції:

1-ша група — 59 вагітних жінок після консервативної

міомектомії за існуючими методиками проведення;

2-га група — 67 вагітних жінок після консервативної міомектомії за розробленою нами методикою проведення операції [11].

В основних групах були сформовані дві підгрупи: 1А — 10 жінок і 2А — 12 жінок (вагітні, у яких стан ФПК аналізували при локалізації плаценти в зоні енуклеації вузлів міоми).

Контрольна група — 30 вагітних жінок без соматичної та генітальної патології, які народжували вперше.

У обстежених жінок з метою вивчення стану ФПК протягом вагітності були досліджені концентрації естріолу (ЕЗ), прогестерону (ПГ), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ) і плацентарних білків: α -фетопротеїну, плацентарного α 1-мікроглобуліну (ПАМГ-1), α 2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ), трофічного β -глікопротеїду (ТБГ). Визначення гормонів і плацентарних білків проводилося методом імуноферментного аналізу [12; 13].

Для виключення супровідної ендокринної патології, за клінічними показаннями, пацієнткам основних і контрольної груп у ранні терміни вагітності визначали також концентрації в сироватці крові гормонів щитоподібної залози (ТТГ, Т3, Т4) й андрогенів (тестостерону, дегідроепіандростерону).

Результати досліджень та їх обговорення

Ускладнений перебіг вагітності спостерігався у 64,4 % пацієнток 1-ї групи і у 32,8 %

— 2-ї групи, у 16,7 % — контрольної групи. При цьому ранній гестоз відмічався у 20,3 і 11,9 % випадків після консервативної міомектомії, а загроза переривання вагітності — у 44,1 і 20,9 % випадків відповідно за групами.

Установлено, що основним ускладненням у I триместрі була загроза переривання вагітності, яка спостерігалася у 44,1 % вагітних 1-ї групи і 20,9 % вагітних 2-ї групи. Клінічні симптоми загрозливого викидня, які в більшості випадків проявлялися тягнучим болем унизу живота і попереку, були відмічені відповідно за групами у 23,7 і 14,9 % жінок. Клінічні прояви абортів, що розпочався, такі як мажучі кров'янисті виділення з піхви, були виявлені у 20,3 % жінок 1-ї групи і 5,9 % пацієнток 2-ї групи. При ультразвуковому дослідженні в усіх цих вагітних виявлялося локальне підвищення тону міометрія, а у жінок з абортів, що розпочався, було діагностовано часткове відшарування хоріона.

Найчастіше ускладнений перебіг вагітності в I триместрі мали жінки після 35 років з локалізацією хоріона в проекції рубця матки, через який при міомектомії були видалені множинні міоматозні вузли великих розмірів з їх переважно інтерстиціальним і субмукозним розташуванням.

Дані про вплив окремих чинників, пов'язаних з попередньою міомектомією, на частоту розвитку загрози пізнього викидня свідчать, що ця патологія у пацієнток обох груп після видалення поодиноких міо-



матозних вузлів спостерігалася у 20,3 % випадків, а після видалення множинних вузлів частота загрози переривання вагітності була вищою удвічі й сягала 40,6 % випадків. Після видалення міоматозних вузлів невеликих розмірів (до 5 см) загроза пізнього викидня спостерігалася в обох групах рідше, ніж при видаленні великих міоматозних вузлів (більше 5 см), — 16,9 % порівняно з 27,1 %.

У пацієнок обох груп, що перенесли операцію з приводу видалення субсерозних міоматозних вузлів, загрози пізнього викидня не діагностовано. Після видалення інтерстиціальних вузлів, що не деформують порожнину матки, ця патологія спостерігалася у 30,5 % вагітних, а після видалення інтерстиціальних вузлів з центрипетальним ростом і субмукозним розташуванням — у 47,5 % випадків. Після міомектомії з розтином порожнини матки загроза пізнього викидня спостерігалася у 49,2 % пацієнок обох груп, а без розтину порожнини матки — у 13,6 % жінок.

У II триместрі найчастішим ускладненням вагітності у жінок основних груп був загрозливий пізній викидень, який спостерігався у 4,6 разу частіше, ніж у групі контролю. Клінічно загрозливий пізній викидень проявлявся тягнучим болем унизу живота та попереку. При ультразвуковому дослідженні спостерігалася локальне підвищення тону м'якотонусу міометрія. Ознаки загрози переривання вагітності у I і II триместрах зберігалися у 23,7 % жінок 1-ї групи і у 10,4 % у 2-й групі.

Найчастіше загроза переривання вагітності у II триместрі спостерігалася у жінок з локалізацією плаценти в проекції рубця на матці, особливо після видалення множинних міо-

матозних вузлів; після видалення інтерстиціальних вузлів з центрипетальним ростом; при розтині порожнини матки і видаленні субмукозних вузлів. Менш значущими чинниками розвитку загрози пізнього викидня були розміри видалених міоматозних вузлів і види напрямків розрізів на матці.

Клініка загрози переривання вагітності у I, II та III триместрах підтверджена зміною концентрації ХГЛ, Е2 та ПГ у сироватці крові.

За отриманими результатами дослідження, вміст β -ХГ у сироватці крові при неускладненому перебігу вагітності достовірно відрізнявся у 1-й групі в терміні з 8-го по 12-й тижень ($p < 0,05$; табл. 1).

При клінічних проявах загрози мимовільного викидня у вагітних 1-ї групи знижена концентрація β -ХГ у сироватці крові спостерігалася вже в терміні 6–7 тиж. вагітності. Водночас зміни концентрації β -ХГ у крові зберігалися й у 8–9 тиж. вагітності з максимальними кількісними значеннями рівня гормону. У жінок 1-ї групи з явищами загрозливого викидня в терміні 6–7 тиж. вагітності рівень β -ХГ був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж при неускладненому перебігу вагітності.

Дані про вміст ПГ у сироватці крові обстежених вагітних залежно від термінів гестації наведені в табл. 2.

Як показано у табл. 2, у вагітних основних і контроль-

Таблиця 1

Вміст β -хоріонічного гонадотропіну в ранні терміни неускладненої вагітності

| Термін вагітності, тиж. | Рівень β -ХГ, мМО/л | | |
|-------------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| | 1-ша група, n=59 | 2-га група, n=67 | Контроль, n=30 |
| 6–7 | 27 881,2±3855,1 | 28 103,6±3555,5 | 28 765,3±2438,2 |
| 8–10 | 145 263,0±3165,3* | 168 562,6±2055,2 | 173 321,2±2845,3 |
| 11–12 | 111 473,3±1338,4* | 125 630,7±3421,3 | 125 561,3±1543,6 |
| 13–14 | 71 158,1±2192,4 | 69 829,3±1242,2 | 74 246,4±1742,9 |

Примітка. У табл. 1–4: * — достовірні відмінності з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Рівень прогестерону в обстежених вагітних у терміні 6–14 тиж. вагітності

| Термін вагітності, тиж. | Рівень ПГ, нмоль/л | | |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------------|
| | 1-ша група, n=59 | 2-га група, n=67 | Контроль, n=30 |
| 6–7 | 61,3±7,4* | 70,6±8,6* | 87,6±3,8 |
| 8–10 | 118,3±6,0 | 110,7±4,2 | 120,2±3,5 |
| 11–12 | 156,1±7,3 | 146,7±9,7 | 158,4±7,2 |
| 13–14 | 178,4±4,6 | 175,3±4,3 | 185,7±4,5 |
| 15–17 | 208,2±11,6 | 203,3±14,4 | 214,6±8,2 |
| 18–20 | 225,2±14,8 | 211,4±13,7 | 221,9±13,4 |
| 21–23 | 236,3±13,7 | 266,7±11,3* | 249,9±10,7 |
| 24–27 | 248,3±12,7 | 281,1±10,2* | 258,3±8,3 |
| 28–32 | 268,4±13,3 | 283,3±13,4 | 288,4±14,2 |
| 33–36 | 308,2±12,8 | 310,2±11,8 | 320,3±15,8 |
| 37–41 | 345,8±12,6 | 350,4±10,2 | 358,2±1,3 |



ної груп кількість ПГ у сироватці крові зростала з прогресування вагітності. У вагітних 1-ї групи в терміні 6–7 тиж. гестації вміст ПГ був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі, і становив ($61,3 \pm 7,4$) нмоль/л ($p < 0,05$). Аналогічна закономірність простежувалася й у жінок 2-ї групи ($p < 0,05$). Достовірної відмінності між концентраціями ПГ у вагітних 1-ї та 2-ї груп не встановлено.

До кінця I триместру вагітності (12 тиж.) концентрація ПГ у сироватці крові пацієнок основних і контрольної груп зросла більше ніж удвічі і становила у жінок 2-ї групи ($146,7 \pm 9,7$) нмоль/л, у вагітних 1-ї групи ($156,1 \pm 7,3$) нмоль/л і у пацієнок групи контролю ($158,4 \pm 7,2$) нмоль/л. Отримані нами дані свідчать про відсутність статистично достовірних відмінностей між рівнями ПГ у вагітних основних і контрольної груп, а також у жінок з рубцем на матці незалежно від тактики їх ведення.

Визначено зростання рівня ПГ протягом II триместру вагітності, динаміка змін була менш вираженою порівняно з його вмістом у крові в I триместрі.

Вміст ПГ у жінок 2-ї групи у 15–17 тиж. і у 18–20 тиж. вагітності достовірно не відрізнявся від такого в контрольній групі та становив відповідно ($203,3 \pm 14,4$) і ($211,4 \pm 13,7$) нмоль/л ($p > 0,05$). У подальшому більш високий вміст ПГ у сироватці крові вагітних 2-ї групи порівняно з групою контролю спостерігався в терміні вагітності 21–27 тиж.

Починаючи з 28-го тижня гестації, концентрація ПГ у сироватці крові вагітних основних і контрольної груп не мала статистично достовірних відмінностей, що дозволяє констатувати нормалізацію ста-

ну ФПК (рівень секреції ПГ) у вагітних з рубцем на матці після міомектомії, після відміни препаратів прогестеронового ряду (призначених вагітним із клінічними проявами загрози викидня та/або загрози передчасних пологів).

Таким чином, визначення зниженої концентрації ПГ у сироватці крові вагітних з рубцем на матці у 6–7 тиж. вагітності є підставою для індивідуального визначення дози препаратів гестагенового ряду за клінічними показаннями.

Дані про вміст Е2 у динаміці у вагітних з рубцем на матці після міомектомії представлені у табл. 3.

Визначено, що вміст Е2 у вагітних з рубцем на матці після міомектомії і вагітних групи контролю прогресивно збільшується у I триместрі. Так, у 6–7 тиж. вагітності концентрація Е2 у вагітних 1-ї групи в середньому становила ($2991,9 \pm 953,6$) пмоль/л і була достовірно нижчою, ніж у жінок 2-ї групи і групи контролю ($p < 0,05$).

У міру прогресування вагітності концентрація гормону в крові поступово зростала, проте до кінця I триместру вагітності не мала достовірних відмінностей за групами вагітних.

При загрози переривання вагітності концентрація Е2 у крові пацієнок основних груп

була зниженою. Під час аналізу індивідуальних значень концентрації Е2 його низький рівень у терміні вагітності 6–7 тиж. був виявлений у 10,2 % пацієнок 1-ї групи й у 6,0 % жінок 2-ї групи.

Вміст Е2 у II триместрі вагітності підвищувався в усіх обстежених жінок, зростаючи з 15-го до 27-го тижнів у 1,4–2,5 рази. У вагітних 2-ї групи вміст Е2 у 15–17 і 18–20 тиж. вагітності достовірно не відрізнявся від такого у контрольній групі ($p > 0,05$).

У III триместрі вагітності загроза передчасних пологів у 2,7 разу частіше спостерігалась у жінок 1-ї групи, ніж у пацієнок 2-ї групи, і в 3,5 рази частіше порівняно з групою контролю. Явища загрози переривання протягом I, II та III триместрів вагітності зберігалися лише у 13,6 % жінок 1-ї групи, а у 10,2 % випадків це закінчилося передчасними пологами. Серед вагітних 2-ї групи лише у 2 (3,0 %) пацієнок відбулися передчасні пологи на фоні загрози переривання протягом усього терміну вагітності. Подібна закономірність зберігалась і при оцінці частоти пре-еклампсії (20,3 і 11,9 %); затримки розвитку плода (23,7 і 11,9 %); плацентарної дисфункції (27,1 і 11,9 %) і порушення об'єму навколоплідних вод (27,1 і 11,9 %).

Лише у 2 (3,4 %) вагітних 1-ї групи виявлено загрозу пе-

Таблиця 3

Вміст естрадіолу в сироватці крові обстежуваних вагітних

| Термін вагітності, тиж. | Рівень Е2, пмоль/л | | |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------------|
| | 1-ша група, n=59 | 2-га група, n=67 | Контроль, n=30 |
| 6–7 | 61,3±7,4* | 70,6±8,6* | 87,6±3,8 |
| 8–10 | 118,3±6,0 | 110,7±4,2 | 120,2±3,5 |
| 11–12 | 156,1±7,3 | 146,7±9,7 | 158,4±7,2 |
| 13–14 | 178,4±4,6 | 175,3±4,3 | 185,7±4,5 |
| 15–17 | 208,2±11,6 | 203,3±14,4 | 214,6±8,2 |
| 18–20 | 225,2±14,8 | 211,4±13,7 | 221,9±13,4 |



редчасних пологів після видалення субсерозних міоматозних вузлів. Після видалення інтерстиціальних вузлів з центрипетальним ростом загроза передчасних пологів зафіксована у 30,5 % пацієнок обох груп. Частіше загроза передчасних пологів спостерігалася після видалення інтерстиціальних вузлів з центрипетальним ростом і субмукозних вузлів (33,6 %). Загроза передчасних пологів після міомектомії з розтином порожнини матки відмічалась удвічі частіше (27,1 %), ніж після операцій без розтину порожнини матки (13,6 %).

Отже, загроза передчасних пологів значно частіше спостерігалася у жінок після 35 років з локалізацією плаценти в проекції рубця на матці після міомектомії. Перебіг вагітності істотно обтяжував факт видалення поодиноких лейоматозних вузлів більше 5 см у діаметрі, а також інтерстиціальних вузлів з центрипетальним ростом і субмукозних вузлів з розтином порожнини матки.

Плацентарна дисфункція після видалення множинної лейоміоми траплялася приблизно з однаковою частотою у пацієнок обох груп (16,9 і 16,4 %). Значно частіше ЗРП розвивалася після міомектомії з розтином порожнини матки (30,6 %), ніж без розтину порожнини матки (10,2 %).

Естріол — стероїдний гормон, що значною мірою відображає стан фетоплацентарної системи. Під час вагітності до 90 % естрогену в сироватці крові матері представлено у вигляді Е3. При прогресуванні вагітності рівень даного гормону різко зростає з початку II триместра. Дані про вміст Е3 у сироватці крові вагітних основних і контрольної груп наведено у табл. 4.

Визначено, що вміст Е3 у вагітних як основних, так і контрольної груп зростає з 15-го до 27-го тижнів гестації більше ніж у 2,5 рази.

Нами встановлена відсутність достовірних відмінностей концентрацій даного показника у вагітних основних і контрольної груп. Водночас у вагітних із розвитком ЗРП наприкінці II триместру виявлено незначне зниження рівня Е3, починаючи з 21-го тижня вагітності.

Рівень ТБГ у вагітних з рубцем на матці після міомектомії у I триместрі гестації (8–10 тиж.) дорівнював у 2-й групі (15,92±7,12) мкг/мл, у 1-й групі — (14,17±5,12) мкг/мл і в контрольній групі — (13,58±4,70) мкг/мл (p>0,05). У II і III триместрах вагітності середні концентрації ТБГ у досліджуваних групах становили: у 2-й групі — (48,28±19,60) і (166,360±57,933) мкг/мл, у 1-й групі — (51,62±6,30) і (145,4±62,1) мкг/мл, у контрольній групі — (57,69±3,30) і (149,2±17,3) мкг/мл відповідно (p>0,05).

Порівняльна оцінка середніх значень концентрації ТБГ як маркера плодової частини плаценти у вагітних 1-ї та 2-ї клінічних груп не виявила достовірних відмінностей від його кількісних параметрів у жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Тим же часом слід зазначити, що як у вагітних 1-ї,

так і 2-ї груп високі концентрації ТБГ у сироватці крові визначалися у жінок з клінічною симптоматикою загрози мимовільного викидня і частковим відшаруванням хоріона.

За нашими даними, у I триместрі вагітності середня концентрація АМГФ у жінок контрольної групи сягала (1533,5±105,3) мг/мл, у 1-й групі — (1467,6±132,4) мг/мл і у 2-й групі — (1304,40±71,97) мг/мл. Концентрація АМГФ не мала достовірних відмінностей незалежно від тактики ведення, а також порівняно з контрольною групою (p>0,05).

Рівень ПАМГ-1 при фізіологічному перебігу вагітності в терміні 23–26 тиж. у середньому становив (20,8±9,3) нг/мл, у 2-й групі — (27,40±1,25) нг/мл і в 1-й групі — (21,10±1,97) нг/мл. Достовірної статистичної різниці між концентрацією даного білка залежно від зони плацентації не виявлено (p>0,05). У III триместрі вагітності в усіх пацієнок відбувалося поступове зниження рівня ПАМГ-1 і до 31–34 тиж. вагітності його показники були в межах (17,4±7,8), (21,6±2,5) і (19,3±2,8) нг/мл відповідно (p>0,05).

Дані тенденції менш виражені у жінок, у яких хірургічна енуклеація вузлів, незалежно від їх топографії, проведена з урахуванням функціональної анатомії органа, з повноцінним

Таблиця 4

Вміст естріолу у сироватці крові обстежених вагітних

| Термін вагітності, тиж. | Рівень Е3, пмоль/л | | |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------------|
| | 1-ша група, n=59 | 2-га група, n=67 | Контроль, n=30 |
| 15–17 | 7,34±0,50 | 7,9±0,6 | 6,8±0,9 |
| 18–20 | 10,2±0,3 | 9,8±0,4 | 11,1±0,7 |
| 21–23 | 18,1±0,6 | 17,1±1,2 | 19,5±0,8 |
| 24–27 | 20,3±0,8 | 19,8±0,6 | 21,4±0,9 |
| 28–32 | 29,9±5,2 | 28,57±2,20 | 30,57±2,30 |
| 33–36 | 47,2±6,8 | 45,2±7,1 | 47,16±3,30 |
| 37–41 | 70,1±5,7 | 69,2±6,4 | 74,3±8,6 |



відновленням кровопостачання в зоні втручання (у подальшому). Результати гемодинамічних змін наведені нами в публікації [14].

Висновки

1. Визначено, що в обстежених пацієнток найбільше відрізнялися концентрації β -ХГ, Е2 та ПГ, рівень цих гормонів був достовірно нижчим у жінок 1-ї групи порівняно з 2-ю групою, особливо у вагітних із клінікою загрози переривання вагітності й аборт, що розпочався.

2. У вагітних 1-ї та 2-ї груп високі концентрації ТБГ у сироватці крові визначалися при клінічній симптоматиці загрози мимовільного викидня і частковим відшаруванням хоріона.

3. Аналіз вмісту АМГФ у сироватці крові вагітних у період з 7-го до 12-го тижнів гестації показав тенденцію до більш низького його рівня у жінок 1-ї та 2-ї груп порівняно з таким у вагітних контрольної групи.

4. При оцінці концентрації ПАМГ-1 спостерігалася тенденція до підвищення рівня білка у 1-й і 2-й групах порівняно з групою контролю, що відображало наявність ЗРП у пацієнток з рубцем на матці після міомектомії.

Таким чином, не виключена можливість зв'язку стану загрози переривання вагітності у пацієнток з рубцем на матці після міомектомії зі зниженням функціонального стану хоріона внаслідок порушення процесів імплантації в рубцево-зміненій матці.

Ці тенденції були більш виражені у вагітних, у яких плацента локалізувалась у зоні міомектомії. Однак у зв'язку з невеликою кількістю досліджуваних (в 1А групі — 10 жі-

нок, у 2А групі — 12 жінок) не встановлено достовірної залежності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки / Е. М. Вихляева // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2014. – № 3. – С. 21–23.

2. Васильченко Н. П. Отдаленные клинико-физиологические аспекты различных способов хирургического лечения больных лейомиомой матки / Н. П. Васильченко, Н. М. Коржова, Н. М. Ткаченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 40–44.

3. Somigliana E. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati // Human Reproduction Update. – 2014. – N 13 (5). – P. 465–476.

4. Dubuisson J. B. Uterine fibroids: place and modalities of laparoscopic treatment / J. B. Dubuisson, C. Chapron // Europ. J. Obst. Gyn. – 2016. – Vol. 65 (1). – P. 91–94.

5. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis / M. Marchionni, M. Fambrini, V. Zambelli [et al.] // Fertility and Sterility. – 2015. – Vol. 82. – Is. 1. – P. 154–159.

6. Fertility after laparoscopic myomectomy: Preliminary results / E. Daraiv, H. Echaud, J. L. Benifla [et al.] // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 12. – P. 1931–1934.

7. Syam H. H. Pregnancy Outcomes Following Laparoscopic Myomectomy / H. H. Syam // World Journal of Laparoscopic Surgery. – 2016. – N 16. – P. 35–40.

8. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility / P. Vercellini, S. Maddalena, O. De Giorgi [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 72 (1). – P. 109–114.

9. Li T. C. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery / T. C. Li, R. Mortimer // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 14, N 7. – P. 1735–1740.

10. Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments / A. Tinelli [et al.]; (Eds.). – 2015. – 281 p. : 32 illus., 14 illus. in color.

11. Пат. 89578 Україна, МПК (2014.01): А61В1 17/00 Спосіб вико-

нання міомектомії під час кесаревого розтину / Зелінський О. О., Жовтенко О. В. – № у 2013 13842 ; заявл. 29.11.2013 ; опубл. 25.04.2014.

12. Назаренко Г. И. Лабораторные методы исследований в клинической медицине / Г. И. Назаренко. – М. : Медицина, 2014. – 389 с.

13. Plasma Growth Hormone and Estradiol Levels in Women with Uterine Myomas / W. N. Spellacy, W. J. Facog Le Maire, W. C. Busi // Obstetrics & Gynecology. – 2012. – N 40. – P. 829–834.

14. Жовтенко О. В. Стан маткової гемодинаміки у вагітних з рубцем на матці після консервативної міомектомії / О. В. Жовтенко // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 5. – С. 71–75.

REFERENCES

1. Vikhlyayeva E.M. About the strategy and management of patients with uterine myoma. *Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists* 2014; 3: 21-23.

2. Vasilchenko N.P., Korzhova N.M., Tkachenko N.M. Remote clinical and physiological aspects of different types of surgery treatment of patients with uterine myoma. *Akusherstvo i ginekologiya* 2015; 3: 40-44.

3. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Human Reproduction Update* 2014; 13 (5): 465-476.

4. Dubuisson J.B., Chapron C. Uterine fibroids: place and modalities of laparoscopic treatment. *Europ. J. Obst. Gyn* 2016; 65 (1): 91-94.

5. Marchionni M., Fambrini M., Zambelli V. et al. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertility and Sterility* 2015; 82 (1): 154-159.

6. Daraiv E., Echaud H., Benifla J.L. [et al.] Fertility after laparoscopic myomectomy: Preliminary results. *Hum. Reprod.* 2015; 12: 1931-1934.

7. Syam H.H. Pregnancy Outcomes Following Laparoscopic Myomectomy. *World Journal of Laparoscopic Surgery* 2016; 16: 35-40.

8. Vercellini P., Maddalena S., De Giorgi O. et al. Determinants of reproductive outcome after abdominal myomectomy for infertility. *Fertil Steril* 2015; 72 (1): 109-114.

9. Li T.C., Mortimer R. Myomectomy A retrospective study to examine



reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod* 2014; 14; 7: 1735-1740.

10. Tinelli A. (Eds.) et al. Uterine myoma, myomectomy and minimally invasive treatments 2015. 281 p.

11. Zelinskiy O.O., Zhovtenko O.V. Patent on the useful model "Method of performing myomectomy during the caesarian section" MPC

(2014. 01): A61V1 17 00. N u 2013 13842. Request 29.11.2013. Publ.: 25.04.2014.

12. Nazarenko G. I. Laboratory Methods in Clinical medicine. Moscow, Meditsina 2014-389 p.

13. Spellacy W.N., Facog Le Maire W.J., Busi W.C. Plasma Growth Hormone and Estradiol Levels in Women with Uterine Myomas. *Obstet-*

rics & Gynecology 2012. 40: 829-834.

14. Zhovtenko O.V. Condition of uterine hemodynamics at pregnant with scar on uterus after conservative myomectomy. *Odess. Medits. zhurnal* 2016; 5: 71-75.

Надійшла 11.01.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

**М. А. Каштальян, А. О. Колотвін,
Tobi Okedairo, Sunday Oyeniyi**

ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ КЛІПС ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону,
Одеса, Україна

УДК 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Каштальян, А. А. Колотвин, Tobi Okedairo, Sunday Oyeniyi
**ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КЛИПС ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,
Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина*

В предлагаемой статье авторы обобщили материалы, представленные в научной литературе, и приобретенный собственный опыт применения полимерных клипс у больных острым калькулезным холециститом с вирусами гепатитов В и С в клинике неотложной хирургии. Из 1832 прооперированных больных острым холециститом у 149 (8,1 %) были хронические гепатиты В и С. В исследовательскую группу вошли 73 (48,99 %) пациента с острым холециститом на фоне хронических гепатитов, проходившие лечение с 2013 по 2015 гг., у которых при обработке и лигировании пузырного протока и пузырных сосудов использовали клипсы по типу Hem-o-lock. Клипирование пузырного протока и сосудов полимерными клипсами позволило в послеоперационном периоде использовать при необходимости магнитно-резонансную томографию.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый холецистит, хронический гепатит, полимерные клипсы.

UDC 616.36-002.12-06:616.366-002.1]-078

М. А. Kashtalyan, A. O. Kolotvin, Tobi Okedairo, Sunday Oyeniyi
THE USE OF PLASTIC CLIPS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH HEPATITIS

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,
Military Medical Clinical Center of the South Region, Odessa, Ukraine*

In the proposed article, the authors summarized the material presented in the scientific literature and personal experience gained by the use of plastic clips in patients with acute calculous cholecystitis in patients with Hepatitis B and C in hospital of emergency surgery From 1832 operated patients with acute cholecystitis 149 (8.1%) had chronic hepatitis B and C. The experimental group included 73 (48.99%) patients with acute cholecystitis against the background of chronic hepatitis B who were treated from 2013 to 2015 and in which the processing and vesical duct ligation and vesical vessels using clips the type of Hem-o-lock. Clipping cystic duct and vessels polymer clips allowed postoperative use if necessary MRI. Use of plastic clips not extend the time of surgery without increasing the number of postoperative complications and the average number of bed days.

Key words: cholelithiasis, acute cholecystitis, chronic hepatitis polymer clips.



Вступ

У лікуванні жовчнокам'яної хвороби «золотим стандартом» є лапароскопічна холецистектомія [1–3]. Добрі результати цієї методики, швидке одужання та поява нового устаткування сприяють постійному вдосконаленню цієї методики. Використання її у хворих із тяжкою супровідною патологією зменшує кількість післяопераційних ускладнень і смертність [3–5; 7; 10; 13]. Важливе місце малоінвазивні технології посідають у лікуванні гострого калькульозного холециститу у хворих на хронічний гепатити [3; 5].

Технічні труднощі, які супроводжують лікування хворих з патологією печінки, заслуговують постійного вивчення й удосконалення методів діагностики, інтраопераційного лікування та післяопераційного ведення цих пацієнтів. Особлива увага у хворих на гострий холецистит при лапароскопічній холецистектомії приділяється обробці та кліпуванню міхурової протоки і міхурових судин [3–5; 7; 13]. Традиційно під час лапароскопічної холецистектомії використовують металеві кліпси різних розмірів і модифікацій, однак їх використання в післяопераційному періоді обмежує виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) [4; 5; 7; 13].

На початку XI ст. в іноземних виданнях з'явилися згадки про використання полімерних кліпс у трансплантології, а в подальшому — і в інших розділах лапароскопічної хірургії [6; 8; 9; 11–14]. Однак показання та протипоказання до їх використання не встановлено. Згадок у вітчизняній літературі про використання полімерних кліпс не знайдено.

Мета роботи — оптимізація хірургічного виконання лапа-

роскопічної холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічного гепатиту шляхом застосування полімерних кліпс на етапі кліпування елементів шийки жовчного міхура.

Матеріали та методи дослідження

За період з 2010 по 2015 рр. у хірургічному стаціонарі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону було виконано 4474 лапароскопічні холецистектомії, із яких діагноз гострого калькульозного холециститу встановлено у 1832 хворих, у 2642 — хронічний калькульозний холецистит. Традиційно для кліпування міхурової протоки та міхурових судин нами використовувалися металеві кліпси, а з 2013 р. почали використовувати полімерні. Спочатку полімерні кліпси використовували у хворих на хронічний калькульозний холецистит, а потім у хворих на гострий холецистит. Полімерні кліпси мають свої переваги та позитивні властивості. Можливість їх використання при проведенні додаткових діагностичних призначень (МРТ) має дуже важливе значення у хворих на хронічний гепатити.

З-поміж усіх прооперованих з приводу калькульозного холециститу хворих віруси гепатитів В і С діагностовано у 149 пацієнтів з гострим

холециститом, що становило 8,1 %.

У нашому дослідженні приділено увагу обробці та кліпуванню міхурової протоки та міхурових судин.

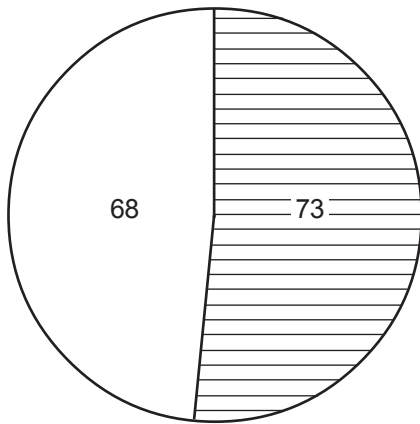
Для проведення дослідження було сформовано дві клінічні групи хворих на гострий холецистит на фоні хронічних гепатитів. Перша група включала оперованих у період з 2010 по 2012 рр. Хворим цієї групи обробку та лігування міхурової протоки проводили металевими кліпсами. За цей час металеві кліпси встановлені 1010 (55,1 %) хворим. Друга група включає хворих, що лікувались у період з 2013 по 2015 рр., яким для обробки та кліпування міхурової протоки та міхурових судин використовували полімерні кліпси (Велфер Медикал). За цей період прооперовано 822 (44,9 %) пацієнти, із яких металеві кліпси встановлені у 339 (18,5 %), а полімерні кліпси за типом Hem-o-lock — у 483 (26,5 %). Головним показанням для встановлення полімерних кліпс була наявність супровідної патології, що потребує у подальшому виконання МРТ-досліджень (хронічні дифузні захворювання печінки, цироз печінки та інші хронічні захворювання черевної порожнини).

Хворі були ідентичними за віком, статтю, клініко-нозологічною структурою, тяжкістю та характером захворювань (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл хворих за віком і статтю, абс. (%)

| Вікова група, роки | Хворі на вірусний гепатит В, n=94 | | Хворі на вірусний гепатит С, n=55 | |
|--------------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|-----------|
| | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки |
| До 40 | 29 (48,33) | 13 (38,23) | 17 (48,37) | 7 (35) |
| 41–60 | 24 (40) | 10 (29,41) | 12 (34,28) | 6 (17,14) |
| 61–80 | 5 (8,33) | 9 (26,47) | 4 (11,42) | 5 (25) |
| 80 і більше | 2 (3,34) | 2 (5,89) | 2 (5,93) | 2 (22,86) |
| Усього | 60 | 34 | 35 | 20 |





- хворі з металевими кліпсами
- ▨ хворі з полімерними кліпсами

Рис. 1. Розподіл хворих дослідної та контрольної груп

До контрольної групи увійшло 68 (45,63 %) пацієнтів, яким було виконане оперативне втручання в період з 2010 по 2012 рр. У цих хворих обробку та кліпування міхурової протоки проводили з використанням металевих кліпс (рис. 1).

У цій групі діагностика вірусних гепатитів проводилась у більшості випадків у післяопераційному періоді, враховуючи дані інтраопераційної картини (збільшена в розмірах печінка, наявність циротичних вузлів) з використанням методів імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Хворі цієї групи при госпіталізації вказували за наявності хронічного гепатиту.

У дослідну групу з 81 хворого на гострий холецистит на фоні хронічних гепатитів увійшли 73 (48,99 %) пацієнти, яким з 2013 по 2015 рр. при обробці та лігуванні міхурової протоки та міхурових судин використали кліпси за типом Hem-o-lock. Решті 8 хворим використали металеві кліпси.

Металеві кліпси були виконані з титану у вигляді V-подібного дроту з тупими кінцями. При стисненні кліпси енокліпером вона набувала I-подібної форми.

При використанні полімерних кліпс потрібно було дотримуватися деяких правил. Першим важливим етапом підготовки міхурової протоки та судин є їх ретельна дисекція. Після дисекції та введення кліпси замикають її слід тільки за цілковитою впевненістю, що судинна або тканинна структура розташувалася на внутрішній поверхні і з'явився кінець кліпси із засувкою. Тому важливо перед використанням кліпси правильно підібрати необхідний розмір. Існують чотири розміри полімерних кліпс, які відрізняються розміром і кольором картриджа: М — синього кольору (дозволяє кліпувати тканини розміром від 2 до 7 мм); ML — зеленого кольору (кліпуються тканини завтовшки 3–10 мм); L — фіолетового кольору (кліпуються тканини розміром від 5 до 13 мм); XL — коричневого кольору (кліпуються тканини розміром від 7 до 16 мм).

Нами в більшості випадків були використані кліпси розміром М і ML.

Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість операцій при лапароскопічному доступі в контрольній групі коливалася від 38 до 84 хв, у середньому 52,4 хв. У дослідній групі час оперативного втручання коливався від 41 до 82 хв, у середньому 54,6 хв.

Лапароскопічні операції при гострому холециститі потребували перебування в стаціонарі від 1 до 3 днів. Середня тривалість перебування становила 2,1 дня. Інтраопераційні ускладнення відзначені в 9 випадках. У 5 хворих розвинулися профузні кровотечі з варикозно розширених вен пупкової ділянки, які у двох пацієнтів було зупинено прошиван-

ням через троакарний прокол, у трьох довелося вдатися до серединної лапаротомії. У 4 випадках у зв'язку з нестабільним гемостазом ложа жовчного міхура, що не пов'язано з використанням полімерних кліпс, закінчувати операцію доводилося із застосуванням тампона з гемостатичної марлі, введеного в праве підребер'я. У післяопераційному періоді спостерігалось 2 жовчотечі з ложа жовчного міхура, які були ліквідовані при релапароскопії та теж не були пов'язані з використанням полімерних кліпс. Активація пацієнтів при лапароскопічному доступі здійснювалася через 12–24 год, при лапаротомії — через 24–48 год. Ускладнений перебіг післяопераційного періоду (нагноєння післяопераційних швів) відзначено у 4 хворих після лапароскопії. Виражений больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді відмічали 38 пацієнтів.

Опитування перед виписуванням зі стаціонару показало, що 128 (95,5 %) хворих після лапароскопічних операцій були задоволені косметичним ефектом.

