ISSN 1998-3719

Медична наука України

Том 13, № 1-2, 2017

Медична наука України
Медицинская наука Украины
Medical science of Ukraine
Том 13, № 1-2, 2017

Засновник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 21521-11421ПР від 18.08.2015

Рекомендовано до друку Вченою радою Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, протокол № 2 від 29.09.2015 р.
ISSN 1998-3719

Журнал «Медична наука України» включено в список наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (Рішення ДАК України від 28.02.2017 р., затверджено наказом Міністерства освіти і науки України від 13.03.2017 р. № 374.)

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Для кореспонденції: 01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел/факс (044) 234-69-75
тел.: 095-244-27-26
e-mail: panova10000@gmail.com
www.journal.nmu.ua

Виготівник "Видавництво КІМ"
Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи серії ДК № 2888 від 3.07.2007 р.
03680, м. Київ, вул. Кржижанівського, 3, ОКТБ – корп. 5, оф. 140. Тел.: (044) 502-41-23.
Підписано до друку 30.11.2017 р..
Формат 60x84/8. Друк офсетний. Папір офсетний. Тираж 500 прим. Зам. 036-17.

ISSN 1998-3719

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Том 13, 2017, № 1–2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Періодичність видання – 1 раз на квартал

УДК 612.393:616.12-08.1:591.112.2

ЗМІНИ ГУМОРАЛЬНОЇ АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ У АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ

Панова Т.І., Кошельник М.І., Щербак С.М.

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

panova10000@gmail.com

Рецензенти: проф. Івнєв Б.Б., проф. Натрус Л.В.

Актуальність. Під хронічним впливом етанолу міняється експресія генів, в яких міститься інформація про синтез молекул адренорецепторів, ферментів синтезу адреналіну. Але невідомі роботи, де б досліджувалися системні прояви таких змін. Ймовірно очікувати викривлення дії препаратів адренергічної дії у алкоголізованому організмі.

Ціль– дослідити адренергічну регуляцію частоти серцевих скорочень у алкоголізованих щурів шляхом варіювання кількості β_1-рецепторів і кількості їх лігандів.

Матеріали та методи. У контрольних (n=10) і хронічно, протягом 120 днів, алкоголізованих (n=10) щурів варіювали кількість β_1-адренорецепторів (шляхом введення селективного блокатору конкор кору – 0,28 мг/кг) і кількість адреналіну в крові (шляхом активування симпато-адреналової системи після введення кофеїн-бензоат натрію – 7,14 мг/кг). Конкоркор і кофеїн вводили окремо і разом. Реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС) за допомогою сфігмоманометра. Результати обробляли у пакеті *MedStat.*

Результати. У хронічно алкоголізованих щурів ЧСС на 27,6±2,5 % вище, ніж у контрольних (383,8±12,9 хв$^{-1}$ проти 300,8±8,7 хв$^{-1}$). Введення кофеїну у контрольних щурів спричиняє зростання ЧСС на 11,5±1,1 % (до 335,4±9,5 хв$^{-1}$), а у алкоголізованих – не впливає на цей показн ик (389,6±12,6 хв$^{-1}$). Блокада β_1-рецепторів у контрольних щурів спричиняє зниження ЧСС на 7,5±0,7 % (до 278,2±7,9 хв$^{-1}$), а у алкоголізованих – на 15,5±1,1 % (до 324,4±9,3 хв$^{-1}$). При сумісному введенні блокатор β_1-рецепторів і кофеїн у контрольних щурів нівелювали протилежні ефекти один одного, і ЧСС залишалася сталою (307,0±8,2хв$^{-1}$); а у алкоголізованих тварин це призводило до зниження ЧСС на 4,8±1,0 % (до 365,4±10,9 хв$^{-1}$).

Висновки. Припускається, що у алкоголізованихщурів збільшена базальна секреція адреналіну і зменшена кількість β_1–рецепторів, у порівнянні з контрольними.

Ключові слова: алкоголізовані щури, частота серцевих скорочень, блокада β_1-рецепторів, кофеїновий стрес, адреналін.

Актуальність. Алкогольна хвороба спричиняє кардіоміопатію, яка проявляється у зменшенні серцевого викиду, гіпертрофії, тахікардії, аритмії [9, 18, 23, 31]. Причина – безпосередній вплив етанолу і його метаболіту ацетальдегіду на епігеномний апарат клітин, а саме: на метилування ДНК [16, 22], ацетилування гістонів [15, 21]. Внаслідок цього в міокарді зростає експресія ранніх генів c-fos та c-jun [4], змінюється експресія генів, в яких записана інформація про синтез певних молекул: ферментів, рецепторів, каналів тощо [24, 26]. Зміна кількості цих регуляторних молекул призводить до функціональних і морфологічних змін.

Зокрема, змінюється синтез ключових молекул адренергічної регуляторної ситеми: адренорецепторів, тирозингідроксилази (тирозин-3-монооксигенази) (ферменту синтезу адреналіну) [14, 19].

Але невідомі роботи, де б досліджувалися системні прояви таких змін.

Доцільність проведення дослідження у такому ключі зумовлена тим, що в клініці широко використовують фармакологічні препарати адренергічної дії. Наприклад, блокатори β-адренорецепторів застосовують для подолання тахікардії, аритмії, гіпертонічної хвороби [2]. При цьому невідомі рекомендації щодо застосування цих препаратів саме для алкогользалежних пацієнтів. Адже з огляду на вищевикладене про зміни в геномі під впливом етанолу, цілком ймовірно очікувати суттєві викривлення дії цих препаратів у алкоголізованому організмі.

Виходячи із загальнофізіологічних уявлень, ефективність будь-якого виду регуляції залежить від двох факторів: 1) кількості молекул ліганду, 2) кількості молекул рецептора до цього ліганду. Тому адекватним буде відтворення такої експериментальної моделі, в якій можна модулювати кількість адренорецепторів і кількість молекул адреналіну, і досліджувати, яким чином це впливає на роботу серця, зокрема, на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Кількість робочих рецепторів в організмі можна модулювати введенням селективних блокаторів цих рецепторів. А кількість циркулюючих молекул адреналіну можна модулювати шляхом збудження симпато-адреналової системи.

В серці (на робочих кардіоміоцитах і атипових клітинах водіїв ритму), на постсинаптичних і позасинаптичних мембранах локалізуються рецептори типу β_1, з дев'яти відомих на сьогодні підтипів адренорецепторів [1, 7, 8]. Вони опосередкують як симпатичну нервову, так і гуморальну регуляції.

Зрозуміло, що пероральне введення селективних блокаторів цих рецепторів вплине, в першу чергу, на ефективність гуморальної регуляції.

β_1-Рецептори через активацію G_s-білків і активацію аденілатциклази, через вторинний месенджер-цАМФ, спричиняють збуджуючі ефекти [1, 7, 8]. Збуджуючі ефекти відтворюються за рахунок збільшення внутрішньоклітинного кальцію [1, 7, 8] і зменшення проникності мембран для калію. Хронічна стимуляція β-рецепторів протягом всього лише 48 годин призводить до зменшення експресії мРНК всіх трьох субодиниць калієвих каналів і зменшення самих цих каналів [28].

Доцільність такої роботи має і соціальний аспект з огляду на велику поширеність алкогольної хвороби у сучасному суспільстві [6].

Ціль: оцінити зміни ефективності гуморальної адренергічної регуляції частоти серцевих скорочень у алкоголізованих щурів шляхом варіювання кількості β_1-рецепторів і кількості їх лігандів.

Пошук глибиною 20 років у міжнародних наукометричних базах *PubMed, Scopus, Scholar,* РІНЦ не виявив досліджень у такому напрямку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на 20 самцях білих лабораторних щурів у весняно-літній період. Дотримувалися вимог Хельсинської угоди «Про гуманне відношення до тварин», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують у експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що були прийняті Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин утримували у стандартних умовах віварію, на стандартизованих збалансованих комбікормах. Експеримент носив хронічний характер, тривав 122 дні. На початку експерименту вік щурів був 6 місяців, початкова вага 190-220 г.

Перший етап експерименту – підготовчий – тривав 120 днів.

Щури були поділені на 2 групи, по 10 у кожній.

1 група (n=10) – контрольна – протягом 120 днів увесь час утримувалася у звичайних умовах. Доступ до стандартизованих кормів і чистої води – вільний.

2 група (n=10) – експериментальна – протягом 120 днів піддавалася примусовій алкоголізації. Для цього у клітинах усі 120 днів замість напувалок з водою знаходилися напувалки з 10 % етанолом. Використовували градуйовані напувалки, ціна поділки – 1 мл. Кожен день відмічали кількість випитого алкоголю. Доступ до кормів – вільний. Корми – стандартизовані. Критерієм сформованої алкогольної залежності були перевага етанолу, навіть у умовах вільного вибору питва в одноденному експерименті, коли лише на один день (у 21, 42, 84, 112 день) у клітину поміщали по дві напувалки: з чистою водою і 10 % етанолом [3].

На другому етапі експерименту у щурів змінювали кількість робочих β_1-рецепторів (шляхом їх селективної блокади) і кількість молекул ліганду адреналіну (шляхом моделювання симпато-адреналового стресу).

Для цього щури перорально отримували селективний блокатор β_1-рецепторівконкоркор (діюча речовина бісопролол) (*Nycomed*, Німеччина) у дозі 0,28 мг/кг. Конкор кор вводили як окремо, так і на фоні попереднього однократного введення кофеїну.

Для моделювання симпато-адреналовогостресу обрали кофеїновий стрес. Для цього перорально вводили кофеїн-бензоат натрію (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 7,14 мг/кг.

Використовували дози, рекомендовані виробником.

Для створення моделі стресу введення кофеїну має ряд переваг перед введенням адреналіну. В мозку кофеїн, по-перше, пригнічує фосфодіестеразу (а отже, сприяє накопиченню у клітинах цАМФ, і через це сприяє підсиленню метаболізму і загальної активації мозку) [11]; по-друге, блокує пуринові (аденозинові А1 та А2) рецептори, що робить їх недосяжними для гальмівних медіаторів АДФ, АМФ, що також сприяє загальній активації ЦНС [12, 25]; по-третє, спричиняє активацію симпато-адреналової системи і екзоцитоз норадреналіну з нервових терміналей, секрецію адреналіну з наднирників [10, 30]. Підвищення загальної активності мозку під дією кофеїну зафіксовано і підтверджено за допомогою електроенцефалографії [27]. Важливо, що кількість і швидкість секреції адреналіну з наднирників у цьому випадку є більш природними, пролонгованими, рівномірними, адже спричинені сигналами з власної ЦНС, на відміну від моделі адреналового стресу, коли ззовні за один раз вводять певну дозу адреналіну. Також важливо, що сама молекула кофеїну не взаємодіє з периферичними адренорецепторами, отже не спотворює ефекти лігандів цих рецепторів. На користь вибору моделі саме кофеїнового стресу можна додатково сказати наступне: кава стала невід'ємною частиною сучасного життя.

Другий етап для кожного щура (n = 20) тривав 2 дні. Схема була такою:

– у перший день о 9-00 год у щура вимірювали ЧСС і артеріальний тиск (АТ). Потім вводили блокатор β_1-аренорецепторів конкор кор і через 1 год 30 хв знову вимірювали ЧСС і АТ. Інтервал у 1 год 30 хв обрали тому, що, за інструкцією виробника, саме у цей час спостерігається максимальна концентрація препарату у крові;

– у другий день о 9-00 год у щура вимірювали ЧСС і АТ. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимірювали ЧСС і АТ. Потім на цьому фоні вводили блокатор β_1-аренорецепторів конкор кор і через 1 год 30 хв знову вимірювали ЧСС і АТ.

Сумісне введення препаратів взаємовиключної дії (кофеїн збільшує кількість адреналіну, а конкор-кор не дає змогу цим лігандам зв'язатися зі своїми рецепторами і оказати дію) проводили з ціллю порівняти силу кожного з механізмів. До того ж, екстраполюючи на практичну цінність, можна додати, що саме таке поєднання двох молекул (надлишку адреналіну і конкор кору) може спостерігатися у клінічній практиці. Адже конкор кор застосовується, як гіпотензивний заспокійливий засіб, у випадках підвищення ЧССі АТ з різних причин, і найчастіше це бувають саме стресові причини (емоції, фізичні навантаження,тощо).

ЧСС і АТ вимірювали у Інституті фармакології і токсикології НАМН України. Використовували сфігмоманометр «*Sphygmotanometer S-2, Version: 6,96*» (виробник *HygoSashsElektronik*, Німеччина). Висловлюємо подяку професору Н.М. Серединській за допомогу у вимірюванні ЧСС і АТ.

Статистичнуобробку результатів проводили з використанням пакету *MedStat* [5]. Дані представленіяк середнєзначення (M) та помилка середнього (±m) або 95 % вірогідний інтервал (95 % ВІ). Гіпотезу про нормальність розподілудосліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уілка і Колмогорова-Смірнова. Так як розподіл значень параметрів АТ та ЧСС у різних вибірках не відрізнявся від нормального, то були застосовані параметричні методи статистичного аналізу. У ході дисперсійного аналізу проводилися порівняння показників між групами та в динаміці, до та після введення препарату, за допомогою t-критерію Стьюдента. Для вивчення сили зв'язку між параметрами ЧСС, АТ і ступенем потягу до етанолу, в умовах вільного вибору питва, був застосований кореляційний метод Пірсона. Порівняльний аналіз показників, які не підлягали нормальному розподілу даних (ступінь зміни показників ЧСС та АТ у відсотках), проводився із використанням U-критерію Манна-Уітні. Показники вважали достовірними при p <0,05. Ефективність препарату виражали у відсотках. За 100 % приймали вихідне значення параметру до впливу препаратом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 120 днів примусової алкоголізації щури другої групи випивали алкоголю по 6,4±0,2 мл/100 г ваги в день. Після цього, на другому етапі експерименту, щурам була надана свобода вибору питва: у клітки були поміщені по дві напувалки: з чистою водою і 10 % етанолом. В умовах вільного вибору щури віддавали перевагу алкоголю: випивали по 6,3±0,1 мл/100 г ваги розчину етанолу і лише по 0,6±0,1мл/100 г ваги в день – чистої води. Така різниця дозволяє стверджувати, що у щурів другої групи розвилися ознаки алкоголізму [3].

За допомогою критерію Стьюдента ми порівнювали середні показники ЧСС та АТ у пов'язаних вибірках груп щурів у динаміці.

За 120 днів підготовчого етапу ЧСС у тварин зазнала таких змін: у контрольних щурів першої групи не змінилася (p=0,225), а у алкоголізованих тварин другої групи зросла на 27,1±2,5 % (p<0,05) (табл. 1).

Порівняння із контрольною групою за критерієм Стьюдента виявило, що пульс у алкоголізованих щурів другої групи наприкінці алкоголізації був майже у 1,3 рази більше (p<0,05), ніж у контрольних щурів першої групи. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками випитого етанолу в умовах вільного вибору та ЧСС: r=0,56. Це дозволяє вважати, що саме алкоголізація є причиною підвищення ЧСС.

Хоча метою даної роботи було дослідження регуляції ЧСС, але ми паралельно вимірювали і оцінювали також і АТ, з урахуванням невід'ємної співдружності реакцій серця і судин на будь-які чинники.

За 120 днів підготовчого етапу у всіх 20 щурів збільшився АТ: у контрольних щурів – на 7,7±0,7 % на рівні p<0,05, у алкоголізованих щурів – на 16,6±1,2 % на рівні p<0,05 (табл. 1). Підвищення тиску пояснюється збільшенням маси тіла (у контрольних щурів з 205,2±11,6 г до 303,8±16,6 г; а у алкоголізованих тварин з 210,4±11,8 г до 270,5±14,4 г), яке зумовлене віковими змінами. Адже на початку

Таблиця 1

Вплив 120-денної примусової алкоголізації на частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск у щурів

Параметр	Контрольні, n=10		Алкоголізовані, n=10	
	1день	120день	1день	120день
ЧСС, M±m (95 % ВІ) хв$^{-1}$	309,5±9,2 (291,1-327,9)	300,8±8,7 (283,3-318,3)	302,0±9,1 (283,8-320,2)	383,8±12,9 *$^{\#}$ (358,0-409,6)
АТ, M±m (95 % ВІ) мм рт.ст.	80,9±1,2 (78,4-83,4)	87,2±1,4 $^{\#}$ (84,3-90,1)	82,6±1,0 (80,5-84,7)	96,4±0,9 *$^{\#}$ (94,6-98,3)

Примітки: *– відмінності від показників контрольної групи на рівні p<0,05;
$^{\#}$– відмінності всередині групи, у порівнянні з показником у перший день експерименту, на рівні p<0,05.

експерименту вік тварин був 6 місяців, що відповідає молодому вікові, періоду статевого дозрівання; а через 120 днів, відповідно, – 10 місяців, що відповідає дорослому вікові, практично середині життя щура. При збільшенні маси тіла збільшуються потреби організму у кровопостачанні і збільшується загальна довжина судинного русла. Відповідно, зростає і тиск, щоб задовольнити адекватне кровопостачання.

Приріст середніх показників тиску у алкоголізованих щурів був у 2,1 рази більше ($p<0,05$), ніж у контрольних. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками АТ та кількості випитого етанолу в умовах вільного вибору: $r=0,63$. Сукупність цих даних дозволяє вважати, що саме алкоголізація є причиною підвищеного АТ.

Вплив блокади β_1-рецепторів на ЧСС

Блокада β_1-рецепторів уповільнила пульс у контрольних щурів на 7,5±0,7 % ($p<0,05$), у алкоголізованих – на 15,5±1,1 % ($p<0,05$) (табл. 2, рис. 1). На перший погляд, ефект блокади більший у алкоголізованих тварин (різниця ступеню зниження АТ у відсотках між групами на рівні $p<0,05$). Але, з урахуванням того, що вихідні значення ЧСС у алкоголізованих тварин були більше, удаваний більший ефект блокади β_1-рецепторів у алкоголізованих щурів все одно не призводив до нормалізації ЧСС: ЧСС залишалася на високому рівні: 324,4±9,3 $хв^{-1}$ (для порівняння: у контрольних щурів – 278,2±7,9 $хв^{-1}$) (табл. 2).

З цього можна зробити проміжне припущення, що у алкоголізованих щурів:

– або зменшена вихідна кількість β_1-рецепторів на клітинах водія ритму серця – тоді та ж сама доза блокатору виключає відносно (у відсотках) більшу кількість рецепторів, і ефект блокади начебто удавано більший (15,5±1,1 %);

– або/та збільшена фонова кількість молекул адреналіну в крові – тоді надлишкова кількість адреналіну частково нівелює виключення певної кількості рецепторів.

Викладені припущення проілюстровані на схемі (рис. 1). Зроблена умовна візуалізація допоможе краще уявити зміни, що відбуваються в алкоголізованому організмі.

Припустимо, що у здоровому організмі на певній ділянці синоатріального вузлу правого передсердя розташовано 10 β_1-рецепторів (позначено трикутниками) (рис. 1Аа). У стані фізіологічного спокою фонова кількість молекул адреналіну (позначено точечками) в крові така, що за певний проміжок часу на кожний рецептор припадає по одній молекулі адреналіну. Отже, величину сумарного ефекту, що впливає на ЧСС, у стані спокою ми умовно позначили як 10.

Таблиця 2

Зміни частоти серцевих скорочень і артеріального тиску у щурів у відповідь на селективну блокаду β_1-рецепторів і введення кофеїну

Препарат	Параметр			
	ЧСС, M±m		АТ, M±m	
	Абс., $хв^{-1}$ (95 % ВІ)	% Зміна у %	Абс., мм рт.ст. (95 % ВІ)	% Зміна у %
Контрольні				
До введення	300,8±6,7 (287,4-314,2)	100±0,0 0±0,0	87,2±1,3 (84,6-89,8)	100±0,0 0±0,0
Блокатор β_1-АР	278,2±4,6* (269,0-287,4)	92,5±0,8 ↓ на 7,5±0,7$^{@}$	79,5±1,1 * (77,3-81,8)	91,2±1,1 ↓ на8,8±0,7$^{@}$
Кофеїн	335,4±9,5* (316,3-354,4)	111,5±0,9 ↑ на 11,5±1,1$^{@}$	82,3±1,3* (79,7-84,9)	94,4±1,0 ↓на 5,6±0,9$^{@}$
Кофеїн + блокатор β_1-АР	307,0±8,2 (290,6-323,4)	102,1±1,2 ↑ на 2,0±0,7$^{@}$	80,7±1,2* (78,3-83,1)	92,5±0,8 ↓на 7,5±0,7
Алкоголізовані				
До введення	383,8±6,5 (370,8-396,8)	100±0,0 0±0,0	96,4±2,5 (91,4-101,4)	100±0,0 0±0,0
Блокатор β_1-АР	324,4±9,3 * (305,7-343,1)	84,5±0,9 ↓на 15,5±1,1$^{@}$	92,9±1,1 (90,6-95,2)	96,4±0,7 ↓на 3,6±0,3$^{@}$
Кофеїн	389,6±10,6 (368,4-410,8)	101,5±0,7 ↑на 1,5±0,8$^{@}$	108,1±2,8 * (102,5-113,7)	112,1±0,9 ↑на 12,1±1,0$^{@}$
Кофеїн + блокатор β_1-АР	352,4±8,9 * (334,6-370,2)	95,2±1,1 ↓ на 4,8±1,0$^{@}$	91,1±1,2 (88,7-93,5)	94,5±1,0 ↓на 5,5±1,0

Примітки: β_1-АР – β_1-адренорецептор; ↓ – зменшення; ↑ – збільшення;

* – відмінність всередині групи від вихідного показника до введення препарату на рівні $p<0,05$;

$^{@}$ – відмінність ступеню зміни (у %) показника між двома групами на рівні $p<0,05$.