Висновки

1. Кліпування міхурової протоки та судин полімерними кліпсами дозволило в післяопераційному періоді використати за необхідності МРТ.

2. Використання полімерних кліпс не подовжує час оперативного втручання, не збільшує кількість післяопераційних ускладнень і середню кількість ліжко-днів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Нечитайло М. Ю. Лапароскопічні методи санації загальної жовчної протоки при ускладненій жовчнокам'яній хворобі / М. Ю. Нечитайло, П. В. Огородник // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 2. – С. 128–130.



2. Каштальян М. А. Хірургічна тактика лікування хворих на гострий холецистит : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / М. А. Каштальян. – О., 2009. – 356 с.

3. Ковальчук О. Л. Лапароскопічна хірургія жовчокам'яної хвороби у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки : дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / О. Л. Ковальчук. – Вінниця, 2010. – 384 с.

4. Comparison of titanium and absorbable polymeric surgical clips for use in laparoscopic cholecystectomy / R. D. Klein, G. Jessup, F. Ahari [et al.] // *Surg Endosc.* – 1994. – Vol. 8. – P. 753–758.

5. A method of processing the cult of the cystic duct and artery during laparoscopic cholecystectomy / M. A. Kashtalyan, A. A. Kolotvin, Ye. A. Kvasnevsky, A. A. Kvasnevsky // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2015. – Vol. 5 (4). – P. 17–22.

6. Ghani R. Closing the deal: Renorrhaphy during laparoscopic and robotic partial nephrectomy / R. Ghani, C. Anderson // *BJU international.* – 2011. – Vol. 108, N 1. – P. 2–4.

7. Aminian A. Hem-o-lok clip is safe in minimally invasive general surgery: a single center experience and review of data from Food and Drug Administration / A. Aminian, Z. Khorgami // *J Minim Invas Surg Sci.* – 2012. – Vol. 1. – P. 52–57.

8. The Hem-o-Lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review / L. Ponsky, E. Cherullo, A. Moinzadeh [et al.] // *Urology.* – 2008. – Vol. 71, N 4. – P. 593–596.

9. Nikolopoulos I. Hem-o-lok Clip-Related Complications After Colorectal Surgery [Electronic resources] / I. Nikolopoulos, J. Ghananandan, R. Kerwa // *CRSLS MIS Case Reports from SLS.org.* – 2014. – P. 1–4. – Access mode : <http://crsلس.sls.org/wp-content/uploads/2015/01/13-00022.pdf>

10. Hem-o-Lok Clip in the First Part of Duodenum after Laparoscopic Cholecystectomy / M. Seyyedmajidi, S. A. Hosseini, S. Hajiebrahimi, J. Vafaeimanesh // *Gastrointestinal Medicine.* – 2013. – P. 1–3. – 251634. doi: 10.1155/2013/251634.

11. Meng M. V. Reported failures of the polymer self-locking (Hem-o-lok) clip: review of data from the Food and Drug Administration / M. V. Meng // *Journal of Endourology.* – 2006. – Vol. 20, N 12. – P. 1054–1057.

12. Comparison of nonabsorbable polymer ligating and standard titanium clips with and without a vascular cuff / F. C. Jellison, D. D. Baldwin, K. A. Berger [et al.] // *Journal of Endourology.* – 2005. – Vol. 19, N 7. – P. 889–893.

13. Hem-o-lok clip found in common bile duct after laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration: a clinical analysis of 8 cases / L. Yahui, J. Bai, W. Yingchao, W. Guangyi // *International Journal of Medical Sciences.* – 2012. – Vol. 9, N 3. – P. 225–227.

14. The safety of hem-o-lock clips at donor nephrectomies / N. Ay, B. Dine, A. Dinckan [et al.] // *Annals of Transplantation.* – 2010. – Vol. 15, N 1. – P. 36–39.

REFERENCES

1. Nechitaylo M.Yu., Ogorodnyk P.V. Laparoscopic techniques readjustment common bile duct complicated with cholelithiasis. *Shpytalna khirurhiya.* 2001; 2: 128-130.

2. Kashtalyan M.A. Surgery treatment in patients with acute cholecystitis : diss. to Dr. med. Sciences specials. 14.01.03 "Surgery" A., 2009. 356 p.

3. Kovalchuk A.L. Laparoscopic surgery cholelithiasis in patients with chronic hepatitis and cirrhosis . diss. MD. 14.01.03 "Surgery". Vinnytsya, 2010. 384 p.

4. Klein R.D., Jessup G., Ahari F., Connolly R.J. Comparison of titanium and absorbable polymeric surgical clips for use in laparoscopic cholecystectomy. *Surg. Endosc* 1994 8: 753-758.

5. Kashtalyan M.A., Kolotvin A.A., Kvasnevsky Ye.A., Kvasnevsky A.A. A method of processing the cult of the cystic duct and artery during laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Education, Health and Sport* 2015; 5 (4): 17-22.

6. Ghani R., Anderson C. Closing the deal: Renorrhaphy during laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *BJU international* 2011; 108 (1): 2-4.

7. Aminian A, Khorgami Z. Hem-o-lok clip is safe in minimally invasive general surgery: a single center experience and review of data from Food and Drug Administration. *J Minim Invas Surg Sci.* 2012; 1: 52-57.

8. Ponsky L., Cherullo E., Moinzadeh A. et al. The Hem-o-Lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-

institutional review. *Urology* 2008; 71 (4): 593-596.

9. Nikolopoulos I. et al. Hem-o-lok Clip-Related Complications After Colorectal Surgery, CRSLS MIS Case Reports from SLS.org 2014. p. 1-4. Access mode : <http://crsلس.sls.org/wp-content/uploads/2015/01/13-00022.pdf>

10. Mohammadreza Seyyedmajidi, Seyed Ashkan Hosseini, Shahin Hajiebrahimi, and Jamshid Vafaeimanesh Hem-o-Lok Clip in the First Part of Duodenum after Laparoscopic Cholecystectomy. *Gastrointestinal Medicine* 2013, p. 13.

11. Meng M.V. Reported failures of the polymer self-locking (Hem-o-lok) clip: review of data from the Food and Drug Administration. *Journal of Endourology* 2006; 20 (12): 1054-1057.

12. Jellison F.C., Baldwin D.D., Berger K.A., Maynes L.J., and Desai P.J. Comparison of nonabsorbable polymer ligating and standard titanium clips with and without a vascular cuff. *Journal of Endourology* 2005; 19 (7): 889-893.

13. Yahui L., Bai J., Yingchao W., Guangyi W. Hem-o-lok clip found in common bile duct after laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration: a clinical analysis of 8 cases. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9 (3): 225-227.

14. Ay N., Dine B., Dinckan A., Yilmaz V.T., Erdogan O., and Gurkan A. The safety of hem-o-lock clips at donor nephrectomies. *Annals of Transplantation* 2010; 15 (1): 36-39.

Надійшла 28.12.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Б. С. Запорожченко



І. В. Кушніренко

ВИЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ РІЗНИХ РІВНІВ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОГО ВІДДІЛУ ТРАВНОГО ТРАКТУ ЯК КЛЮЧОВОГО ФАКТОРА РОЗВИТКУ КАНДИДОЗУ У ХВОРИХ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна

УДК 616.3+616-022+616-092.19

І. В. Кушніренко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РАЗНЫХ УРОВНЕЙ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА КАК КЛЮЧЕВОГО ФАКТОРА РАЗВИТИЯ КАНДИДОЗА У ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр, Украина

Цель исследования — определить уровни нарушения барьерной функции слизистой оболочки у пациентов с кандидозом верхнего отдела пищеварительного тракта путем изучения и сопоставления клинических, микробиологических, иммунологических и биохимических аспектов заболевания. Согласно результатам, нарушения барьерной функции слизистой оболочки при кандидозе происходят на разных уровнях вследствие снижения лактоферина и секреторного иммуноглобулина в жидких средах верхнего отдела пищеварительного тракта, структурной дезорганизации слизистого геля, дисбаланса в системе антиоксидантной защиты, накопления продуктов перекисного окисления липидов, снижения активности Т-лимфоцитарного звена, дисбаланса синтеза цитокинов и гуморальной составляющей иммунитета при высоком уровне эндотоксемии. Ключевым звеном, ассоциирующимся с тяжестью поражения слизистой оболочки, является свойство букальных эпителиоцитов адгезировать *Candida albicans*.

Ключевые слова: слизистая оболочка, кандидоз, барьерная функция.

UDC 616.3+616-022+616-092.19

I. V. Kushnirenko

DEFINITION OF DAMAGE OF DIFFERENT LEVELS OF BARRIER FUNCTION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE UPPER AREA OF THE DIGESTIVE TRACT AS KEY FACTOR OF THE DEVELOPMENT CANDIDIASIS IN GASTROENTEROLOGIC PATIENTS

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The Aim is to determine the levels of barrier dysfunction of the mucous membrane with candidiasis of the upper part of the digestive tract in order to study and compare clinical, microbiological, immunological and biochemical aspects of the disease.

Materials and methods. 136 patients were examined who were divided into three groups of microbiological investigation of the tongue's scrape and biopsy materials of esophagus and stomach depending on the depth of the mucous membrane damage. Pepsin's concentration, glycoproteins concentration, sialic acids, fucosa, hexosamine in the gastric juice concentrations, the level of lactoferrin and secretory immunoglobulin A in the oral liquid and gastric juice were defined. CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, functional activity of granulocytes in the spontaneous NST-test, the level of immune complexes, interleukins (IL)-1 β , -4, -6, -8, TNF- α (tumor necrosis factor), such immunoglobulin as A, M, G, E, malondialdehyde, catalase, the activity of superoxidedismutase, diene conjugates were defined in peripheral blood. Peculiarities of buccal epithelial cells of patients were studied.

Results. Based on results, barrier dysfunction of the mucous membrane of the candidiasis are on different levels as a consequence of lactoferrin and secretory immunoglobulin decrease in liquids of the digestive tract, structural disorganization of the mucous gel, imbalance in the system of antioxidative protection, accumulation of products of lipid peroxidation, decrease of T-lymphocytic link activity, imbalance of cytokine's synthesis, and humoral part of immunity at high level of endotoxemia. Substance of buccal epithelial cells of *Candida albicans* is key link which is associated with the severity of the damage of the mucous membrane.

Conclusions. The development of candidiasis of the mucous membrane of the upper area of the digestive tract will be due to the decrease of the barrier function that is the result of the complex influence of all levels of its functioning.

Key words: mucous membrane, candidiasis, barrier function.



Робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» на тему «Вивчити ендogenous та екзогенні фактори розвитку кандидозу при запальних та ерозивно-виразкових захворюваннях верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і оптимізувати диференційовану терапію», № держреєстрації 0109U008882.

Вступ

Захисна функція слизової оболонки шлунково-кишкового тракту складається із кількох бар'єрів: механічного, хімічного, мікробного та імунного. Механічний бар'єр утворюється із шару слизу й епітеліальних клітин. До складу хімічного бар'єру належать шлунковий сік, жовч, травні ферменти, лізоцим та інші компоненти, що секретуються у травному тракті. Імунним бар'єром є мукозальна лімфоїдна тканина, тобто лімфоїдні скупчення, які розташовані у слизових оболонках (MALT — mucosa-associated lymphoid tissue), до складу яких входять антиген-презентуючі клітини, ефекторні В-клітини, плазматичні клітини тощо. Основними складовими мікробного бар'єру є *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* [1; 2].

Гомеостаз епітеліального бар'єру підтримується складною взаємодією кількох регуляторних механізмів, порушення яких відіграє критичну роль для розвитку низки захворювань травного тракту [3; 4].

Окрім забезпечення фізичних властивостей слизової оболонки, епітелій також виконує спостережну функцію, реагуючи на мікробні антигени і здійснюючи регуляторну функцію на системи вродженого й адаптивного імунітету. Активовані на поверхні епітеліоцитів рецептори (CLRs, NLRs, TLRs) стимулюють синтез прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, рекрутують імунні клітини до місця контакту з патогеном. Таким чином запускається каскад імунних реакцій для забезпе-

чення захисту слизової оболонки [5].

Але прозапальні цитокіни IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-8, IL-4, IL-6 не тільки відіграють центральну роль у запаленні й ушкодженні, а і зумовлюють втрату бар'єрної функції слизової оболонки при надмірному синтезі шляхом порушення цитоскелета клітин та дезінтеграції міжклітинних сполучень, наслідком чого є збільшення парацелюлярної проникності та втрата бар'єрної функції епітеліального шару [6–8].

З підвищенням проникності інтестинального бар'єру асоціюються такі захворювання кишечника, як синдром подразненого кишечника, колагенозний коліт, інтестинальна ішемія, НПЗП-асоційована ентеропатія, целиакія, харчова алергія тощо. Окрім того, із цим патогенетичним механізмом пов'язують захворювання неінтестинальної локалізації: алкогольну хворобу печінки, неалкогольну хворобу печінки, діабет 1 типу, гострий панкреатит, хронічні серцеві захворювання, емоційний стрес [9].

Іншим чинником, що впливає на функціональну повноцінність слизової оболонки є оксидативний стрес, зокрема продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що також здатні порушувати цілісність бар'єрної функції, руйнуючи мікротрубочки цитоскелета. Відомо, що оксидативний стрес супроводжує гастроінтестинальні захворювання, серед яких гастроудоденальні виразки, запальні захворювання кишечника, онкологічні захворювання шлунка та кишечника, а зростання продуктів оксидативного стресу зумовлюють ультрафіолетове опромінювання, паління, зловживання алкоголем, прийом нестероїдних протизапальних препаратів тощо [10; 11].

Отже, розуміння взаємодії усіх можливих патогенетичних механізмів впливу на бар'єрну функцію слизової оболонки

шлунково-кишкового тракту забезпечить визначення механізму розвитку захворювань, зокрема механізму ураження слизової оболонки при надмірному рості на ній такого патогену, як *Candida albicans* [12].

Мета дослідження — визначити можливі механізми порушення бар'єрної функції слизової оболонки у хворих гастроентерологічного профілю з кандидозом верхнього відділу травного тракту шляхом вивчення та порівняння клінічних, мікробіологічних, імунологічних і біохімічних аспектів захворювання.

Матеріали та методи дослідження

До проведення дослідження долучено 136 пацієнтів. Критерії відбору: виявлення IV ступеня масивності обсіменіння (СМО) язика грибами *Candida albicans* за даними мікробіологічного обстеження зшкрібка з язика і/або наявність росту грибів у біоптатах слизової оболонки стравоходу (СХ) і/або шлунка. Із обстеження виключалися пацієнти, яким менше ніж за 4 тиж. до цього проводили антибактеріальну терапію, та ВІЛ-інфіковані хворі. На підставі результатів мікробіологічного обстеження виділено 65 пацієнтів з орофарингеальним кандидозом (ОФК) — IV СМО грибами *Candida* та поверхневим ростом грибів у матеріалі зі слизової оболонки СХ і шлунка, які увійшли до 1-ї групи. До 2-ї групи включено 47 пацієнтів, у яких при мікробіологічному дослідженні виявлено інвазивний ріст *Candida albicans* у слизовій оболонці СХ і/або шлунка. До 3-ї групи увійшли 24 пацієнти, у яких при мікробіологічному дослідженні росту грибів не виявлено. Середній вік пацієнтів у 1-й групі становив $(47,00 \pm 12,22)$ року, у 2-й групі — $(50,62 \pm 15,24)$ року, у 3-й групі — $(46,33 \pm 13,34)$ року без вірогідної різниці між цими показниками.



Морфологічний стан СХ і шлунка вивчали за даними цитологічного та гістологічного досліджень. Для мікробіологічного дослідження біоптати тричі промивали стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію з метою звільнення їх від порожнинної та поверхневої мікрофлори, зважували, вносили в стерильну порцелянову ступку, додаючи 0,5 мл фізіологічного розчину, і гомогенізували до однорідної маси. Із гомогенату посів на щільне середовище Сабуро проводили за методом Голда (метод секторних посівів) із подальшою кількісною оцінкою росту. У шлунковому вмісті, який збирали під час езофагогастроуденоскопії, визначали концентрацію пепсину, глікопротеїнів, сіалових кислот, фукози, гексозамінів.

Субпопуляційний склад лімфоцитів у крові визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до маркерів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH, США). Оцінювали функціональну активність гранулоцитів у спонтанному НСТ-тесті за реакцією відновлення нітросинього тетразолію, циркулюючі імунні комплекси вивчали за методом V. Naskova. Вміст імуноглобулінів А, М, G, E у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем ТОВ НВЛ «Гранум» (Україна) за рекомендаціями виробника, вміст лактоферину та секреторного імуноглобуліну класу А в шлунковому соку та слині — імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія). Методом кількісного імуноферментного аналізу встановлювали рівень інтерлейкінів (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, ФНП- α за допомогою діагностичних тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Росія) відповідно до інструкції виробника.

Прооксидантну ланку оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові та за вмістом проміжних продуктів ПОЛ, які визначали за поглинанням екстрагованими ліпідами монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій області спектра з розподілом реєстрації ліпідного екстракту крові в гептановій та ізопропанольній фракціях, та дієнових кон'югатів (ДК). Стан антиоксидантної ланки оцінювали за загальною антиоксидантною активністю (АОА), активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази в гемолізаті еритроцитів. Також у плазмі крові визначали активність циркулюючого церулоплазміну за модифікованим методом Ревіна.

Здатність до адгезії референтного штаму *Candida albicans* (ATCC 10231=CCM 885-653=IMI 973, родовід штаму ГІСК, 1985=CCM, 1980) вивчали на букальних епітеліоцитах (БЕ) 66 осіб із обстежених пацієнтів. Оцінку адгезії здійснювали за стандартною методикою, використовуючи такі показники:

1) середній показник адгезії мікроорганізмів референтного штаму на букальних епітеліоцитах (СПАБЕ) — середня кількість мікробів, що прикріпилися до одного епітеліоцита при підрахунку не менш як 25 епітеліоцитів;

2) коефіцієнт участі букальних епітеліоцитів у адгезивному процесі (КБЕ) — відсоток епітеліоцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані мікроби;

3) індекс адгезивності мікроорганізму референтного штаму до букальних епітеліоцитів (ІАМБЕ) — середня кількість мікробних клітин на одному епітеліоциті, що бере участь в адгезивному процесі, що обчислювали за формулою:

$$\text{ІАМБЕ} = \text{СПАБЕ} \cdot 100 : \text{КБЕ}.$$

Здатність епітеліоцитів до адгезування *Candida albicans*

оцінювали як відсутню при ІАМБЕ < 1,74, низьку — від 1,76–2,5, середню — від 2,51–4,0 та високу — при ІАМБЕ вище 4,0. Функціональний стан шлунка оцінювали методом ультразвукової локації за допомогою сонографічної системи лінійного сканування в реальному масштабі часу "Sonoscope-30" фірми Krancbuhler.

Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента, F-exact критерію) за нормального розподілу даних ознак. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіто — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Оцінку вірогідності відмінностей якісних ознак у групах проводили із використанням критерію χ^2 . Статистична значущість різниці оцінювалась на рівні, не нижчому 95,0 % (ризик помилки $p < 0,05$). Проводили кореляційний аналіз за Пірсоном і Спірменом (залежно від того, у яких шкалах виражені дані).

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження визначено рівні та механізми порушення бар'єрної функції слизової оболонки у хворих із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, що дозволило виявити основні індикатори цих порушень (рис. 1). Так, вхідними воротами на шляху контакту грибів *Candida albicans* із макроорганізмом є ротова порожнина. У здорової людини невелика кількість грибів може визначатися і на поверхні слизової оболонки язика, і у рідких середовищах ротової порожнини та шлунка, але зростання та надмірний ріст відбуваються за рахунок



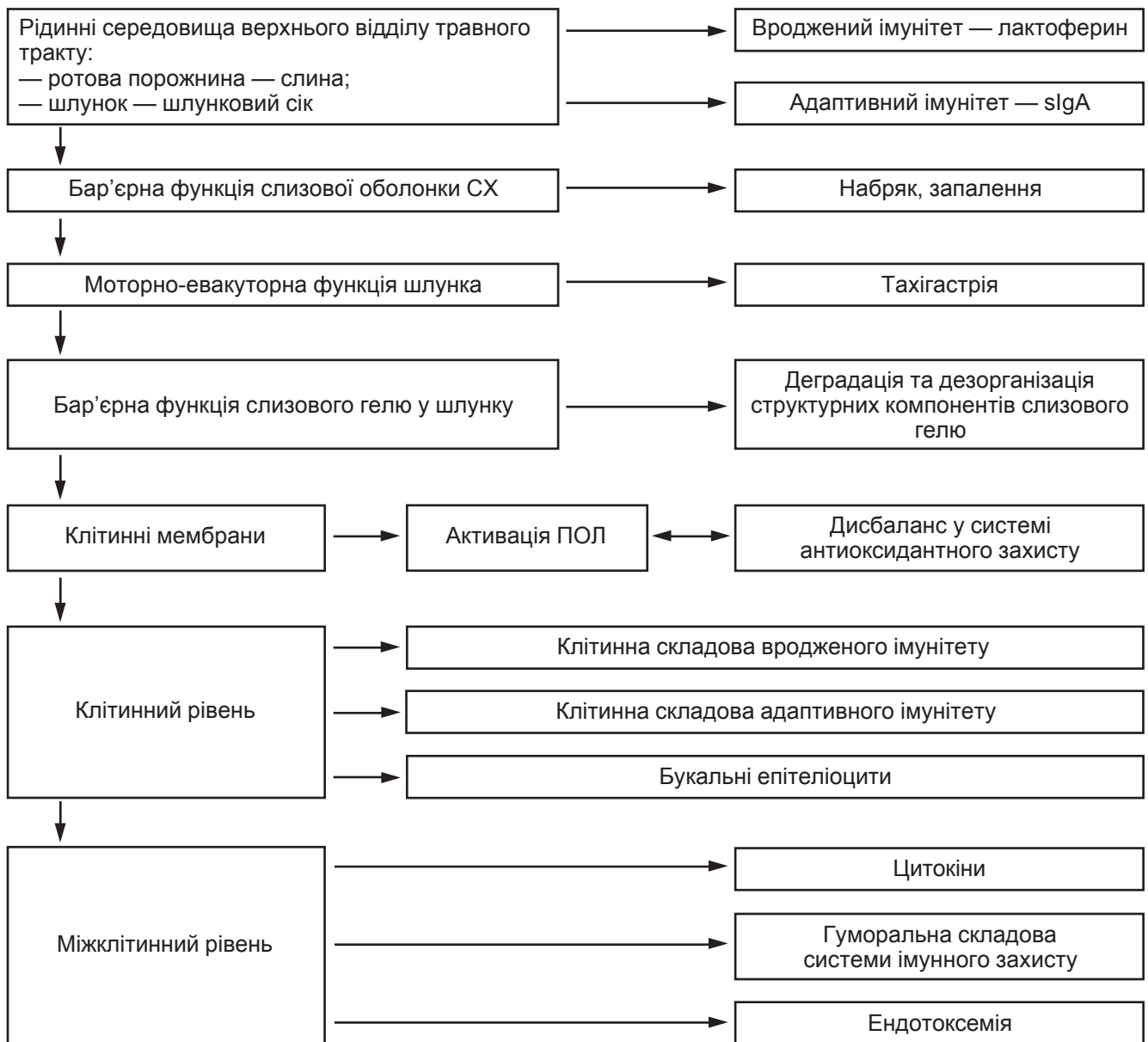


Рис. 1. Рівні порушення бар'єрної функції слизової оболонки

зниження рівня білкового компонента системи вродженого імунітету — лактоферину (табл. 1). Вміст лактоферину був зниженим у пацієнтів з ОФК і поверхневим кандидозом в 1,6 разу порівняно з пацієнтами без кандидозу ($p < 0,001$), а у пацієнтів з інвазією у слизову оболонку СХ і/або шлунка — в 1,5 рази ($p < 0,001$). Вміст лактоферину у шлунковому соку пацієнтів з ОФК та поверхневим кандидозом був зниженим в 1,8 разу, а у хворих з інвазією — в 1,3 разу порівняно з пацієнтами без кандидозу ($p < 0,05$ і $p > 0,05$ відповідно).

На тлі зниження ланки вродженого імунітету запобіганню росту грибів сприяло б підвищення активності гуморальної ланки, але у пацієнтів із кандидозом обох груп не виявлено активації секреторного IgA у слині, а у шлунковому соку його рівень був навіть меншим, порівняно з контролем, у 2,8 та 1,7 разу ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ для кожної групи відповідно). Отже, слабкість опору інфекції вже на першому етапі зумовлює зростання кількості патогену при надходженні в макроорганізм.

Персистенція грибів у ротовій порожнині зумовлює над-

ходження їх у просвіт шлунка та шлунковий сік із течією слини при проковтуванні, минаючи при цьому просвіт СХ. Адгезія грибів на слизову оболонку СХ відбувається на тлі запальних змін, які виявляли у 1,6 разу частіше у пацієнтів з інвазією грибів у слизову оболонку ($p < 0,05$), причому тільки у цій групі діагностували езофагіт із запаленням 3-го ступеня та ерозуванням (4,17 %) за даними макроскопічного обстеження. Мікроскопічне обстеження також підтвердило запальні зміни слизової оболонки СХ, переважно мінімального ступеня вираженості у паці-



Основні імунологічні та біохімічні показники в обстежених хворих за групами, M±m

| Показник | 1-ша група | 1А підгрупа | 2-га група | 3-тя група | Контроль |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Лактоферин у слині, нг/мл | 9673,00± ±1197,91*### | 6716,00± ±624,77###** | 10200,88± ±1517,21## | 15331,00± ±211,00*** | 12531,00± ±132,20 |
| slgA у слині, мг/л | 478,21±70,31 | 331,97±114,77 | 391,05±76,82 | 490,00±58,00* | 309,30±54,20 |
| Лактоферин у шлунковому соку, нг/мл | 2926,91± ±1003,54* | 1439,70± ±601,63*** | 3976,23± ±1540,53 | 5320,37± ±2926,27 | 5110,00± ±102,70 |
| slgA у шлунковому соку, мг/л | 67,93±33,70** | 43,97±39,58** | 113,06±35,94* | 210,50±116,45 | 190,40±15,40 |
| Пепсин у шлунковому соку, мг/мл | 0,949±0,089** | 0,736±0,158 | 0,824±0,108 | 0,925±0,117* | 0,630±0,040 |
| Глікопротеїни у шлунковому соку, мг/мл | 0,060±0,003 | 0,053±0,004\$ | 0,071±0,007 | 0,064±0,014 | 0,060±0,003 |
| Фукоза у шлунковому соку, мг/мл | 1,021±0,037* | 0,920±0,070** | 1,059±0,054 | 0,972±0,056* | 1,131±0,031 |
| Сіалові кислоти у шлунковому соку, мг/мл | 0,245± ±0,020*** | 0,169± ±0,009***\$ | 0,238±0,020*** | 0,211±0,022*** | 0,082±0,011 |
| Гексозаміни у шлунковому соку, мг/мл | 0,780±0,069### | 0,724±0,086* | 0,738±0,065### | 0,498±0,060*** | 0,912±0,041 |
| АОА сироватки крові, % | 37,30±1,57* | 43,02±5,17 | 37,42±1,84* | 39,58±2,36 | 43,70±1,75 |
| Церулоплазмін, мг/мл | 352,57±12,77** | 397,99±41,71* | 358,03±13,60** | 359,06±20,81* | 308,80±8,79 |
| Каталаза, мкМоль/хв·мг·Нв | 1105,89±31,65 | 1109,81±73,00 | 1135,07±50,26 | 1102,48±78,99 | 1149,60±49,30 |
| СОД, ум.од. | 50,00±2,56*** | 56,14±4,86** | 52,01±3,52*** | 53,29±5,56*** | 30,30±1,22 |
| МДА, мМоль/мл | 2,80±0,21** | 3,07±0,72 | 2,59±0,17* | 2,49±0,22 | 2,07±0,13 |
| ДК, в. од./мл, гепт. фаза | 0,90±0,09* | 0,75±0,90 | 0,82±0,07* | 0,83±0,19 | 0,67±0,03 |
| ДК, в. од./мл, ізопр. фаза | 1,60±0,12 | 1,57±0,37 | 1,92±0,25 | 1,69±0,07 | 1,53±0,08 |
| ФНП-α, пг/мл | 48,64±19,49 | 143,22± ±59,39**\$ | 24,17±7,83 | 26,92±24,81 | 22,90±3,30 |
| IL-1β, пг/мл | 6,81±2,63* | 22,56±20,30 | 2,62±0,58 | 2,77±1,97 | 1,61±0,22 |
| IL-8, пг/мл | 69,26±14,47** | 178,10± ±50,02**\$ | 73,50±17,55** | 67,48±40,66 | 26,01±2,62 |
| IL-4, пг/мл | 1,54±0,14*** | 1,14±0,36*** | 1,37±0,14*** | 1,52±0,38*** | 4,59±0,32 |
| IL-6, пг/мл | 11,68±4,29 | 44,16±16,72*# | 10,44±3,80 | 5,03±1,69 | 9,70±2,24 |

Примітка. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — вірогідність різниці з контролем; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, ### — $p < 0,001$ — вірогідність різниці порівняно з 3-ю групою; \$ — $p < 0,05$, \$\$ — $p < 0,01$ — вірогідність різниці порівняно із 2-ю групою.

ентів з ОФК і поверхневим кандидозом слизової оболонки, при збільшенні середнього та вираженого ступеня тяжкості запалення при інвазії в 1,9 разу ($p < 0,05$) на тлі збільшення середньої висоти базального шару епітелію ($p < 0,05$).

Сприятливі умови для розвитку грибів *Candida albicans* у шлунку формуються в умовах зниженого вмісту лактоферину та відсутності достатнього рівня секреторного IgA у шлунко-

вому соку на тлі розвитку моторно-евакуаторних розладів у обстежених хворих, що проявляються подовженням тривалості дуоденогастрального рефлюксу у пацієнтів із ОФК і поверхневим кандидозом та у підгрупі пацієнтів з поверхневим кандидозом у 2,5 та 3,0 разу — (11,94±3,00) і (14,65±4,48) хв порівняно з хворими без кандидозу — (4,83±2,01) хв ($p < 0,05$ і $p < 0,05$ відповідно). У пацієнтів з інвазією слизової

оболонки збільшення антигенного навантаження на слизову оболонку зумовлює зростання тахігастрії у 3,3 разу порівняно з пацієнтами з більш легким перебігом кандидної інфекції ($p < 0,001$). Наявність тахігастрії та дуоденогастрального рефлюксу тісно пов'язана з розвитком структурної деградії муцину на поверхні слизової оболонки шлунка, що проявляється кореляційними зв'язками з індексами, які відображують



співвідношення структурних компонентів слизового гелю, та у цілому — співвідношеннями фактора агресії пепсину та глікопротеїнів у шлунковому соку (рис. 2).

Порушення слизового бар'єру зумовлюють збільшення росту, адгезії та інвазії грибів у слизову оболонку тіла шлунка. При дослідженні виявлено збільшення активності пепсину в групі хворих з ОФК і поверхневим кандидозом та підгрупі з поверхневим кандидозом на 50,63 і 46,82 %, порівняно з контролем ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно), а у пацієнтів з інвазією таке підвищення не набуло вірогідності ($p > 0,05$). Загальний вміст глікопротеїнів у хворих був достатнім, але спостерігалось зниження гідрофобного компонента слизового гелю фукози та гексозамінів при підвищеному вмісті сіалових кислот у шлунковому соку. Такий дисбаланс відобразився на значеннях співвідношень структурних компонентів, причому зниження фукози зумовило дисбаланс індексів глікопротеїн/фукоза та гексозамін/фукоза порівняно з контролем, які корелюють з наявністю поверхневого та інвазивного росту грибів у тілі шлунка ($r = 0,237$; $p = 0,021$ і $r = 0,235$; $p = 0,034$; $r = 0,280$; $p = 0,007$ і $r = 0,267$; $p = 0,026$ відповідно).

Очевидно, що відсутність повноцінного слизового бар'єру зумовлює зростання адгезії грибів до епітеліоцитів та поглиблює перебіг кандидної інфекції у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, а розвиток тахігастрії внаслідок антигенного навантаження робить неможливим його відновлення. У свою чергу, збільшенню адгезії сприяють і ураження клітинних мембран епітеліоцитів, які розвиваються під впливом інтенсифікації процесів ПОЛ у обстежених хворих і накопичення первинних та вторинних продуктів перекисного окиснення (див. табл. 1).

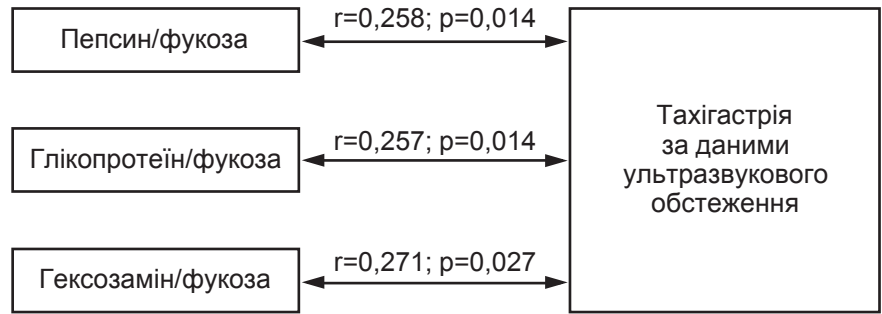


Рис. 2. Взаємозв'язок тахігастрії з дисбалансом агресивного та протекторних факторів слизового бар'єру

Так, концентрація ДК гептаної фази у хворих з ОФК і поверхневим кандидозом та інвазією підвищена на 34,32 та 22,38 % порівняно з контролем ($p < 0,05$ і $p < 0,05$ відповідно), а вміст МДА — на 35,26 і 25,12 % порівняно з контролем ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно). При цьому активізації СОД, виявленої у всіх групах з кандидозом, недостатньо для усунення наслідків ліпопероксидації, оскільки не відбувається активації іншого ферменту — каталази — в усіх групах обстежених хворих. Такий дисбаланс зумовлює збереження перекису водню у клітинах, що посилює деструктивні процеси. Усі ці процеси спричиняють зниження резервів АОА сироватки крові у пацієнтів з ОФК та поверхневим кандидозом на 12,77 ($p < 0,05$) і у пацієнтів з інвазією слизової оболонки на 14,37 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Клітинний рівень порушень бар'єрної функції макроорганізму проявляється дефіцитом

Т-лімфоцитарної ланки системи імунітету, більш глибокі дефекти якої є характерними для пацієнтів з інвазивною формою кандидозу слизової оболонки. Формування нейтрофільно-лімфоцитарного типу імунної відповіді з підвищенням індексу лейкоцити/CD3+ до меж первинного імунодефіциту є характерним саме для пацієнтів цієї групи (рис. 3).