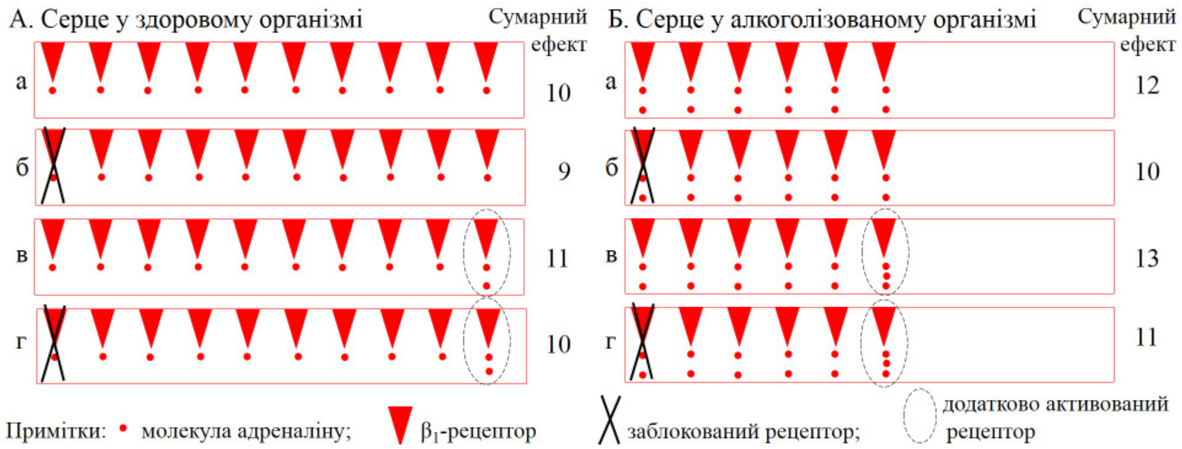

Рис. 1. Ефективність адренергічної регуляції ЧСС здорових (А) і алкоголізованих (Б) щурів у спокої (а), на фоні введення блокатору β_1-рецепторів (б), на фоні введення кофеїну (в), на фоні сумісного введення кофеїну і блокатору β_1-рецепторів (г). Пояснення в тексті.

У алкоголізованому організмі кількість β_1-рецепторів зменшена до, наприклад, 6 штук на такій же ділянці вузлу (рис. 1Ба). Але внаслідок збільшення фонової секреції адреналіну кількість цих молекул у стані спокою становить не 10, а наприклад, 12. Отже за такий же проміжок часу кожен з 6 рецепторів встигає двічі зв’язатися зі своїм лігандом і передати всередину клітини 12 сигналів. Тобто величина сумарного ефекту дорівнює 12 умовним одиницям. А отже, ЧСС у алкоголізованої тварини у стані спокою більша, ніж у здорової. Така візуалізація відповідає отриманим нами результатам: у алкоголізованих щурів ЧСС у спокої 383,8±6,5 хв$^{-1}$ проти 300,8±6,7 хв$^{-1}$ у контрольних (табл. 2).

Виключення (позначено хрестиком) селективним блокатором певної кількості β_1-рецепторів (наприклад, 1 з 10) у здоровому організмі призведе до зниження ЧСС на 1/10 частини (або на 10 %).Отже, сумарний ефект буде 9 (рис. 1Аб). У реальності ми отримали зменшення ЧСС у здорових щурів на 7,5±0,7 % – з 300,8±8,7 хв$^{-1}$ до 278,2±4,6 хв$^{-1}$ (табл. 2, рис. 1).

А в алкоголізованому організмі виключення такої ж кількості β_1-рецепторів (одного) призведе до зменшення сумарного ефекту не на 1/6 частини, а на 2/6, з урахуванням того, що на кожний рецептор припадає не одна, а дві молекули адреналіну (рис. 1Бб).Отже, величина сумарного ефекту 10 (5 рецепторів × 2 молекули адреналіну = 10) все одно більше, ніж у здоровому організмі. Така візуалізація допомагає зрозуміти, чому у відсотках зниження ЧСС у алкоголізованому організмі буде більш вираженим, ніж у здоровому (на 15,5±1,1 % проти 7,5±0,7 %) (рис. 1), але у абсолютному вираженні ЧСС у алкоголізованому організмі все одно буде залишатися більше, ніж у здоровому (324,4±9,3 хв$^{-1}$ проти 278,2±4,6 хв$^{-1}$) (табл. 2).

Вплив блокади β_1-рецепторів на АТ

Зниження величини ЧСС супроводжувалося в обох групах і відповідним зменшенням АТ: у контрольних тварин – на 8,8±0,7 % ($p<0,05$), у алкоголізованих – на 3,6±0,3 % ($p=0,168$) (табл. 2). Порівняння ступеню зниження (у відсотках) АТ під впливом блокатору виявило між двома групами статистично значиму різницю на рівні $p<0,05$.

Зрозуміло, що зміни АТ відбувалися не безпосередньо під впливом блокатору β_1-рецепторів, а як наслідок зменшення викиду з серця хвилинного об’єму крові (ХОК). (Вважається, що на епітелії судин нема β_1-рецепторів, вони представлені лише на постсинаптичних мембранах гладких м’язів зовнішнього шару стінок судин [1, 2]). Іншими словами, реакція судин є вторинною, у відповідь на зміну ЧСС. З цього витікає пояснення, чому у алкоголізованих тварин, незважаючи на більше (у відсотковому значенні) зменшення ЧСС, зниження АТ було меншим (у відсотковому значенні) – адже у них навіть після блокади частини β_1-рецепторів все одно ЧСС (а значить, і наповнення системи кров’ю) залишалася більш високою, ніж у контрольних щурів.

Додамо, що на величину ХОК впливає не тільки ЧСС, але і сила скорочень серця. Але цю перемінну ми не досліджували у даній роботі, апріорі приймаючи постулат, що за всіх інших рівних умов сила скорочень змінюється приблизно у тій же самій пропорції, що і ЧСС.

Вплив кофеїну на ЧСС

Кофеїн спричиняє збудження симпато-адреналової системи: як її нервової, так і гуморальної ланки. Так як рефлекторні відповіді є короткотривалими (секунди), а ми проводили вимірювання через 30-90 хв після введення кофеїну, то зареєстровані нами ефекти можна вважати результатом гуморальної (більш тривалої) регуляції.

На збудження симпато-адреналової системи в більшій мірі реагує серце, ніж судини, тому що у серці представлені β_1-рецептори, які спричиняють тільки збуджуючі ефекти, а в судинах є різні види адренорецепторів, які спричиняють різні ефекти: β_1-рецептори – збуджуючі, β_2-рецептори – гальмівні [7, 8]. β-Рецептори більш чутливі до адреналіну, ніж β-рецептори [1].

Введення кофеїну спричинило підвищення ЧСС лише у контрольних щурів – на 11,5±1,1 % (p<0,05) (табл. 2). Це є прогнозований результат на надлишок молекул адреналіну, які секретували з наднирників під впливом збудження симпатичної системи.

Неочікуваним, на перший погляд, було те, що у алкоголізованих тварин ЧСС не змінилася: підвищення на 1,5±0,8 % не є статистично значущим (p=0,165) (табл. 2, рис. 1). Отже, можна стверджувати, що у алкоголізованому організмі серце в меншій мірі реагує на стресові ситуації. Причини такого зменшення можна зрозуміти, якщо дотримуватися припущення про зменшення у алкоголізованому організмі β_1-рецепторів.

На запропонованій нами схемі підвищену секрецію адреналіну під впливом кофеїну відтворено збільшенням точечок, наприклад, на 1 штуку. У здоровому організмі це призведе до зростання сумарного ефекту до 11 (за певний проміжок часу 10 рецепторів зв'яжуться зі своїми лігандами по одному разу, а 1 рецептор – два рази) (рис. 1Ав). А у алкоголізованому організмі така ж сама додаткова кількість молекул адреналіну призведе до зростання сумарного ефекту до 13 (рис. 1Бв). Іншими словами, у здорових тварин приріст величини ЧСС на 1/10, а у алкоголізованих – лише на 1/12 (у здорових тварин приріст ЧСС на 11,5±1,1 %, а у алкоголізованих – на 1,5±0,8 %. Але при цьому величина ЧСС все одно залишиться більшою у алкоголізованих тварин: 389,6±10,6 хв$^{-1}$ проти 335,4±9,5 хв$^{-1}$ (табл. 2).

Вплив кофеїну на АТ

Під впливом кофеїну АТ в двох групах змінювався у протилежних напрямках: у контрольних зменшувався на 5,6±0,9 % (p<0,05); а у алкоголізованих – навпаки, підвищувався на 12,1±1,0 % (p<0,05) (табл. 2, рис. 1).

Зменшення АТ під впливом кофеїну у контрольних щурів ми апріорі приймаємо за норму. Вочевидь, таку реакцію треба розглядати як відповідь судин на збільшення ЧСС (і хвилинного об'єму крові) задля збереження сталості об'ємної швидкості крові – кількості крові, яка проходить за хвилину через поперечний зріз ділянки судинного русла. А у алкоголізованих тварин підвищення АТ під впливом кофеїну вочевидь треба сприймати як результат викривлення адренергічних механізмів регуляції під хронічною дією етанолу. Але зміни АТ не підлягають аналізу у рамках даного дослідження.

Вплив на ЧСС блокади β_1-рецепторів на фоні введення кофеїну

Якщо окрема блокада β_1-рецепторів у контрольних тварин знижувала ЧСС на 7,5±0,7 %, а кофеїн – навпаки, прискорював ЧСС на 11,5±1,1 %, то при сумісному введені їх протилежні хронотропні ефекти якби частково нівелювали один одного, і в результаті ЧСС практично не змінювалася і залишалася майже такою ж (307,0±8,2 хв$^{-1}$), як і у стані спокою (300,8±6,7 хв$^{-1}$) (табл. 2), бо приріст на 2,0±0,7 % не був статистично значимим: p=0,11.

На схемі це відтворено наступним чином: додаткова секреція адреналіну позначена додатковою точечкою, а виключення певної частини β_1-рецепторів позначено хрестиком на рецепторі (рис. 1Аг). У підсумку умовний сумарний ефект 10 (тобто практично такий же, як у стані спокою, без усіляких впливів).