При зниженні абсолютного вмісту Т-хелперів у обстежених групах у пацієнтів з інвазією їх вміст був значно меншим, порівняно з пацієнтами з ОФК та поверхневим кандидозом, на 21,82 % ($p < 0,01$), як і вміст Т-супресорів — на 17,86 % ($p < 0,05$). Відповідно у пацієнтів із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу Т-хелпери/Т-супресори на 15,94 і 17,87 % порівняно з контролем ($p < 0,01$ та $p < 0,01$) для 1-ї та 2-ї груп відповідно. Також клітинна ланка вродженого імунітету за оцін-

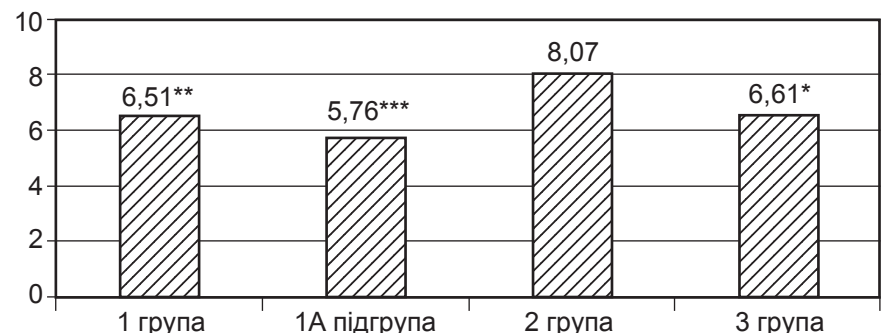


Рис. 3. Співвідношення лейкоцитів/Т-лімфоцитів за групами: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — вірогідність різниці порівняно з 2-ю групою



кою рівня CD16+ — натуральних кілерів — була значно нижчою у пацієнтів з інвазією — $(0,26 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ порівняно з хворими з ОФК та поверхневим кандидозом — $(0,32 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) і з групою пацієнтів без кандидозу — $(0,57 \pm 0,14) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Значущим фактором, який відіграє найважливішу роль у розвитку кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту, є здатність епітеліоцитів верхнього відділу травного тракту до адгезії *Candida albicans*, яку вивчено за допомогою БЕ обстежених хворих *in vitro* шляхом оцінки трьох індексів, які її відображують. Згідно з показником СПАБЕ, у хворих з гастроентерологічною патологією здатність одного БЕ адгезувати на собі більшу кількість *Candida albicans* знаходилась у межах середнього ступеня адгезивності. Кількість епітеліоцитів, задіяних у процесі адгезії за показником КБЕ у хворих з інвазією грибів у слизову оболонку становить $(59,80 \pm 3,59) \%$ і значно перевищує такий показник у групі з ОФК і поверхневим кандидозом — $(48,50 \pm 3,24) \%$ та у підгрупі з поверхневим кандидозом — $(45,00 \pm 4,94) \%$ у 1,2 і 1,3 рази ($p < 0,05$ і $p < 0,05$ відповідно). При цьому середнє значення узагальнюючого показника ІАМБЕ було в 1,3 і 1,6 рази вищим ($p < 0,05$) також у хворих з інвазією порівняно з хворими з ОФК і поверхневим кандидозом (рис. 4).

Міжклітинний рівень порушення бар'єрної функції слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту характеризується підвищенням рівня IL-8 у пацієнтів із кандидозом слизової оболонки верхнього відділу травного тракту у 2,7 та 2,8 рази, порівняно з контролем ($p < 0,01$ та $p < 0,01$ відповідно для обох груп), та зниженим рівнем IL-4 в усіх хворих з гастроентерологічною патологією порівняно

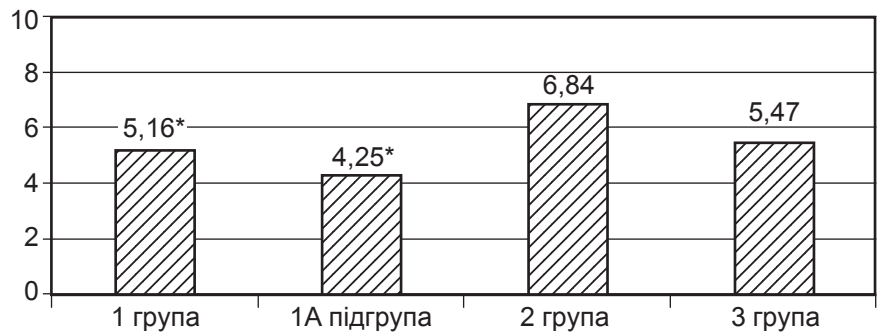


Рис. 4. Середнє значення індексу адгезивності мікроорганізму референтного штаму до букальних епітеліоцитів за групами: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці порівняно з 2-ю групою

з контролем ($p < 0,001$; $p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно; див. табл. 1). Відмінностями цитокінового балансу у пацієнтів з поверхневим кандидозом є підвищення ФНП- α та IL-6 без підвищення IL-4, а у хворих з інвазивним — відсутність активації ФНП- α та IL-6, що свідчить про відмінності у формуванні імунної відповіді на антиген *Candida albicans* в обстежених пацієнтів цих груп. Особливостями гуморальної імунної відповіді при кандидозі слизової оболонки верхнього відділу травного тракту є надмірний рівень IgE — $(360,49 \pm 87,43)$ пг/мл при більш тяжкій формі кандидозу слизової оболонки, порівняно із хворими з ОФК та поверхневою формою — $(165,23 \pm 44,61)$ пг/мл ($p < 0,01$). Усі ці процеси відбуваються на тлі високого рівня ендотоксемії та запалення, виявлених у всіх хворих з гастроентерологічною патологією.

Висновки

1. Розвиток кандидозу слизової оболонки верхнього відділу травного тракту відбувається за умов зниження бар'єрної функції, що є результатом комплексного впливу порушень у функціонуванні систем вродженого і адаптивного імунітету, структурної неповноцінності слизового гелю, ушкодження клітинних мембран унаслідок дисбалансу у системі перекисного окиснення ліпідів і антиоксидатного захисту, цитокінового дисба-

лансу на фоні ендотоксемії та запалення.

2. Важливим аспектом у системі бар'єрної функції є здатність букальних епітеліоцитів хворих до адгезії *Candida albicans* як самостійного патогенетичного фактора, зі збільшенням якого асоціюється зростання тяжкості кандидозу слизової оболонки.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці адекватних лікувальних заходів для усунення патологічного впливу на слизову оболонку патогенетичних факторів та збільшення ефективності надання медичної допомоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yan L. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections / L. Yan, C. Yang, J. Tang // *Microbiological Research*. – 2013. – Vol. 168. – P. 389–395.
2. Nochi T. Innate Immunity in the Mucosal Immune System / T. Nochi, H. Kiyono // *Current Pharmaceutical Design*. – 2006. – Vol. 12. – P. 4203–4213.
3. Intestinal barrier: Molecular pathways and modifiers / M. K. Jeon, C. Klaus, E. Kaemmerer, N. Gassler // *World J. Gastrointest Pathophysiol*. – 2013. – Vol. 15, N 4 (4). – P. 94–99. doi:10.4291/wjgp.v4.i4.94.
4. Restoration of Barrier Function in Injured Intestinal Mucosa / A. T. Blikslager, A. J. Moeser, J. L. Gookin [et al.] // *Physiol Rev*. – 2007. – Vol. 87. – P. 545–564. doi: 10.1152/physrev.00012.2006.
5. Al-Sadi R. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier / R. Al-Sadi, M. Boivin, T. Ma // *Front. Biosci*. – 2009. – Vol. 14. – P. 2765–2778.



6. Capaldo C. T. Cytokine regulation of tight junctions / C. T. Capaldo, A. Nusrat // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1788 (4). – P. 864–871.

7. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions / T. Suzuki // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2013. – Vol. 70. – P. 631–659. doi 10.1007/s00018-012-1070.

8. Marchiando A. M. Epithelial barriers in homeostasis and disease / A. M. Marchiando, W. V. Graham, J. R. Turner // *Annu. Rev. Pathol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 119–144.

9. Catalioto R.-M. Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Disease and Possible Therapeutic Interventions / R.-M. Catalioto, C. A. Maggi, S. Giuliani // *Current Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 18. – P. 398–426.

10. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases / A. Bhattacharyya, R. Chattopadhyay, S. Mitra, S. E. Crowe // *Physiol Rev.* – 2014. – Vol. 94. – P. 329–354. doi:10.1152/physrev.00040.2012.

11. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by growth factors in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton / A. Banan, S. Choudhary, Y. Zhang [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28 (5). – P. 727–738.

12. Groschwitz K. R. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and

Disease Pathogenesis / K. R. Groschwitz, S. P. Hogan // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124 (1). – P. 3–22. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.038.

REFERENCES

1. Yan L., Yang C., Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. *Microbiological Research* 2013; 168: 389-395.

2. Nochi T., Kiyono H. Innate Immunity in the Mucosal Immune System. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12: 4203-4213.

3. Jeon M.K., Klaus C., Kaemmerer E., Gassler N. Intestinal barrier: Molecular pathways and modifiers. *World J. Gastrointest Pathophysiol.* 2013; 15; 4 (4): 94–99. doi:10.4291/wjgp.v4.i4.94.

4. Blikslager A.T., Moeser A.J., Gookin J.L., Jones S.L., Odle J. Restoration of Barrier Function in Injured Intestinal Mucosa. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 545–564 2007; 10.1152/physrev.00012.2006.

5. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front. Biosci.* 2009; 14: 2765-2778.

6. Capaldo C.T., Nusrat A. Cytokine regulation of tight junctions. *Biochim. Biophys. Acta* 2009; 1788 (4): 864-871.

7. Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70:

631-659. doi 10.1007/s00018-012-1070.

8. Marchiando A.M., Graham W.V., Turner J.R. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2010; 5: 119-144.

9. Catalioto R.-M., Maggi C.A., Giuliani S. Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction in Disease and Possible Therapeutic Interventions. *Current Medicinal Chemistry* 2011; 18: 398-426.

10. Bhattacharyya A., Chattopadhyay R., Mitra S., Crowe S.E. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol. Rev.* 2014; 94: 329-354, doi:10.1152/physrev.00040.2012.

11. Banan A., Choudhary S., Zhang Y., Fields J.Z., Keshavarzian A. Oxidant-induced intestinal barrier disruption and its prevention by growth factors in a human colonic cell line: role of the microtubule cytoskeleton. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28 (5): 727-738.

12. Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (1): 3-22. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.038.

Надійшла 28.12.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан

УДК 616.31.-002.152-06:616.316-008.8-074/-078]-77

Ю. Г. Романова, А. В. Біда

ОЦІНКА ДИНАМІКИ БІОХІМІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕРПЕТИЧНИМ СТОМАТИТОМ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.31.-002.152-06:616.316-008.8-074/-078]-77

Ю. Г. Романова, А. В. Беда

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Приведены результаты оценки динамики биохимических и иммунологических маркеров ротовой жидкости у пациентов с хроническим герпетическим стоматитом, нуждающихся в дентальной имплантации. Выявленные изменения биохимических маркеров ротовой жидкости у больных с хроническим герпетическим стоматитом, нуждающихся в дентальной имплантации, свидетельствуют о наличии воспалительного процесса, дестабилизации системы перекисного окисления липидов и нарушении местного иммунного ответа, что требует соответствующей специфической медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хроническая герпетическая вирусная инфекция, дентальная имплантация.



ESTIMATION OF DYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH CHRONIC HERPETIC STOMATITIS WHO NEED IN DENTAL IMPLANTATION*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The external factors and internal system mechanisms are in the basis of etiology of pathological processes of the oral cavity which manifest as different diseases. The special place among them is taken by the herpetic infection, from 20 the 60% of population of planet are suffering from it and there is a tendency to growth in the developed countries.

The aim of our researches was an estimation of dynamics of biochemical and immunological markers of oral fluid in patients with chronic herpetic stomatitis which need the dental implantation.

Materials and methods. Under our supervision there were 105 patients: control practically healthy (n=35) and two groups of patients with partial secondary adentia, carriers of HI N 1 (n=35) and N 2 (n=35), which need in intracostal dental implantation.

As a result of researches we detected changes of activity of enzymes of mouth liquid and activation of the lipid peroxidation system. In both groups of patients there was a decline of lysozime activity up to 50.7%, which characterized by the decline of the protective function of oral fluid in relation to pathogenic bacteria, that was accompanied by activating lipid peroxidation system.

Results. There were detected changes of biochemical markers of oral fluid in patients suffering from chronic herpetic stomatitis, which need dental implantation, testify to the presence of inflammatory process, destabilizations of the lipid peroxidation system and violation of local immune response, which requires a proper specific medicinal correction.

Key words: chronic herpes virus infection, dental implantation.

Вступ

В основі етіології патологічних процесів слизової оболонки порожнини рота (СОПР) існують зовнішні чинники (різні мікроорганізми, механічні, фізичні, хімічні впливи) і внутрішні системні механізми (реактивність організму, що залежить від віку; генетичні особливості, стан імунітету; супровідні захворювання), які яскраво проявляються на СОПР у вигляді різних захворювань [1]. Особливе місце серед них посідає герпетична інфекція (ГІ), яка супроводжується відсутністю або пригніченням специфічних і неспецифічних факторів імунітету, вражає, за різними даними, від 20 до 60 % населення планети й останніми десятиліттями має чітку тенденцію до зростання в розвинених країнах у дорослого населення [6].

Відомо, що розвиток манифестних форм ГІ відбувається на тлі дезадаптації імунітету, різних коморбідних станів, які значно ускладнюють терапію пацієнтів з ГІ у зв'язку з можливим взаємним обтяженням у перебігу захворювань [4]. Імунобіохімічні порушення виникають у порожнині рота при розвитку та прогресуванні запально-деструктивних за-

хворювань, зокрема при герпетичному стоматиті (ГС).

Проведення дентальної імплантації спонукає лікарів-стоматологів до розв'язання завдання — відновлення дефектів зубного ряду, що супроводжується проблемами патології СОПР. У зв'язку з цим виникає необхідність вивчення взаємозв'язку патогенезу захворювань СОПР і можливості розвитку ускладнень після проведення дентальної імплантації в умовах їх хронізації та розробки відповідних методів діагностики і відповідної специфічної терапії.

Метою наших досліджень була оцінка динаміки біохімічних та імунологічних маркерів ротової рідини у пацієнтів із хронічним герпетичним стоматитом, які потребують дентальної імплантації.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 70 пацієнтів, які утворили такі групи: практично здорові — контрольна група (n=35) і пацієнти з частковою вторинною адентією, що є носіями ГІ, — група хворих (n=35), які потребують внутрішньокісткової дентальної імплантації. Для визначення імунобіохімічного рівня порожнини рота в

усіх пацієнтів проводили взяття ротової рідини за методикою А. П. Левицького [3]. Визначали активність каталази, еластази, лізоциму, уреазу, рівень малонового діальдегіду, антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), вміст глікопротеїнів, сіалових кислот, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4.

Результати дослідження та їх обговорення

Результатом обстеження хворих на хронічний ГС, які потребували дентальної імплантації, було встановлення наявності запального процесу у ротовій порожнині, що супроводжувався змінами імунологічних і біохімічних показників ротової рідини (табл. 1).

У результаті досліджень нами виявлені зміни активності ферментів ротової рідини й активізації системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). У групі хворих відбувалося зниження активності лізоциму до 50,7 %, що характеризувало зниження захисної функції СОПР щодо патогенних бактерій, яке супроводжувалось активацією системи ПОЛ: вміст малонового діальдегіду збільшився у 2,6 рази. Підтвердженням дестабілізації системи ПОЛ ротової порожнини у хворих із хронічним ГС є зниження АПІ.



Таблиця 1

Біохімічні та імунологічні маркери ротової рідини у хворих на хронічний герпесвірусний стоматит перед дентальною імплантацією, M±m

| Біохімічні та імунологічні маркери | Контрольна група, n=35 | Група хворих, n=35 |
|---|------------------------|--------------------|
| Активність каталази, мккат/л | 0,170±0,003 | 0,132±0,004* |
| Активність еластази, мккат/л | 0,280±0,019 | 2,60±0,13* |
| Активність лізоциму, од/мл | 0,1360±0,0015 | 0,0670±0,0047* |
| Активність уреазу, мккат/л | 0,0580±0,0026 | 0,2830±0,0013* |
| Рівень малонового діальдегіду, мкмоль/л | 0,1200±0,0030 | 0,3120±0,0158* |
| АПІ | 1,46±0,21 | 0,46±0,03* |
| Вміст глікопротеїнів, г/л | 2,21±0,03 | 2,94±0,06* |
| Вміст сіалових кислот, ммоль/л | 0,1370±0,0051 | 0,2000±0,0032* |
| Вміст ІЛ-1, пг/мл | 118,99±1,68 | 324,30±9,12* |
| Вміст ІЛ-6, пг/мл | 214,45±7,19 | 307,51±7,71* |
| Вміст ІЛ-4, пг/мл | 11,70±0,53 | 11,00±0,20 |

Примітка. * — $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Це, очевидно, було пов'язано з тривалим перебігом запального процесу, викликаного хронічною герпесвірусною інфекцією. Активність уреазу в ротовій рідині у групі хворих була підвищеною в 4,9 разу, що можна пояснити надмірним зростанням мікробної контамінації ротової порожнини на тлі зниження активності лізоциму і неспецифічної імунної відповіді [5; 7]. Вміст глікопротеїнів у пацієнтів, хворих на хронічний ГС, був збільшений на 33,0 % порівняно з контрольною групою. Збільшення вмісту сіалових кислот у групі хворих на 45,9 % указує на активізацію системи клітинного мукоїдозу і секреторної активності слинних залоз щодо синтезу глікопротеїнів слини, яка захищає клітини від механічних і хімічних ушкоджень.

Висока активність еластази у групі хворих — у 9,3 разу порівняно з контрольною — характеризує рівень запального процесу в ротовій порожнині, який пояснюється міграцією нейтрофілів до сформованого інфікованого вогнища та їх розпадом у ньому. Таким чином, саме визначення її активності допоможе в подальшому оцінити ефективність ліку-

вання [7]. Слизова оболонка має власну імунну систему за рахунок наявності в епітеліальних шарах власне слизової оболонки нейтрофілів, які зберігають до 90 % функціональної активності на поверхні епітелію. Саме нейтрофіли і макрофаги синтезують інтерлейкіни, які впливають на біохімічні активатори, що регулюють стимуляцію та гальмування запальних реакцій, ініціюють імунну відповідь. Джерелом цитокінів є сироватковий трансудат і слинні залози, у деяких випадках цитокіни можуть вироблятися і епітеліальними клітинами СОПР [2]. У ротовій рідині хворих із хронічним ГС було встановлено істотне підвищення вмісту запальних цитокінів: ІЛ-1 — у 2,7 разу, ІЛ-6 — на 43,4 % порівняно з контрольною групою (ІЛ-1 і ІЛ-6 стимулюють проліферацію фібробластів і синтез білків гострої фази запалення). Рівень ІЛ-4 у групі хворих не змінився порівняно з контрольною групою.

Висновки

Таким чином, виявлені зміни біохімічних маркерів ротової рідини у хворих із хронічним ГС, які потребують дентальної імплантації, свідчать

про наявність запального процесу, дестабілізації системи ПОЛ і порушення місцевої імунної відповіді, що потребує відповідної специфічної медикаментозної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тарасенко Л. М. Биохимия органов полости рта : учеб. пособие для студентов факультета подготовки иностранных студентов / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада. — Полтава, 2008. — 70 с.

2. Влияние иммунного воспаления на развитие симптомов гальваноза полости рта / Т. Ф. Данилина, Д. В. Михальченко, А. В. Жидовинов [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 1. — С. 47–49.

3. Лечебно-профилактические зубные эликсиры : учеб. пособие / К. Н. Косенко, Ю. Г. Романова, И. П. Дзулит [и др.] ; под. ред. А. П. Левицкого. — Одесса : КП ОГТ, 2010. — 246 с.

4. Спиридонова С. А. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 — «Стоматология» [Электронный ресурс] / С. А. Спиридонова. — Нижний, 2013. — Режим доступа : <http://medical-diss.com>

5. Колчанова Н. Э. Уровень бета-дефензина, бапна-амидазной и эластазной активности ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом / Н. Э. Колчанова, В. К. Окулич, А. Г. Денисенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2016. — Т. 15, № 2. — С. 102–109.

6. Хламова О. Г. Клинико-терапевтические аспекты герпетического стоматита на фоне хронического тонзиллита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 — «Стоматология» / О. Г. Хламова. — Саратов, 2014. — С. 1.

7. Эффективность лечения хронического катарального гингивита у больных с гепатобилиарной патологией с использованием гепатопротектора и пробиотика / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, М. И. Скидан [и др.] // Инновации в стоматологии. — 2013. — № 2. — С. 5–9.

REFERENCES

1. Tarasenko L.M., Neporada K.S. Biochemistry of organs of oral cavity: a textbook for the students of faculty of preparation of foreign students. Poltava, 2008. 70 p.

2. Danilina T.F., Mikhailchenko D.V., Zhidovinov A.V. et al. Influencing of immune inflammation on development of symptoms of galvanosis of oral cavi-



ty. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2014; 1: 47-49.

3. Kosenko K.N., Romanova Yu.G., Dvulit I.P. et al.; Levitskiy A. P. (ed.) *Medical and prophylactic dental elixirs: a textbook*. Odessa. KP OGT, 2010. 246 p.

4. Spiridonova S.A. Optimization of complex medical treatment of herpetic stomatitis: thesis of cand. med. sciences: 14. 00. 21 "Stomatology". Electronic resource <http://medical-diss.com/>. Nizhniy, 2013

5. Kolchanova N.E., Okulich V.K., Denisenko A.G. Level of beta-defenzin, bapna-amidase and elastase activity of oral fluid in patients suffering from chronic periodontitis. *Vestnik Vitebskogo Gosud. Meditsinsk. Universiteta* 2016; 2 (15): 102-109.

6. Khlamova O.G. Clinical and therapeutic aspects of herpetic stomatitis on background of chronic tonsillitis. Thesis of cand. med. sciences: 14.00.21 "Stomatology" Saratov, 2014, p. 1

7. Levitskiy A.P., Demyanenko S.A., Skidan M.I. Efficiency of medical treatment of chronic catarrhal gingivitis at patients with the hepatobiliary pathology with the use of hepatoprotector and probiotic. *Innovatsii v stomatologii* 2013; 2: 5-9.

Надійшла 16.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. О. В. Дьньга

УДК 616-053.32/612.017

Х. М. Эль-Мезевги
**ОСОБЕННОСТИ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА
У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616-053.32/612.017

Х. М. Эль-Мезевги

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Цель исследования — изучение основных неспецифических факторов иммунной системы недоношенного ребенка.

В качестве неспецифических факторов защиты для изучения были выбраны С3- и С4–2-компоненты комплемента, фагоцитарный индекс, количество макрофагов и NK-клеток. Первую группу составили 62 ребенка, родившихся преждевременно в сроке гестации 34–36 нед. без перинатальных патологических состояний. Контрольная группа была представлена 15 здоровыми новорожденными, родившимися в сроке 38–40 нед. гестации.

Показано, что у детей, рожденных преждевременно, отмечается снижение всех показателей неспецифического иммунитета. Среди неспецифических показателей гуморального иммунитета наиболее выражено снижение уровня компонента комплемента С3. Согласно результатам исследований клеточного иммунитета, наиболее выражены отличия по уровню макрофагов.

Ключевые слова: неспецифический иммунитет, компоненты комплемента, макрофаги, недоношенные дети.

UDC 616-053.32/612.017

H. M. El-Mezewgi

THE FEATURES OF NON-SPECIFIC IMMUNITY IN PREMATURE INFANTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The purpose of research — is to study of the main factors of non-specific premature baby's immune system.

Material and methods. As non-specific protection factors were chosen to study the C3 component of complement and C4-2, phagocytic index, the number of macrophages and NK-cells. The first group consisted of 62 children, born prematurely in the gestational age 34–36 weeks without perinatal pathological conditions. The control group was represented by 15 healthy newborns born at term 38–40 weeks of gestation.

Results. It has been shown that children born prematurely marked decrease in all indicators of nonspecific immunity. Among the non-specific humoral immunity is most pronounced decrease in the level of complement component C3. According to the results of studies of cellular immunity are most pronounced differences in the level of macrophages.

Key words: nonspecific immunity, complement components, macrophages, premature babies.

Введение

Преждевременные роды (ПР) — один из самых важных аспектов проблемы охра-

ны здоровья матери и ребенка. Несмотря на прогресс современной медицины и внедрение высокоэффективных перинатальных технологий,

частота преждевременных родов и рождения недоношенных детей неуклонно растет и составляет от 4,0 до 15,0–20,0%. В Украине частота преждевре-



менных родов колеблется в разные годы от 3,0 до 12,0 %, что соответствует средней частоте преждевременных родов в мире [1].

Несмотря на прогресс современной медицины и внедрение высокоэффективных перинатальных технологий, в мире ежегодно рождается около 13 млн недоношенных детей. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % ранней неонатальной и 65–75 % детской смертности [1; 3]. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных регистрируется в 33 раза чаще, чем у доношенных. Дети, родившиеся преждевременно, имеют более высокие показатели заболеваемости церебральным параличом, синдромом дефицита внимания, респираторной патологией, у них чаще встречаются проблемы обучаемости по сравнению с детьми, рожденными в срок [5]. Наиболее опасное осложнение при недоношенной беременности — возможность развития послеродовых инфекционно-воспалительных процессов у матери, инфицирование плода и новорожденного. В связи с незрелыми механизмами защиты потенциальный риск инфицирования плода значительно выше, чем у матери. Частота инфекционного поражения тем выше, чем меньше гестационный возраст плода, что определяется относительной незрелостью механизмов антибактериальной защиты плода и неразвитых бактериостатических свойств амниотической жидкости при недоношенной беременности [4]. Инфекционные заболевания, особенно внутрибольничная инфекция, являются важной причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных из-за того, что многие из них нуждаются в интенсивной терапии и инвазивных процедурах. У новорожденных, рожденных преждевременно, в качестве противо-

инфекционной защиты возрастает роль фило- и онтогенетически более ранних неспецифических факторов защиты [2; 3].

Целью нашего исследования было изучение основных неспецифических факторов иммунной системы недоношенного ребенка.

Материалы и методы исследования

В качестве неспецифических факторов защиты для изучения были выбраны С3- и С4–2-компоненты комплемента, фагоцитарный индекс, количество макрофагов и НК-клеток. Исследование проведено на базе ОНМедУ — в неонатологическом отделении родильного дома № 7 (Одесса). Первую группу составили 62 ребенка, родившихся преждевременно в сроке гестации 34–36 нед. без перинатальных патологических состояний. Вторая группа (группа контроля) была представлена 15 здоровыми новорожденными, родившимися в сроке 38–40 нед. гестации. Исследование неспецифических факторов защиты проводилось в первые трое суток жизни ребенка методом проточной цитофлуориметрии. Родственники всех пациентов получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2010 с надстройкой AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. Доли (проценты) представлены с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа при про-

верке нулевых гипотез критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для сравнения основных количественных параметров групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA).

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст матерей детей первой группы составил ($26,41 \pm 0,95$) года, беременность $2,54 \pm 0,15$, роды $1,55 \pm 0,11$ при среднем сроке гестации ($35,80 \pm 0,21$) нед. В контрольной группе возраст женщин составил ($24,95 \pm 0,46$) года, беременность $2,12 \pm 0,22$, роды $1,69 \pm 0,21$ в сроке ($39,00 \pm 0,42$) нед. По возрастным параметрам, количеству беременностей и родов статистически значимых различий между группами не зафиксировано. Факторами риска ПР в первой группе чаще фиксировалась истмико-цервикальная недостаточность — 75,58 % (95 % ДИ 70,26–81,73), дисфункция плаценты — 63,38 % (95 % ДИ 56,51–69,48), маточные кровотечения — 61,97 % (95 % ДИ 55,48–68,51) и инфекции различной этиологии и локализации — 60,09 % (95 % ДИ 53,42–66,57). В группе контроля данные факторы были представлены: инфекции различной этиологии и локализации — 13,33 % (95 % ДИ -4,02–30,02, истмико-цервикальная недостаточность — 6,66 % (95 % ДИ -5,91–19,91), дисфункция плаценты — 6,66 % (95 % ДИ -5,91–19,91), маточные кровотечения не наблюдались. По гендерному признаку среди детей в изучаемых группах статистически значимых различий не наблюдалось.

При исследовании количества центрального компонента системы комплемента (компонента комплемента С3) выявлены статистически значимые различия в изучаемых группах — у недоношенных $0,76 \pm 0,02$, в группе доношенных $1,33 \pm 0,06$ ($F=94,73$; $p<0,001$).



**Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA
изучаемых показателей неспецифического иммунитета
в сравниваемых группах детей, М±m**

| Показатель | Недоношенные, n=62 | Доношенные, n=15 | Критерий Фишера (F) | Значимость различий (p) |
|---------------------|--------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| С3-компонент | 0,76±0,02 | 1,33±0,06 | 94,73 | < 0,001 |
| С4–2-компонент | 0,13±0,01 | 0,30±0,01 | 82,53 | < 0,001 |
| Фагоцитарный индекс | 2,09±0,03 | 2,46±0,06 | 29,38 | < 0,001 |
| НК-клетки | 3,17±0,21 | 4,98±0,20 | 16,21 | < 0,001 |
| Макрофаги | 4,22±0,16 | 7,22±0,42 | 60,35 | < 0,001 |

С4–2-компонент системы комплемента в основной группе составил $0,13 \pm 0,01$, в контрольной — $0,30 \pm 0,01$ ($F=82,53$; $p<0,001$; табл. 1, рис. 1).

Фагоцитарный индекс в сравниваемых группах детей соответственно составил $2,09 \pm 0,03$ и $2,46 \pm 0,06$ ($F=29,38$; $p<0,001$; см. табл. 1, рис. 2).

При сравнении количества неспецифических киллеров (НК-клетки) отмечено снижение их уровня — в группе недоношенных $3,17 \pm 0,21$, в контрольной группе — $4,98 \pm 0,20$ ($F=16,21$; $p<0,001$). В большей степени было выражено снижение уровня макрофагов — $4,22 \pm 0,16$ и $7,22 \pm 0,42$; статистическая значимость различий составила $F=60,35$; $p<0,001$ (см. табл. 1, рис. 3).

Выводы

1. У недоношенных детей отмечается снижение всех показателей неспецифического иммунитета.

2. Среди неспецифических показателей гуморального иммунитета наиболее выражено снижение уровня компонента комплемента С3 ($F=94,73$; $p<0,001$).

3. По результатам исследований клеточного иммунитета наиболее выражены отличия в сравниваемых группах по уровню макрофагов ($F=60,35$; $p<0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко А. В. Анализ заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, имеющих дыхательные расстройства, в условиях крупного промышленного региона / А. В. Анищенко, Л. А. Левченко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 29–36.

2. Каракушикова А. С. Иммунологические аспекты перинатальной патологии у недоношенных детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36. – Алматы, 2010. – 61 с.

3. Ніточко К. О. Аналіз захворюваності недоношених новонароджених в залежності від тривалості безводного проміжку / К. О. Ніточко // Таврический медико-биологический

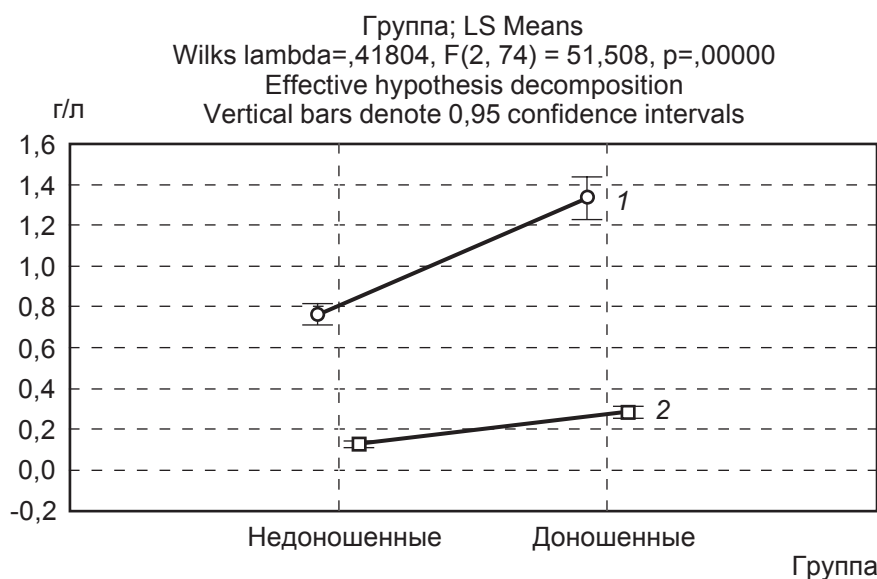


Рис. 1. Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей компонентов комплемента в сравниваемых группах детей в графическом выражении: 1 — С3; 2 — С4–2

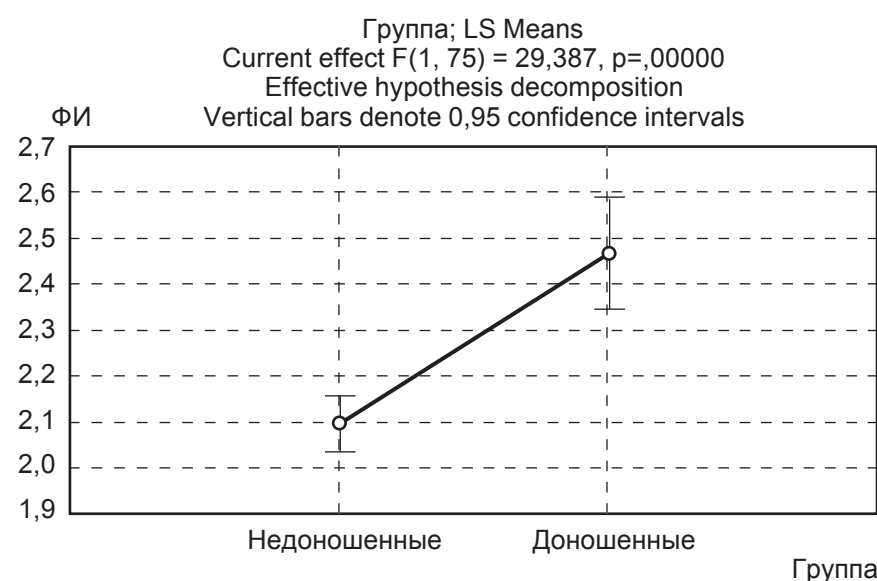
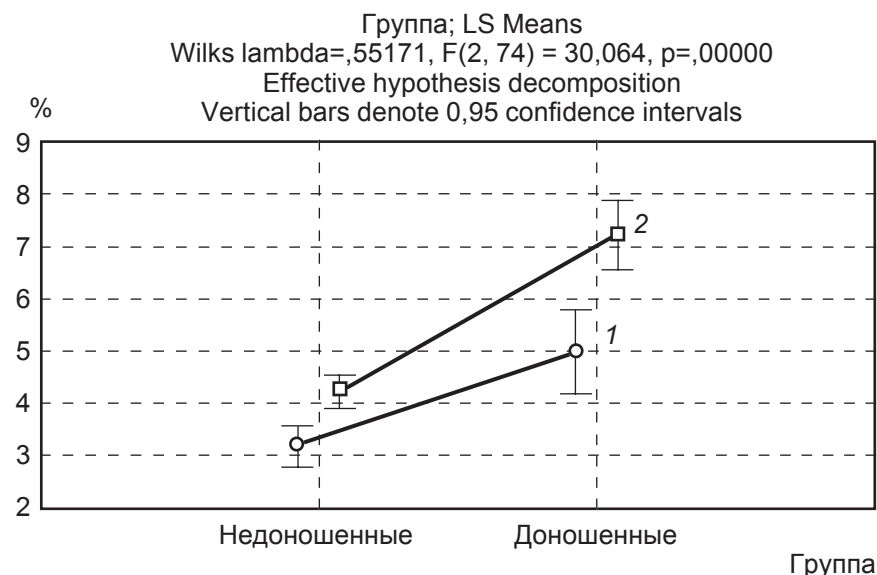


Рис. 2. Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей фагоцитарного индекса в сравниваемых группах детей в графическом выражении



REFERENCES

1. Anishchenko A.V., Levchenko L.A. Analysis of morbidity and death rate of prematurely born new-borns, having respiratory disorders, in the conditions of large industrial region. *Mediko-sotsialnye problemy sem'i* 2011; 16 (2): 29-36.

2. Karakushikova A.S. Immunological aspects of perinatal pathology at the prematurely born children. Abstract of MD thesis 14.00.36. Almaty, 2010. 61 p.

3. Nitochko K.O. Analysis of morbidity of premature infants depending on duration of water-less period. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2012; 15 (2): 227-232.

4. Pertseva V.A., Zakharova N.I. Description of humoral immunity of prematurely born new-born children depending on feature of course of neonatal period. *RMZh* 2011; 31: 1990-1994.

5. Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. Miscarriage; a guidance for practicing doctors. Moscow: LTD "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo", 2010. 536 p.

Поступила 14.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. С. Ф. Гончарук

Рис. 3. Результат однофакторного дисперсионного анализа ANOVA показателей уровней макрофагов и NK-клеток в сравниваемых группах детей в графическом выражении: 1 — NK-клетки; 2 — макрофаги

вестник. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 227–232.

4. Перцева В. А. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода / В. А. Перцева, Н. И. Захаро-

ва // РМЖ. — 2011. — № 31. — С. 1990–1994.

5. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности : рук. для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 536 с.

УДК 618.14-006.36

Д. М. Железов, Т. В. Коссей

ПРОГНОЗУВАННЯ РОСТУ МІОМИ МАТКИ У ПРЕГРАВІДАРНІЙ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.14-006.36

Д. М. Железов, Т. В. Коссей

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РОСТА МИОМЫ МАТКИ В ПРЕГРАВИДАРНЫЙ ПЕРИОД

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования была оценка динамики роста миоматозных узлов на прегравидарном этапе с формированием модели прогнозирования их роста по данным клинического мониторинга.

Исследование проведено на базе областного перинатального центра (Одесса). Согласно данным ретроспективного анализа, средний возраст женщин с верифицированной на прегравидарном этапе миомой матки составил (33,4±1,4) года. Количество миоматозных узлов в среднем достигала 2,2±0,2. При этом средние размеры узлов — (6,3±0,2)×(4,2±0,1)×(4,4±0,1) мм, что соответствует среднему объему (0,49±0,02) см³. У большинства женщин геометрические размеры миом практически не менялись (Δ≤10,0 %), но у 49 (8,7 %) в течение года произошло увеличение миоматозных узлов в среднем на (28,6±1,3) %.

Проверка корректности разработанной модели показала, что в 88,1 % случаев прогноз роста миоматозных узлов в прегравидарный период оказался корректным. Это позволяет рекомендовать ее для нужд клинического прогнозирования.

Ключевые слова: миома матки, диагностика, прогнозирование.



Uterine fibroids are the most common benign tumor that occurs in 20–40% of women of reproductive age. The rate of growth of fibroids is determined by hormonal profile of women, especially estrogen, progesterone, prolactin, growth factors that have an impact on tumor volume in the preoperative phase through the appointment agonists releasing hormones. The aim of study was to evaluate the dynamics of growth of myoma nodes on pre-gravid stage of formation models with predicting their growth according to clinical monitoring data.

Material and methods. The research was conducted at the Regional Perinatal Center (Odessa, Ukraine). There were analyzed 565 stories of women giving birth, matched birth within 3 2010 to 2016 and had verified uterine fibroids at the pre-gravid stage. There were evaluated the results of ultrasound examination performed during pregnancy and before. Statistical analysis was performed using regression and multivariate analysis using software Statistics 10.0 (Deii StatSoft Inc., USA).

Results. According to a retrospective analysis the average age of women was (33.4±1.4) years. Number of myoma nodes was averaged at (2.2±0.2). The average size of units comprised (6.3±0.2)×(4.2±0.1)×(4.4±0.1) mm, which corresponds to the average volume of (0.49±0.02) cm³. Only 112 (19.8%) women in the documentation were indications of prior clinical and research tools that are allowed to determine the size and scope of fibroids dynamics. It was found that the most women had fibroids with geometric dimensions which were unchanged ($\Delta < 10.0\%$), but 49 (8.7%) has experienced the increase of myoma nodes by (28.6±1.3)%. As for the frequency of complications of pregnancy and childbirth, the retrospective analysis of medical records showed that 499 (88.3%) occurred during the first trimester threatened miscarriage. Other frequent complications were malposition — 124 (21.9%), placenta dysfunction (337 or 59.6%), anemia (89 or 15.7%), preeclampsia (7.8%), intrauterine syndrome of fetal development retardation (10.3%). In 13.6% cases they experienced childbirth prenatal rupture of membranes, at 7.2% — the weakness of labor. Much of the women delivered per via naturalis (75.2%), and in some cases, a cesarean section was applied combined with conservative myoectomy (9.6%), supracervical hysterectomy without appendages (6.2%) and one of the appendages (2.3%). In the developed prognostic model we took into the account data on the hormonal profile of women, disease duration, presence of previous pregnancies, ultrasound data, including dopplerometric characteristics. The correctness of the model prognosis was 88.1%. This allows to recommend it for clinical needs.

Key words: uterine fibroids, diagnostics, prognosis.

Фіброміома матки є найбільш поширеною доброякісною пухлиною, що виникає у 20–40 % жінок репродуктивного віку [12]. Швидкість росту міоми визначається гормональним профілем жінки, насамперед вмістом естрогенів, прогестерону, пролактину, факторів росту, що впливають на об'єм пухлини; на передопераційному етапі — шляхом призначення агоністів гонадотропних релізінг-гормонів [5; 13; 14].

У більшості жінок міоми призводять до анемізації, хронічних тазових болів, розладів функцій тазових органів, ускладнень вагітності [12; 13]. За оцінками експертів, лише у США на лікування міом витрачається до 35 млрд доларів на рік. Глобальні ж витрати на лікування та діагностику міоми матки перевищують 1,5 трильйони доларів США [3].

Існуючі моделі росту міоми матки, як правило, розглядають пухлину у вигляді ідеального сферичного утворення, що під впливом певної кількості

чинників здатне до росту у гомогенному середовищі. Розподіл цих утворень апіорі вважається рівномірним. Натомість гладком'язовий компонент оточення міоми також містить значну кількість позаклітинного матриксу, що переважно складається з фіброblastів. Міома за просторовою геометрією суттєво відрізняється від нормального міометрія, у якому колагенові фібрили розташовані впорядковано. Особливістю міом є майже повна відсутність некротичних ділянок, навіть при великих розмірах пухлини [5]. У дослідженні J. A. Walocha et al. (2003) показано, що при невеликих міомах, які можуть бути аваскулярними аж до розмірів до 4 мм у діаметрі, кровоносні судини починають заповнюватися від периферії, утворюючи хаотичну сітку кровоносних судин більш великих міоматозних вузлів (понад 10 мм у діаметрі). Слід зазначити, що швидше ростуть більш великі вузли [5; 11].

Сьогодні відомі математичні моделі, що враховують вихідний стан міометрія, зокрема рівень екскреції естрогену і прогестерону, який регулює експресію різних факторів росту усередині міоцитів і фіброblastів, підвищення проліферації клітин і запаси колагену. Свого часу були запропоновані моделі експериментального культивування сфероїдів у гелях з різною концентрацією агарози (отже, різною щільністю), які довели, що зростання сфероїда стримується пружним середовищем тим більше, що більший розмір має сфероїд [4; 5].

A. F. Jones et al. (2000) створили однофазну модель оцінки залишкових напружень при розвитку пухлини (у вільному стані), але не розглянули зворотного зв'язку, тобто впливу створеного напруження на динаміку зростання [7]. Двофазна модель, запропонована T. Roose et al. (2003), вивчає вплив напруження на розвиток пухлини малого розміру, у якій

поживні речовини є стримулювальним фактором зростання пухлини, яка, як і агарозний гель, що її оточує, передбачається перепруженням [10]. В іншому випадку, термопружна модель була покладена в основу цих моделей, що описують реакції на напруження у пухлині. Розширення при підвищенні напруження при цьому оцінюється за допомогою рівняння рівня напруження. Одна з моделей використовує гіперпружні деформації енергетичної функції для опису навколишнього гелю і подальшого визначення напружень, викликаних безперервним зростанням пухлини [5].

Ці моделі при різних підходах продемонстрували аналогічні результати: вплив напруження насамкінець приводить до зменшення розміру пухлини. Чимало авторів, наприклад, Н. Byrne et al. (2006), J. S. Lowengrub et al. (2010), P. Macklin et al. (2009), вивчали математичні моделі, що описують судинний кровотік у пухлині, в основному з використанням гібридної дискретно-континуальної моделі, у якій судинна сітка описується як взаємопов'язані дискретні елементи [2; 8; 9]. Н. Byrne та його колеги — С. J. W. Breward et al. (2003); М. Е. Hubbard, Н. М. Byrne (2013) використали багатофазні моделі суцільного середовища для вивчення зростання судинної пухлини, у якій усі фази поведуться як рідини, за винятком додаткового часу тиску у клітинній фазі, яка змушує клітини рухатися, щоб послабити напруження при великому стисканні [1; 2; 6]. Проте ці моделі суцільного середовища спрямовані на опис м'яких тканин солідних пухлин, а припущення про те, що всі фази рідиноподібні, не підходить для волокнистого матеріалу міоми.

С. Y. Chen, J. P. Ward запропонували математичну модель для дослідження ролі механічного напруження і судин у розвитку міоми [5]. Автори

для спрощення розрахунків вважають концентрацію статевих гормонів незмінною. Вони оцінюють динаміку росту міоматозних вузлів, що перевищують 4 мм у діаметрі, вважаючи, що ангиогенез безперервно відбувається у всій товщі міоми таким чином, що поживні речовини здатні досягати всіх частин міоми та рідини одночасно. Втім, дана модель не дозволяє прогнозувати зростання міоматозного вузла протягом вагітності та на прегравідарному етапі.

Метою дослідження була оцінка динаміки росту міоматозних вузлів на прегравідарному етапі з формуванням моделі прогнозування їх росту за даними клінічного моніторингу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі обласного перинатального центру (Одеса). Проаналізовані 565 історій пологів жінок, які народжували у термін з 2010 по 2016 рр. і мали верифіковану міому матки на прегравідарному етапі. Оцінювали результати ультразвукового дослідження (УЗД) [16], виконаного під час вагітності, за наявності відповідних документальних свідчень — більш ранніх УЗД. Враховували кількість міоматозних вузлів, їх розміри на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Об'єм міоми визначали на підставі ультрасонографічних вимірювань за формулою:

$$V = \frac{\pi abc}{16},$$

де a — висота, b — ширина, c — товщина вузла.

Статистичну обробку проводили за допомогою регресійного та багатофакторного аналізів з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США) [15].

Результати дослідження та їх обговорення

За даними ретроспективного аналізу, середній вік жінок з

верифікованою на прегравідарному етапі міомою матки становив $(33,4 \pm 1,4)$ року. Кількість міоматозних вузлів у середньому дорівнювала $2,2 \pm 0,2$. При цьому середні розміри вузлів сягали $(6,3 \pm 0,2) \times (4,2 \pm 0,1) \times (4,4 \pm 0,1)$ мм, що відповідає середньому об'єму $(0,49 \pm 0,02)$ см³.

Лише у 112 (19,8 %) жінок у документації були вказівки на проведені раніше клініко-інструментальні дослідження, які дозволили визначити розміри й об'єм міом у динаміці. Виявилося, що у більшості жінок геометричні розміри міом практично не змінювалися ($\Delta \leq 10,0$ %), але у 49 (8,7 %) протягом року відбулося збільшення міоматозних вузлів у середньому на $(28,6 \pm 1,3)$ %.

Щодо частоти ускладнень вагітності та пологів, то ретроспективний аналіз медичної документації показав, що у 499 (88,3 %) вагітних протягом першого триместру виникала загроза переривання вагітності. У кожній другій пацієнтки ця загроза утримувалася протягом усієї вагітності. Іншими частими ускладненнями були неправильне положення плода — 124 (21,9 %), розвиток дисфункції плаценти — 337 (59,6 %), анемія вагітності — 89 (15,7 %), прееклампсія (7,8 %), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (10,3 %). У 13,6 % породілей спостерігалось допологове вилиття навколоплідних вод, у 7,2 % — слабкість пологової діяльності. Значна частина жінок були розроджені оперативно (75,2 %), причому в деяких випадках кесарів розтин поєднувався з консервативною міомектомією (9,6 %), супрацервікальною гістеректомією без додатків (6,2 %) і з одним додатком (2,3 %). Показаннями до розширення обсягу оперативного втручання в основному були множинні міоматозні вузли з ознаками некрозу (10,4 %), атипична локалізація вузлів (5,3 %), що пере-



шкоджали розродженню через природні пологові шляхи. Зазначені показники дещо відрізняються від наведених у роботах інших авторів [13].

При розробці моделі ми враховували дані про гормональний профіль жінок, тривалість захворювання, наявність попередніх вагітностей, дані УЗД, у тому числі доплерометричні характеристики. Відносно проста структура і геометрична форма міоми (наприклад, сферична симетрія й ізотропність) є бажаними властивостями для математичного моделювання, оскільки вони спрощують припущення, які зазвичай використовуються, щоб полегшити обчислювання.

Опубліковані іншими авторами моделі використовують положення фізики твердого тіла через твердий, еластичний характер міоматозних вузлів. Вони оцінюють лінійну залежність між напруженням і деформацією у перинодальних тканинах. Крім того, моделюється потік рідини у крові та позаклітинному просторі з використанням стандартних підходів для моделювання течії в пористому середовищі. Ми вважаємо, що цим моделям бракує точності, тому що вони ігнорують такі важливі предиктори росту міоматозного вузла, як співвідношення рівня естрадіолу та його максимального референтного рівня, тривалість захворювання, кількість і клінічні результати попередніх вагітностей.

Параметри, які використовуються при моделюванні, були обрані, щоб навести результати, схожі на характерні закономірності зростання міом, що спостерігаються. Ми зробили обґрунтовані припущення для параметрів об'ємної концентрації, але нам бракує даних для поліпшення оцінок інших параметрів. Хірургічне видалення міоми дуже поширене і потенційно не має недоліків у зразках, які можуть бути використані для наукових ек-

Таблиця 1
Зважені коефіцієнти моделі
росту міоматозних вузлів

| Вік | k_1 | k_2 | k_3 |
|-----------------|-------|-------|-------|
| До 20 років | 0,7 | 0,5 | 1,0 |
| 21–29 років | 0,5 | 0,7 | 0,3 |
| Більше 30 років | 0,3 | 1,0 | 0,5 |

периментів. Наприклад, щоб більш точно визначити об'ємну концентрацію, проникність кровоносних судин (одержати оцінки судинної пористості та звитості), гідравлічну провідність несудинних фаз і властивості матеріалу міоми (для оцінки констант μ і α).

Після проведених розрахунків одержане таке рівняння:

$$I = \ln LV \cdot (k_1 H + k_2 D + k_3 PG) : V,$$

де LV — лінійна швидкість кровотоку у маткових артеріях;

k_1, k_2, k_3 — коефіцієнти, які визначаються за табл. 1;

H — співвідношення рівня естрадіолу та його максимального референтного рівня;

D — тривалість захворювання;

PG — кількість попередніх вагітностей;

V — об'єм найбільшого міоматозного вузла.

При значеннях $I \geq 1,5$ прогнозується помірний ризик росту міоматозних вузлів у прегравідарному періоді, при $I \geq 2,0$ — високий. Подальша перевірка коректності моделі показала, що у 88,1 % випадків прогноз росту міоматозних вузлів у прегравідарному періоді виявився коректним. Це дозволяє рекомендувати її для потреб клінічного прогнозування.

Щодо росту міоми під час вагітності, то наявні в документації дані не дозволили створити прогностичну модель для періоду гестації. Це є завданням наших подальших досліджень.

Висновки

1. Наведене свідчить про те, що гормональний профіль і наявність стресового фактора

є визначальними у прогнозуванні росту міоми на прегравідарному етапі.

2. Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє визначити ризик росту міоматозних вузлів у прегравідарному періоді з точністю 0,88.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Breward C. J. W.* A multiphase model describing vascular tumour growth / C. J. W. Breward, H. M. Byrne, C. E. Lewis // *Bull Math Biol.* — 2003. — Vol. 65. — P. 609–640.

2. *Modelling the response of vascular tumours to chemotherapy: a multi-scale approach* / H. Byrne, M. R. Owen, T. Alarcon [et al.] // *Math Mod Meth Appl Sci.* — 2006. — Vol. 16. — P. 1219–1241.

3. *What are the total costs of surgical treatment for uterine fibroids?* / G. S. Carls, D. W. Lee, R. J. Ozminkowski [et al.] // *J Womens Health (Larchmt).* — 2008, Sep. — Vol. 17, N 7. — P. 1119–1132.

4. *Chen C. Y.* A mathematical model for the human menstrual cycle / C. Y. Chen, J. P. Ward // *Math Meth Biol.* — 2014. — Vol. 35. — P. 65–86.

5. *Chen C. Y.* A mathematical model of the growth of uterine myomas / C. Y. Chen, J. P. Ward // *Math Meth Biol.* — 2016. — Vol. 76. — P. 3088–3121.

6. *Hubbard M. E.* Multiphase modelling of vascular tumour growth in two spatial dimensions / M. E. Hubbard, H. M. Byrne // *J Theor Biol.* — 2013. — Vol. 316. — P. 70–89.

7. *A mathematical model of the stress induced during avascular tumour growth* / A. F. Jones, H. M. Byrne, J. S. Gibson, J. W. Dold // *J Math Biol.* — 2000. — Vol. 40. — P. 473–499.

8. *Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours* / J. S. Lowengrub, H. B. Frieboes, F. Jin [et al.] // *Nonlinearity.* — 2010. — Vol. 23. — P. R1–91.

9. *Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth* / P. Macklin, S. McDougall, A. R. A. Anderson [et al.] // *J Math Biol.* — 2009. — Vol. 58. — P. 765–798.

10. *Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model* / T. Roose, P. A. Netti, L. L. Munn [et al.] // *Microvasc Res.* — 2003. — Vol. 66. — P. 204–212.

11. *Walocha J. A.* Vascular system of intramural leiomyomata re-vealed by corrosion casting and scanning electron microscopy / J. A. Walocha, J. A. Litwin, A. J. Miodonski // *Hum Reprod.* — 2003. — Vol. 18, N 5. — P. 1088–1093.

12. *Wise L. A.* Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Meno-



pause / L. A. Wise, S. K. Laughlin-Tommaso // *Clin Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 59, N 1. – P. 2–24.

13. Карякіна О. Л. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з міомою матки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.01 / О. Л. Карякіна. – Одеса, 2008. – 20 с.

14. Прогностическое моделирование восстановления репродуктивной функции, течения беременности и родов у пациенток после миомэктомии / А. В. Чернов, Н. А. Садов, И. Н. Коротких, В. И. Чернов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 206–209.

15. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Бином, 2013. – 522 с.

16. Хачкурузов С. Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С. Г. Хачкурузов ; ред. С. И. Рiskeвич. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. – 661 с.

REFERENCES

1. Breward C.J.W., Byrne H.M., Lewis C.E. A multiphase model describing vascular tumour growth. *Bull Math Biol* 2003; 65: 609-640

2. Byrne H. Owen M.R., Alarcon T., Murphy J., Maini P. Modelling the response of vascular tumours to chemotherapy: a multiscale approach. *Math Mod Meth Appl Sci* 2006 16: 1219-1241.

3. Carls G.S., Lee D.W., Ozminkowski R.J., Wang S., Gibson T.B., Stewart E. What are the total costs of surgical treatment for uterine fibroids? *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Sep; 17 (7): 1119-1132.

4. Chen C.Y., Ward J.P. A mathematical model for the human, menstrual cycle. *Math Meth Biol* 2014; 35: 65-86.

5. Chen C.Y., Ward J.P. A mathematical model of the growth of uterine myomas. *Math Meth Biol* 2016 76: 3088-3121.

6. Hubbard M.E., Byrne H.M. Multiphase modeling of vascular tumour growth in two spatial dimensions. *J Theor Biol* 2013; 316: 70-89.

7. Jones A.F., Byrne H.M., Gibson J.S., Dold J.W. A mathematical model of the stress induced during avascular tumour growth. *J Math Biol* 2000; 40: 473-499.

8. Lowengrub J.S., Frieboes H.B., Jin F., Chuang Y.-L., Li X., Macklin P., Wise S.M., Cristini V. Nonlinear modeling of cancer: bridging the gap between cells and tumours. *Nonlinearity* 2010 23: R1-91.

9. Macklin P., McDougall S., Anderson A.R.A., Chaplain M.A.J., Cristini V., Lowengrub J. Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *J Math Biol* 2009; 58: 765-798.

10. Roose T., Netti P.A., Munn L.L., Boucher Y., Jain R.K. Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model. *Microvasc Res* 2003; 66: 204-212.

11. Walocha J.A., Litwin J.A., Miodonski A.J. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Hum Reprod* 2003; 18 (5): 1088-1093.

12. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Mar; 59 (1): 2-24.

13. Karyakina O.L. Prevention of obstetrical and perinatal complications amongst pregnant females with uterine fibroids. Abstract dis for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.01 Obstetrics and gynecology. Odessa State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2008. 20 p.

14. Chernov A.V., Sadov N.A., Korotkikh I.N., Chernov V.I. Predictive modeling restore reproductive function, pregnancy and delivery in patients after myomectomy. *System analysis and control in biomedical systems* 2012; 11(1): 206-209

15. Khalafyan A.A. STATISTICA 6: Statistical analysis of the data. 2nd ed., Revised, and ext. Moscow: Bean, 2013. 522 p.

16. Khachkuruzov S.G. Riskevich S.I. (ed.) Ultrasound in Gynecology. Symptoms. Diagnostic difficulties and errors. SPb., ELBI-SPb, 2001. 661 p.

Надійшла 02.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. І. З. Гладчук

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

О. Ф. Дзигал, Ю. В. Грубнік

РОЗВИТОК СИСТЕМНИХ ДИСФУНКЦІЙ ОРГАНІВ І РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ІЗ СУПРОВІДНИМ АСЦИТОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

А. Ф. Дзыгал, Ю. В. Грубник

РАЗВИТИЕ СИСТЕМНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ОРГАНОВ И РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С СОПУТСТВУЮЩИМ АСЦИТОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

У 262 больных циррозом печени (ЦП), осложненным асцитом, в плазме крови и асцитической жидкости (АЖ) исследовали концентрацию белков, общего билирубина, других биохимических маркеров эндотоксикоза, компонентов липидного метаболизма, а также содержание в плазме крови, АЖ и моче ионов калия, натрия, кальция, магния, фосфора и хлоридов. Анализ полученных результатов выявил относительную сохранность компенсаторных и регуляторных



механизмов печени и почек у больных с первой стадией течения ЦП. У больных в стадии субкомпенсации отмечается умеренная активация функции печени с выраженным снижением белоксинтезирующей функции, развитием умеренной интоксикации плазмы крови и АЖ. Функции почек у больных в этой стадии течения патологического процесса были снижены. В стадии декомпенсации регистрировали выраженные нарушения функции печени с развитием холестатического и цитолитического синдромов, что отражало «поломку» регуляторных механизмов. Авторы делают вывод, что у больных ЦП, осложненным асцитом, развивается патологическая дисрегуляция органов и систем с первоначальным поражением печени, нарушением белкового и липидного метаболизма, с развитием эндотоксикоза, транссудацией токсических метаболитов в АЖ. Эти нарушения следует учитывать при выборе индивидуальной тактики ведения подобного контингента больных.

Ключевые слова: цирроз печени, асцитическая жидкость, белки, липиды, дисрегуляция органов и систем, патогенетическое лечение.

UDC 616.006-089;616.36-002.17-08-092.9

O. F. Dzygal, Yu. V. Grubnik

ORGANS AND REGULATORY SYSTEMS SYSTEMIC DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS COMPLICATED WITH ASCITES

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Article is devoted to the improvement of tactic of individual therapy of patients with liver cirrhosis (LC) complicated by ascites.

The aim of the work is the comparative determination of protein content together with blood plasma and ascetic liquid (AL) chemical properties at patients with LC during its different stages of manifestation for the patients' individual tactic of treatment choice. Blood plasma, AL and urine certain ions concentration was calculated additionally for kidneys functional activity determination.

Material and methods. Blood plasma and AL proteins, general bilirubin level, other biochemical markers of endotoxycosis, lipid metabolism components were determined at 262 patients with LC complicated by ascites, randomized on 4 groups depending on severity of a disease. Sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus and chloride ions concentration were determined additionally in blood plasma, AL and urine.

Results. The analysis of the received results revealed relative safety of liver and kidneys compensatory and regulatory mechanisms at patients with the first stage of LC manifestation. Liver function moderate activation with expressed protein-synthesizing function decrease together with blood plasma and AL moderate intoxication development were observed at patients in a stage of subcompensation. Kidneys' functions during this stage of pathology were reduced. The expressed liver dysfunction with both cholestatic and cytolytic syndromes development that reflected regulatory mechanisms failure was registered in a stage of decompensation. The revealed dysfunction of kidneys were characterized by potassium-uresis and sodium-uresis decrease. Lipid metabolism disturbances promoted hepatocytes' cellular membranes further damage and clinical state aggravation. Hypo- and a disproteinemy were evaluated in blood plasma and AL at patients in terminal stage followed blood system, respiratory organs and kidneys progressive disturbances, pulmonary, heart failure and electrolytic imbalance development.

Conclusions. Authors conclude that organs and systems pathological disregulation develops at patients with the LC complicated by ascites with liver primary damage accompanied with protein and lipid metabolism disturbances, endotoxycosis development, toxic metabolites transudation into AL. These disturbances should be considered at a choice of individual tactics of such patients treatment.

Key words: liver cirrhosis, ascetic liquid, proteins, organs and systems disregulation, pathogenetic treatment.

Хронічні дифузні захворювання печінки посідають одне з перших місць у структурі захворювань органів травлення і є актуальною епідеміологічною, соціальною й клінічною проблемою сучасної охорони здоров'я [1–3]. Соціально-епідеміологічна значущість цієї проблеми визначається прогресуючою тенденцією до зростання захворюваності на хронічні гепатити і цирози печінки (ЦП), причому кожний випадок захворювання супроводжується тривалою втратою працездатності, значною частотою інвалідизації й високою смертністю [3; 4].

Чинниками, що зумовлюють клінічну значущість ЦП, є розвиток портальної гіпертензії і гепатоцелюлярної дисфункції [4; 5]. Прогресування кожної з них окремо, їх поєднання і взаємобтяження визначають летальність і довгостроковий прогноз у хворих даної категорії. Більше того, розуміючи фундаментальні механізми розвитку вказаної вище патології паренхіми печінки, а також існуючі потужні регуляторні (або) компенсаторні механізми [3; 6–8], вкрай важливим є визначення ступеня ураження печінки та дисфункції органів і систем організму за наявності у хворих ЦП.

Одним із частих ускладнень ЦП з портальною гіпертензією є резистентний асцит [9]. Консервативне лікування таких хворих недостатньо вдале, ефект є нетривалим, а оперативне лікування супроводжується високою післяопераційною летальністю. Ефективність комплексної терапії хворих на ЦП, ускладнений резистентним асцитом, знаходиться в прямій залежності від глибини порушення функціонального стану печінки і пов'язаних з ним гомеостатичних дисфункцій, а також змін функцій нирок [9; 10]. Ми приєднуємося до думки вчених, що гомеостатичні



дисфункції у вказаного контингенту хворих мають бути враховані для розробки індивідуальних схем їх лікування, яке в такому разі повинно ґрунтуватися на засадах патогенетично обґрунтованої корекції розвинутих порушень гомеостазу [11–14]. Саме тому ми провели низку ретроспективних обчислювань і простежили в порівняльному аспекті кількісний вміст білків крові, а також інших сполук, які визначають особливості перебігу ендотоксичних реакцій, у крові й асцитичній рідині (АР) та функцію нирок у хворих на ЦП.

Мета роботи — дослідження в порівняльному аспекті вмісту білків, а також визначення характеристики хімічних властивостей плазми крові та АР у хворих на ЦП за різних стадій його інтенсивності для вибору індивідуальної тактики подальшого лікування. Додатково вивчали вміст окремих іонів у плазмі крові, АР та сечі для визначення функціонального стану нирок.

Матеріали та методи дослідження

Протягом останніх 7 років під нашим наглядом були проліковані 262 хворих на ЦП від 36 до 69 років. Жінок було 164 (62,6 %), чоловіків — 98 (37,4 %).

Вік 67 (25,6 %) пацієнтів перевищував 40 років, 97 хворих (37,0 %) — 50 років, 56 (21,4 %) хворих були у віці понад 60 років. Діагноз ЦП установлювали на підставі клінічного обстеження хворих, біохімічного аналізу крові, УЗД органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії тощо.

За результатами проведеного комплексного діагностичного обстеження і наступного лікування всі хворі були ретроспективно розділені на чотири групи: 1-ша група — хворі на ЦП у стадії компенсації (n=33; 12,6 %), 2-га група — хворі на ЦП у стадії субкомпенсації (n=152; 58,0 %), 3-тя група — хворі на ЦП у стадії декомпенсації (n=61; 23,3 %) і 4-та група — хворі на ЦП у критичній термінальній стадії (n=16; 6,1 %). Контрольну групу утворили 19 здорових осіб без захворювань печінки, які проходили професійний медичний огляд.

У плазмі крові, а також в АР хворих на ЦП загальноприйнятими способами визначали вміст білків (альбумінів, глобулінів), загального білірубину, молекул середньої маси, залишкового азоту, сечовини, креа-

тиніну, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, холестерину і лецитину. Додатково до цього в плазмі крові, АР та сечі визначали концентрацію іонів калію, натрію, кальцію, магнію, фосфору і хлоридів для оцінки функціонального стану нирок. Аналізували результати, отримані у хворих на момент надходження до хірургічного стаціонару до початку лікування.

Отримані дані обробляли статистично. Відмінності вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи кількісну характеристику білків плазми крові та АР у хворих на ЦП у різні стадії його маніфестації, виявили, що у хворих 1-ї групи основні досліджувані показники не відрізнялися суттєво від тих, що отримані в контрольних спостереженнях (табл. 1; $p > 0,05$).

Показники кількості білків, а також інших досліджуваних сполук (табл. 2) свідчать, що у хворих з першою стадією перебігу патологічного процесу в паренхімі печінки за відсутності активного деструктивного (альтеруєчого) процесу характерною є відносна компенсація її функції, яка виражається пе-

Таблиця 1

Кількісний вміст білків плазми крові й асцитичної рідини у хворих на цироз печінки, $M \pm m$

| Стадія вираженості цирозу печінки у лікованих хворих | Об'єкт визначення | Загальний білок, г/л | Альбуміни, г/л | Глобуліни, г/л | | | | Співвідношення альбуміни/глобуліни |
|--|--------------------|----------------------|----------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| | | | | Альфа | | Бета | Гамма | |
| | | | | 1 | 2 | | | |
| Контрольні показники, n=19 | Плазма крові | 77,7±7,3 | 48,2±5,6 | 4,5±0,4 | 6,5±0,5 | 12,7±1,4 | 14,1±1,6 | 1,4±0,1 |
| I стадія, n=33 | Плазма крові АР | 62,9±6,9 44,6±4,5 | 34,8±4,1 33,8±3,6 | 6,8±0,9 — | 10,7±1,3 — | 11,3±1,5 — | 19,4±2,0 — | 1,0 — |
| II стадія, n=152 | Плазма крові АР | 57,1±4,9 31,1±2,9 | 28,9±3,2 21,9±2,4 | 5,2±0,7 — | 11,3±1,4 — | 12,7±1,7 — | 22,1±2,3 — | 0,9 — |
| III стадія, n=61 | Плазма крові АР | 54,7±5,0 19,7±2,3 | 20,4±2,4 — | 4,6±0,5 — | 8,9±0,8 — | 12,9±1,7 — | 23,5±2,4 — | 0,8 — |
| IV стадія, n=16 | Плазма крові АР | 43,7±4,4 3,1±0,4 | 18,3±2,1 — | 5,2±0,5 — | 8,6±0,8 — | 13,1±1,7 — | 30,6±3,1 — | 0,6 — |



**Характеристика хімічних властивостей плазми крові
й асцитичної рідини у хворих на цироз печінки**

| Стадія вираженості цирозу печінки у лікованих хворих | Об'єкт визначення | Загальний білірубін, мкмоль/л | МСМ, од. | Запишковий азот, ммоль/л | Сечовина, ммоль/л | Креатинін, ммоль/л | АЛТ, мкмоль/л | АСТ, мкмоль/л | Лужна фосфатаза, од./л | Холестерин, ммоль/л | Лецитин, ммоль/л |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------|--------------------------|-------------------|--------------------|----------------|----------------|------------------------|---------------------|------------------|
| Контрольні показники, n=19 | Плазма крові | 15,6± ±3,3 | 208± ±20 | 16,5± ±1,8 | 5,1± ±0,6 | 0,08± ±0,01 | 0,56± ±0,04 | 0,34± ±0,03 | 44,7± ±4,1 | 5,1± ±0,5 | 1,7± ±0,2 |
| I стадія, n=152 | Плазма крові | 18,6± ±2,2 | 245± ±25 | 18,1± ±1,9 | 5,1± ±0,5 | 0,06± ±0,01 | 0,26± ±0,02 | 0,30± ±0,02 | 62,1± ±5,7 | 4,4± ±0,3 | 1,4± ±0,1 |
| | AP | 5,9±0,6 | 90±8 | 6,7±0,7 | 2,1±0,2 | — | 0,19± ±0,02 | 0,16± ±0,02 | — | 3,0±0,3 | 1,0±0,1 |
| II стадія, n=152 | Плазма крові | 33,7± ±3,4 | 300± ±29 | 26,4± ±2,3 | 5,5± ±0,5 | 0,08± ±0,01 | 0,62± ±0,05 | 0,91± ±0,08 | 69,8± ±7,1 | 3,7± ±0,4 | 5,0± ±0,4 |
| | AP | 18,1± ±2,1 | 210± ±19 | 21,1± ±2,0 | 3,0±0,3 | — | 0,24± ±0,02 | 0,21± ±0,02 | — | 2,4± ±0,3 | 0,7±0,1 |
| III стадія, n=61 | Плазма крові | 89,4± ±8,8 | 600± ±56 | 36,7± ±3,2 | 9,1± ±0,8 | 1,00± ±0,01 | 0,56± ±0,06 | 0,54± ±0,05 | 104,4± ±9,3 | 7,6± ±0,7 | 3,1± ±0,2 |
| | AP | 38,4± ±4,1 | 390± ±40 | 26,4± ±2,9 | 5,9± ±0,5 | — | 0,45± ±0,04 | 0,31± ±0,03 | — | 3,6± ±0,3 | 0,8± ±0,1 |
| IV стадія, n=16 | Плазма крові | 15,1± ±1,3 | — | 21,4± ±2,2 | 7,3± ±0,7 | 0,07± ±0,01 | 0,23± ±0,02 | 0,37± ±0,04 | 109,0± ±9,7 | 3,1± ±0,3 | 2,2±0,2 |
| | AP | 9,1±0,8 | — | 17,8± ±1,8 | 4,6±0,4 | — | 0,21± ±0,02 | 0,16± ±0,02 | — | 3,0± ±0,3 | 0,6±0,1 |

реважно за рахунок збереження білковосинтезувальної функції, проте вже простежуються порушення ліпідного обміну та помірна хронічна інтоксикація. Виявлені тенденції щодо порушення вмісту білірубину, лужної фосфатази, органоспецифічних ферментів висвітлили формування диспротеїнемії з вираженою денатурацією альбумінів. Зміни вмісту гамма-глобулінів, трансферину та ліпідних сполук свідчать про атерогенність плазми крові, що, скоріше за все, є однією з причин порушень структури та властивостей клітинних мембран у хворих з компенсованим (клінічно неактивним) цирозом. Ми не виявили порушень функції нирок (табл. 3), проте помітним було зниження екскреції натрію з сечею, вміст решти мікроелементів був на порозі нижньої межі норми.