Якщо у алкоголізованих тварин окрема блокада β_1-рецепторів знижувала ЧСС на 15,5±1,1 %, а кофеїн практично не впливав на ЧСС (підвищення на 1,5±0,8 % не було статистично значимим), то сумісне їх введення призводило все ж таки до зниження ЧСС, але менш вираженого: на 4,8±1,0 % (p<0,05) (табл. 2). Характерно, що при цьому, на відміну від контрольних щурів, ЧСС у алкоголізованих тварин становилася навіть меншою (352,4±8,9 хв$^{-1}$), ніж у стані фізіологічного спокою (383,8±6,5 хв$^{-1}$) (табл. 2). Це ще раз свідчить про замалу вихідну кількість β_1-рецепторів і переважаючі вихідні впливи адреналіну.

Ця ситуація відтворена на схемі (рис. 1Бв). Так як вихідна кількість β_1-рецепторів замала (всього 6 проти 10 у контрольних), а вихідна кількість адреналіну більша (12 точечок проти 10 у контрольних), то виключення однаковою дозою блокатору однакової кількості рецепторів (одного) у алкоголізованих тварин призведе до відносно більшого у відсотках ефекту (1/6 проти 1/10 у контрольних), а секреція додаткових молекул адреналіну (додаткова одна точечка) дає меншу прибавку у алкоголізованих тварин (1/12 проти 1/10 у контрольних). Отже, сумарний ефект у алкоголізованих тварин дорівнює умовним 11 одиницям, що є менше, ніж у стані фізіологічного спокою (12 одиниць).

Вплив на АТ блокади β_1-рецепторів на фоні введення кофеїну

Якщо у контрольних тварин уповільнення ЧСС, спричинене блокадою β_1-рецепторів, викликало зниження АТ на 8,8±0,7 %, а введення кофеїну викликало зниження АТ на 5,6±0,9 %, то логічно було б очікувати, що при їх сумісному впливові два гіпотензивних ефекти повинні б були інтегруватися і давати ще більшу гіпотензію. Але насправді сумація не відбулася. Сумарний вплив блокатору і кофеїну призвів до зниження АТ всього на 7,5±0,7 %, тобто практично в такій же мірі, як і окремий вплив блокатору β_1-рецепторів (табл. 2). Іншими словами, існує певна межа зниження АТ, сумісна з нормальною життєдіяльністю організму. Вочевидь, це свідчить про високу здатність судин компенсувати зниження ЧСС (і хвилинного об'єму крові) зміною свого тонусу.

Якщо у алкоголізованих тварин блокада β_1-рецепторів (і послідуюче уповільнення ЧСС) спричиняла зниження АТ на 3,6±0,3 %, а введення кофеїну – навпаки, приводило до зростання АТ на 12,1±1,0 %, то логічно було б очікувати, що при їх сумісному впливові гіпотензивний і гіпертензивний ефекти частково нівелюють один одного, і в результаті буде переважати гіпертензивний ефект. Але насправді ми спостерігали тенденцію до ще більшого зниження АТ: на 5,5±1,0 % (p=0,096). Це ще раз свідчить про викривлення адренергічних механізмі в регуляції у алкоголізованому організмі.

Зазначимо, що запропонована візуалізація у вигляді віртуальних рецепторів і лігандів допомогла зрозуміти і пояснити такі факти у алкоголізованому організмі, які здавалися, на перший погляд, парадоксальними:

– чому у спокої ЧСС більша, ніж у здорових,

– чому адреналін практично не підвищує ЧСС, на відміну від здорових особин;

– чому блокада β_1-рецепторів, хоча у відсотковому значенні більш ефективна, ніж у здорових, але все одно не здатна відновити нормальну ЧСС;

– чому блокада β_1-рецепторів на фоні збудження симпато-адреналової системи є більш ефективною, ніж у здорових.

Ці «чому» можуть бути пояснені, якщо прийняти припущення, що у алкоголізованому організмі змінений вихідний стан адренергічної регуляції: збільшена базальна секреція адреналіну і зменшена кількість β_1-рецепторів в серці.

Співставлення отриманих нами результатів з даними інших дослідників виявило певне збігання. Так, показано, що у хронічно алкоголізованих мавп адренергічна регуляція кардіоміоцитів змінюється складним чином: зменшується кількість β_1-адренорецепторів на 23-42 % (в залежності від кількості споживаного алкоголю), але збільшується кількість β_3-адренорецепторів на 46-85 %, що приводить до аномальної реакції кардіоміоцитів на катехоламіни (гальмування розвитку скорочення і розслаблення) і сприяє розвитку кардіоміопатії [32]. Динаміка розвитку хронічного алкоголізму така: на перших етапах надмірно підвищена норадренергічна нервова сигналізація [17], активуються симпато-адреналова і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова системи [13]. В результаті збільшується частота імпульсації по симпатичних волокнах, збільшується викид норадреналіну з нервових терміналей і адреналіну з наднирників. В подальшому, в результаті викиду надлишку катехоламінів, за принципом негативного зворотного зв'язку, адаптивно зменшується кількість периферичних адренорецепторів в організмі [32]. Також спостерігається десентизація рецепторів, тобто зменшення спорідненості до адреналіну. Причому десентизація найбільш характерна саме для β-рецепторів. Вона відбувається на різних рівнях сигнального шляху: на рівні рецептору, аденілатциклази, фосфодіестерази [1], на рівні каналів (зменшується синтез всіх трьох субодиниць калієвих каналів) [28]. Про знесилення адренергічних механізмів у хронічно алкоголізованих пацієнтів свідчить і їх незмога адекватно реагувати на стреси, яку іноді помилково називають стійкістю до стресів [20, 29]. Можливо, саме через знесилення адренергічних механізмів і вичерпання можливостей збільшувати додаткову секрецію адреналіну і в нашому експерименті у алкоголізованих щурів ЧСС практично не змінювалася у відповідь на введення кофеїну.

ВИСНОВКИ

1. У примусово, протягом 120 днів, алкоголізованих щурів ЧСС підвищена на 27,6±2,5 %, у порівнянні з контрольними тваринами (383,8±12,9 хв$^{-1}$ проти 300,8±8,7 хв$^{-1}$).
2. Введення кофеїну у контрольних щурів спричиняє зростання ЧСС на 11,5±1,1 %, а у алкоголізованих – не впливає на цей показник.
3. Блокада β_1-рецепторів у контрольних щурів спричиняє зниження ЧСС на 7,5±0,7%, а у алкоголізованих – на 15,5±1,1 %.
4. Блокада β_1-рецепторів на фоні введення кофеїну у контрольних щурів не змінює ЧСС, а у алкоголізованих призводить до зниження ЧСС на 4,8±1,0 %.
5. Припускається, що у алкоголізованих щурів збільшена базальна секреція адреналіну і зменшена кількість β_1-рецепторів, у порівнянні з контрольними.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адренергические рецепторы и синапсы.URL: http://sportwiki.to/Адренергические_рецепторы_и_синапсы (дата звернення 07.02.2017).
2. Бета-адреноблокаторы.URL:http://pharmabook.net/vegetotropnye-sredstva/ (дата звернення 07.02.2017).
3. Бортникова А.К., Панова Т.И., Казаков В.Н. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами // Университетская клиника. 2013. Т. 9, № 2. С. 169-173.

4. Евдокимова О.В. Зависимость изменения экспрессии ранних генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде крыс при кратковременном действии стрессоров от тиреоидного статуса организма // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014. № 2. С. 32-36.
5. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Ляхи др.– Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. 211 с.
6. Список стран по потреблению алкоголя на человека. ВОЗ.2011.URL: http://dic.academic.ru/ (дата звернення 07.02.2017).
7. β_1-Adrenergic Receptor Signaling Activates the Epithelial Calcium Channel, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 5 (TRPV5), via the Protein Kinase A Pathway/ E.A.E. van der Hagenet al. // J Biol Chem. 2014.Vol. 289, No. 26. P. 18489-18496.
8. Amanfu R.K., Saucerman J.J. Modeling the Effects of в1-Adrenergic Receptor Blockers and Polymorphisms on Cardiac Myocyte Ca^{2+} Handling// MolPharmacol. 2014. Vol. 86, No. 2. P. 222-230.
9. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Outcomes After Septal Reduction Therapy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy/ M. Liebregts et al. // JACC Heart Fail. 2015. Vol. 3, No. 11. P. 896-905.
10. Burnstock G. Purinergic signalling in endocrine organs // Purinergic Signal. 2014. Vol. 10, No. 1. P.189-231.
11. Caffeine-Induced Activated Glucocorticoid Metabolism in the Hippocampus Causes Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Inhibition in Fetal Rats/ D. Xu et al. // PLoS One. 2012. Vol. 7, No. 9. e 44497.URL:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/(дата звернення 07.02.2017).
12. Caffeine Inhibits the Activation of Hepatic Stellate Cells Induced by Acetaldehyde via Adenosine A2A Receptor Mediated by the cAMP/PKA/SRC/ERK1/2/P38 MAPK Signal Pathway/ H. Wang et al. // PLoS One. 2014. Vol. 9, No. 3. e92482.URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
13. Chopra K. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities / K. Chopra, V.Tiwari // Br J ClinPharmacol. 2012. Vol. 73, No. 3. P. 348-362.
14. Chronic stress enhances progression of periodontitis via б1-adrenergic signaling: a potential target for periodontal disease therapy/L. Huaixiu, X. Minguang, W. Feng // ExpMol Med. 2014. Vol. 46, No. 10. e118.URL:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
15. Different mechanisms for histone acetylation by ethanol and its metabolite acetate in rat primary hepatocytes/ S.D.Shukla et. al. // J Pharmacol Exp Ther. 2015. Vol. 354, No. 1. P. 18-23.
16. DNA co-methylation modules in postmortem prefrontal cortex tissues of European Australians with alcohol use disorders/ F. Wang et al.//Sci Rep. 2016. Vol. 6. e19430.URL:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
17. Fitzgerald P.J. Elevated Norepinephrinemay bea Unifying Etiological Factorinthe Abuse of a Broad Rangeof Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine // SubstAbuse. 2013. No.7. P. 171-183.
18. FOLFOX chemotherapy as a cause of ventricular septal rupture after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? / M. Liebregts et al. / / Int J Cardiol. 2016. Vol. 207. P. 208-210.
19. Heart ventricles specific stress-induced changes in β-adrenoceptors and muscarinic receptors / A. Tillinger, M. Novakova, O. Krizanova//Gen Physiol Biophys. 2014. Vol. 33, No. 3. P. 357-364.
20. Higley A.E. Treatment of Alcohol Dependence With Drug Antagonists of the Stress Response / A.E. Higley, G.F. Koob, B.J. Mason // Alcohol Res. 2012. Vol. 34, No. 4. P. 516-521.
21. Histone Deacetylase Gene Expression Following Binge Alcohol Consumption in Rats and Humans / J.A.Lypez-Morenoet. al. // Alcohol Clin Exp Res. 2015. Vol. 39, No. 10. P. 1939-1950.
22. Increased DNA methylation in the livers of patients with alcoholic hepatitis / H. Shen, et. al. // Exp Mol Pathol. 2015. Vol. 99, No. 2. P. 326-329.
23. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? Review // J Intern Med. 2015. Vol. 278, No. 3. P. 238-250.
24. Kyzar E.J.,Pandey S.C. Molecular mechanisms of synaptic remodeling in alcoholism // Neurosci Lett. 2015. No. 601. P. 11-19.
25. Mustard J. A. The buzz on caffeine in invertebrates: effects on behavior and molecular mechanisms // Cell Mol Life Sci. 2014.Vol. 71, No. 8. P. 1375-1382.
26. Natarajan S.K., Pachunka J.M., Mott J.L. Role of microRNAs in Alcohol-Induced Multi-Organ Injury. Review // Biomolecules. 2015. Vol. 5, No. 4. P. 3309-3338.
27. Olini N., Kurth S., Huber R. The Effects of Caffeine on Sleep and Maturational Markers in the Rat.// PLoS One. 2013.Vol. 8, No. 9.e 72539. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ (дата звернення 07.02.2017).
28. Reductions in the cardiac transient outward K+ current Ito caused by chronic β-adrenergic receptor stimulation are partly rescued by inhibition of nuclear factor kappaB / B.K. Panama et al. // J Biol Chem. 2016. Vol. 291. No. 8. P. 4156-4165.
29. Resilience to Meet the Challenge of Addiction: Psychobiology and Clinical Considerations/ T.N. Alim et al. // Alcohol Res. 2012. Vol. 34, No. 4. P. 506-515.
30. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans – influence of adrenaline/ D.S. Battram et al. // J Physiol. 2005.Vol. 569, Pt. 1. P. 347-355.
31. Transcoronary ethanol ablation for incessant ventricular tachycardia: a salvage technique when faced with left ventricular thrombus/ A. Fronteraet al. // Neth Heart J. 2015. Vol. 23, No. 11. P. 555-556.
32. Up-Regulation and Functional Effect of Cardiac β_3-Adrenoreceptors In Alcoholic Monkeys/ H.-J. Chengetal. // Alcohol Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 7. P. 1171-1181.