У хворих на ЦП у стадії субкомпенсації характерною є помірна активація функцій печінки з чітким зниженням білковосинтезувальної функції, переважно за рахунок альбуміноглобулінового дисбалансу (див. табл. 1), з розвитком хронічної інтоксикації. В AP у таких хворих відзначено зменшення рівня білка, причому зі зниженням білка в плазмі крові помітна більша втрата їх концентрації саме в крові за рахунок трансудації. Вміст токсичних сполук (білірубін, азотвмісні компоненти) мав тенденцію до зростання, проте був статистично тотожним з відповідними даними у практично здорових пацієнтів. Функції нирок у хворих у цій стадії були помірно зниженими. Виявляється калій-натрієвий зовнішньоклітинний дисбаланс, який характеризується зменшенням вмісту калію, натрію, кальцію

та хлоридів і зростанням вмісту магнію та фосфору в плазмі крові. В AP реєстрували виражене зменшення вмісту калію, натрію та хлоридів.

У 61 хворого на ЦП у стадії декомпенсації були чітко простежені диспротеїнемії. Загалом для цієї групи хворих характерні глибокі порушення функції печінки, що супроводжувалися розвитком холестазу і цитолізу, гіпо- та диспротеїнемії, азот- і ферментемії тощо (див. табл. 1, 2). Для AP у таких хворих характерним було зменшення вмісту білка — практично у 2,5–3,0 разу ($p<0,01$). Отже, вважаємо це наслідком порушення білковосинтезувальної функції печінки. Відзначали виражені розлади функції нирок, що проявлялося розвитком калій-натрієвого дисбалансу, зменшенням вмісту калію, натрію, кальцію та хлоридів, а також підви-



**Вміст електролітів у плазмі крові, асцитичній рідині та сечі
у хворих на цироз печінки**

| Стадія вираженості цирозу печінки у лікованих хворих | Об'єкт визначення | Калій, моль/л | Натрій, моль/л | Хлориди, ммоль/л | Кальцій, ммоль/л | Магній, ммоль/л | Фосфор, ммоль/л |
|--|-------------------|---------------------|------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Контрольні показники, n=19 | Плазма крові | 5,1±0,4 | 139,3±12,7 | 171,4±13,7 | 2,47±0,14 | 0,84±0,07 | 1,16±0,09 |
| | Сеча | 54,5±4,5 | 150,6±13,6 | — | — | — | — |
| I стадія, n=152 | Плазма крові | 4,6±0,4 | 131,0±12,0 | 151,0±13,0 | 2,14±0,11 | 0,91±0,08 | 1,04±0,08 |
| | АР Сеча | 4,5±0,2 56,0±5,0 | 126,7±10,0 67,5±5,5 | 160,0±14,0 — | — — | — — | — — |
| II стадія, n=152 | Плазма крові | 4,1±0,4 | 120,7±12,2 | 137,0±11,0 | 2,00±0,14 | 1,05±0,08 | 1,69±0,16 |
| | АР Сеча | 3,7±0,2 99,0±6,5 | 108,0±8,0 60,0±5,0 | 167,0±14,0 — | — — | — — | — — |
| III стадія, n=61 | Плазма крові | 3,7±0,4 | 114,9±11,4 | 132,0±10,0 | 1,82±0,12 | 1,44±0,11 | 1,78±0,14 |
| | АР Сеча | 3,3±0,2 72,0±6,0 | 104,4±7,0 57,0±5,0 | 170,5±14,5 — | — — | — — | — — |
| IV стадія, n=16 | Плазма крові | 3,3±0,3 | 112,3±12,3 | 148,0±12,0 | 2,07±0,13 | 1,19±0,09 | 1,94±0,18 |
| | АР Сеча | 2,8±0,2 — | 102,7±6,0 — | 195,0±16,0 — | — — | — — | — — |

щенням вмісту магнію і фосфору в плазмі крові й АР. Зростає калійурез, практично вдвічі зменшується натрійурез, що віддзеркалює виражену затримку натрію в організмі, отже, реалізуються патогенетичні механізми формування набряків і накопичення АР та втрати організмом іонів калію.

Загалом ці зміни концентрації мікроелементного складу плазми крові й АР є додатковим свідченням розвитку дисрегуляторної патології, яка торкається крові, печінки, нирок і систем їх регуляції при ЦП.

Цікавими вважаємо дані стосовно порушення гомеостазу холестерину та споріднених ліпидовмісних компонентів, оскільки в обстежених хворих 3-ї групи зростала їх концентрація. Ми пояснюємо це тим, що накопичення ліпопротеїдів низької щільності та дуже низької щільності, які є відповідальними за виведення холестерину з мембран, спричиняють розвиток деструктивних змін мембран гепатоцитів, що є патологічним підґрунтям подальшої прогресії патологічного процесу при ЦП. Імовірно,

що одним із можливих напрямків патогенетично обґрунтованої терапії при лікуванні хворих на ЦП є застосування гіполіпідемічної терапії.

Іншим цікавим аспектом, який привернув нашу увагу у таблицях, є вміст досліджуваних сполук в АР хворих на ЦП. Отже, в АР містяться такі ж компоненти гомеостазу організму, як і в плазмі крові (іноді у більшій кількості), що робить АР повноцінним плазмозамінним компонентом при ЦП та при його прогресуванні до печінкової недостатності. Зважаючи на значний антиатерогенний потенціал АР, можна проводити визначений раніше комплекс гіполіпідемічної терапії при її повторному застосуванні.

У крові 16 хворих у термінальній стадії захворювання відзначали гіпо- та диспротеїнемію. Вміст білка в АР також був суттєво зменшений. При обстеженні таких хворих переважала клінічна симптоматика з розвитком виражених набряків нижніх кінцівок, кахексії, вираженої серцево-судинної та легеневої недостатності. Вияв-

лено трансудат у плевральній порожнині, електролітний дисбаланс з вираженим порушенням функцій нирок тощо. Одночасне ураження у хворих печінки та нирок свідчить про формування печінково-ниркової недостатності.

Резюмуючи наведені дані, слід указати, що для всіх стадій ЦП, ускладненого асцитом, характерним є порушення білкового гомеостазу, підвищення в крові вмісту атерогенних ліпопротеїдів і зумовлених цими змінами порушень структури мембран гепатоцитів. Основні досліджувані показники складу АР корелювали ($r=0,69-0,87$) зі ступенем порушення функціональної активності паренхіми печінки. Зазначені вище параметри порушення гомеостазу організму відповідного контингенту хворих потрібно враховувати при розробці тактики хірургічного лікування хворих на ЦП, ускладнений асцитом.

Висновки

1. У хворих перебіг ЦП, ускладненого асцитом, супроводжується вираженими змінами



функціонування печінки, нирок і систем регуляції, а також електrolітним дисбалансом.

2. Перебіг ЦП характеризується вираженою диспротеїнемією, підвищенням вмісту в крові атерогенних ліпопротеїдів, що спричиняє токсичність крові та АР, усунення яких має бути головним завданням комплексної патогенетично обґрунтованої терапії.

3. Виявлено, що накопичення токсичних метаболітів у плазмі крові збігається з такими змінами в АР, що, зважаючи на вміст білків, свідчить про доцільність її повторного використання після очищення як додаткового компонента лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей* : рук. для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : М-Вести, 2005. – С. 476–478.

2. *Печень и иммунологическая реактивность* / И. Н. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, А. Б. Ильчевич. – К. : Наукова думка, 1991. – 168 с.

3. *Ибадильдин А. С. Полисиндромность цирроза печени* / А. С. Ибадильдин, Г. Н. Андреев, А. Е. Борисов. – В. Новгород, 1999. – 196 с.

4. *Алексеева О. П. Цирроз печени и его осложнения* / О. П. Алексеева, М. А. Курышева. – Н. Новгород : Изд-во Нижегород. гос. акад., 2004. – 96 с.

5. *Ерамишанцев А. К. Прошлое и настоящее хирургии портальной гипертензии: взгляд на проблему* / А. К. Ерамишанцев // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 4. – С. 20–26.

6. *Ebrahimi H. New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis* / H. Ebrahimi, M. Naderian, A. A. Sohrabpour // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 166–178.

7. *Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review* / G. Lauriti, A. Zani, R. Aufieri [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2014. – Vol. 38, N 1. – P. 70–85.

8. *Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases* / S. Kiziltas // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8, N 32. – P. 1354–1369.

9. *Management of refractory ascites in cirrhosis: Are we out of date?* / A. Annamalai, L. Wisdom, M. Herada [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8, N 28. – P. 1182–1193.

10. *Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application* / F. Wong // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 22, N 4. – P. 415–422.

11. *Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases* / S. Li, M. Hong, H. Y. Tan [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2016:4234061. doi: 10.1155/2016/4234061.

12. *Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets* / C. Y. Zhang, W. G. Yuan, P. He [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, N 48. – P. 10512–10522.

13. *Tapper E. B. Building Effective Quality Improvement Programs for Liver Disease: A Systematic Review of Quality Improvement Initiatives* / E. B. Tapper // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14, N 9. – P. 1256–1265.

14. *Tapper E. B. Strategies to Reduce 30-Day Readmissions in Patients with Cirrhosis* / E. B. Tapper, M. Volk // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2017. – Vol. 19, N 1. – P. 1. doi: 10.1007/s11894-017-0543-3.

REFERENCES

1. *Ivashkin V.T. (ed.) Bolezni pecheni i zhelchevyvodyaschih putey* [Liver and biliary ducts diseases]. Ed. by. Moscow, M-Vesti, 2005, P. 476–478

2. *Alekseeva I.N., Bryzgina T.M., Pavlovich S.I., Ilchevich A.B. Pechen i immunologicheskaya reaktivnost* [Liver and immunologic reactivity] Kyiv, Naukova dumka, 1991, 168 p.

3. *Ibadildin A.S., Andreev G.N., Borisov A.E. Polisinidromnost tsirroza pecheni* [Multisynidromnost of liver cirrhosis]. Novgorod, 1999, 196 p.

4. *Alekseeva O.P., Kurysheva M.A. Tsirroz pecheni i ego oslozhneniya* [Cirrhosis of liver and its complications]. N. Novgorod, Publishing House of N. Novgorod State University, 2004, 96 p.

5. *Yepamishantsev A.K. Past and present of surgery of portal hypertension: A view on the problem. Klin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol*, 2001 (4): 20-26.

6. *Ebrahimi H., Naderian M., Sohrabpour A.A. New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis. Middle East J. Dig. Dis* 2016; 8 (3): 166-178.

7. *Lauriti G., Zani A., Aufieri R. et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and chil-*

dren: a systematic review. J. Parenter. Enteral. Nutr 2014; 38 (1): 70-85.

8. *Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. S. Kiziltas. World J. Hepatol* 2016; 8 (32): 1354-1369.

9. *Annamalai A., Wisdom L., Herada M. et al. Management of refractory ascites in cirrhosis: Are we out of date? World J. Hepatol*, 2016; 8 (28): 1182-1193.

10. *Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis): new definition and application. Clin. Mol. Hepatol*, 2016; 22 (4): 415-422.

11. *Li S., Hong M., Tan H.Y. et al. Insights into the Role and Interdependence of Oxidative Stress and Inflammation in Liver Diseases. Oxid. Med. Cell Longev*, 2016:4234061. doi: 10.1155/2016/4234061.

12. *Zhang C.Y., Yuan W.G.P. He et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells): Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. World J. Gastroenterol* 2016; 22 (48): 10512-10522.

13. *Tapper E.B. Building Effective Quality Improvement Programs for Liver Disease): A Systematic Review of Quality Improvement Initiatives. Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2016; 14 (9): 1256-1265.

14. *Tapper E.B., Volk M. Strategies to Reduce 30-Day Readmissions in Patients with Cirrhosis. Curr. Gastroenterol. Rep* 2017; 19 (1): 1. doi: 10.1007/s11894-017-0543-3.

Надійшла 13.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. М. А. Каштальян



О. І. Ісайкова, А. С. Сон

ОБҐРУНТУВАННЯ БІОФІЗИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ В СТАДІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

Е. И. Исайкова, А. С. Сон

ОБОСНОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В СТАДИИ СУБКОМПЕНСАЦИИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Обследовано 27 мужчин и 35 женщин с хронической ишемией мозга в стадии субкомпенсации в возрасте 46–72 года. Из них 32 больным проведено 10 сеансов по 10 мин низкоинтенсивной высокочастотной (0,3 Тл, 20 Гц) стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры слева, 30 больных получили аналогичный курс высокоинтенсивной низкочастотной (1,6 Тл, 1 Гц) стимуляции. Состояние пациентов определяли перед началом и после окончания курса с помощью теста MMSE и по шкале Гамильтона. Когнитивные функции в первой группе улучшились у 43,8 % пациентов ($p=0,00085$), во второй группе — 26,7 % ($p=0,0001$). Состояние депрессивных проявлений в первой группе улучшилось у 18,8 % пациентов ($p=0,0005$), во второй группе — у 6,7 % ($p=0,345$). Таким образом, оптимальными биофизическими параметрами положительного влияния транскраниальной магнитной стимуляции на состояние когнитивных функций и депрессивных проявлений являются: стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры с интенсивностью магнитного поля 0,3 Тл, частотой 20 Гц, время сеанса 10 мин, продолжительность курса 10 ежедневных сеансов.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, биофизические параметры, хроническая ишемия мозга.

UDC 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

O. I. Isaikova, A. S. Son

JUSTIFICATION OF BIOPHYSICAL PARAMETERS OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA IN SUBCOMPENSATION STAGE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

Over the past 10 years in Ukraine has doubled the number of patients with chronic brain ischemia, one of the main manifestations of which are cognitive impairment and depressive symptoms. Only a few reports of the use of transcranial magnetic stimulation for patients with chronic cerebral ischemia induced us to the justification of biophysical parameters of this method in this pathology.

We examined 27 male and 35 female, age 46–72 years. 32 patients underwent 10 sessions of 10 minutes of low-intensity high-frequency (0.3 T, 20 Hz) stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on the left, 30 patients received a similar course of high-intensity low-frequency (1.6 T, 1 Hz) stimulation. Patients were determined before and after the course with the MMSE test and Hamilton scale. Cognitive condition in the first group improved in 43.8% of patients (χ^2 McNemar 11,13; $p=0,00085$), while the second group in 26.7% (χ^2 McNemar 15.04; $p=0,0001$), the depressed condition manifestations in the first group improved in 18.8% patients (χ^2 McNemar 12.25; $p=0,0005$), and the second group in 6.7% (χ^2 McNemar 0.893; $p=0,345$), which made it possible to conclude that when using this mode of action depressive symptoms are reduced, but not statistically significant. Thus, the optimal biophysical parameters of the positive impact on the state of cognitive function and depressive symptoms are: stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex with the intensity of the magnetic field — 0.3 T, frequency — 20 Hz, session time — 10 minutes, the duration of the course — 10 daily sessions.

Key words: transcranial magnetic stimulation, biophysical parameters, chronic cerebral ischemia.

Цереброваскулярні захворювання є однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено їх значною часткою в структурі захворюваності, інвалідизації та смертності. Найбільш поширеним цереброваскулярним захворюванням є

хронічна ішемія мозку (ХІМ). Сьогодні в Україні зареєстровано понад 3 млн людей з цереброваскулярними захворюваннями, велику частку в їх структурі становлять хронічні судинні захворювання головного мозку. За останні 10 років, згідно з даними офіційної

статистики Міністерства охорони здоров'я України, кількість хворих з дисциркуляторною енцефалопатією майже подвоїлася [1]. Незважаючи на зростання захворюваності на цереброваскулярну патологію, на ранніх стадіях вона не завжди діагностується, а на пізніх



— важко піддається лікуванню, що призводить до втрати активності працездатного населення [2].

Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) — метод діагностики та лікування в неврології, що ґрунтується на законі електромагнітної індукції і являє собою стимуляцію нервової тканини з використанням змінного магнітного поля, здатний пригнічувати або активувати різні ділянки кори головного мозку, спинномозкові корінці та периферичні нерви. Важливими позитивними рисами цього методу є неінвазивність і безболісність [3]. У наші дні ТМС — метод лікування в неврології, який застосовується при великій різноманітності патологічних станів [4; 5]. У доступній літературі нами знайдені лише поодинокі повідомлення, присвячені застосуванню ТМС для корекції стану хворих при ХІМ, які свідчать про поліпшення стану хворих під впливом ТМС і про безпеку такого впливу при ХІМ [6–8]. При цьому дані про біофізичні параметри ТМС для лікування хворих на ХІМ суперечливі [6–8].

Мета роботи — обґрунтування біофізичних параметрів повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції (пТМС) при хронічній ішемії мозку в стадії декомпенсації.

Матеріали та методи дослідження

Нами обстежено 62 хворих на ХІМ віком 46–72 роки, чоловіків було 27, жінок — 35. Діагноз ХІМ підтверджували скарги хворих, дані неврологічного обстеження, дуплексна ультразвукова доплерографія брахіоцефальних артерій, комп'ютерна та/або магнітно-резонансна томографія головного мозку. Хворі були розподілені на дві групи: 32 хворим проведено 10 сеансів по 10 хв низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 20 Гц) ТМС дорсолатеральної префронтальної кори (ДЛПФК) ліворуч, реш-

та 30 пацієнтів отримали аналогічний курс високоінтенсивної низькочастотної (1,6 Тл, 1 Гц) ТМС. Усі пацієнти отримували сеанси ТМС через однакові проміжки часу, в однаковий час доби. Даний протокол вибраний не випадково, він ґрунтується на даних, які доводять, що стимуляція ДЛПФК здатна змінювати метаболізм нейротрансмітерів і покращувати стан когнітивних функцій пацієнтів з ХІМ [6–8].

Дослідження здійснено на базі лікувально-діагностичного центру «ВІТА-МЕД І» (Одеса). Проводили ТМС апаратом НЕЙРО-МС/Д виробництва компанії «Нейрософт», оснащеним восьмиподібним індуктором («метелик») з максимальною індуктивністю 1,6 Тл і максимальною частотою магнітних стимулів у режимі пТМС 20 Гц. Експлуатація апарата, а також процедура стимуляції здійснювалися відповідно до керівництва безпечного й адекватного застосування ТМС у медицині, прийнятому в 2009 р. [3]. Для досягнення поставленої мети ми провели обстеження хворих на наявність когнітивних і депресивних проявів ХІМ. Перед початком і після закінчення курсу пТМС визначали стан когнітивних функцій за допомогою тесту MMSE (mini-mental state examination). Шкала MMSE є чутливою, достовірною та надійною анкету з 30 пунктів, яка використовується в клінічних і наукових дослідженнях для оцінки когнітивних порушень [9–11]. Ми використовували модифіковану MMSE, яка є більш інформативною і дозволяє виявити деменцію з чутливістю 94–96 % і специфічністю 92 % [12]. Вираженість депресивного розладу перед початком і після закінчення курсу ТМС визначали за шкалою Гамільтона [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження проявів ХІМ у стадії субкомпенсації під впли-

вом терапії методом пТМС показало позитивну динаміку когнітивних функцій і депресивних проявів. З огляду на той факт, що критерій χ^2 МакНемара призначений для аналізу таблиць виду 2×2 , для оцінки стану когнітивних функцій перед курсом пТМС і після нього пацієнти обох груп з легкими і помірними когнітивними порушеннями були об'єднані в одну підгрупу, тобто вихідна таблиця була перетворена в таблицю виду 2×2 . Дана процедура перетворення вихідних таблиць у таблиці виду 2×2 була здійснена і при аналізі депресивних проявів.

У результаті аналізу стану когнітивних функцій до і після курсу пТМС було отримано значення χ^2 МакНемара, що дорівнювало 11,13 ($p=0,00085$), яке дозволило дійти висновків, що при застосуванні низькоінтенсивної високочастотної стимуляції (0,3 Тл, 20 Гц) статистично значуще поліпшуються когнітивні функції пацієнтів. Виявилось, що в результаті лікування методом пТМС у першій групі (низькоінтенсивна високочастотна (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС) когнітивні функції покращилися у 43,8 % пацієнтів. При цьому стан когнітивних функцій покращився у 52,9 % хворих з підгрупи з легкими порушеннями й у 41,7 % хворих з підгрупи з помірними порушеннями. Крім того, у жодного хворого з помірними когнітивними порушеннями не настало поліпшення до рівня відсутності когнітивних порушень, усі хворі з помірними когнітивними порушеннями перейшли в групу з легкими когнітивними порушеннями.

Подібним же чином був проведений аналіз стану когнітивних функцій пацієнтів у групі, що зазнала високоінтенсивної низькочастотної стимуляції (1,6 Тл, 1 Гц). У результаті аналізу було отримано значення χ^2 МакНемара, що дорівнювало 15,04 ($p=0,0001$), яке дозволило дійти висновку, що при



застосуванні високоінтенсивної низькочастотної стимуляції когнітивні функції пацієнтів також достовірно поліпшуються. Оцінка стану когнітивних функцій у цій групі показала, що в результаті лікування методом пТМС когнітивні функції покращилися у 26,7 % пацієнтів цієї групи. При цьому стан когнітивних функцій покращився у 37,5 % хворих підгрупи з легкими порушеннями і у тільки у 16,7 % хворих підгрупи з помірними порушеннями. Крім того, у жодного хворого з помірними когнітивними порушеннями не настало поліпшення до рівня відсутності когнітивних порушень. Важливо відзначити, що тестування після застосування низькоінтенсивної високочастотної пТМС показало збільшення кількості правильних відповідей на 8,9 %, а тестування після курсу високоінтенсивної низькочастотної пТМС — збільшення кількості правильних відповідей на 5,4 %.

Таким чином, проведене нами дослідження динаміки когнітивних функцій показало, що пТМС достовірно позитивно впливає на стан когнітивних функцій у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації. Виразнішим виявився вплив на когнітивні порушення у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації при застосуванні низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС.

Аналіз стану депресивних проявів у першій групі (низькоінтенсивна високочастотна (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС) перед курсом пТМС і після нього виявив значення χ^2 МакНемара, що дорівнювало 12,25 ($p=0,0005$), яке дозволило дійти висновку, що при застосуванні даного режиму впливу депресивні прояви у пацієнтів статистично значущо зменшуються, проте повністю не зникають (χ^2 МакНемара — 0,14; $p=0,71$). У цій групі поліпшення стану настало у 18,8 % пацієнтів, при цьому важливо,

що стан покращився за рахунок зменшення кількості пацієнтів і з легкими, і з помірними депресивними проявами: серед них 42,6 % перейшли з підгрупи помірних порушень у легкі, 14,3 % з помірних і 16,7 % з легких — у підгрупу без депресивних симптомів. Депресивні прояви були відсутні у 40,6 % до курсу пТМС і 50,0 % пацієнтів після нього, легкі депресивні прояви були зареєстровані перед курсом пТМС у 37,5 % пацієнтів і 40,6 % пацієнтів після нього, помірні депресивні прояви — відповідно у 21,9 і у 9,4 % пацієнтів.

Аналіз стану депресивних проявів у другій групі пацієнтів перед і після курсу високоінтенсивної низькочастотної (1,6 Тл, 1 Гц) пТМС виявив значення χ^2 МакНемара, що дорівнювало 0,893 ($p=0,345$), яке дозволило дійти висновку, що при застосуванні даного режиму впливу депресивні прояви зменшуються, але статистично недостовірно. У цій групі поліпшення стану настало тільки у 2 (6,7 %) пацієнтів, при цьому важливо, що по одному з них перейшли з підгруп помірних і легких порушень у підгрупу без депресивних симптомів. Депресивні прояви були відсутні у 36,7 % хворих до курсу пТМС і у 43,3 % пацієнтів після нього, легкі депресивні прояви були зареєстровані перед курсом пТМС у 40,0 % пацієнтів і 36,7 % пацієнтів після нього, помірні депресивні прояви — відповідно у 23,3 і у 20,0 % пацієнтів.

Таким чином, в обох групах зменшилася кількість хворих з депресивними проявами ХІМ, відбулося це однаковою мірою за рахунок поліпшення стану пацієнтів з легкими і помірними депресивними проявами. Крім того, 6,5 % пацієнтів перейшли з підгруп з помірними депресивними проявами у підгрупу з легкими депресивними симптомами. Очевидно також, що поліпшення стану настало у 18,8 % пацієнтів після курсу

низькоінтенсивної високочастотної пТМС і тільки у 6,7 % пацієнтів, які пройшли курс високоінтенсивної низькочастотної пТМС. Отже, проведене дослідження динаміки депресивних проявів під впливом ТМС показало її достовірно позитивний вплив на стан депресивного фону у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації. Крім того, виявилось, що значно більш вираженим є вплив на депресивні прояви ХІМ при застосуванні низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС, а позитивний вплив на депресивні прояви високоінтенсивної низькочастотної (1,6 Тл, 1 Гц) пТМС є недостовірним.

Висновки

1. Транскраніальна магнітна стимуляція достовірно позитивно впливає на стан депресивного фону у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації. Значно більш вираженим є вплив на депресивні прояви ХІМ при застосуванні низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС, а позитивний вплив на депресивні прояви високоінтенсивної низькочастотної (1,6 Тл, 1 Гц) пТМС є недостовірним.

2. Транскраніальна магнітна стимуляція достовірно позитивно впливає на стан когнітивних функцій у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації. Виразнішим є вплив на когнітивні порушення у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації при застосуванні низькоінтенсивної високочастотної (0,3 Тл, 20 Гц) пТМС.

3. Оптимальними біофізичними параметрами позитивного впливу ТМС на стан когнітивних функцій і депресивних проявів у хворих на ХІМ у стадії субкомпенсації є стимуляція лівої дорсолатеральної префронтальної ділянки з інтенсивністю магнітного поля 0,3 Тл, частотою 20 Гц (низькоінтенсивна високочастотна ТМС); час впливу — 10 хв, тривалість курсу — 10 щоденних сеансів.



ЛІТЕРАТУРА

1. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Украине / Т. С. Мищенко // Практична ангиологія. – 2009. – № 1/1. – С. 5

2. Крылова В. Ю. Хроническая ишемия мозга / В. Ю. Крылова, Т. И. Насонова, Н. С. Турчина // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13).

3. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / S. Rossi, M. Hallett, P.M. Rossini, A. Pascual-Leone // Clin Neurophysiol. – 2009. – Vol. 120. – P. 2008–2039.

4. Wassermann E. M. Transcranial Magnetic Brain Stimulation: Therapeutic Promises and Scientific Gaps / E. M. Wassermann, T. Zimmermann // Pharmacol Ther. – 2012, January. – Vol. 133 (1). – P. 98–107.

5. Евтушенко С. К. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии / С. К. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 5 (15).

6. Григорьева С. Е. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на когнитивные функции больных с дисциркуляторной энцефалопатией : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. техн. наук : спец. 14.00.13 «Нервові хвороби» / С. Е. Григорьева. – М., 2007. – 24 с.

7. Когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией в процессе воздействия транскраниальной магнитной стимуляцией / А. В. Степанченко, С. Е. Крымшаухалова, Т. Р. Мамедов [и др.] // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины. – М., 2004. – С. 171–172.

8. Guse B. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review / B. Guse, P. Falkai, T. Wobrock //

J Neural Transm. – 2010. – Vol. 117. – P. 105–122.

9. Folstein M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S.E. Folstein, P. R. McHugh // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – Vol. 12 (3). – P. 189–198.

10. Pangman V. C. An Examination of Psychometric Properties of the Mini-Mental State Examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: Implications for Clinical Practice / V. C. Pangman, J. Sloan, L. Guse // Applied Nursing Research. – 2000. – Vol. 13 (4). – P. 209–213.

11. Волошин П. В. Судинна деменція / П. В. Волошин, Т. С. Мищенко, О. В. Дмитрієва // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5 (11). – С. 36–39.

12. Waldemar G. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline / G. Waldemar, B. Dubois, M. Emre [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2007. – Vol. 14. – P. 1–26.

13. Hamilton M. A. Rating scale for depression / M. A. Hamilton // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.

REFERENCES

1. Mishchenko T.S. Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine. *Praktichna angiologia* 2009; 1/1: 5

2. Krylova V.Yu., Nasonova T.I., Turchina N.S. Chronic cerebral ischemia. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* 2007; 3 (13).

3. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009; 120: 2008–2039.

4. Wassermann E.M., Zimmermann T. Transcranial Magnetic Brain Stimulation: Therapeutic Promises and

Scientific Gaps. *Pharmacol Ther.* 2012 January; 133 (1): 98–107.

5. Yevtushenko S.K. Application of transcranial magnetic stimulation in clinical neurology. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* 2007; 5 (15).

6. Grigorieva S.E. Effect of transcranial magnetic stimulation on cognitive function of patients with encephalopathy discirculatory: author. dis. na здobuttya nauk. stup. kand. med. nauk: spec. 14.00.13 "nervovi khvoroby". Moscow, 2007. 24 p.

7. Stepanchenko A.V., Krimshaukhalov S.E., Mammadov T.R., Sharov M.N., Savushkin A.N. The cognitive function of patients with encephalopathy in discirculatory effects of transcranial magnetic stimulation. *Actualnye problemy eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsyny* 2004: 171–172.

8. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm* 2010; 117:105–122.

9. Folstein M.F.; Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12 (3): 189–98.

10. Pangman V.C., Sloan J., Guse L. An Examination of Psychometric Properties of the Mini-Mental State Examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: Implications for Clinical Practice. *Applied Nursing Research* 2000; 13 (4): 209–213.

11. Voloshin P.V., Mischenko T.S., Dmitrieva O.V. Vascular dementia. *Mistetstvo likuvannya* 2004; 5 (11): 36–39.

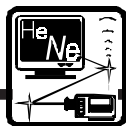
12. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 1–26.

13. Hamilton M. A. Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1960; 23: 56–62

Надійшла 17.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський





UDC 614.2:616-082

V. S. Biryukov

RISK MANAGEMENT AS INNOVATIVE METHOD OF MANAGEMENT IN MEDICAL INSTITUTIONS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 614.2:616-082

В. С. Бирюков

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД УПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследование посвящено внедрению в практику здравоохранения нового инновационного метода управления медицинскими учреждениями на основе требований международного стандарта качества ISO 9001:2015. Последняя версия стандарта требует создания в учреждениях систем менеджмента качества, опирающихся на риск-менеджмент. На примере работы городского центра первичной медико-санитарной помощи показан алгоритм выявления степени отягощенности основных и вспомогательных процессов жизнедеятельности медицинского учреждения. На основании рекомендаций стандарта ISO 9001 в деятельности учреждения выделены 31 категория рисков, сопровождающих 40 процессов и под-процессов деятельности учреждения. Показан формализованный подход к оценке значимости рисков.

Ключевые слова: риск-менеджмент, стандарт ISO 9001:2015, системы менеджмента качества, первичная медицинская помощь, медицинский аудит.

UDC 614.2:616-082

V. S. Biryukov

RISK MANAGEMENT AS INNOVATIVE METHOD OF MANAGEMENT IN MEDICAL INSTITUTIONS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Research is devoted to the implementation in practice of the Health Care a new innovative method of management in medical institutions on the basis of requirements international quality standard ISO 9001:2015. The latest version of the standard requires to establish in institutions of quality management systems, based on risk management. On the example of activity the city Center of primary health care is showed an algorithm for identifying the degree of loading the main and auxiliary processes in activity of the medical institution. Based on the recommendations standard ISO 9001 was allocated 31 risk category and 40 accompanying processes and sub-processes of Centre's activities. It was showed a formalized approach to assessing the significance of risks.

Key words: risk management, ISO 9001:2015, Quality management systems, primary health care, medical audit.

Introduction

Present paper is devoted to risk analysis in the practice of medical institutions with different levels and types of property that have implemented a quality management system (QMS) based on the requirements of standards series ISO 9000 and ISO 31010.

It is known that any organizations of all types and sizes face

a range of risks that may affect the achievement of their goals.

These goals may be related with a variety of activities of the organization, from the strategic programs of its activities and projects, to the tactical plans, including social, technological, commercial activities, safety measures and environmental protection, financial and economic measures, as well as social,

cultural, political and reputational impact.

If activities of the organization are associated with recurrent risk, they must be managed. **The purpose** of this paper is to analyze the risks of medical activities, depending on the basic and auxiliary processes specific to medical institutions. To **achieve this purpose** there have been studied basic and auxiliary pro-



cesses and sub-processes of QMS in Odessa's Primary Care City Center № 12 (PC Centre), as well as an analysis of potential risks for each identified processes.

The paper used the method of "Risk indices", recommended by standard ISO 31010 [1; 81].

Main part

Risk calculations for risk-based internal audit planning conducted by the modelling method described by V.P. Erdakova, T.M. Tushkina and E.E. Ermilova (2013) [2] and in accordance with the international standards ISO 31000:2009 "Risk Management" ISO Guide 73:2009. According to these standards, "risk — the effect of uncertainty on objectives" [1; Clause 1.1). Standard provides clarifications on risk assessment methods. The risk can be represented by an indicator of its potential relationship to the events, consequences or a combination of these items. Perhaps the risk expressed in the combination effects of the event (including changes in circumstances) and the likelihood of incidents related [1; Notes 3–5].

In risk management terminology, the term "opportunity" means a chance that something could happen, regardless of whether it is defined, measured or determined objectively or subjectively, qualitatively or quantitatively, and is described there with the help of general concepts or mathematical (e. g. as the probability or frequency over a given time period).

As we use the calculation model, the risk was interpreted as a result of the uncertainty. The predominant number of cases this definition is true for the negative effects of any events. Along with common to all areas of ac-

tivity types of risks, its has own specific risks in the field of health and medical care system. Their feature is connected, first of all, to the quality of diagnostic and treatment processes. Knowledge of risks, availability of system and process approaches to their assessment as well as maintenance of risk at an acceptable level is important aspects of improving the organization's QMS.

PC Centre № 12 in Odessa city is located in the central part of city, includes 125 medical staff and serves adults, as well as number students of higher educational institutions located within a radius of action the Centre. In general, the center provides medical services for 86,000 residents.

The risks analysis accompanying the PC Centre's activity was conducted taking into account internal and external contexts [1]. Establishing the context defines the basic parameters for managing risk and sets the scope and criteria for the rest of the process. Establishing the context includes considering internal and external parameters relevant to the organization as a whole, as well as the background to the particular risks being assessed.

According to the requirements standard ISO 31010, in establishing the context, the risk assessment objectives, risk criteria, and risk assessment program are determined and agreed. For a specific risk assessment, establishing the context should include the definition of the external, internal and risk management context and classification of risk criteria (see Fig. 1):

At the analysis of hospital activity it has been used the concept of process approach, rec-

ommended by ISO 9001[3]. The process providing standard of care to the urban population was considered as a closed loop, formed by four successive sub-processes (Stewart — Deming Cycle): "Plan — Do — Check — Act".

This approach has revealed the following main and auxiliary processes and sub-processes of QMS in the routine work of PC Centre № 12, as reflected in Table 1.

The 40 processes and sub-processes ($k=40$) were identified in the QMS of PC Centre and are grouped into the following groups: 1gr.: "The processes of therapeutic and diagnostic activities", 2gr.: "The processes of documentation"; 3gr.: "Resource provision processes"; 4 gr.: "Processes of compliance with ISO 9001 principles."

For example, to the main processes or business processes were attributed: design and development of diagnostic programs, the implementation of major outpatient and inpatient treatments, the performance of therapeutic, surgical and rehabilitation programs, health, innovation, and others.

To support or maintain process were attributed: personnel management, training of highly qualified personnel, analytical activity, information services, purchasing management, security agencies, and others.

To support processes were attributed and management processes: analysis of the QMS by top management, management of corrective and preventive actions, internal audit organization and others.

Transfer qualitative risk assessment processes in quantitative assessment was carried out as follows. At the first stage was formed the ma-



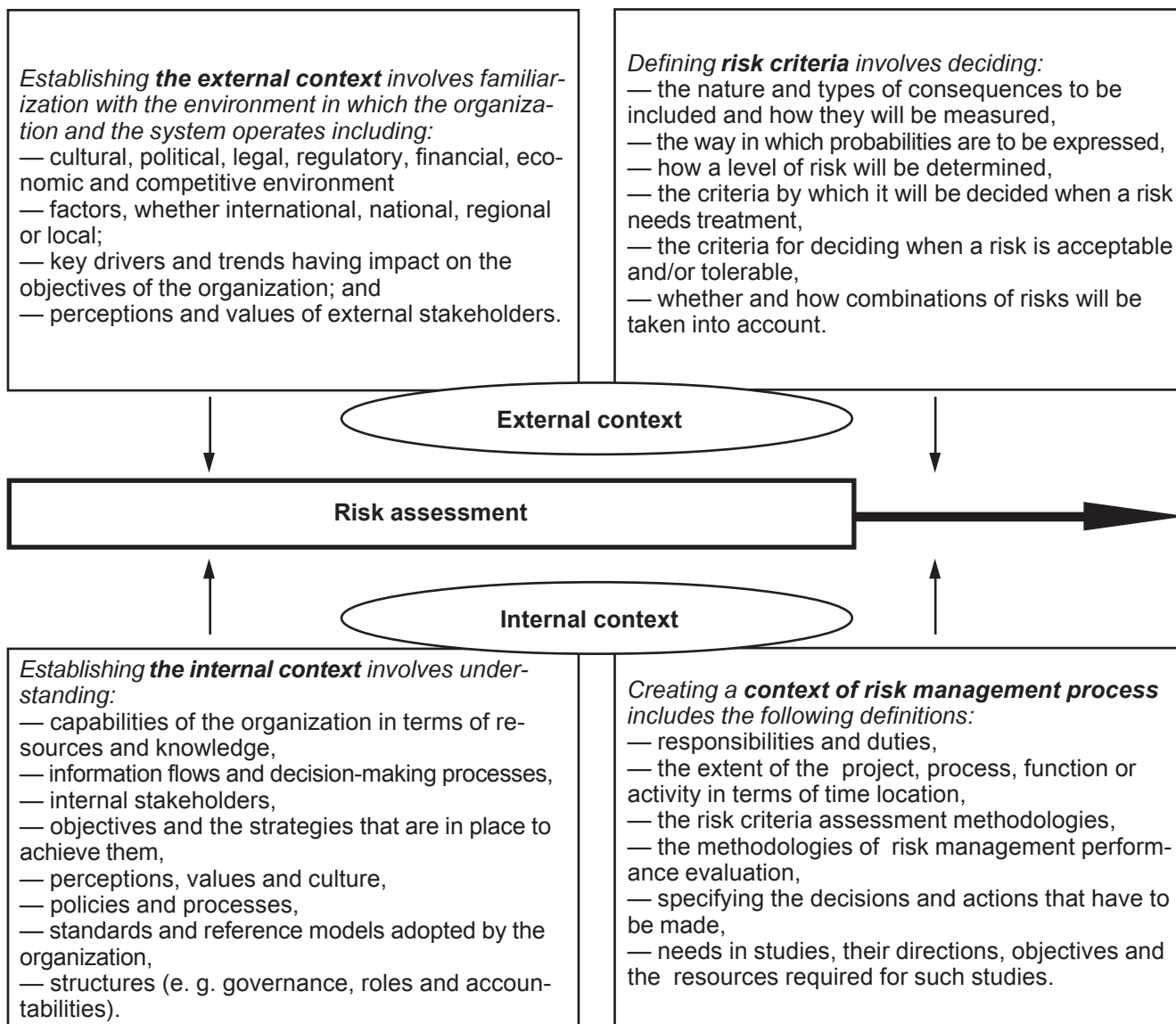


Fig. 1. The main components the risk assessment process in accordance with the requirements of ISO 31000 [1, par. 4.3.3]

trix "Processes and risks" (Table 2).

The horizontal column headers used matrix placed names of the main and auxiliary processes performed in a medical institution.

The vertical rows of headers are risk category R_i ($i = 1 \dots m$, $m = 31$) shown in Table 3. Thus, the number of cells produced by specified table was:

$$R \times P = 31 \times 40 = 1240.$$

At the intersection of the i -rows and j -columns of matrix "Processes and risks" placed one arithmetic symbols: 0,1 (le-

vels of risk, if necessary their number can be increased) in accordance with the condition:

$$\begin{cases} R_{ij} = 0 & \text{— with no risk } R_i \text{ for process } P_j; \\ R_{ij} = 1 & \text{— when there is a risk } R_i \text{ for process } P_j. \end{cases}$$

These values are summed in rows and columns of the matrix, the thus obtained sum divided by the sum of all matrix elements.

Thus are determined the probability of risks q_i ($i = 1 \dots m$) and weighting factors p_j processes ($j = 1 \dots k$).

On the basis the information available in the matrix "risks processes" may:

- to carry out a quantitative risk assessment, followed by their ranking in order of importance, in accordance with the identified problem areas of the organization and its strategic objectives;
- make a priority risk register (risk map);
- to determine the weights of all the audited QMS processes.

These weights remain unchanged for one test cycle (autumn-winter and spring-summer



The Types of Processes of QMS in the Routine Work PC Centre

| Numbering processes | Types of processes | A fragment of PDCA cycle |
|---|---|--------------------------|
| The processes of therapeutic and diagnostic activities (PT) | | |
| PT ₁ | Receiving patients in hospital | Stage 1 (Plan) |
| PT ₂ | Initial registration of medical records in the hospital waiting room | Stage 1 (Plan) |
| PT ₃ | Translation of patient admissions department in the hospital | Stage 1 (Plan) |
| PT ₄ | Organization of paraclinical examination of the patient | Stage 1 (Plan) |
| PT ₅ | Substantiation of methods of diagnosis and treatment in a hospital | Stage 1 (Plan) |
| PT ₆ | Palliative Care Organization | Stage 1 (Plan) |
| PT ₇ | Clinical observation of the patient's physician | Stage 2 (Do) |
| PT ₈ | Performing paraclinical investigations | Stage 2 (Do) |
| PT ₉ | Perform medical appointments nurses | Stage 2 (Do) |
| PT ₁₀ | Nutrition and care of patients | Stage 2 (Do) |
| PT ₁₁ | Evaluation of the efficiency and effectiveness of treatment | Stage 3 (Check) |
| PT ₁₂ | Monitoring of nurses | Stage 3 (Check) |
| PT ₁₃ | Monitoring of nurses | Stage 3 (Check) |
| PT ₁₄ | Monitoring of paraclinical diagnostic services | Stage 3 Check) |
| PT ₁₅ | Monitor patients and their relatives satisfaction | Stage 3 (Check) |
| PT ₁₆ | Analysis of the results of medical intervention in the landmark discharge summaries | Stage 4 (Act) |
| PT ₁₇ | Carrying out a consultation and pathological conferences | Stage 4 (Act) |
| PT ₁₈ | Doctor's reports on activities | Stage 4 (Act) |
| Processes of medical records (PR) | | |
| PR ₁₉ | Availability of treatment protocols and diagnostic | Stage 2 (Do) |
| PR ₂₀ | Doctors conducting records | Stage 2 (Do) |
| PR ₂₁ | Records keeping by nurses | Stage 2 (Do) |
| PR ₂₂ | Consultants conducting records | Stage 2 (Do) |
| PR ₂₃ | Keeping the accompanying medical documentation | Stage 2 (Do) |
| PR ₂₄ | Making the discharge summary | Stage 3 (Check) |
| PR ₂₅ | Storing medical records | Stage 4 (Act) |
| Resource provision processes (PP) | | |
| PP ₂₆ | Providing medicines | Stage 2 (Do) |
| PP ₂₇ | Ensuring supply of patients and staff | Stage 2 (Do) |
| PP ₂₈ | Information support | Stage 2 (Do) |
| PP ₂₉ | Technical support | Stage 2 (Do) |
| PP ₃₀ | Provide working conditions | Stage 2 (Do) |
| PP ₃₁ | Provide positive incentive | Stage 2 (Do) |
| PP ₃₂ | Financial security | Stage 2 (Do) |
| Compliance with the principles ISO 9001 (PC) | | |
| PC ₃₃ | Focus on patient | Stage 2 (Do) |
| PC ₃₄ | Leadership in industry | Stage 1 (Plan) |
| PC ₃₅ | The involvement of staff | Stage 2 (Do) |
| PC ₃₆ | Systems approach | Stage 1 (Plan) |
| PC ₃₇ | Process approach | Stage 1 (Plan) |
| PC ₃₈ | Mutually beneficial supplier relationships | Stage 2 (Do) |
| PC ₃₉ | Making decisions based on facts | Stage 2 (Do) |
| PC ₄₀ | Constant perfection | Stage 2 (Do) |



Table 2

Matrix "Processes and Risks in the Activities of the PC Centre" [2]

| R | P | | | | q |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----|-----------------|----------------|
| | P ₁ | P ₂ | ... | P _k | |
| R ₁ | r ₁₁ | r ₁₂ | ... | r _{1k} | q ₁ |
| R ₂ | r ₂₁ | r ₂₂ | ... | r _{2k} | q ₂ |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... |
| R _m | r _{m1} | r _{m2} | ... | r _{mk} | q _m |
| Weighted value of processes | r ₁ | r ₂ | ... | r _k | , |

Note. R — identified risks; P — studied QMS processes; q — the probabilities of risks

Table 3

Risk Category in Audit of Quality Management System in PC Centre

| No | Risk Category |
|--|---|
| The risks of a systemic nature (RS) | |
| RS ₁ | Failure to comply the strategic goals of quality |
| RS ₂ | Lowering the category after the establishment licensing and accreditation of health facilities |
| RS ₃ | The closure or conversion of health institutions |
| RS ₄ | Reducing the availability of skilled care |
| RS ₅ | The growth of the patients and their relatives dissatisfaction quality of medical services |
| RS ₆ | Dissatisfaction with the quality of the regional administration of treatment enshrined population |
| RS ₇ | The high turnover of health facilities staff |
| RS ₈ | Dissatisfaction with the quality of insurance companies of services, termination of extra-budgetary funding |
| The risks of a tactical nature (RT) | |
| RT ₉ | Non-compliance with standards of diagnosis |
| RT ₁₀ | It does not match the standards of treatment of medical technology |
| RT ₁₁ | Inconsistency competencies of medical staff professional requirements |
| RT ₁₂ | Mismatch state health standards of the treated patients outcomes |
| RT ₁₃ | The lack of effectiveness of medical interventions |
| RT ₁₄ | Lack of effectiveness of medical interventions |
| RT ₁₅ | A shortage of qualified medical personnel |
| RT ₁₆ | Dissatisfaction with the staff working environment conditions |
| RT ₁₇ | The appearance, after corrective measures, repeated inconsistencies local QMS requirements |
| RT ₁₈ | Inadequate information support diagnostic and treatment process |
| RT ₁₉ | The use of counterfeit pharmaceutical products |
| RT ₂₀ | Insufficient supply of resources for therapeutic and diagnostic activities |
| RT ₂₁ | Violation of ethical standards |
| RT ₂₂ | Failure to comply with safety regulations |
| RT ₂₃ | Non-compliance with sanitary standards |
| RT ₂₄ | Damage to the property of the consumer |
| RT ₂₅ | Low activity retraining |
| The financial and economic risks (RF) | |
| RF ₂₆ | Insufficient funding for health facilities |
| RF ₂₇ | Inconsistency resources expended results achieved (the ratio of "price/quality") |
| RF ₂₈ | Reducing the budget or off-budget financing |
| The risk of wrong organization auditing process (RO) | |
| RO ₂₉ | Defect preparation the audit program |
| RO ₃₀ | Lack of competence the audit |
| RO ₃₁ | Failure to comply with the audit program |



The weight values of risks, %

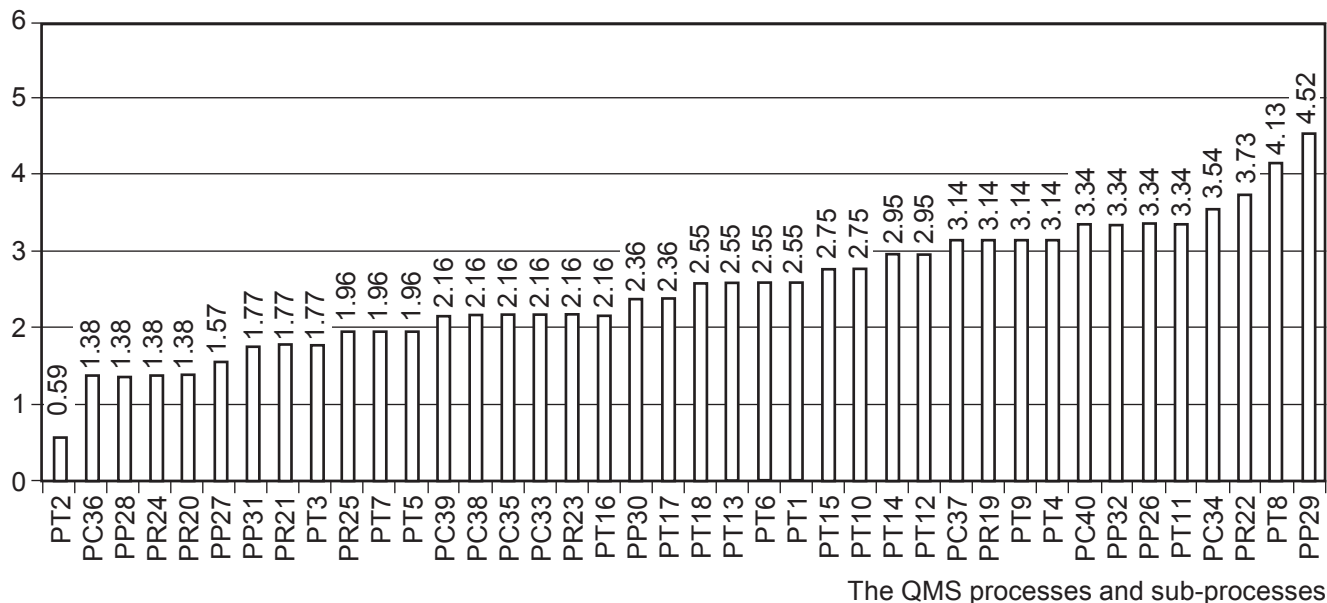


Fig. 2. The ranking by weight the audited main and auxiliary processes of QMS (burdened by risks for each of processes, in %).

seasons), with their help it made rating the quality of reference processes.

An analysis of the histograms in Figures 2 and 3, reflecting the importance of processes in the quality management system in the PC Centre, showed no sharp transition between processes with high and low risk burdened. This indicates the presence of significant amounts of intermediate processes burdened with an average risk. Detailing processes and sub-processes helps to identify additional risks and develop robust preventive measures.

Other data were obtained by analysing histograms that reflect the significance the risks in the system of quality management PC Centre. Figures 4 and 5 expressed dominance a number risks of system and tactical character. According to the ideas V. Pareto, this is group of risks which should be neutralist firstly.

The study groups have included the following risk categories:

I gr.: RT₁₁, RS₆, PC₅, RT₁₇, RT₂₁, PC₁;

II gr.: RT₁₂, RT₁₃, RT₁₈, RT₁₅, RT₂₀, RO₃₀;

III gr.: RS₈, RT₁₄, RT₁₆, RF₂₇, RS₇, RT₁₀;

IV gr.: RT₉, RT₁₉, RT₂₃, RT₂₂, RT₂₄, PC₂;

V gr.: PC₃, PC₄, RF₂₅, RF₂₆, RO₂₈, RO₃₁, RO₂₉.

The resulting histogram is sharply unimodal. The following categories were most weighty risks:

— RT11 (Inconsistency competencies of medical staff professional requirements);

— RS6 (dissatisfaction with the quality of the regional administration of treatment enshrined population);

— PS5 (The growth of the patients and their relatives dissatisfaction quality of medical services);

— RT17 (The appearance, after corrective measures, repeated inconsistencies local QMS requirements);

— RT 21 (Violation of ethical standards) and

— PS1 (Failure to comply with the strategic goals of quality).

Conclusion

The study of materials dedicated to development strategies of national health systems in

Risk value, %

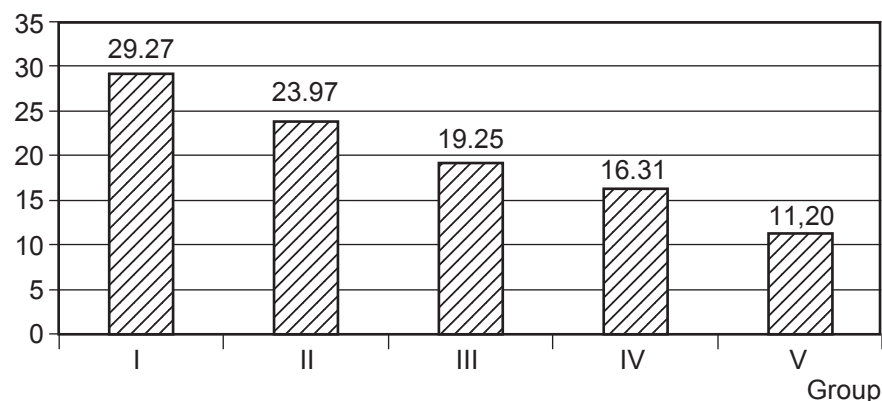


Fig. 3. The ranking the groups of processes on risks. Pareto analysis does not reveal an exponential relationship between the weight of values processes



The weight values of risks, %

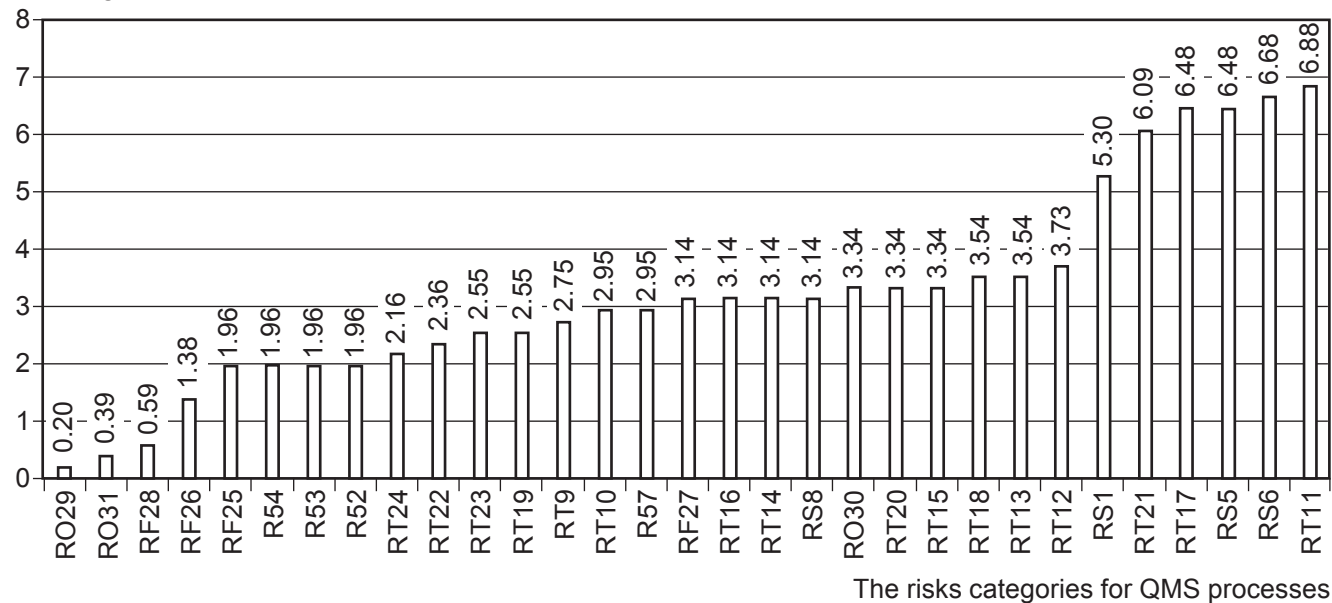


Fig. 4. Ranking different risk categories QMS by weight, %

Kazakhstan [4], the Republic of Belarus [5], Estonia, Germany, Slovenia, and Poland [6], showed a common desire of governments of these countries to the creation of high-level national health systems, based on the introduction of modern systems quality management System (QMS), medical services (international quality standards TQM, ISO 9001 and ISO 9004).

As showed the analysis of function the PC Center, the activities of any organization associated with risks that must be controlled consciously. Risk management is the process of decision making under uncertainty and the possibility of future events or circumstances (intentional or unintentional) and their impact on the achievement of goals.

Risk management includes the need objectification of the risk assessment, by using some series of logical steps. Assessing risks should be carried out as they relate to diagnostic and treatment process, which they accompany.

The teamwork internal auditors should be based on commu-

nication with the persons responsible for this or that process throughout this process to improve the work of local QMS. This approach allows for a more efficient and less subjective approach to the assessment the significance particular risk. Preliminary determination of context helps organizations to identify the most significant and important factors that may be considered from the standpoint of the system or process approaches.

The risk assessment tries to answer the following fundamental questions:

- What can happen and why (for the definition of risk)?
- What are the consequences?
- What is the probability of their future occurrence?
- Are there any factors that mitigate the risk of the consequences or reduce the risk likelihood?

Without an effective integrated risk management system, the company cannot rely on the influx of investment and development stability.

As the results of risk management on the example of PC Cent-

Risk value, %

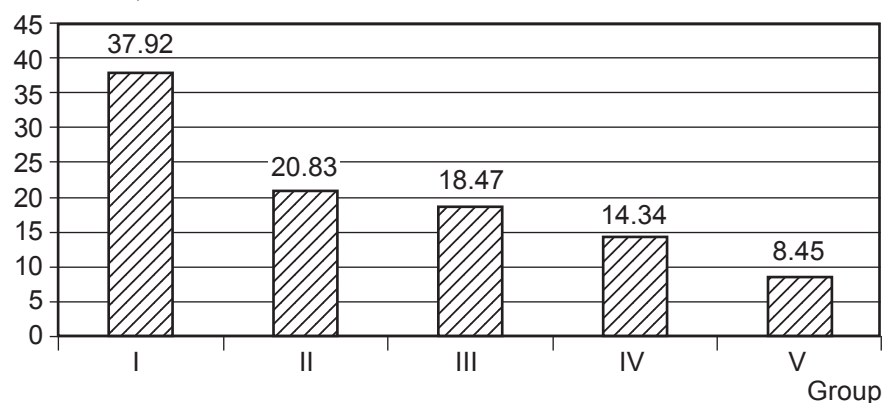


Fig. 5. Analysis of risk weight groups, using V. Pareto method makes it possible to select the first group of risks, dominant among the other risk categories



er, the most important problem is the risk of non-compliance competencies of medical staff to professional requirements. Further risk category may be derived from primary risk. Competence approach to recruiting is a new method for managers in the health care field. It was focused previously on formal compliance officer signs: nameplate data, the presence of the diploma or secondary medical education, length of service. Competence approach, combining professional knowledge and skills with communication capabilities, corporate culture and ethics is a new step on the way to achieve the highest international standards of primary health care activities.

Implementation in the health institutions management practice requirements of ISO 9001:2015 and risk management can significantly improve the performance stages reform of the National Health System in Ukraine and bring it to the level of values and demands of developed European countries.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Менеджмент* риска. Принципы и руководство : междунар. стандарт ISO 31000:2009. – М. : Стандарт-информ, 2012. – 24 с.
2. *Ердакова В. П.* Методика определения весов рисков процессов системы менеджмента качества [Электронный ресурс] / В. П. Ердакова, Т. М. Тушкина, Е. Е. Ермилова. – Барнаул : изд-во Алтайского государственного университета, 2013. – Режим доступа : <http://elibrary.asu.ru/xmlui>.
3. *International Standard ISO 9001 / Quality management systems — Requirements.* (Системы менеджмента качества — Требования) // Training aid (Учебное пособие). – Fifth edition 2015-09-23. – Reference number EN ISO 9001:2015 (E). Неофициальный перевод «Бюро Веритас» Украина 01.02.2016. – 47 с.
4. *Об утверждении стандартов аккредитации для субъектов здравоохранения* : Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 октября 2012 года № 676.
5. *Развитие* человеческого потенциала и рост качества жизни / Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2030 года. – Минск, 2014. – С. 25–39.
6. *О международном опыте реформирования системы здравоохранения*: Эстония, Германия, Словения, Польша [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа : <http://www.ilf-ua.com/ru/publications/articles/estoniya,germaniya,sloveniya,polsha>

www.ilf-ua.com/ru/publications/articles/estoniya,germaniya,sloveniya,polsha

REFERENCES

1. The international standard ISO 31000 First edition 2009-11-15 Risk management. Principles and guidelines, 2009. 32 p.
2. Erdakova V.P., Tushkina T.M., Ermilova E.E. Methods of determining the risk weights of the quality management system processes. Barnaul: Altai State University Publishing House, 2013. Internet source: <http://elibrary.asu.ru/xmlui>.
3. International Standard ISO 9001 / Quality management systems — Requirements. (Quality Management Systems — Requirements) // Training aid (Tutorial). Fifth edition 2015-09-23. — Reference number EN ISO 9001: 2015 (E). Unofficial translation of the "Bureau VERITAS" Ukraine 01.02.2016. 47 p.
4. Approval of the accreditation standards for health care entities. Ministry of Health of the Republic Kazakhstan. Order № 676 from October 2, 2012.
5. Human development and growth of quality of life / National Strategy for Sustainable Socio-Economic Development of the Republic of Belarus for the period till 2030. Minsk, 2014. p. 25-39.
6. On the international experience of reforming the health care system: Estonia, Germany, Slovenia, Poland. 2015 Internet source: <http://www.ilf-ua.com/ru/publications/articles/estoniya,germaniya,sloveniya,polsha>

Submitted 30.11.2016

Reviewer V. V. Artyomenko, prof.





УДК 616.858-06:616.345-007.272-036.65

В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, Е. А. Койчев, Р. П. Ромак

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СИНДРОМА ПСЕВДООБСТРУКЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.858-06:616.345-007.272-036.65

В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, Е. А. Койчев, Р. П. Ромак

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СИНДРОМА ПСЕВДООБСТРУКЦИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В статье описан случай рецидивирующего течения синдрома острой псевдообструкции толстой кишки (ОПТК) у 64-летнего мужчины на фоне болезни Паркинсона, который был госпитализирован с классической клинической картиной острой толстокишечной непроходимости, подтвержденной рентгенологически. Пациент был urgently оперирован после проведения предоперационной подготовки, выполнена цекостомия. При дообследовании — выполнении фиброколоноскопии, спиральной компьютерной томографии патология органов брюшной полости и забрюшинного пространства исключена. Причинами развития острой псевдообструктивной толстокишечной непроходимости в данном случае были признаны ишемия толстой кишки на фоне наличия сопутствующей сердечной патологии, а также прием антипаркинсонических препаратов. После планового восстановления толстокишечной непрерывности пациент был выписан на амбулаторный этап наблюдения и лечения. В течение последующих трех лет пациент был дважды госпитализирован в хирургическое отделение с рецидивом ОПТК, чему предшествовали самостоятельные изменения дозы принимаемых противосудорожных препаратов и грубое нарушение диеты.

В обоих случаях рецидива заболевания у пациента в сроки 24–48 ч удалось восстановить адекватную перистальтику толстой кишки, ее своевременное опорожнение. Улучшение состояния пациента подтверждало правильность выбранной тактики, исключив вынужденную хирургическую декомпрессию толстой кишки.

Ключевые слова: синдром острой псевдообструкции толстой кишки.

UDC 616.858-06:616.345-007.272-036.65

V. V. Grubnik, A. I. Tkachenko, E. A. Koychev, R. P. Romak

CLINICAL CASE OF RECURRENT SYNDROME OF PSEUDOObSTRUCTION OF LARGE INTESTINE IN A PATIENT SUFFERING FROM PARKINSON'S DISEASE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

A case of recurrent course of syndrome of acute pseudoobstruction of large intestine (APLI) in a 64-year-old man against a background of Parkinson's disease, which was hospitalized with the classic clinical picture of the acute large intestine impassability, confirmed roentgenologic is described in article.

A patient was urgently operated after conducting preoperation preparation, cecostomy was executed. With next examination — phibrocolonoscopy implementation, Spiral CT pathology of organs of abdominal and retroperitoneal space was excluded. The causes of development of acute pseudoobstructive large intestine impassability were intestinal ischemia with concomitant cardiac pathology, and also administration of antiparkinsonian drugs. After the planned restoration of intestinal continuity a patient was discharged for the ambulatory stage of observation and medical treatment.

During subsequent three years a patient was twice hospitalized in the surgical department with the APLI relapse, which were caused by change of dose of administered anti-seizure drugs and diet.

In both cases of disease relapse it was succeeded to recover an adequate intestinal peristalsis during 24–48 hours, its timely emptying and improvement of state of patient, which confirmed the correctness of the chosen treatment management, and saved a patient and surgeon from the forced surgical decompression of the large intestine.

Key words: syndrome of acute pseudoobstruction of large intestine.



Первые описания клинических случаев толстокишечной непроходимости, обусловленной забрюшинными злокачественными новообразованиями с инвазией чревного сплетения, были описаны Вильямом Огилви (Sir William Ogilvie) в 1948 г. [1]. За более чем полувековую историю синдрома Огилви (СО), который сейчас более известен как острая псевдообструкция толстой кишки (ОПТК), не удалось разработать четких критериев его диагностики и тактику поэтапного лечения. Этот синдром может протекать с клинической картиной острого живота, в связи с чем в 70 % наблюдений выполняют ненужные оперативные вмешательства [2]. Именно этим обусловлена актуальность своевременной правильной диагностики и лечения данного заболевания. Среди причин развития острого необструктивного расширения толстой кишки уже давно известны ишемия и токсическое поражение кишки. Также ОПТК прочно занимает свое место среди этих причин. Патогенез развития СО полностью не изучен, но в его основе лежит нарушение автономной (вегетативной) регуляции моторной функции толстой кишки [3]. Определенную роль в развитии ОПТК играет применение ряда некоторых групп лекарственных средств, таких как наркотические анальгетики, нестероидные анальгетики, антидепрессанты, нейролептики, противосудорожные препараты и др. [4; 5].

В 2011 г. в клинику был госпитализирован 64-летний мужчина с классической клинической картиной острой толстокишечной непроходимости, подтвержденной рентгенологически. В анамнезе жизни обратил на себя внимание тот факт, что пациент страдает фибрилляцией предсердий, имеет искусственный водитель ритма, долгое время страдает болезнью Паркинсона, принимает

этиотропное лечение (прамипексол, леводопа). Пациент был urgently оперирован после проведения предоперационной подготовки, выполнена цекостомия, поставлен предварительный диагноз — опухоль левой половины ободочной кишки с декомпенсированной толстокишечной непроходимостью. В послеоперационном периоде больной получал инфузии кристаллоидов, коллоидов, растворов электролитов, а также стимуляторы перистальтики. При дообследовании — выполнении фиброколоноскопии, спиральной компьютерной томографии — патология органов брюшной полости и забрюшинного пространства исключена. Причинами развития острой псевдообструктивной толстокишечной непроходимости в данном случае были признаны ишемия толстой кишки на фоне наличия сопутствующей сердечной патологии [6], а также прием антипаркинсонических препаратов, связь с которым в развитии ОПТК уже неоднократно описана в литературе [7]. После планового восстановления толстокишечной непрерывности пациент выписан на амбулаторный этап наблюдения и лечения. В течение последующих трех лет он был дважды госпитализирован в хирургическое отделение с рецидивом ОПТК, чему предшествовали самостоятельные изменения дозы принимаемых противосудорожных препаратов и грубое нарушение диеты. При объективном осмотре обращало на себя внимание несоответствие удовлетворительного состояния пациента и резкое увеличение живота в объеме, многодневная задержка отхождения газов и кала. При этом язык оставался влажным, симптомов интоксикации не было, рвота и болевой симптом в животе не беспокоили. Рентгенологически отмечено резкое расширение толстой кишки, преимущественно в пра-

вых отделах, расширение слепой кишки до 15 см (рис. 1).

В первые часы лечения преимущество отдавалось комплексной инфузии солевых растворов, электролитов, а также стимуляторам перистальтики (медленная внутривенная инфузия неостигмина). Также изучалась проба Шварца, что само по себе служит триггером кишечной моторики.

Известно, что причинами высокой летальности при ОПТК (общая летальность достигает 40 %) является наличие ишемии или перфорации кишки (чаще слепой), риск же спонтанной перфорации составляет 3 % [8; 9]. С целью активной декомпрессии толстой кишки во избежание вышеописанных осложнений выполнялась фиброколоноскопия. В литературе описано, что начальная декомпрессионная терапия без установки декомпрессионной трубки в правой половине толстой кишки может считаться окончательным методом лечения у 50 % больных [9]. В течение первых 24–48 ч отмечалось улучшение состояния пациента, эффективными были постановки газоотводной трубки, при изучении пассажа бариевой взвеси эвакуация контраста оказалась



Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости



замедленной, однако сохраненной. Использование различных видов клизм в отсутствие перистальтики совершенно несостоятельно и как итог — даже противопоказанно при СО ввиду высокого риска ишемии и перфорации кишки, развития перитонита [10].

Безусловно, нельзя исключать вероятность развития истинной толстокишечной непроходимости у больных, у которых в анамнезе уже были эпизоды ОПТК. Четких временных границ для оценки эффективности консервативной терапии не существует, это выбор лечащего хирурга. Основным показателем к операции некоторые авторы считают увеличение внутрибрюшного давления в динамике, когда возникает необходимость профилактики развития «компармент-синдрома», также при этом не исключают наложение программированной лапаростомии. Основная же задача хирурга — эвакуация содержимого из толстой кишки как при истинной, так и псевдообструктивной толстокишечной непроходимости. В обоих случаях операцией выбора является цекостомия. В послеоперационном периоде выполняются продленная искусственная вентиляция легких с миорелаксацией, перидуральная анестезия и введение антиоксидантных препаратов для профилактики развития ишемически-реперфузионного синдрома [11]. Также на первый план в послеоперационном ведении пациента выходят мероприятия по устранению основного заболевания, приведшего к развитию СО.