Отримано: 07.07.2017

ИЗМЕНЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОЙ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Панова Т.И., Кошельник М.И., Щербак С.Н.

Национальный медицинский университети мени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Под хроническим воздействием этаноламеняется экспрессия генов, в которых содержится информация о синтезе молекул адренорецепторов, ферментов синтеза адреналина. Но неизвестны работы, в которых бы исследовались системные проявления таких изменений. Вероятно искривление действия препаратов адренергического действия в алкоголизированном организме.

Цель: исследовать адренергическую регуляцию частоты сердечных сокращений у алкоголизированных крыс путём варьирования количества β_1-рецепторов и количества их лигандов.

Материалы и методы. У контрольных (n=10) и хронически, в течение 120 дней, алкоголизированных (n=10) крыс варьировали количество β_1-адренорецепторов (путём введения селективного блокатора конкоркора – 0,28 мг/кг) и количество адреналина в крови (путём активации симпато-адреналовой системы после введения кофеин-бензоат натрия – 7,14 мг/кг). Конкоркор и кофеин вводили отдельно и вместе. Регистрировали частоту сердечныхсокращений (ЧСС) с помощью сфигмоманометра. Результаты обрабатывали в пакете *MedStat*.

Результаты. У хронически алкоголизированных крыс ЧСС на 27,6±2,5% выше, чем у контрольных (383,8±12,9 мин$^{-1}$ против 300,8±8,7 мин$^{-1}$). Введение кофеина у контрольных крыс приводит к росту ЧСС на 11,5±1,1 % (до 335,4±9,5 мин$^{-1}$), а у алкоголизированных – не влияет на этот показатель (389,6±12,6 мин$^{-1}$). Блокада β_1-рецепторов у контрольных крыс приводит к снижению ЧСС на 7,5±0,7 % (до 278,2±7,9 мин$^{-1}$), а у алкоголизированных – на 15,5 1,1 % (до 324,4± ±9,3 мин$^{-1}$). При совместном введении блокатор β_1-рецепторов и кофеин у контрольных крыс нивелировали противоположные эффекты друг друга, и ЧСС оставалась прежней (307,0 8,2 мин$^{-1}$); а у алкоголизированных животных это приводило к снижению ЧСС на 4,8±1,0 % (до 365,4±10,9 мин$^{-1}$).

Выводы. Предполагается, что у алкоголизированных крыс увеличена базальная секреция адреналина и уменьшено количество β_1-рецепторов, по сравнению с контрольными.

Ключевые слова: алкоголизированные крысы, частота сердечных сокращений, блокада β_1-рецепторов, кофеиновый стресс, адреналин.

THE CHANGES OF HUMORAL ADRENERGIC REGULATION OF HEART IN ALCOHOL-TREATED RATS

Panova T.I., Koshelnyk M.I., Scherbak S.N.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Under the chronic influence of ethanol the genes expression is changed which contain the information about synthesis of adrenergic receptors, epinephrine enzymes. However studies of the systemic manifestations of these changes are unknown. The distortion of the adrenergic drugs effect in an alcohol-treated organism is probable.

Objective: to investigate the adrenergic regulation of the heart in alcohol-treated rates by means of variation of the number of β_1 receptors and their ligands.

Materials and methods. In control (n=10) and alcohol-treated rats chronically for 120 days (n=10) the number of β_1-adrenergic receptors (by means of administration of concorcor selective blocker – 0,28 mg/kg) and the quantity of epinephrine in the blood (by means of activation of sympathoadrenal system after sodium caffeine-benzoate injection – 7,14 mg/kg) were varied.The concor cor and caffeine were administered separately and together. The heart rate (HR) was recorded with the help of sphygmomanometer. The results were processed by using MedStat package.

Results. In alcohol-treated rats chronically the HR is 27,6±2,5% higher than in the control ones (383,8±12,9 min^{-1} and 300,8±8,7 min^{-1}). The caffeine administration leads to an increase in heart rate by 11,5±1,1 % in control rats (up to 335,4±9,5 min^{-1}) while it doesn't affect this index in alcohol-treated rats (389,6±12,6 min^{-1}).The blockade of β_1 receptors leads to a decrease in the HR by 7,5±0,7 % (up to 278,2±7,9 min^{-1}) in control rats and by 15,5±1,1 % (up to 324,4±9,3 min^{-1}) in alcohol-treated rats. When co-administration the β_1 receptors blocker and caffeine have nivelated the opposite effects of each other in the control rats and HR remained the same (307,0±8,2 min^{-1}); this has resulted in a decrease in the HR by 4,8±1,0 % (up to 365,4±10,9 min^{-1}) in alcohol-treated animals.

Conclusions. It is assumed that the basal secretion of epinephrine is increased and the number of β_1 receptors is decreased in alcohol-treated rats compared to control ones.

Key words: alcohol-treated rats, heart rate, β_1 receptors blockade, caffeine stress, epinephrine.

УДК: 616.72-002-079-092:575

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ У HLA-B27-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ У ДОРОСЛОМУ ВІЦІ

[1]Джус М.Б., [1]Мостбауер Г.В., [1]Карасевська Т.А., [2]Івашківський О.І.

[1]Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна

[2] Олександрівська міська клінічна лікарня, Київ, Україна

dzhusm@yahoo.co.uk

Рецензенти: проф. Яременко О.Б., проф. Головач І.Ю.

Актуальність. У групі ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) доведено наявність зв'язків між антигенами гістосумісності та варіантами ЮІА. На поточний час немає єдиної думки, чи захворювання в дитячому віці, асоційовані з HLA-B27, трансформуються у дорослому віці в інші захворювання, для яких необхідно переглядати діагноз, згідно з дорослою класифікацією ревматичних захворювань, чи це є один процес, що почався в дитинстві та продовжується у дорослому віці, та чи має асоційований з HLA-B27 ЮІА в дитинстві та дорослому віці спільні ознаки та відмінності.

Мета: визначити частоту виявлення HLA-B27 у дорослих пацієнтів з ЮІА в анамнезі та оцінити клінічні особливості перебігу артриту в дорослому віці та віддалені суглобові та позасуглобові наслідки ЮІА у них.

Матеріали та методи. Проведено обстеження 132 молодих дорослих хворих з різними варіантами ЮІА в анамнезі (жінок – 70, чоловіків – 62), віком 24,3±8,3 років, тривалість захворювання – 13,6±9,3 років.Оцінювали зріст, масу, анамнестичні дані, загальний стан пацієнта за аналоговою шкалою. Проводили аналізи крові та визначали такі показники: С-реактивний білок кількісно, HLA-B27 методом проточної цитометрії за допомогою моноклональних антитіл до HLA-B27, ревматоїдний фактор (РФ) методом імуноферментного аналізу, IgG-антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (А-ЦЦП) методом проточної цитофлуориметрії та антинуклеарні антитіла (АНА) методом імунофлуоресценції. Віддалені наслідки ЮІА оцінювали за індексами суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) пошкоджень. Активність захворювання в дитячому та дорослому віці оцінювали за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) та DAS 28. Для статистичного аналізу використовували пакети програм «Statistica 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984– 2001.

Результати. HLA-B27 виявлено у 38 хворих ЮІА (28,8 % усіх хворих з ЮІА). З них у 95 % хворихз ентезит-артритом, у 28,1 % з олігоартритом персистивним, у 36,8 % хворих з олігоартритом поширеним, у 8,3 % хворих з РФ (+) поліартритом та у 10,5 % хворих з системним варіантом ЮІА. При перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, HLA-B27 виявлено у 61,5 % хворих з анкілозивним спондилітом чи недиференційованим спондилоартритом, у 22,7 % хворих з недиференційованим артритом, у 100 % хворих з псоріатичним артритом та у 31,8 % захворювання перебувало в ремісії. У дитинстві уHLA-B27(+) хворих частіше спостерігалися симетричне ураження суглобів (20,5 %, p<0,0001), ентезити (20,5 %, p<0,05), ураження суглобів кистей (26,4 %, p<0,05), ураження більше трьох периферичних суглобів (36,8 %, p<0,05) та триваліша ранкова скутість (Me 40 [20; 60] хв; p<0,001), порівняно з дорослим віком. В дорослому віці достовірно частіше розвивалися біль у хребті (27,5 %, p<0,01), сакроіліїт (15,0 %, p<0,05) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45 %, p<0,01). Серед HLA-B27-позитивних хворих 21 % отримували лише нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 26,3 % – один хворобомодифікуючий засіб (ХМЗ) та НПЗП, 31,6 % – більше одного ХМЗ, а 21,1 % – комбінацію різних ХМЗ та імунобіологічної терапії (ІБТ). Глюкокортикоїди в дитинстві приймали 58,3 % хворих, а в дорослому віці лише 22,2 % хворих, хоча ця відмінність не була вірогідною. Враховуючи наявність активного захворювання, необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці була у 42,1 % пацієнтів, причому 26,3 % потребували призначення ІБТ у вигляді інгібіторів фактору некрозу пухлин TNF-a. Найбільш виражені суглобові (JADI-A) віддалені наслідки ЮІА в дорослому віці виявлено в групі А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (3,04±4,90), тоді як HLA-B27-позитивні мали достовірно нижчі показники цього індексу, що свідчить про розвиток меншої кількості віддалених негативних наслідків у них. Позасуглобові віддалені наслідки (JADI-E) найбільше виражені у групі АНА-позитивних хворих (1,31±1,49), порівняно з більш сприятливим перебігом в групах А-ЦЦП/РФ- (0,38±0,70; p<0,05) та HLA-B27-позитивних (0,50±1,06; p<0,05) пацієнтів.