В обоих случаях рецидива заболевания у пациента в сроки 24–48 ч удалось восстановить адекватную перистальтику толстой кишки, ее своевременное опорожнение и достичь улучшения состояния пациента. Это подтверждало правильность выбранной тактики, ис-

ключив вынужденную хирургическую декомпрессию толстой кишки.

В 2002 г. Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) опубликовало клинический алгоритм на принципах доказательной медицины для лечения ОПТК [12]. В документе особое внимание обращено на тщательный сбор анамнеза, выявление провоцирующих развитие заболевания факторов, консервативную терапию как первостепенчатый подход к лечению. Первым инвазивным этапом у пациентов с неэффективной консервативной терапией либо же высоким риском перфорации кишки и развития перитонита признана фиброколоноскопия. Активное хирургическое вмешательство показано при отсутствии эффекта консервативной терапии и попыток эндоскопической декомпрессии. Не стоит забывать, что у пациентов с уже имеющимися осложнениями ОПТК (перитонит) хирургическое лечение является методом выбора.

Таким образом, ОПТК — один из видов динамической кишечной непроходимости, которая при отсутствии должного внимания со стороны врача может стать причиной изначально неправильной (а иногда и прямо противопоказанной) тактики ведения пациента, так как может быть принята за истинную обструктивную толстокишечную непроходимость. Поэтому при осмотре пациента с клинической картиной острой толстокишечной непроходимости в выборе дообследования и лечения необходимо учитывать возможность развития СО. Это может помочь избежать ненужных операций, а также развития грозных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ogilvie W. H.* Large-intestine colic due to sympathetic deprivation /

W. H. Ogilvie // Br. Med. J. — 1948. — Vol. 2. — P. 671–673.

2. *Андрюанов А. В.* Синдром Огилви / *А. В. Андрюанов, С. Ю. Лебедев // Хирургия. — 1993. — № 11. — С. 50–55.*

3. *Review article: The pharmacologic treatment of acute colonic pseudo-obstruction / R. De Giorgio, G. Barbara, V. Stanghellini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15, N 11. — P. 1717–1727.*

4. *Ogilvie's syndrome: Colonoscopic Decompression and analysis of predisposing factors / A. B. Jetmore, A. E. Timmcke, J. B. Gathright [et al.] // Dis Colon Rectum. — 1992. — Vol. 35, N 12. — P. 1135–1142.*

5. *Changing perspective on gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery / G. Johnston, K. Vitikainen, R. Knight [et al.] // Am J Surg. — 1992. — Vol. 163, N 5. — P. 525–529.*

6. *Vanek V. W.* Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases / *V. W. Vanek, M. Al-Salti // Dis Colon Rectum. — 1986. — Vol. 29, N 3. — P. 203–210.*

7. *Острая толстокишечная псевдообструкция: синдром Огилви / С. О. Тренин, А. В. Шишков, В. А. Масленников, О. К. Керопян // Хирургия. — 2007. — № 4. — С. 32–38.*

8. *Rex D. K.* Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) / *D. K. Rex // Gastroenterologist. — 1994. — Vol. 2. — P. 233–238.*

9. *Rex D. K.* Colonoscopy and acute colonic pseudo-obstruction / *D. K. Rex // Gastrointest Endosc Clin Am. — 1997. — Vol. 7. — P. 499–508.*

10. *Safety and diagnostic yield of laparoscopically assisted full-thickness bowel biopsy / C. H. Knowles, B. Verness, H. Tornblom [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. — 2008. — Vol. 20. — P. 774–779.*

11. *Мониторинг внутрибрюшного давления при острой толстокишечной непроходимости / В. М. Тимербулатов, Р. Р. Фаязов, Ш. В. Тимербулатов, Р. Н. Гареев // Вестник хирургии. — 2011. — Т. 170, № 3. — С. 1–34.*

12. *Acute colonic pseudo-obstruction / G. M. Eisen, T. H. Baron, J. A. Dominitz [et al.] // Gastrointest Endosc. — 2002. — Vol. 56. — P. 789–792.*

REFERENCES

1. *Ogilvie W.H.* Large-intestine colic due to sympathetic deprivation. *Br. Med. J.* 1948; 2: 671–673.

2. *Andrianov A.V., Lebedev S.Yu.* Syndrome Ogilvi. *Khirurgiya* 1993; 11: 50–55.



3. Giorgio R.De, Barbara G., Stanghellini V. et al. Review article: The pharmacologic treatment of acute colonic pseudoobstruction. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (11): 1717-1727.

4. Jetmore A.B., Timmcke A.E., Gathright J.B. et al. Ogilvie's syndrome: Colonoscopic Decompression and analysis of predisposing factors. *Dis Colon Rectum.* 1992; 35 (12): 1135-1142.

5. Johnston G., Vitikainen K., Knight R. et al. Changing perspective on gastrointestinal complications in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Surg.* 1992; 163 (5): 525-529.

6. Vanek V.W., Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases. *Dis Colon Rectum.* 1986; 29 (3): 203-210.

7. Trenin S.O., Shishkov A.V., Maslennikov V.A., Ceropyan O.C. Acute enteral pseudoobstruction: the Ogilvi syndrome. *Khirurgiya.* 2007; 4: 32-38.

8. Rex D.K. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). *Gastroenterologist* 1994; 2: 233-238.

9. Rex D.K. Colonoscopy and acute colonic pseudoobstruction. *Gastrointest Endosc Clin Am.* 1997; 7: 499-508.

10. Knowles C.H., Veress B., Tornblom H. et al. Safety and diagnostic

yield of laparoscopically assisted full-thickness bowel biopsy. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20: 774-779.

11. Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Timerbulatov Sh.V., Gareev R.N. Monitoring of intraabdominal pressure at acute enteral impassability. *Vestnik khirurgii* 2011; 170(3): 1-34.

12. Eisen G.M., Baron T.H., Dornitiz J.A. et al. Acute colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56: 789-792.

Поступила 16.01.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. М. А. Каштальян

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 618.177-082(477)+616.697.082(477)

В. О. Ситнікова, О. О. Петренко

ТЕНДЕНЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.177-082(477)+616.697.082(477)

В. А. Ситникова, А. А. Петренко

ТЕНДЕНЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УКРАИНЕ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью данного исследования являлось определение актуальных тенденций использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в Украине. В отчете Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (2012) в 32 клиниках Украины указано начало 12 282 цикла ВРТ, что составляет 1,92 % от всех циклов, начатых в клиниках 34 стран, принявших участие в составлении европейского реестра. Для сравнения структуры циклов ВРТ в Украине были проанализированы показатели в областях со схожим количеством циклов ВРТ: Одесская (955 циклов), Львовская (975 циклов), Тернопольская (807 циклов) и Ивано-Франковская области (1362 цикла) на 2014 год. В результате исследования было определено, что в Украине (кроме Ивано-Франковской области) преобладают циклы с использованием интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и менее всего применяются циклы с донацией ооцитов и преимплантационной генетической диагностикой.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ИКСИ, цикл вспомогательных репродуктивных технологий, преимплантационная генетическая диагностика.

UDC 618.177-082(477)+616.697.082(477)

V. O. Sitnikova, O. O. Petrenko

TENDENCIES OF USING THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN UKRAINE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of this study was to determine the current trends of using the assisted reproductive technologies (ART) in Ukraine. In the report of the European Society of Human Reproduction and Embryology (2012) it is indicated the beginning of 12,282 ART cycles in 32 clinics of Ukraine, representing 1.92% of all cycles initiated in hospitals from 34 countries that participated in preparation of the European Registry. The rates from regions with a similar number of ART cycles were analyzed to compare the structure of ART cycles in Ukraine using data from 2014 year: Odessa (955 cycles), Lviv (975 cycles), Ternopil (807 cycles) and Ivano-Frankivsk region (1362 cycles). The study determined that the cycles with intracytoplasmic sperm injection are dominating ART cycles in Ukraine (except for Ivano-Frankivsk region) and the cycles with donation of oocytes and preimplantation genetic diagnosis are less often used.

Key words: assisted reproductive technologies, ICSI, ART cycle, PGD.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, безплідність — це нездатність сексуально активної пари, що не використовує контрацепцію, досягти вагітності протягом одного року. Розрізняють первинну безплідність, яка визначається як неможливість жінки народити дитину через її нездатність або завагітніти, або доносити і народити живу дитину, і вторинна безплідність,

якщо у жінки в анамнезі була вагітність. Мають значення як чоловічі, так і жіночі фактори, що призводять до безплідності [1].

За даними Maya N. Mascarenhas et al. (2012), у 2010 р. очікувалася наявність приблизно 48,5 млн пар, які страждають на безплідність, в усьому світі, тимчасом як J. Voivin et al. (2007) наголошують на наявності 72,4 млн таких пар уже в 2006 р. [2; 3]. За даними

інформаційно-статистичного довідника про допоміжні репродуктивні технології Центру медичної статистики МОЗ України, у 2015 р. було зареєстровано 40 274 випадки жіночої безплідності й 11 279 випадків чоловічої, за даними звітів за попередні роки, кількість уперше виявлених випадків безплідності у жінок в Україні в 4,9 разу більша, ніж у чоловіків [4].



Метою даного дослідження є визначення актуальних тенденцій використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в Україні.

Станом на 2015 р. найбільша частота жіночої безплідності на 1000 осіб виявлена в Запорізькій (21,52), Полтавській (5,06) і Сумській (4,92) областях, чоловічої — у Запорізькій (15,48), Хмельницькій (1,30) й Одеській (1,25) областях. Найбільш сприятливими щодо ситуації з жіночою безплідністю виявилися Луганська (1,27), Донецька (1,95) і Рівненська (1,98) області, з чоловічою — Чернівецька (0,01), Луганська (0,01) і Донецька (0,02) області.

При аналізі звіту Європейського товариства репродукції людини і ембріології (ESHRE) у 2012 р. у 32 клініках України, які подали звіт про свою роботу, зазначено про початок 12 282 циклів ДРТ, що становить 1,92 % від усіх циклів, розпочатих у клініках 34 країн, які взяли участь у складанні реєстру. При цьому кількість циклів, які були розпочаті в Україні, така: екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) — 3467 випадків, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ICSI) — 5329 випадків, криоембріотрансфер — 2258 випадків, преімплантаційна генетична діагностика (ПГД) — 132 випадки, донація ооцитів — 1081 випадок, дозрівання «у пробірці» (IVM) — 2 випадки, перенесення після відтаювання ооцитів — 13 випадків. Таким чином, спостерігається переважання циклів з використанням ICSI (рис. 1). Частота настання вагітності в перерахунку на одну аспірацію в циклах ДРТ з використанням ЕКЗ становить 38,2 %, з використанням ICSI — 36,5 %, що вище середнього показника з 35 країн, які взяли участь у складанні реєстру (29,2 і 28,8 % відповідно) [5].

В Одеській області рівень жіночої безплідності значно не відрізнявся від середньонаціональ-

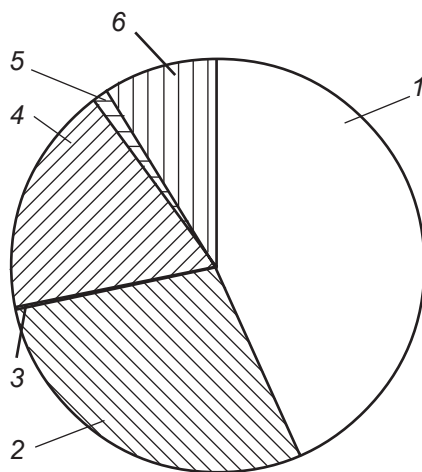


Рис. 1. Співвідношення лікувальних циклів, що проводяться в Україні у 2012 р.: 1 — ICSI, 5329 (43,43 %); 2 — ЕКЗ, 3467 (28,26 %); 3 — IVM, 2 (0,02 %); 4 — криоембріотрансфер, 2258 (18,40 %); 5 — ПГД, 132 (1,08 %); 6 — донація ооцитів, 1081 (8,81 %)

ного показника (Одеська область — 3,80 на 1000 жінок проти 3,87), тимчасом як рівень чоловічої безплідності перевищує середньонаціональний показник (1,25 на 1000 чоловіків проти 0,9). Усього в Одесі звіт до національного реєстру подали п'ять клінік. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в Одесі у 2015 р. було розпочато 955 циклів ДРТ, що становить 5,58 % від загальної кількості циклів, проведених в Україні та зареєстрованих у реєстрі [4].

Загальна кількість циклів

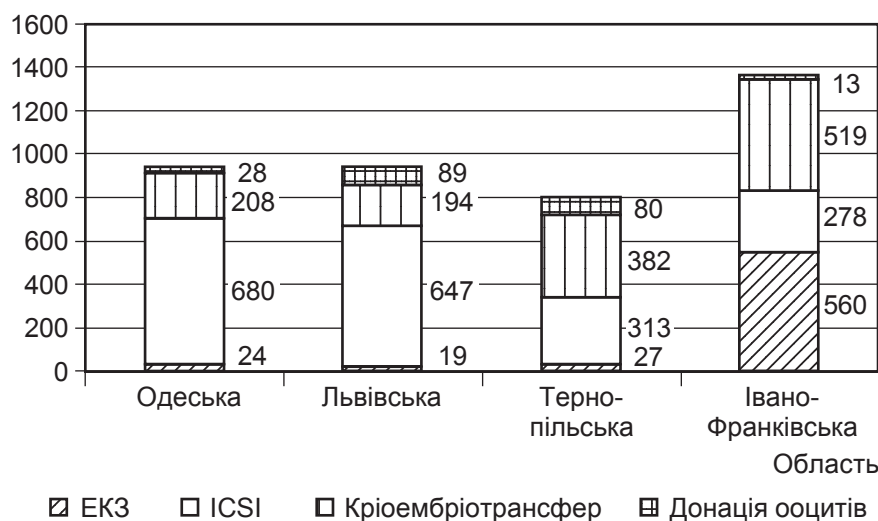


Рис. 2. Структура циклів допоміжних репродуктивних технологій у досліджуваних областях

Для порівняння структури циклів ДРТ в Україні були проаналізовані показники в областях зі схожою кількістю циклів ДРТ: Одеська (955 циклів), Львівська (975 циклів), Тернопільська (807 циклів) і Івано-Франківська (1362 цикли) за станом на 2014 р. (рис. 2). Цикли з використанням ЕКЗ у Тернопільській області дорівнювали 3,3 % від загальної кількості, що було найбільш значущим показником з усієї групи, крім Івано-Франківської області, де цикли з ЕКЗ становили 40,4 % і переважали над іншими. Цикли з ICSI дорівнювали в Одеській області 71,2 %, у Львівській — 66,3 %, у Тернопільській — 38,8 %, в Івано-Франківській — 20,4 % від загальної кількості. Цикли з використанням криоембріотрансфера становили: Одеська область — 21,8 %, Львівська — 19,9 %, Тернопільська — 47,3 %, Івано-Франківська — 38,1 %. За донацією ооцитів: Одеська область — 2,9 % циклів, Львівська — 9,1 %, Тернопільська — 9,9 %, Івано-Франківська — 0,95 %.

Слід враховувати, що, виходячи з даних літератури, цикли з використанням ЕКЗ та ICSI не мають значної різниці в ефективності [5], що дозволяє залишити вибір методики, використовуваної у циклі, на

розсуд лікаря. Різниця показника в Івано-Франківській області може бути пояснена місцевими тенденціями і сталим підходом до використання ЕКЗ у межах окремих клінік.

Таким чином, в Одеській області переважають цикли з використанням ICSI, цикли з ЕКЗ займають менше 3,3 % у загальній структурі, що можна порівняти з іншими досліджуваними областями (за винятком Івано-Франківської, у якій відзначається перевага циклів з використанням ЕКЗ над ICSI). Одеська та Івано-Франківська області мають менший відсоток циклів з донацією ооцитів порівняно з іншими областями. Кількість циклів з криоембріотрансфером в Одеській області перевищує такий відсоток у Львівській, однак нижча, ніж у Тернопільській і Івано-Франківській областях. У статистиці не враховувалися цикли з MESA-TESE і біопсією ембріона.

Три найбільш часто використовуваних показники для оцінки ефективності програм ДРТ — частота настання вагітності в перерахунку на розпочатий цикл, частота настання вагітності в перерахунку на одну аспірацію фолікула і частота настання вагітності в перерахунку на ембріотрансфер [6]. Для оцінки ефективності в даному дослідженні використовували частоту настання вагітності в перерахунку на аспірацію фолікула, оскільки цей показник дозволяє максимально повно відстежити вплив використовуваної методики в циклі ДРТ на такі процеси, як дозрівання ембріона до необхідної стадії, імплантація ембріона в стінку матки, розвиток ембріона в порожнині матки.

Обраний показник для оцінки ефективності (частота настання вагітності в перерахунку на аспірацію фолікула) в Україні дорівнює 41,6 %, тимчасом як середньоевропейський показник — 29,4 %. При цьо-

му слід врахувати, що при складанні реєстрів і розрахунку середнього показника не враховувалися вікові категорії хворих, їх анамнез і результати проведених раніше циклів ДРТ, якщо такі були. При цьому важливе значення має і різний контроль з боку уповноважених структур за достовірністю даних, що подаються щороку для складання загальноєвропейського реєстра.

Виходячи з порівняння цього показника в Україні (41,6 %) із середньоевропейським показником (29,4 %) [5] слідує, що, з технічної точки зору, цикли ДРТ в Україні виконуються у відповідності до загальноприйнятих стандартів і з належним контролем якості. Подальше дослідження ДРТ дозволить підтримувати частоту настання вагітності на достатньому рівні та вдосконалювати її.

Висновки

1. В Україні (крім Івано-Франківської області) переважають цикли з використанням інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів і менш за все застосовуються цикли з донацією ооцитів.

2. Рівень жіночої безплідності в Одеській області суттєво не відрізняється від середньонаціонального показника.

3. Станом на 2014 р. Одеська область знаходиться на четвертому місці в Україні за кількістю проведених циклів допоміжних репродуктивних технологій.

4. В Україні застосовується невелика кількість циклів з використанням преімплантаційної генетичної діагностики та IVM (дозріванням «у пробірці»), в Одеській області зазначені методики не застосовуються.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сексуальное и репродуктивное здоровье* [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа : <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/>

2. *National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since*

1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys / M. Mascarenhas, S. Flaxman, T. Boerma [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2012. – Vol. 9, N 12. – P. e1001356.

3. *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care* / J. Boivin, L. Bunting, J. A. Collins, K. G. Nygren // *Human Reproduction*. – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 1506–1512.

4. *Руденко Н. Г.* Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні / Н. Г. Руденко, О. В. Руденко ; гол. ред. М. В. Голубчиков ; Центр мед. статистики МОЗ України. – К., 2016. – 17 с.

5. *Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE* / C. Calhaz-Jorge, C. de Geyter, M. S. Kupka [et al.] // *Human Reproduction*. – 2016. – Vol. 31, N 8. – P. 1638–1652.

6. *Kovacs G.* How to Improve your ART Success Rates: An Evidence-Based Review of Adjuncts to IVF / G. Kovacs. – Cambridge : Cambridge University Press, 2011. – P. 236–237.

REFERENCES

1. Sexual and reproductive health. [online]. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/en/>

2. Mascarenhas M., Flaxman S., Boerma T., Vanderpoel S. and Stevens, G. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, 9(12), p. e1001356.

3. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. and Nygren, K. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction* 2007; 22 (6), pp. 1506-1512.

4. Rudenko N.G., Rudenko O.V., Golubchikov M.V. *Informacijno-statystychnyj dovidnyk pro dopomizhni re-produktyvni tehnologiji v Ukraini* [Information and statistical directory of assisted reproductive technologies in Ukraine. Center Medical Statistics of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2016. 17 p.

5. Calhaz-Jorge C., de Geyter C., Kupka MS et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 2016; 31 (8): 1638-1652.

6. Kovacs G. How to Improve your ART Success Rates: An Evidence-Based Review of Adjuncts to IVF. Cambridge, Cambridge University Press, 2011. p. 236-237.

Надійшла 28.12.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська



Л. І. Данильченко

ОСНОВНІ ШЛЯХИ СТАНОВЛЕННЯ І РОЗВИТКУ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ ЯК ОСНОВА РЕОРГАНІЗАЦІЇ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ

Багатопрофільний медичний центр
Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна*

УДК 614.2:610-08:616-01/-099

Л. І. Данильченко

ОСНОВНЫЕ ПУТИ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В УКРАИНЕ КАК ОСНОВА РЕОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

*Многопрофильный медицинский центр Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина**

Общая врачебная практика (семейная медицина) является уникальной специальностью, ориентированной на решение проблем пациента как личности в контексте его семейных и социальных отношений. Она требует широкого круга знаний и умений, включающих как навыки организации и управления деятельностью, так и консультирование пациентов с различными проблемами, в том числе социальными. Умение экономично использовать ресурсы здравоохранения и своевременно назначать научно обоснованные методы исследования и лечения сможет обеспечить сокращение расходов системы здравоохранения в целом.

Ключевые слова: семейная медицина, первичная медико-санитарная помощь населению, здравоохранение, врач общей практики.

UDC 614.2:610-08:616-01/-099

L. I. Danilchenko

MAIN TRENDS OF FORMATION AND DEVELOPMENT OF FAMILY MEDICINE IN UKRAINE AS A BASIS FOR THE REORGANIZATION OF PRIMARY HEALTH CARE POPULATION

*Multiprofile Medical Center of the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine**

Objective: development and support of structural and organizational model and algorithm provide primary health care to the population on the basis of an integrated social hygienic research.

The crisis, which is now in health care in Ukraine, is due to the lack of adequate funding and economic levers. In this case funds for the support and preservation of the existing network of health care institutions is not enough, at the same time there are no appropriate measures for the development of resource-saving technologies, the creation of a more economical model of care to the population. This process has led to the need for health care reform, carried out in order to provide the population with quality health care.

General practice (family medicine) is unique specialty oriented to solve problems of the patient as an individual in the context of his family and social relations. It requires a wide range of knowledge and skills, including both the organization and management skills and advising patients with various problems, including social ones. The ability to efficiently use resources for health and promptly appoint a science-based methods of investigation and treatment can provide a reduction in the health care system costs in general. The history of the specialty of general practitioners in most countries of the world shows the importance of the reform of primary health care by type of general practice. Further efforts aimed at the development of general practice and the training of specialists in this field.

Key words: family medicine, primary health care to the population, health care, general practitioner.

Вступ

Кризова ситуація, у якій сьогодні знаходиться охорона здоров'я, пов'язана з відсутністю адекватного фінансування й

економічних важелів управління. При цьому коштів на підтримку і збереження наявної мережі лікувально-профілактичних закладів недостатньо, водночас відсутні належні за-

ходи з розвитку ресурсозберігаючих технологій, створення більш економічної моделі надання медичної допомоги населенню. Даний процес зумовив необхідність реформування системи охорони здоров'я, що проводиться з метою забезпечення населення

* До 2015 р. — Комунальна установа «Міська клінічна лікарня № 9 ім. професора О. І. Мінакова», Одеса, Україна



якісною медичною допомогою [1].

Одним із найважливіших завдань системи охорони здоров'я, особливо сільського населення, на сучасному етапі розвитку є пошук оптимального співвідношення процесів спеціалізації та інтеграції. Реформування первинної медико-санітарної допомоги за принципом загальної лікарської практики значною мірою індукує зміни в наданні не тільки амбулаторно-поліклінічної, а і невідкладної, і стаціонарної медичної допомоги населенню. При організації первинної медико-санітарної допомоги сільському населенню та визначенні оптимального ступеня участі в ній лікарів різних спеціальностей, у першу чергу, виникає необхідність раціоналізації структурного співвідношення в роботі лікаря загальної практики й інших фахівців позалікарняної, швидкої та невідкладної, стаціонарної допомоги [2].

Відсутність комплексних соціально-гігієнічних досліджень проблем організації первинної медико-санітарної допомоги населенню, у тому числі за принципом роботи лікаря загальної практики, зумовило актуальність, наукову та практичну значущість цього дослідження. У зв'язку з тим, що близько 80 % населення починає та закінчує обстеження і лікування в рамках первинної ланки системи охорони здоров'я, пріоритетним напрямом реформи охорони здоров'я є розвиток і вдосконалення первинної медико-санітарної допомоги, від стану якої багато у чому залежать ефективність і якість роботи всієї системи охорони здоров'я, а також розв'язання більшості медико-соціальних проблем.

Багаторічна орієнтація амбулаторно-поліклінічного обслуговування на його диференціацію і спеціалізацію стала причиною створення досить складної системи позалікарня-

ної допомоги і виявила низку негативних явищ, які призвели до високого рівня госпіталізації населення, численних звернень до фахівців станції швидкої медичної допомоги і лікарів — вузьких спеціалістів.

Зміщення акценту з лікарняної на позалікарняну допомогу є об'єктивною закономірністю розвитку охорони здоров'я в усьому світі. При цьому вдосконалення первинної медико-санітарної допомоги як у нашій країні, так і за кордоном нині і в перспективі пов'язано із введенням інституту лікаря загальної практики, який є ключовою ланкою загальної лікарської сімейної практики. Процес переходу первинної ланки охорони здоров'я на принципи загальної лікарської сімейної практики пов'язаний зі складністю і багатоаспектністю. Мало уваги в існуючій літературі приділяється організаційним питанням сімейної медицини як системі і практично немає робіт, присвячених розв'язанню проблеми організаційного та інформаційного забезпечення територіальної системи загальної лікарської практики на основі системного аналізу [3].

Мета дослідження — розробка й обґрунтування структурно-організаційної моделі та алгоритму надання первинної медико-санітарної допомоги населенню на основі комплексного соціально-гігієнічного дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Виконано аналіз наукової літератури за останні десятиліття, у тому числі інтернет-ресурсів, з подальшим аналізом отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальна лікарська практика є сукупністю різномірних суб'єктів охорони здоров'я, взаємопов'язаних між собою і об'єднаних в одне ціле для

якісного та своєчасного забезпечення населення країни первинною медико-санітарною допомогою, наданою лікарями загальної практики (сімейними лікарями), а також усіх видів діяльності у сфері загальної лікарської практики. Розвиток системи загальної лікарської практики істотно залежить від організаційного, інформаційного, матеріально-технічного, фінансового забезпечення. Недостатній рівень кожного з цих видів забезпечення в нових економічних умовах призводить до зниження якості медичної допомоги населенню [4].

Під організаційним забезпеченням системи загальної лікарської практики розуміють комплекс організаційно-керуючих заходів, спрямованих на забезпечення функціонування загальної лікарської практики як системи, управління її ресурсним потенціалом і створення умов, при яких кожний громадянин перебуває під постійним і тривалим наглядом одного сімейного лікаря, який надає первинну медико-санітарну допомогу за основними видами захворювань і за необхідності залучає відповідних лікарів-фахівців у певних галузях медицини. На даному етапі розвитку в системі охорони здоров'я у цілому, і в системі загальної лікарської практики зокрема, фактично відсутні єдині методологія, технічна та технологічна політика розробки, створення і впровадження інформаційних технологій, що призводить до зниження ефективності проведених в охороні здоров'я заходів. Внаслідок цього вся система охорони здоров'я працює недостатньо ефективно.

Первинна медико-санітарна допомога в Україні вирішує таке коло питань: діагностика і лікування хворих на найбільш поширені захворювання; долікування хворих після одержання медичної допомоги на вторинному та третинному рів-



нях; цільове направлення хворих до спеціалізованих або високоспеціалізованих закладів для одержання медичної допомоги у випадках, які виходять за межі компетенції лікарів закладу первинної медико-санітарної допомоги; проведення комплексу профілактичних заходів, спрямованих на формування, збереження і зміцнення здоров'я здорових людей; диспансеризація хворих і здорових людей з орієнтацією на донозологічну та ранню нозологічну діагностику, а також медико-соціальну профілактику; надання невідкладної медичної допомоги [5].

Аналіз звернень населення за позалікарняною медичною допомогою виявив, що найбільшою є кількість відвідувань (на 1000 жителів) лікарів таких спеціальностей (за низхідною: терапія, педіатрія, акушерство і гінекологія, офтальмологія, хірургія, оториноларингологія, неврологія, дерматовенерологія, фтизіатрія, психіатрія, наркологія. Висока функція лікарської посади відзначається в офтальмологів, хірургів, оториноларингологів, дерматовенерологів і пояснюється дефіцитом лікарів цих спеціальностей у сільських районах. Навантаження лікарів у амбулаторно-поліклінічних закладах визначається кількістю відвідувань лікувального закладу, візитів лікаря додому і числом зайнятих посад. У сільських регіонах системи охорони здоров'я навантаження лікаря на амбулаторному прийомі зазвичай досить високе.

Найбільше звернень жителів на 1000 населення, згідно з результатами аналізу наявної медичної документації, викликані такими факторами: потенційна небезпека для здоров'я, пов'язана з неінфекційними хворобами; звернення у зв'язку з іншими обставинами; інфекційні хвороби; звернення у зв'язку з необхідністю проведення специфічних процедур й

отримання медичної допомоги [6].

Найменше звернень зумовлені такими причинами: потенційною небезпекою для здоров'я, пов'язаною з особистим або сімейним анамнезом і певними обставинами, що впливають на здоров'я; соціально-економічними та психосоціальними обставинами; зверненням у зв'язку з обставинами, що стосуються репродуктивної функції.

Серед дітей (на 1000 дитячого населення) найбільше звернень спричинені: потенційною небезпекою для здоров'я, пов'язаною з неінфекційними хворобами; інфекційними хворобами; зверненням у зв'язку з необхідністю проведення специфічних процедур й отримання медичної допомоги [7].

Попит на послуги первинної медико-санітарної допомоги, як правило, оцінюють за кількістю амбулаторних контактів (відвідувань) на 1 людину за рік. В Європейському регіоні середні значення цього показника становлять близько 7. У західноєвропейських країнах частота амбулаторних відвідувань коливається в межах 5–7, в Україні вона значно більша і становить 9–10 відвідувань на одного жителя на рік. Якщо із загальної кількості амбулаторних контактів виділити ті, які припадають на лікарів первинної ланки, то в кількісному вимірі попит на лікарські послуги первинного рівня виглядає досить однорідним — 4–6 відвідувань (у розвинених європейських країнах — 90 % від загальних амбулаторних контактів, в Україні близько 40–60 %). Разом з тим якісні характеристики первинної допомоги у цих групах країн істотно відрізняються, виходячи з того, хто є головною фігурою — лікар загальної практики (сімейний лікар) або фахівець терапевтичного профілю (дільничний терапевт або педіатр).

У різних країнах світу існують певні відмінності в організації роботи лікаря загальної

практики — сімейного лікаря, зумовлені національними особливостями структури охорони здоров'я та системою оплати медичної допомоги. Принцип закріплення лікаря за населенням певної території в зарубіжних країнах називають географічним (комунальний, територіальний). Послуги лікарів у сфері первинної медико-санітарної допомоги надаються за географічним принципом у Болгарії, Угорщині, Ізраїлі, Ісландії, Іспанії, Литві, Норвегії, Польщі, Португалії, Румунії, Словаччині, Словенії, Фінляндії, Хорватії, Швеції. Головним аргументом прихильників закріплення громадян, які проживають на певній території, за конкретним лікарем загальної практики є забезпечення можливості більш ефективної організації, перш за все, профілактичної та медико-соціальної роботи, коли населення, яке мешкає у якомусь конкретному місці, обслуговується одним лікарем або групою лікарів [8].

До позитивних якостей територіально-дільничного принципу належить те, що при правильній його організації та застосуванні існує можливість забезпечити наближення медичної допомоги до місця проживання або роботи населення; тривалість (тривале спостереження населення одним і тим же персоналом) і спадковість в обслуговуванні пацієнтів; можливість комплексного проведення профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів, диспансерного спостереження. Проте застосування територіально-дільничного принципу супроводжується також і певними негативними моментами: обмеження прав споживача на свободу вибору; ігнорування потреб пацієнтів; відсутність конкуренції в медичному обслуговуванні; незацікавленість у залученні пацієнтів до вирішення питань щодо підтримки їхнього здоров'я [9].



Вільний вибір лікаря первинної ланки полягає в тому, що населення вибирає лікаря для постійного медичного обслуговування. Періодично, зазвичай 1 раз на рік, але не частіше, ніж 1 раз на півроку, надається можливість змінити лікаря. Вибір оформляється документально шляхом запису особи або сім'ї у список того чи іншого лікаря і є своєрідним договором між пацієнтом і лікарем. Реалізація пацієнтом права вільного вибору фахівця, що надає первинну допомогу, характеризується низкою позитивних моментів, основні з них: підвищення уваги лікаря до проблем пацієнтів і створення умов для підвищення якості його роботи у зв'язку з залежністю лікаря від пацієнта; створення умов для встановлення довготривалих партнерських взаємовідносин з пацієнтами та родинного обслуговування; можливість контролю пацієнтом деяких елементів якості медичного обслуговування і підвищення задоволеності населення; створення умов для відбору кваліфікованих фахівців первинної допомоги. Разом з тим слід мати на увазі, що впровадження принципу вільного вибору лікаря на перших порах може породити певні проблеми, до яких можна зарахувати: зростання витрат на проведення організаційних заходів; можливість нерівномірного навантаження лікарів первинної ланки; можливе погіршення психологічного мікроклімату в медичних колективах звільненої від пацієнтів частини лікарів і проблеми їх працевлаштування. При переході від системи прикріплення пацієнтів до вільного вибору необхідно попередньо вжити низку заходів: роз'яснювальна, маркетингова кампанія з підготовки населення до нової системи, проведення приписної (реєстраційної) кампанії, організаційна підготовка.

При розробці організаційної системи функціонування пер-

винної медико-санітарної допомоги слід враховувати такі показники: кількість населення, що обслуговується; штатна чисельність; перелік видів медичної допомоги, нормативна методична документація, контрольні показники роботи; етапність організації первинної медико-санітарної допомоги за принципом загальної лікарської практики; механізми фінансування; статеві коефіцієнти нормативу згідно з кількістю населення [10].

Для підвищення якості лікувальної роботи, надання висококваліфікованої допомоги вкрай необхідне корінне технічне переобладнання лікарень як пріоритетний розвиток охорони здоров'я. Укомплектування лікарень необхідною апаратурою (рентгенівською, фізіотерапевтичною, обладнанням для лабораторій) забезпечить впровадження об'єктивних методів дослідження, ранню діагностику захворювань і поліпшення лікувальної роботи.

Укрупнення стаціонарів лікувально-профілактичних установ, подальший розвиток процесів спеціалізації та інтеграції медичної допомоги не тільки значно розширили обсяг і діапазон діяльності лікарень, а й викликали появу нових і вдосконалення існуючих раніше організаційних форм їх роботи. Широкого розвитку набуло створення на базі великих багатопрофільних лікарень спеціалізованих центрів. Чимало авторів відзначали, що цей шлях сприяв більш раціональному використанню ліжкового фонду, оскільки він дозволяє забезпечити належну послідовність у роботі лікарів, значно поліпшити якість медичної допомоги, підвищити кваліфікацію фахівців, домогтися істотного економічного, й особливо медичного, ефекту [11].

Сімейна медицина при реалізації первинної медичної допомоги повинна вирішувати кілька основних завдань, зокрема забезпечення безперерв-

ності допомоги. Саме при формуванні довірчих відносин між лікарем і пацієнтом створюються унікальні умови для спостереження за перебігом хронічних захворювань, запобігання їх загостренню, використання методів вторинної профілактики й освітніх програм для пацієнтів і членів сім'ї, адже для реалізації алгоритму безперервності медичної допомоги об'єктом є саме пацієнт, а не його захворювання. Всеосязність медичної допомоги не означає, що лікар загальної практики можевилікувати будь-якого пацієнта від будь-якого захворювання. Лікар може впоратися з розв'язанням 90–95 % проблем, з якими пацієнт до нього звернувся. Дуже часто причини, що турбують пацієнта, лежать у площині психосоматичних розладів і проблем, пов'язаних із його відносинами в сім'ї, неправильним сприйняттям інформації про ті чи інші методи обстеження або діагностики.

Надання медичної допомоги в контексті суспільства передбачає наявність знання про особливості спільноти, яка оточує пацієнта, що може стати важливим ресурсом при розв'язанні його проблем. Це стосується як особливостей роботи лікаря з урахуванням можливої професійної шкодливості, так і тих ресурсів, які суспільство може надати. Знання особливостей суспільства, яке оточує пацієнтів, дозволяє не тільки з'ясувати можливі деталі розвитку захворювання, а й залучити допоміжні ресурси для надання допомоги. Координація допомоги є дуже важливою особливістю загальної лікарської практики. Саме з лікаря загальної практики починається контакт пацієнта з системою охорони здоров'я у цілому. Якщо лікар дійсно стане своєрідним гідом у цій системі для свого пацієнта, буде порадником і адвокатом, який захищає інтереси хворої людини, то процес надання допомоги



стане більш ефективним. Відсутність лікаря, до якого можна звернутися з усіма проблемами, призводить до збільшення кількості госпіталізацій і викликів швидкої допомоги, тому що людина відчуває себе незахищеною і безпорадною з розвитком незрозумілих ознак захворювання. У британській літературі нерідко лікаря загальної практики називають воротарем, який може обмежити пацієнту доступ до високотехнологічних і дорогих методів лікування.

Проте роль лікаря загальної практики — сімейної медицини не обмежується тільки доступом до спеціалізованої допомоги, а трансформується у співробітництво лікарів загальної практики з фахівцями, службою швидкої допомоги, працівниками стаціонарів. Це дозволяє більш чітко розв'язувати проблеми пацієнта й економити час і матеріальні ресурси. Така робота виключає дублювання різних методів обстеження при направленні хворого на стаціонарне лікування, дозволяє зберегти етапність у веденні хворих із хронічними захворюваннями і підвищує якість надання допомоги. Профілактична спрямованість роботи лікаря загальної практики є одним із найважливіших завдань діяльності в сучасних умовах. Лікар загальної практики, спостерігаючи своїх пацієнтів протягом їх життєвого циклу, має можливість ідентифікувати фактори ризику розвитку хронічних захворювань. У нього є унікальна можливість займатися первинною профілактикою, пояснюючи пацієнтові правила здорового харчування, важливість фізичної активності, шкоду паління і надмірного вживання алкоголю при будь-якому відвідуванні. Надання допомоги в контексті сім'ї справляє неоціненну підтримку для пацієнта з хронічним захворюванням, але і поява хронічного захворювання одного з її членів може мати

серйозний вплив на сім'ю, змінюючи стереотипи, що склалися, стати причиною появи проблем зі здоров'ям у інших її членів. Залучення членів сім'ї в процес розв'язання проблем пацієнта, пов'язаних із профілактикою або лікуванням, є потужним ресурсом лікаря загальної практики, що сприяє підвищенню ефективності надання допомоги [12].

У 1991 р. в документі, опублікованому Всесвітньою організацією національних коледжів і академічною асоціацією лікарів загальної практики (WONCA) були сформульовані вимоги, що ставляться до загальної практики. Поряд з координацією допомоги підкреслювався її комплексний характер, що відрізняє загальну практику від інших медичних спеціальностей, тому що включає в себе не тільки лікування, а й профілактику, реабілітацію та зміцнення здоров'я. У даному документі особливо наголошувалося, що така медична допомога має бути доступною для пацієнтів у будь-який час, а роль лікарів загальної практики повинна полягати не тільки в координації, а й в управлінні розподілом ресурсів охорони здоров'я [13].

Для прискорення переходу до більш обсяжного поширення сімейної медицини в Україні можна запропонувати такі регуляторні механізми: забезпечити перехід до організації медичної допомоги населенню за принципом лікаря загальної практики в усіх регіонах країни. Нагальним є питання розробки концепції інтелектуального функціонування самої системи сімейних лікарів. Необхідне затвердження нової ідеології, центральною ланкою якої є уявлення про сутність сімейного лікаря та передові медичні технології. Витрати на підготовку сімейних лікарів потрібно розглядати як довгострокові інвестиції, а безперервне навчання повинно бути частиною процесу праці та навіть більш

важливим, ніж практичний досвід, який швидко втрачає інформаційну цінність. Розробка і втілення технологій лікування, які замінять стаціонарну терапію. Необхідно замінити першість лікарняної системи надання допомоги на амбулаторно-поліклінічні принципи охорони здоров'я, адже кожен ліжко-день обходиться платникам податків у десятки і сотні тисяч гривень, з яких понад 70 % витрачаються на готельно-комунальні послуги. Необхідна система донозологічного моніторингу рівня здоров'я з утворенням необхідної структури для сімейних лікарів. Розуміння всього цього процесу має стати основою для зміцнення охорони здоров'я як одного з найважливіших показників.

Одним з основних принципів лікарів загальної практики повинен стати принцип збереження «здоров'я здорових» із введенням диспансеризації сімей — сімейної диспансеризації. Оплата праці сімейного лікаря повинна проводитися залежно від кількості прикріплених до нього пацієнтів (оплата на душу населення), а для цього необхідно ввести систему обов'язкового медичного страхування. Кожному лікарю загальної практики у сільській місцевості потрібно дозволити використовувати особистий транспорт з компенсацією палива і забезпечити його засобами зв'язку. Під час перехідного періоду необхідно зберегти поліклініки зі стандартним набором фахівців у містах. Сімейний лікар може взяти на себе деякі функції фахівців тільки тоді, коли переконає пацієнтів у своїй компетентності, а вибирати лікаря буде звичайно пацієнт.

Важливими є принципова зміна системи навчання сімейних лікарів в інтернатурі з введенням самостійної практики в окремих районах і введення комплексного циклу нічних чергувань. Доцільною буде також докорінна зміна програми пе-



репідготовки для педіатрів і терапевтів. Підготовку сімейних лікарів необхідно проводити не тільки на післядипломному, а й на додипломному етапі. Такий підхід забезпечить краще освоєння практичних навичок, вміння надавати допомогу при невідкладних станах. Для полегшення роботи лікаря загальної практики можна спростити ведення сімейним лікарем обліково-звітної документації. Доцільно зберегти єдиний документ — електронну медичну карту амбулаторного хворого [14].

При роботі з показниками, які характеризують якість і результативність праці лікаря загальної практики, необхідно враховувати кілька обставин. По-перше, з обережністю потрібно ставитися до інтерпретації показників здоров'я (смертність, інвалідність, захворюваність за окремими нозологічними формами). Для статистично невеликих сукупностей отримання того чи іншого негативного результату (смерть, інвалідність) може мати випадковий характер. Надійність, статистична достовірність показників забезпечуються лише при певному обсязі сукупності, за достатньої (з точки зору репрезентативності) чисельності відповідних явищ і населення. По-друге, більшість індикаторів якості медичного обслуговування взаємопов'язані між собою. Найбільш тісний зв'язок простежується між показниками організації діяльності та показниками здоров'я і якості медичного обслуговування. Отже, досягнення певних показників організації роботи є однією з необхідних передумов отримання бажаних кінцевих результатів. Тому показники організації ще називають проміжними, маючи на увазі їх місце у формуванні кінцевих, результуючих показників діяльності лікаря загальної практики. Важливою перевагою їх використання є можливість оперативного виявлення і роз-

в'язання проблем медичного обслуговування, тимчасом як зрушення в показниках здоров'я відбуваються значно повільніше [15].

Висновок

Загальна лікарська практика (сімейна медицина) є унікальною спеціальністю, орієнтованою на розв'язання проблем пацієнта як особистості в контексті його сімейних і соціальних взаємин. Вона потребує широкого кола знань і вмінь, що включають як навички організації та управління діяльністю, так і консультування пацієнтів із різними проблемами, у тому числі і соціальними. Уміння економічно використовувати ресурси охорони здоров'я та своєчасно призначати науково обґрунтовані методи дослідження, лікування та профілактики може забезпечувати скорочення витрат системи охорони здоров'я у цілому. Історія становлення спеціальності лікаря загальної практики в більшості країн світу демонструє важливість реформування первинної ланки охорони здоров'я за типом загальної практики. Потрібні подальші зусилля, спрямовані на розвиток загальної лікарської практики і підготовку фахівців у цій галузі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аналіз та перспективи розвитку сімейної медицини Львівщини* / Я. М. Кашуба, В. Й. Кімакович, М. С. Паснок [та ін.]. — Львів, 2010. — 47 с.
2. *Barker I. Association between continuity of care in general practice and hospital admissions for ambulatory care sensitive conditions: cross sectional study of routinely collected, person level data* / I. Barker, A. Steven-ton, S. R. Deeny // *BMJ*. — 2017. — № 1 (356). — P. 84. doi: 10.1136/bmj.j84.
3. *Алгоритм підготовки лікарів загальної практики — сімейної медицини на додипломному етапі навчання* / Л. В. Шкала, Г. Ф. Левченко, М. М. Клодченко [та ін.] // *Сімейна медицина*. — 2007. — № 3 (9). — С. 7.
4. *Giezendanner S. General Practitioners' Attitudes towards Essential Competencies in End-of-Life Care: A Cross-Sectional Survey* / S. Giezen-danner, C. Jung, H. R. Banderet [et al.]

// *PLoS One*. — 2017. — № 12 (2). — P. 0170168. doi: 10.1371/journal.pone.0170168.

5. *Громадське здоров'я і громадське медсестринство* / за ред. Є. Я. Склярова, М. Б. Шегадин, Б. Б. Лемішка. — К. : Медицина, 2008. — 223 с.

6. *Fichera E. Pay for performance and contractual choice: the case of general practitioners in England* / E. Fichera, M. Pezzino // *Health Econ Rev*. — 2017. — № 7 (1). — P. 6. doi: 10.1186/s13561-017-0142-x.

7. *Деякі питання удосконалення системи охорони здоров'я* : Постанова Кабінету Міністрів України № 208 від 17.02.2010 р. // *Управління закладами охорони здоров'я*. — К., 2010. — С. 69–72.

8. *Burkhardt H. Expectations and attitudes concerning geriatric counseling : Results of a survey among general practitioners and hospital-based providers in two German states* / H. Burkhardt, C. Trojan // *Z Gerontol Geriatr*. — 2017. doi: 10.1007/s00391-017-1180-z.

9. *Білінська М. М. Профілактичне спрямування системи охорони здоров'я: стан та перспективи розвитку* / М. М. Білінська, Я. Ф. Радиш, О. В. Худоба // *Державна політика у сфері охорони здоров'я. Частина 2* / за ред. М. М. Білінської, Я. Ф. Радиша. — К. : НАДУ, 2013. — С. 221–271.

10. *An Overview of the Practitioner Research and Collaboration Initiative (PRACI): a practice-based research network for complementary medicine* / A. Steel, D. Sibbritt, J. Schloss [et al.] // *BMC Complement Altern Med*. — 2017. — № 17 (1). — P. 87. doi: 10.1186/s12906-017-1609-3.

11. *Slovakia: Health System Review* / M. Smatana, P. Pazitny, D. Kandilaki [et al.] // *Health Syst Transit*. — 2016. — № 18 (6). — P. 1–210.

12. *Богатирьова Р. Інформаційно-аналітичні матеріали до парламентських слухань на тему: «Сучасний стан, шляхи і перспективи реформи у сфері охорони здоров'я України»* / Р. Богатирьова. — К. : МОЗ України, 2013. — 116 с.

13. *Динаміка розвитку сімейної медицини Львівщини* / С. М. Федоренко, М. С. Паснок, Б. Б. Лемішко [та ін.]. — Львів, 2011. — 35 с.

14. *Зайцев О. М. Інформаційна підтримка лікарів загальної практики — сімейної медицини в сільських районах Харківської області* / О. М. Зайцев // *Сімейна медицина*. — 2011. — № 3. — С. 43.

15. *Гиріна О. М. Використання інформаційних технологій в медичній практиці при підготовці сімейного лікаря* / О. М. Гиріна // *Сімейна медицина*. — 2011. — № 3. — С. 14–15.



REFERENCES

1. Kashuba Ya.M., Kimakovich V.Y., Payenok M.S. et al. Analysis and prospects of development of family medicine in Lviv. L'viv, 2010. 47 p.
2. Barker I., Steventon A., Deeny S.R. Association between continuity of care in general practice and hospital admissions for ambulatory care sensitive conditions: cross sectional study of routinely collected, person level data. *BMJ* 2017; 1 (356): 84.
3. Shkala L.V., Levchenko H.F., Klodchenko M.M. et al. Algorithm training of general practitioners and family medicine at the undergraduate stage training. *Simeyna medytsyna* 2007; 3 (9): 7.
4. Giezendanner S., Jung C., Banderet H.R. et al. General Practitioners' Attitudes towards Essential Competencies in End-of-Life Care: A Cross-Sectional Survey. *PLoS One* 2017; 12 (2): 0170168.
5. Sklyarov Ye.Ya., Shehedyn M.B., Lemishka B.B. (eds.) Public health nursing and public. Kyiv, Medytsyna, 2008. 223 p.
6. Fichera E., Pezzino M. Pay for performance and contractual choice: the case of general practitioners in England. *Health Econ Rev.* 2017; 7 (1): 6.
7. Some improvement of health. Cabinet of Ministers of Ukraine of 17.02.2010. № 208. Management number of health facilities. 2010: 69-72.
8. Burkhardt H., Trojan C. Expectations and attitudes concerning geriatric counseling: Results of a survey among general practitioners and hospital-based providers in two German states. *Z Gerontol Geriatr.* 2017. doi: 10.1007/s00391-017-1180-z.
9. Bilyns'ka M.M., Radysh Ya.F., Khudoba O.V. Prophylactic direction of the health system: state and prospects of development. Public policy in health care. Part 2. Kyiv, NADU, 2013: 221-271.
10. Steel A., Sibbritt D., Schloss J. et al. An Overview of the Practitioner Research and Collaboration Initiative (PRA-CI): a practice-based research network for complementary medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2017; 17 (1): 87.
11. Smatana M., Pazitny P., Kandilaki D. et al. Slovakia: Health System Review. *Health Syst Transit.* 2016; 18 (6): 1-210.
12. Bogatryyova R. Information-analytical materials for the parliamentary hearings on the topic "Current state and ways and prospects of reforms in the health sector of Ukraine". Kyiv, Health of Ukraine, 2013. 116 p.
13. Fedorenko S.M., Payenok M.S., Lemishko B.B. The dynamics of family medicine in Lviv. Lviv, 2011. 35 p.
14. Zaitsev O.M. Information support general practitioners — family medicine in rural areas of the Kharkiv region. *Simeyna medytsyna* 2011; 3: 43.
15. Girina A. Use of information technology in medical practice in the preparation of family doctor. *Simeyna medytsyna* 2011; 3: 14-15.

Надійшла 08.02.2017

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. І. Величко





АКАДЕМИК ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ ЗАПОРОЖАН

К 70-летию со дня рождения

2 марта 2017 года исполняется 70 лет со дня рождения ректора Одесского национального медицинского университета доктора медицинских наук, профессора, академика НАМН Украины, лауреата Государственной премии Украины в области науки и техники Валерия Николаевича Запорожана.



70 лет — время подведения итогов, «разбора полетов», оценки успехов, достижений и свершений и, конечно же, анализа просчетов, проблем. Но это — время устремления в будущее, поиска путей и возможностей решения грандиозных задач, которые стоят перед одним из старейших медицинских вузов страны, в стенах которого сегодня обучается более 10 000 студентов, интернов, курсантов и стажеров, более 200 докторантов, аспирантов, клинординаторов.

И это не случайно — ведь вся жизнь Валерия Николаевича связана с Одесским медицинским университетом. Здесь он учился и воспитывался, здесь произошло его становление как гражданина и ученого, здесь он вырос в крупного ученого и организатора высшей школы.

Одесский медуниверситет не только одно из старейших, но и одно из крупнейших медицинских учебных заведений страны. Его создавали величайшие умы Отечества. Сегодня учебный процесс в университете обеспечивают более 1000 докторов наук и кандидатов, профессоров и доцентов. Коечный фонд собственных клиник, а это почти 1000 коек, обслуживают около 1000 врачей, медсестер и другого персонала. И возглавлять этот коллектив совсем не просто — так или иначе, но фигура ректора сегодня рассматривается через призму истории на фоне личностей, которые в разное время учились, работали и создавали славу нашему вузу.

Валерий Николаевич родился в семье военнослужащего

в послевоенные годы, когда особо ценились такие человеческие качества, как дружба, порядочность, честность, благородство и, конечно же, трудолюбие. Эти черты мама Елизавета Никифоровна и отец Николай Иванович прививали сыну с детства. Они явились той жизненной основой, которая определила становление и развитие личности Валерия Николаевича. И все годы жизни он остается благодарным сыном.

Придя в Одесский медицинский институт им. Н. И. Пирогова, молодой и энергичный юноша, подобно губке, впитывал в себя все лучшее из того, что его окружало, учился и перенимал опыт своих учителей. Это была настоящая школа жизни. Общение с Евгением Александровичем Успенским,





В. Запорожан — выпускник Одесского мединститута. 1971 г.



С первыми учениками. 1975 г.

Георгием Николаевичем Трофимовым, Павлом Сергеевичем Ганжарой, Русланом Федоровичем Макулькиным и многими другими выдающимися учеными и педагогами нашего вуза способствовало формированию в дальнейшем научного направления, развитию таланта ученого, врача, а главное, — это была школа воспитания благородства, человечности.

Острота зрения, тонкое научное чутье, позволяющие оценивать одним взглядом многочисленные явления окружающего мира, вера в себя, в свои силы позволили В. Н. Запорожану стать кандидатом, а затем доктором наук, хорошим врачом, преподавателем, лектором и руководителем.

Благодаря наблюдательности, блестящему мастерству и таланту ученого, врача, присущему дару ясности мысли, научного предвидения и обобщения, личному обаянию, Валерию Николаевичу удалось сформировать новое научное направление, прочно связать свое имя ученого со многими достижениями в области клинической и теоретической медицины, получить признание самых авторитетных медицинских научных кругов.

Сотрудничество с выдающимися учеными мира укрепило в нем философское представление о бытии, ставшее краеугольным камнем его личной философии, которую он сам исповедует и ныне щедро

делится ею с друзьями, коллегами, учениками.

Незаурядная личность Валерия Николаевича, его талант ученого и педагога во многом способствовали формированию нового взгляда на реалии и перспективы развития медицинской науки и здравоохранения в Украине. Его дальновидная оценка значимости единого медицинского пространства в развитии науки и практики позволила создать в нашем университете уникальные клиники. Существующий ныне НИИ реконструктивной и репродуктивной биомедицины — единственный в стране центр, занимающийся фундаментальными и прикладными проблемами с использованием новых клеточ-



Много времени Валерий Запорожан отдавал общественной работе



Хорошим другом и наставником В. Н. Запорожана всегда был академик АМН Украины Б. Я. Резник. 1994 г.





С членом-корреспондентом НАМН Украины В. И. Кресюном В. Н. Запорожан дружит со студенческих лет



С легендой XX века и почетным доктором Одесского медицинского университета Кристианом Барнардом (ЮАР). 2001 г.

ных, тканевых и генных технологий.

Многосторонний научный интерес и неугасающая энергия В. Н. Запорожана, его многолетний опыт врача, научного работника и организатора науки направлены на развитие фундаментальных исследований с учетом достижений науки и техники и ориентацию на внедрение этих достижений в практику здравоохранения. Они стали краеугольным камнем в формировании нового научного направления — генетической медицины, что дало возможность разработать и внедрить в медицинскую практику перспективные молекулярно-генетические методы диагностики и лечения наиболее тяжелых заболеваний человека. По инициативе академика Запорожана был создан

научно-исследовательский институт клинической биофизики, который впервые в Украине развернул важнейшие исследования в области фармакогенетики.

В этой связи необходимо выделить первую в Украине работу по генетической медицине, а именно монографию «Генетическая медицина», в написании которой по инициативе В. Н. Запорожана приняли участие ведущие ученые не только нашей страны, но и Германии, Великобритании, Индии. В данной монографии обобщен опыт в лечении ряда заболеваний, в частности, в области иммуногенетики, фармакогенетики, генетической токсикологии, клинической онкогенетики, изложены принципы диагностики наследственных заболеваний и врожденных

пороков развития, генетические аспекты возрастной патологии, генной инженерии, метаболитных основ доминантности и рецессивности в наследовании генетических нарушений, представлены характеристика стволовых клеток и их клиническое применение.

Другими словами, это важный этап работы коллег, учеников и единомышленников Валерия Николаевича, который лег в основу сформулированной им концепции биоэтики, а затем и нооэтики.

В. Н. Запорожаном были созданы одна из первых в Украине генетическая лаборатория и НИИ молекулярно-генетической и клеточной медицины, в которых разрабатываются и внедряются новые генетические технологии. Он является новатором приоритетно-



На заседании ученого совета Одесского медицинского университета



С лауреатом Нобелевской премии Рольфом Цинкернагелем (Швейцария). 2001 г.





В жюри международной конференции студентов и молодых ученых



Получить диплом из рук ректора — высокая честь для студента

го направления — дифференцированного применения в медицинской практике органосберегающих технологий, эндоскопических, криохирургических и лазерных методов.

Значительный вклад Валерий Николаевич Запорожан внес в развитие Одесского национального медицинского университета. По его инициативе созданы университетские клиники, региональные лечебно-диагностические центры, научно-инновационный центр подготовки врачей, работа которых направлена на подготовку высококвалифицированных специалистов.

Круг научных интересов В. Н. Запорожана достаточно широк, значительная часть его творческих усилий направлена на обучение и воспитание молодого поколения врачей.

Существенной заслугой Валерия Николаевича являются новые подходы к учебному процессу: от обучения на иностранных языках до создания издательского комплекса, серии «Библиотека студента-медика», электронной библио-

теки. Академик В. Н. Запорожан является редактором и членом редколлегии ряда отечественных и зарубежных журналов, членом международного научного комитета UNESCO.

Это лишь небольшие штрихи к портрету незаурядной личности. Великий мыслитель Л. Н. Толстой считал, что «в мечте есть сторона, которая лучше действительности; в действительности есть сторона лучше мечты». Полное счастье бывает тогда, когда мечта объединяется с действительностью.

Врожденный талант организатора, жажда познания нового и желание передать эти знания студентам и врачам являются неотъемлемой особенностью этого человека. Ему принадлежит более 700 научных и научно-философских опубликованных работ, в том числе 50 монографий, 35 учебников и учебных пособий. Им издан первый в Украине национальный учебник на украинском языке «Акушерство і гінекологія» в 4 томах. Он автор 100 патентов и авторских сви-

детельств по важнейшим вопросам современной медицины, заслуженный изобретатель Украины.

Академик В. Н. Запорожан избран членом 19 зарубежных академий, университетов, ассоциаций, имеет множественные международные награды. Он основал крупнейшую, известную не только в Украине школу акушеров-гинекологов. Под его научным руководством защищено 33 докторских и 74 кандидатских диссертаций.

За большой личный вклад в развитие медицинской науки и высшей школы Валерий Николаевич награжден многими государственными наградами Украины, является полным кавалером ордена «За заслуги». Жители нашего города оказали ему высокую честь, избрав его Почетным гражданином Одессы.

Поздравляем Вас, глубокоуважаемый Валерий Николаевич, с юбилеем. Крепкого Вам здоровья, творческих задумок и их свершений на благо народа Украины.

В. И. КРЕСЮН,
руководитель Южного научного центра НАМН Украины,
член-корреспондент НАМН Украины,
заслуженный деятель науки и техники Украины,
доктор медицинских наук, профессор





ЭТО БЫЛО 80 ЛЕТ НАЗАД...

Александр Львович Лаврецкий (Левин) (1894–1937)

Вытерплю несправедливость,
только не бесчестье.

Цецилий

Александр Львович Левин родился 30 октября 1894 года и вырос в Екатеринославе, ныне Днепр. Родители Александра Львовича были служащими. В 1913-м окончил гимназию, после чего уже в 1914 году поступил в Петербургский психоневрологический институт. В 1917 году Александр Львович, приехав в Екатеринослав на каникулы, остался в родном городе в связи с Февральской и Октябрьской революциями и поступил на 3-й курс медицинского факультета.

В феврале 1917 года неожиданно и для власти, и для противников царя в Петрограде начались революционные выступления рабочих, которые поддержали солдаты петроградского гарнизона. 2 марта 1917 года император Николай II отрекся от престола, и власть перешла в руки Временного правительства, сформированного Государственной Думой. Власть Временного правительства ограничивалась противо-

действием Петроградского совета рабочих и солдатских депутатов, имевшего большое влияние на армию и крестьянство. 25 октября 1917 года большевики практически без боя захватили власть в Петрограде и провозгласили в России Советскую власть. Главой нового правительства — Совета Народных Комиссаров (Совнарком) стал лидер большевиков В. И. Ленин. После этого новое правительство заявило о переходе всей власти в Украине в его руки. В результате этих событий на территории бывшей Российской империи начинается гражданская война.

Проучившись год на медицинском факультете, Александр Львович оставляет учебу и поступает на работу в Наркомат здравоохранения УССР. В июне 1919-го он был арестован белогвардейцами, но с наступлением частей Красной Армии бежал из тюрьмы и Екатеринослава. В конце 1919 года он вступает в ряды

Красной Армии и в 1920 году назначается военным комиссаром военно-лечебных учреждений Екатеринославской и Таврической губерний. В это же время Александр Львович решает поменять фамилию Левин на Лаврецкий: «...Мне было известно, что многие партийные работники, которые работали в подполье, изменили свои фамилии. Никаких других соображений в деле изменения фамилии у меня не было». В то время, в период гражданской войны, в связи с погромами многие евреи меняли свои фамилии на польские, украинские, но чаще всего — на русские.

В мае 1921 года Александр Львович был демобилизован и ЦК КП(б)У, по согласованию с УКРПУР'ом, назначен на должность политкомиссара (первоначально — заместитель командира военного подразделения по политическому руководству) Екатеринославской медакадемии. С 1921 по 1924 год — председатель бю-



ро политкомиссаров вузов при Губпрофобразовании. В 1925 году он возвращается в Екатеринослав в должности члена парткома Центрального района и назначается ректором Екатеринославской медицинской академии. А затем, с 1929-го, — ректором Одесского медицинского института. Проработав ректором всего три года, Александр Львович переводится на должность заведующего Одесским облздравотделом.

1937-й для Лаврецкого становится последним годом его жизни. Из архивных материалов дела УСБУ Одессы нам стало известно о трагической истории жизни этого человека.

Согласно информации из уголовного дела, в конце 1936 года, во второй половине ноября, Александр Львович Лаврецкий был завербован бывшим председателем Одесского облисполкома П. Д. Бойко в контрреволюционную правотроцкистскую вредительскую террористическую организацию. В соответствии с решениями февральско-мартовского пленума ЦК ВКП(б) был взят курс на осуществление новых массовых репрессий. Органами НКВД арестовывались командиры и работники Красной Армии, от которых пытались добиться показаний о якобы действовавшей в армии подпольной троцкистской организации. В результате следствий, как правило с использованием избиений и пыток, были получены ложные признания в государственном преступлении — военном политическом заговоре против Советской власти, «стимулировавшегося и финансированного германскими фашистами», как заявил И. В. Сталин в докладе на расширенном заседании Военного Совета при Наркомате обороны с участием членов Политбюро, состоявшемся 1–4 июня 1937 года. После этого последовали новые аресты «за связь с заговорщиками», в первую

очередь среди военнотружеников среднего состава.

Из протокола допроса от 14 ноября 1937 года: «...в одном из разговоров со мной П. Д. Бойко сообщил мне, что в Одессе на почве недовольства существующим режимом партии создана контрреволюционная правотроцкистская организация, во главе которой стояли Е. И. Вегер и Ф. Я. Голуб. Организация ставила целью свержение нынешнего руководства партии и советского правительства».

Согласно протоколам дела, во время допросов Лаврецкий свою причастность не отрицал. И был утвержден как враг народа.

26 декабря 1937 года Александр Львович Лаврецкий был предан суду Военной Коллегии Верховного Суда Союза ССР. В ходе судебного разбирательства Александр Львович все показания и обвинения отрицал, а на показания свидетелей утверждал о клевете. Тем не менее 28 декабря 1937 года суд приговорил Александра Львовича Лаврецкого к высшей мере наказания — расстрелу с конфискацией всего лично ему принадлежащего имущества.

Того же дня в Киеве приговор о расстреле был приведен в исполнение.

У Александра Львовича остались жена Бейла Давидовна Лаврецкая, 1895 года рождения, и двое детей — Дуся 17 лет и Нинель 10 лет, которым долгие годы не было известно о судьбе главы семейства с момента его ареста.

Благодаря многочисленным заявлениям и просьбам Бейлы Давидовны в госорганы с просьбой дать ответ о местонахождении и судьбе мужа, она узнала о его расстреле.

В самом конце 1955 года по инициативе Н. С. Хрущева была создана специальная комиссия под председательством секретаря ЦК КПСС П. Н. Поспелова по изучению мате-

риалов о репрессиях в 1930–1940 годы.

Материалы этой комиссии легли в основу секретного доклада Н. С. Хрущева «О культе личности и его последствиях» на XX съезде КПСС в феврале 1956-го.

Через четыре месяца после XX съезда КПСС 30 июня 1956 года было принято постановление ЦК партии «О преодолении культа личности и его последствий», в котором культ личности И. В. Сталина объяснялся сложной международной и внутренней обстановкой, требовавшей ограничения демократии, а также личными качествами И. В. Сталина, сыгравшими решающую роль в организации репрессий, и злоупотреблением властью. Почти все, кто был расстрелян сразу по вынесению приговора, реабилитированы посмертно. К таким личностям относился и Александр Львович Лаврецкий.

22 октября 1956 года было установлено, что Александр Львович Лаврецкий осужден необоснованно. Вредительство в ходе проверки не подтвердилось. Дело было закрыто за отсутствием состава преступления с надписью «Реабилитирован посмертно».

Благодарим службу безопасности Украины в Одесской области за предоставленный доступ к архивным материалам и содействие в поиске информации для написания статьи.

К. В. АЙМЕДОВ,
д. мед. наук, профессор,
зав. кафедрой психиатрии,
наркологии, психологии
и социальной помощи
Одесского национального
медицинского университета

В. А. АЛЕКСЕЕВА,
студентка 4-го курса
медицинского
факультета № 3
Одесского национального
медицинского университета





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни — він занесений до Ulrich's Periodicals Directory.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, мож-

ливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and the publisher of the Journal is the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Ministry of Health of Ukraine N515 from the 16th of May, 2016 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine and biology. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

In order to increase responsibility of a reviewer for the recommended work, under the article one writes his scientific degree, scientific rank, initials and last name, excluding the articles, presented by members of NAS and governmental academies of Ukraine.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIY MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founder

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Corresponding fellow of NAMS of Ukraine, Honoured Worker
of Science and Technology, MD, professor V. Y. KRESYUN

Executive Secretary

Candidate of Medical Sciences, assist. professor N. O. ROMANOVA

Editorial Board

M. L. Aryayev, V. V. Babiyenko, Yu. I. Bazhora, V. V. Bezrukov, I. Yu. Bori-
syuk, G. M. Butenko, T. A. Bukhtiyarova, V. O. Gelmboldt, L. S. Godlevsky,
V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, B. P. Gromovyk, A. G. Gulyuk, B. S.
Zaporozhchenko, O. V. Zaporozhchenko, V. Y. Kresyun, O. O. Mardashko,
A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova, V. O. Sytnikova, O. I.
Tikhonov, V. V. Trokhimchuk, L. M. Unguryan, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati
– O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odes-
sa, Ukraine), I. I. Guk – University of Vienna (Austria), Y. Zhang –
Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), A. D. Klisarova –
Varna University of Medicine (Bulgaria), M. P. Landini – University of
Bologna (Italy), S. B. Seredenin – V. V. Zakusov Institute of Pharmacology
of the RAMS (Moscow, Russia), D. Wheatley – Aberdeen University (Great
Britain), R. Huss – University of Munich (Germany), V. Ciupina – Ovidius
University of Constanta (Romania)

2017



| | Січень | Лютий | Березень |
|----|---------------|------------|---------------|
| Пн | 2 9 16 23 30 | 6 13 20 27 | 6 13 20 27 |
| Вт | 3 10 17 24 31 | 7 14 21 28 | 7 14 21 28 |
| Ср | 4 11 18 25 | 1 8 15 22 | 1 8 15 22 29 |
| Чт | 5 12 19 26 | 2 9 16 23 | 2 9 16 23 30 |
| Пт | 6 13 20 27 | 3 10 17 24 | 3 10 17 24 31 |
| Сб | 7 14 21 28 | 4 11 18 25 | 4 11 18 25 |
| Нд | 1 8 15 22 29 | 5 12 19 26 | 5 12 19 26 |

| | Квітень | Травень | Червень |
|----|--------------|---------------|--------------|
| Пн | 3 10 17 24 | 1 8 15 22 29 | 5 12 19 26 |
| Вт | 4 11 18 25 | 2 9 16 23 30 | 6 13 20 27 |
| Ср | 5 12 19 26 | 3 10 17 24 31 | 7 14 21 28 |
| Чт | 6 13 20 27 | 4 11 18 25 | 1 8 15 22 29 |
| Пт | 7 14 21 28 | 5 12 19 26 | 2 9 16 23 30 |
| Сб | 1 8 15 22 29 | 6 13 20 27 | 3 10 17 24 |
| Нд | 2 9 16 23 30 | 7 14 21 28 | 4 11 18 25 |

| | Липень | Серпень | Вересень |
|----|---------------|---------------|--------------|
| Пн | 3 10 17 24 31 | 7 14 21 28 | 4 11 18 25 |
| Вт | 4 11 18 25 | 1 8 15 22 29 | 5 12 19 26 |
| Ср | 5 12 19 26 | 2 9 16 23 30 | 6 13 20 27 |
| Чт | 6 13 20 27 | 3 10 17 24 31 | 7 14 21 28 |
| Пт | 7 14 21 28 | 4 11 18 25 | 1 8 15 22 29 |
| Сб | 1 8 15 22 29 | 5 12 19 26 | 2 9 16 23 30 |
| Нд | 2 9 16 23 30 | 6 13 20 27 | 3 10 17 24 |

| | Жовтень | Листопад | Грудень |
|----|---------------|--------------|---------------|
| Пн | 2 9 16 23 30 | 6 13 20 27 | 4 11 18 25 |
| Вт | 3 10 17 24 31 | 7 14 21 28 | 5 12 19 26 |
| Ср | 4 11 18 25 | 1 8 15 22 29 | 6 13 20 27 |
| Чт | 5 12 19 26 | 2 9 16 23 30 | 7 14 21 28 |
| Пт | 6 13 20 27 | 3 10 17 24 | 1 8 15 22 29 |
| Сб | 7 14 21 28 | 4 11 18 25 | 2 9 16 23 30 |
| Нд | 1 8 15 22 29 | 5 12 19 26 | 3 10 17 24 31 |