Висновки. Клінічні прояви суглобового синдрому мають певні вікові особливості у HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА: у дитинстві уних частіше розвиваються симетричне ураження суглобів, ентезити, ураження суглобів кистей, уражаються більше трьох периферичних суглобів та спостерігається триваліша ранкова скутість, порівняно з дорослим віком, а в дорослому віці частіше розвивається біль у хребті, сакроіліїт та олігоартикулярне ураження. Наявність HLA-B27 антигену у пацієнтів з ЮІА асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових пошкоджень (JADI-A), порівняно з групою А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (p<0,05) та меншої кількості віддалених позасуглобових наслідків (JADI-E), порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів (p<0,05) у дорослому віці.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, HLA-B27, дорослі, віддалені наслідки.

Актуальність. Відомо, що для ряду автоімунних захворювань характерним є виявлення певних антигенів гістосумісності, які можуть відігравати патогенетичну роль у розвитку патологічного процесу. Так, у групі ювенільних ідіопатичних артритів (ЮІА) доведено наявність таких зв'язків між антигенами гістосумісності та варіантами ЮІА, згідно класифікації Міжнародної антиревматичної ліги (ILAR), прийнятої на конгресі у Дурбані у 1997 р. та доповненої на аналогічному конгресі в Едмонтоні у 2001 р. [12]. Відомо, що для олігоартриту характерна наявність HLA-A2, -DR5, -w6, -w8 і -w52, -DQw1, -DPw 2.1; для серопозитивного поліартриту – HLA-DR4, -Dw4, -w14; серонегативного поліартриту – HLA-DRw 8/1, -DQw4,-DP3; для ентезит-артриту – HLA-B27 [17]. Згідно з класифікаційними критеріями ЮІА (ILAR, 1997– 2001) на передспондилітичних стадіях частина ювенільних спондилоартропатій віднесена до рубрики «артрит, асоційований з ентезитом», тоді як псоріатичний артрит віднесений до окремої рубрики з відповідними критеріями [12]. Як відомо, виявлення HLA-B27 є одним із діагностичних критеріїв не лише для цих двох категорій ЮІА, а також для ювенільних форм спондилоартропатій [5, 6], що включає серонегативну ентезопатію з артропатією (SEA-синдром); ювенільний анкілозивний спондиліт (АС); анкілозивний тарзит; реактивний артрит (РеА); артропатії, асоційовані з запальними хворобами кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт) та ювенільний псоріатичний артрит [4]. На сьогодні ідентифіковано 20 підтипів HLA-B27 (від HLA B27*01 до HLA B27*20). Відомо, що HLA-B27*05 найчастіше виявляють у хворих на ювенільні спондилоартропатії [4]. В дорослому віці теж існує група захворювань, для яких характерним є асоціація з HLA-B27 та наявність сакроіліїту і периферичних артритів. До них відносять АС, псоріатичний артрит, РеА, артрит при хворобі Крона, Уіпла, виразковому коліті та ін. На поточний час немає єдиної думки, чи захворювання в дитячому віці, асоційовані з HLA-B27, трансформуються у дорослому віці в інші захворювання, для яких необхідно переглядати діагноз, згідно з дорослою класифікацією ревматичних захворювань, чи це є один процес, що почався в дитинстві та продовжується у дорослому віці, та чи має асоційований з HLA-B27 ЮІА в дитинстві та дорослому віці спільні ознаки та відмінності.

Мета: визначити частоту виявлення HLA-B27 у дорослих пацієнтів з ЮІА в анамнезі та оцінити клінічні особливості перебігу артриту у HLA-B27 хворих в дорослому віці та віддалені наслідки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження 132 молодих дорослих хворих з різними варіантами ЮІА в анамнезі на базі Олександрівської міської клінічної лікарні м. Києва з визначенням зросту, маси, індексу маси тіла (ІМТ), анамнестичних даних з оцінкою відтермінування постановки діагнозу від початку клінічних проявів, тривалості захворювання, активності захворювання в дитячому та дорослому віці за шкалою JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) [5] та DAS 28, загального стану пацієнтів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) в дитинстві та дорослому віці, отриманого лікування в дитинстві глюкокортикоїдами (ГК) та хворобомодифікуючими засобами (ХМЗ), імунобіологічною терапією (ІБТ). Також проводили аналіз медичної документації з оцінкою локалізації суглобового синдрому в дитинстві та в дорослому віці, наявність ентезитів, сакроіліїту, болю в спині, увеїтів як в дитячому, так і дорослому віці. Проводили оцінку якості життя за опитувальником SF-36 та рівень порушення функціональної активності за допомогою анкети Health Assessment Questionnaire (HAQ). Також оцінювали рівень зайнятості пацієнта та наявність інвалідності як маркерів соціальної адаптації дорослих хворих з ЮІА. Віддалені наслідки ЮІА оцінювалися за індексом суглобових (JADI-A) та позасуглобових (JADI-E) уражень [16]. Індекс суглобових пошкоджень JADI-Авключав оцінку значних функціональних порушень чи розвитку анкілозів або наявності протезів у висково-нижньощелепних, плечових, ліктьових, променево-зап'ястних, метакарпо-фалангових, проксимальних міжфалангових, кульшових, колінних, гомілково-стопних та метатарзо-фалангових суглобах та шийному відділі хребта. Оцінка позасуглобових віддалених наслідківЮІА (JADI-E) проводилась з урахуванням уражень очей (наявність катаракти і/або інші ускладнення увеїту з втратою зору), м'язово-скелетної системи (розвиток значної м'язової атрофії, остеопорозу з переломами чи компресіями тіл хребців, асептичного некрозу кісток, значного порушення вигину хребта внаслідок контрактури кульшового суглобу чи зміни довжини кінцівки, значної зміни довжини кінцівки чи порушення росту певного сегменту кістки), шкірних покровів (поява стрій, атрофії підшкірної клітковини внаслідок введення внутрішньосуглобово ГК), ендокринної системи (порушення зросту, відставання в пубертатному розвитку, цукровий діабет) та розвитку амілоїдозу.

Усім пацієнтам проводили аналізи крові натще та визначали такі показники: С-реактивний білок (СРБ) кількісно (латекс-тест, Roche Diagnostics), HLA-B27 методом проточної цитометрії на FAC Skan за допомогою моноклональних антитіл до HLA-B27 (Becton Dickinson), ревматоїдний фактор (РФ) (IgM-аутоантитіла до Fc-фрагменту IgG) методом імуноферментного аналізу (EUROIMMUN), IgG-антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (А-ЦЦП) методом проточної цитофлуориметрії на аналізаторі BioPlex 2200 (тест-система BioRad) та антинуклеарні антитіла (АНА) методом імунофлуоресценції на флуоресцентному мікроскопі Eurostar III Plus (тест-система EUROIMMUN).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм «Statistica 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984– 2001. Використовували методи описової статистики, критерій Стьюдента для незв'язаних перемінних. Перевірку рівності дисперсій проводили за критеріями Фішера (F) і Левена (Levene Test); оцінку вірогідності відмінностей для незв'язаних вибірок – за критерієм Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за критерієм Вілкоксона (T); вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) та точним двохстороннім критерієм Фішера. Критичне значення рівня значимості (р) приймалося ≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених було жінок – 70, чоловіків – 62, віком 24,3±8,3 років, тривалістю захворювання – 13,6±9,3 років. Середній зріст становив 1,70±1,08 м, маса тіла – 62,3±14,9 кг, ІМТ – 21,1±13,5. Згідно ILAR класифікації ЮІА, 12 хворих (9,1 %) було з РФ(+) поліартритом, 30 хворих (22,7 %) – з РФ(-) поліартритом, 32 хворих (24,2 %) – з персистивним олігоартритом, 19 хворих (14,4 %) – з поширеним олігоартритом, 20 хворих (15,2 %) – з ентезит-артритом та 19 хворих (14,4 %) – з системним артритом; хворих з псоріатичним артритом не було. Ми сформували групи дорослих хворих з ЮІА в анамнезі за специфічними генетичними/імунологічними маркерами, а саме: 1 група – 38 пацієнтів позитивних за HLA-B27; 2 група – 12 пацієнтів, позитивних за АНА; 3 група – 30 пацієнтів, позитивних за РФ і/або А-ЦЦП; 4 група – 52 пацієнтів, негативних за всіма маркерами.

При аналізі частоти виявлення HLA-B27 при різних варіантах ЮІА було встановлено, що цей антиген зустрічається у 38 хворих ЮІА (28,8 % усіх хворих з ЮІА), причому HLA-B27 виявлено у 95 % хворихз ентезит-артритом, у 28,1 % з олігоартритом персистивним, у 36,8 % хворих з олігоартритом поширеним, у 8,3 % хворих з РФ(+) поліартритом та у 10,5 % хворих з системним варіантом ЮІА. При перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, HLA-B27 виявлено у 61,5 % хворих з анкілозивним спондилітом (АС) чи недиференційованим спондилоартритом (НСПА), у 22,7 % хворих з недиференційованим артритом, у 100 % хворих з псоріатич-

Таблиця 1

Частота виявлення HLA-B27, АНА та РФ/А-ЦЦП в дорослому віці при різних варіантах ЮІА

Встановлений діагноз	Виявлений маркер, абс. (%)			
	HLA-B27	РФ і/або А- ЦЦП	АНА	Негативні всі маркери
За класифікацієюILAR				
РФ(+) поліартрит, n=12	1 (8,3%)	11 (91,7 %)	0	0
РФ(-) поліартрит, n=30	0	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	19 (63,3%)
Олігоартрит персистивний, n=32	9(28,1%)	5 (15,6%)	2 (6,25 %)	16 (50%)
Олігоартрит поширений, n=19	7 (36,8%)	4 (21,1 %)	5 (26,3%)	3 (15,8%)
Ентезит-артрит, n=20	19 (95%)	0	0	1 (5%)
Системний варіант, n=19	2 (10,5%)	3 (15,8 %)	1 (5,3%)	13 (68,4%)
Всього, n=132	38 (28,8%)	30 (22,7 %)	12 (9,8 %)	52 (39,4%)
Трансформація у дорослому віці				
АС/НСПА, n=39	24 (61,5%)	3 (7,7%)	0	12 (30,8%)
РА, n=45	0	22 (48,9%)	3 (6,7%)	20 (44,4%)
Олігоартрит недиференційований, n=22	5 (22,7%)	5 (22,7%)	0	12 (54,5%)
Ремісія, n=22	7 (31,8%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	13 (59,1%)
Псоріатичний артрит, n=2	2 (100%)	0	0	0
Хвороба Стілла у дорослих, n=2	0	0	1 (50%)	1 (50%)
Всього, n=132	38 (25 %)	31 (23,5 %)	5 (3,8 %)	58 (47,7 %)

Таблиця 2

Клінічна характеристика дорослих HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА

Показники	Абс (%), n=38
Варіант ЮІА за ILAR класифікацією	
Ентезит-артрит	19 (50 %)
Олігоартрит поширений	7 (18,4 %)
Олігоартрит персистуючий	9 (23,7 %)
Системний	2 (5,3 %)
РФ-позитивний	1 (2,6 %)
Трансформація в дорослому віці	
АС/НСПА	24 (63,2 %)
Олігоартрит недиференційований	5 (13,2 %)
Ремісія	7 (18,4 %)
Псоріатичний артрит	2 (5,3 %)
Тривалість захворювання	
До 5 років	9 (23,7 %)
5-10 років	12 (31,6 %)
Більше 10 років	17 (44,7 %)
Рентгенологічна стадія	
Відсутні зміни	6 (15,8 %)
І стадія	12 (31,5 %)
ІІ стадія	13 (34,2 %)
ІІІ стадія	7 (18,4 %)
Функціональна недостатність суглобів	
1 ступінь	15 (39,5 %)
2 ступінь	12 (31,5 %)
3 ступінь	2 (5,3 %)
Потреба в протезуванні	9 (23,7 %)
Наявність інвалідності внаслідок ЮІА	13 (34,2 %)
Активність захворювання за шкалою JADAS	
І: <5	15 (39,5 %)
ІІ: 5-15	13 (34,2 %)
ІІІ: 15-25	10 (26,3 %)
IV: 25-40	0
Суглобовий синдром	
Олігоартрит	24 (63,2 %)
Моноартрит	2 (5,3 %)
Поліартрит	3 (7,9 %)
Отримана терапія	
Лише НПЗП	8 (21,1 %)
1 ХМЗ + НПЗП	10 (26,3 %)
2-3 ХМЗ	12 (31,6 %)
1 та > ХМЗ + ІБТ	8 (21,1 %)
Необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці	16 (42,1 %)
Необхідність ІБТ в дорослому віці	10 (26,3 %)
Імунобіологічна терапія	
Зараз є	7 (18,4 %)
Була раніше	7 (18,4 %)
Немає	24 (63,2 %)
Освіта	
Середня	9 (23,7 %)
Неповна вища	18 (47,4 %)
Вища	11 (28,9 %)
Зайнятість	
Учиться	20 (52,6 %)
Працює	12 (31,6 %)
Не працює	6 (15,8 %)

ним артритом та у 31,8 % хворих з ремісією захворювання (табл. 1).

Нами проаналізовано соціальні та клінічні дані хворих з HLA-B27(+) в дитячому та дорослому віці (табл. 2). З 38 HLA-B27(+) дорослих хворих з ЮІА було 29 чоловіків (76,3 %) та 9 жінок (23,7 %). Незакінчену вищу або вищу освіту мали 76,3 % хворих. 31,6 % дорослих з ЮІА були працевлаштованими, а 15,8 % – не працювали. Тривалість захворювання більше 10 років була у 44,7 % хворих. У 63,2 % дорослих хворих захворювання протікало у вигляді олігоартриту і лише у 7,9 % – поліартриту. Більшість хворих (71 %) мали функціональну недостатність суглобів (ФНС) 1-2 ступеню та незначні рентгенологічні зміни в суглобах, лише у 18,4 % хворих рентгенологічні зміни відповідали 3 рентгенологічній стадії.

Аналізуючи проведену терапію протягом усього періоду захворювання у HLA-B27-позитивних хворих, було встановлено, що пацієнти з ЮІА отримували, окрім нестероїдни протизапальних препаратів (НПЗП), послідовно від 1 до 5 різних ХМЗ або паралельно 2 різних ХМЗ, а саме: метотрексат в дозі 10-15 мг в тиждень, плаквеніл 200 мг на добу, лефлунамід 10 мг на добу, сульфосалазин 2-3 г на добу, лейкеран 2 мг на добу, циклоспорин А. Комбінацію НПЗП та 1 ХМЗ отримувало 26,3 % пацієнтів, 2-3 ХМЗ – 31,6 %, а більше 1 ХМЗ разом з ІБТ – 21,1 % пацієнтів. ГК в дитинстві приймали 58,3% хворих, а в дорослому віці лише 22,2 % хворих, хоча ця відмінність не була вірогідною. Необхідність в інтенсифікації терапії в дорослому віці була у 42,1 % пацієнтів, причому 26,3 % потребували призначення ІБТ у вигляді інгібіторів фактору некрозу пухлин TNF-а.

При аналізі клінічних проявів HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА у дитячому та дорослому віці (табл. 3) встановлено, що в дитинстві переважали ураження більше трьох периферичних суглобів у 36,8 % ($p<0,05$), симетричні артрити – у 20,5 % ($p<0,0001$), ентезити – у 20,5 % ($p<0,05$), частіше спостерігалися ураження суглобів кистей (26,4 %, $p<0,05$) та спостерігалася триваліша ранкова скутість (Me 40 [20; 60] хв; $p<0,001$), порівняно з дорослим віком. На відміну від дитячого віку, в дорослому віці достовірно частіше розвивався біль у будь-якому відділі хребта (27,5 %, $p<0,01$), сакроіліїт (15,0 %, $p<0,05$) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45 %, $p<0,01$). За розвитком увеїту та дактилітів ці групи не відрізнялися між собою.

Ми проаналізували відмінності віддалених суглобових та позасуглобових наслідків дорослих пацієнтів, позитивних за HLA-B27 (рис.1).

Як видно з таблиці 4, найбільш виражені суглобові (JADI-A) віддалені наслідки ЮІА в дорослому віці виявлено в групі А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (3,04±4,90), тоді як HLA-B27-позитивні

Таблиця 3

Клінічні прояви у дитячому та дорослому віці HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА

	Удитинстві	У дорослому віці	P
Артрит більше 3 суглобів	14 (36,8 %)	8 (20,5 %)	p<0,05
Артрит суглобів кистей	9 (26,4%)	4 (10,3%)	p<0,05
Симетричний артрит	8 (20,5%)	7 (18,0%)	p<0,0001
Ентезит	8 (20,5%)	8 (20,5%)	p<0,05
Дактиліти	13 (33,3%)	3 (7,7%)	p>0,05
Сакроіліїт	2 (5,0%)	8 (15,0%)	p<0,05
Біль в хребті	1 (2,5%)	11 (27,5%)	p<0,01
Олігоартрит	6 (15,0 %)	18 (45%)	p<0,01
Увеїт	3 (7,9%)	4 (10,3%)	p>0,05
Ранкова скутість, хвилини	40 [20;60]	10 [5;30]	p<0,001
Висипка	1 (2,5%)	0,0%	p<0,0001
Ентероколіт у дорослому віці	1 (2,5%)	0%	p>0,05
Прийом глюкокортикоїдів	21 (58,3%)	8 (22,2%)	p>0,05

Таблиця 4

Індекси JADI-A та JADI-E у дорослих хворих з ЮІА з різними імуногенетичними маркерами

Показник	HLA-B27, M±SD, n=38	РФ/А-ЦЦП, M±SD, n=30	АНА, M±SD, n=12	Негативні всі маркери, M±SD, n=52
JADI-A	1,05±1,99	3,04±4,90*	0,92±2,25	1,93±5,08
JADI-E	$0,50±1,06^{\#}$	0,38±0,70	$1,31±1,49^{\$}$	0,73±1,55

Примітка: відмінності на рівні p<0,05:
* – між HLA-B27- та РФ/А-ЦЦП(+) пацієнтами;
$^{\#}$ – між HLA-B27(+) та АНА (+) пацієнтами;
$^{\$}$ – між АНА (+) та РФ/А-ЦЦП(+) пацієнтами.

(p<0,05) мали достовірно нижчі показники цього індексу, що свідчить про розвиток меншої кількості віддалених негативних наслідків у них. Позасуглобові віддалені наслідки (JADI-E) найбільше виражені у групі АНА-позитивних хворих (1,31±1,49), порівняно збільш сприятливим перебігом в групах А-ЦЦП/РФ- (0,38±0,70; p<0,05) та HLA-B27-позитивних (0,50±1,06; p<0,05) пацієнтів.

HLA-B27 вважається сильним фактором ризику розвитку ентезит-артриту, в меншій мірі – псоріатичного артриту, поширеного олігоартриту та поліартриту, особливо серед дівчат [16]. Відомо, що частота виявлення HLA-B27 у загальній популяції становить приблизно від 10 % до 11,8 % [1, 2]. Однак частота виявлення HLA-B27 у хворих з ЮІА є вищою. Так, частота виявлення HLA-B27 в нашому дослідженні становить 28,8 %, що відповідає даним дослідження для польської популяції (27,2 %) [19] та для естонської популяції (28,6 %) [13]; але є вищою, ніж у США (14 %) [9],у Англії (16,9 %) [15] і у північних країнах (21%) [3]. Виявлення HLA-B27 не є підставою для діагнозу ЮІА, але допомагає встановленню попереднього діагнозу. Зокрема, виявлення HLA-B27 є маркерною ознакою ентезит-асоційованого варіанту ЮІА. Показано, що частота виявлення HLA-B27 при ентезит-асоційованому артриті становить приблизно 70 % [11] та 61,3 % [7], що є нижчим, порівняно з нашим дослідженням (95 %).

Довготривалі спостереження дітей з ентезит-асоційованим ЮІА свідчать про те, що у половини з них у подальшому виявляють сакроіліїт [5, 11, 17]. В нашому дослідженні у дорослому віці достовірно частіше (p<0,05) розвивався сакроіліт у HLA-B27 позитивних хворих незалежно від ILAR варіанту ЮРА. Існує обмежена кількість даних щодо зв’язку HLA-B27 з прогнозом захворювання у хворих з ЮРА. У нашому дослідженні встановлено, що наявність HLA-B27 у пацієнтів з ювенільним початком суглобового синдрому асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових пошкоджень (за індексом JADI-A), порівняно з А-ЦЦП/РФ позитивними пацієнтами (p<0,05), та меншої кількості позасуглобових наслідків (за індексом JADI-E) у дорослому віці, порівняно з АНА-позитивними пацієнтами (p<0,05). Однак, інші дослідники описали у хворих ЮІА з виявленим HLA-B27 рідше досягнення ремісії захворювання, частіший розвиток амілоідозу та значної деструкції суглобів, що потребує артропластики, хоча автори не проводили порівняння з іншими імунологічними групами ЮІА [14].

За даними літератури, у 10-15 % хворих на ентезит-артрит і олігоартрит (персистуючий та поширений) виявляють іридоцикліт чи увеїт [17], однак у дослідженні не вказано, який відсоток з них був HLA-B27-позитивним. У наших HLA-B27-позитив-

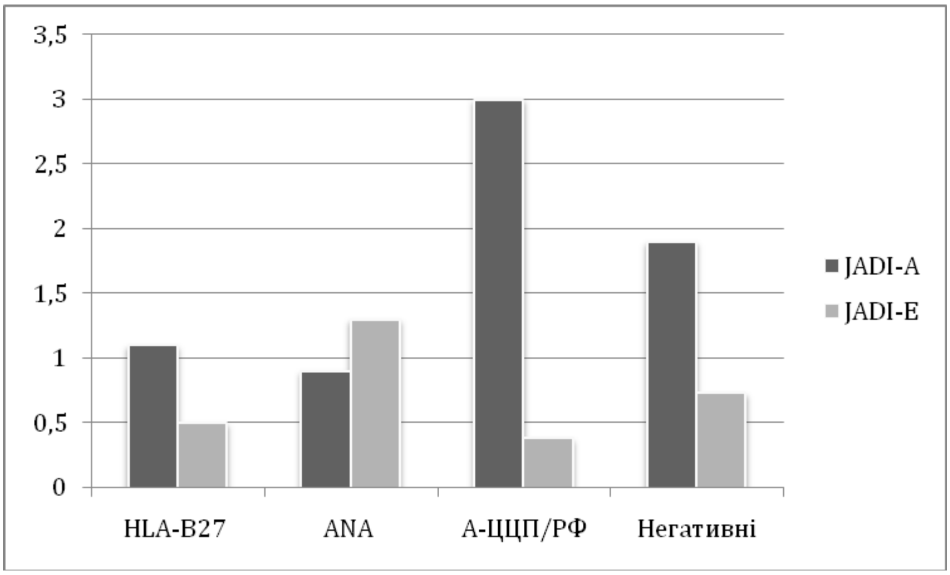

Рис. 1. Віддалені суглобові (JADI-A) та позасуглобові (JADI-E) наслідки ЮІА у дорослих хворих з різними імуногенетичними маркерами.

них пацієнтів пошкодження очей виявлено у дещо меншому відсотку: у 3 (7,9 %) хворих в дитячому віці та у 4 (10,3 %) хворих у дорослому віці, хоча ця вікова відмінність не є достовірною. Отримана нижча частота розвитку увеїту пов'язана з тим, що в нашому дослідженні аналізували лише хворих з виявленим HLA-B27 та не враховували увеїти, що пов'язані з АНА. За нашими результатами, при перегляді діагнозу, згідно дорослої номенклатури, у 75,9 % хворих із виявленим HLA-B27 у дорослому віці розвинувся анкілозивний спондиліт чи недиференційований спондилоартрит, у 6,9 % – недиференційований артрит, у 3,4 % – псоріатичний артрит та у 13,8 % – ремісія захворювання. В доступній літературі ми не знайшли аналогічних досліджень з трансформації ЮІА у дорослому віці у HLA-B27 позитивних хворих, тому подальші дослідження з вивчення прогностичного значення цього антигену у дорослому віці є актуальними. Показано [10], що віддалені наслідки ЮІА за індексом JADI-E не відрізнялися при різних ILAR варіантах ЮІА та не мали ніякого зв'язку з ревматичними захворюваннями при перегляді діагнозу у дорослому віці, однак автори не проводили дослідження цих індексів у пацієнтів з ЮІА залежно від виявлених імуногенетичних маркерів, як це було зроблено у нашому дослідженні та доведено, що наявність HLA-B27 антигену у пацієнтів з ЮІА асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових JADI-A пошкоджень, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів ($p<0,05$) та меншої кількості віддалених позасуглобових наслідків JADI-E, порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів ($p<0,05$) у дорослому віці.

Наше дослідження має певне обмеження, що пов'язано дослідженням невеликої вибірки (132 хворих) дорослих пацієнтів, з яких виокремлено 38 HLA-B27-позитивних хворих. Однак дослідження також має ряд переваг: використання затверджених в дорослій ревматології методів, що застосовуються відповідно до класифікації захворювань дорослих. Це також перше дослідження для оцінки того, як пацієнти виконують класифікаційні критерії для дорослих ревматичних захворювань згідно різних імуно-генетичних маркерів. Фактично попередні дослідження оцінювали зміну ILAR-категорій з часом та були спроби підтвердити виконання критеріїв для дорослих ревматичних захворювань, однак не оцінювався клінічний стан залежно від виявлених імуногенетичних маркерів у дорослому віці.Тому подальші дослідження у цьому напрямку є перспективними.

ВИСНОВКИ

1. HLA-B27 виявлено у 28,8 % обстежених хворих з ЮІА.
2. Клінічні прояви суглобового синдрому мають певні вікові особливості у HLA-B27-позитивних пацієнтів з ЮІА: в дитинстві у таких хворих частіше розвиваються симетричне ураження суглобів (20,5 %, $p<0,0001$) та ентезити (20,5 %, $p<0,05$), частіше спостерігаються ураження суглобів кистей (26,4 %, $p<0,05$), уражаються більше трьох периферичних суглобів (36,8 %, $p<0,05$) та спостерігається триваліша ранкова скутість (Ме 40 [20; 60] хв; $p<0,001$), порівняно з дорослим віком. Тоді як в дорослому віці достовірно частіше розвивається біль у

хребті (27,5 %, p<0,01), сакроіліїт (15,0 %, p<0,05) та ураження суглобів у вигляді олігоартриту (45 %, p<0,01).

3. Наявність HLA-B27 антигену у пацієнтів з ЮІА асоціюється з розвитком меншої кількості віддалених суглобових JADI-A пошкоджень, порівняно з групою А-ЦЦП/РФ-позитивних пацієнтів (p<0,05) та меншої кількості віддалених позасуглобових наслідків JADI-E, порівняно з групою АНА-позитивних пацієнтів (p<0,05) у дорослому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойко Я.Є. HLAB27 у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом: клінічна оцінка 72 хворих // Український ревматологічний журнал. 2007. № 2 (28). С. 61-65.
2. Жолобова Е.С. Иммуногенетические особенности ювенильных хронических артритов // Актуальные вопросы детской кардиологии / VIII конгресс педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии», 2003. С. 25-30.
3. Berntson L, Nordal E, Aalto K. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year follow up cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis //J. Rheumatol. 2013. Vol. 40. P. 725-731.
4. Burgos-VargasR. Juvenileonsetspondyloarthropathies: therapeuticaspects //Ann. Rheum. Dis. 2002.Vol. 61. Suppl. 3. P. 33-39.
5. Huppertz H.-I. Oligoarthritis im Kinders und Jugendalter // Monatsschift Kinderheilkunde. 2002.Vol. 150. No. 4 P. 437-444.
6. Kiratiseavee S., Brent H.L. Spondyloarthropathies: using presentation to make the diagnosis // Clevel. Clin. J. Med., 2004. Vol. 71. No. 3. P. 184-205.
7. Lee S.J., Im H.J., Schueller W.C. HLA B27 positive juvenile arthritis with cardiac involvement preceding sacroiliac joint changes. Heart. 2001.86: e19.
8. Li C.W., Hu J., Pi S.H. Clinical characteristics of children with enthesitis related arthritis // Chin. J. Pediatr. 2003.Vol. 41. No. 11. P. 835-838.
9. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis associated HLA alleles //Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. P. 1843-1853.
10. Oliveira-RamosF., EusebioM., Martins F. M. et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases. long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage // RMD Open. 2016. Vol. 2. P.e000304. doi:10.1136/rmdopen-2016-000304.
11. Packham J.C., Browness P. Seronegative Spondyloarthropathies // Arth. Research Campaigh. 2001. No 4.P. 26-32.
12. Petty R.E., Sounthwood T.R., Manners P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001 // J. Rheumatol. 2004.Vol. 31. No. 2. P. 390-392.
13. Pruunsild C, Uibo K, Liivamagi H. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study //Scand J Rheumatol. 2007. Vol. 36. P. 7-13.
14. Savolainen HA, Lehtimдki M, Kautiainen H. et al. HLA B27; a prognostic factor in juvenile chronic arthritis //Clin Rheumatol. 1998. Vol.17. P. 121-124.
15. Thomson W., Barrett R.D., Donn R. et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations In UK patients //Rheumatology. 2002. Vol. 4. P. 1183-1189.
16. Viola S. Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // Arthritis. Rheum. 2005. No 52. P. 2092-2102.
17. Wahn V., Oppermann J., Huppertz H.-I. Rheumatische Erkrankungen im Kindes und Jugendalter. Berlin, Springer-Verlag. 2013. 672 p.
18. Weiss P. et al/ Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis //Arthritis care & Research. 2011. Vol. 63. No 9. P.1307-1312
19. Ruber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M., Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis // Reumatologia. 2015. Vol. 53. No. 3. P. 125-130.

Отримано 25.07.2017

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У HLA-B27-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

[1]Джус М.Б., [1]Мостбауэр Г.В., [1]Карасевская Т.А., [2]Ивашковский А.И.

[1] Национальный медицинский университет им. О. Богомольца, Киев, Украина
[2] Александровская городская клиническая больница, Киев, Украина

Актуальность. В группе ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) доказано наличие связей между антигенами гистосовместимости и вариантами ЮИА. Нет единого мненияо том, что ЮИА, ассоциированные с HLA-B27 антигеном, трансформируются во взрослом возрасте в другие заболевания, для которых необходимо пересматривать диагноз, согласно взрослой классификации ревматических заболеваний, один ли это процесс, начавшийся в детстве и продолжающийся во взрослом возрасте, и имеют ли эти два процесса, которые начинаются в детстве и взрослом возрасте, общие признаки и различия.

Цель: определить частоту HLA-B27 у взрослых пациентов с ЮИА в анамнезе, оценить клинические особенности течения артрита во взрослом возрасте и отдалённые суставные и внесуставные последствия ЮИА у этих больных.

Материалы и методы. Проведено обследование 132 молодых взрослых больных с различными вариантами ЮИА в анамнезе (женщин – 70, мужчин – 62) в возрасте 24,3±8,3 лет; длительность заболевания 13,6±9,3 лет. Оценивали рост, массу, индекс массы тела, анамнестические данные, общее состояние пациента по аналоговой шкале. Проводили анализы крови и оценивали следующие показатели: общий анализ крови, С-реактивный белок количественно, HLA-B27 методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител к HLA B27, анализ крови на ревматоидный фактор (РФ) методом иммуноферментного анализа, антитела IgG к циклическому цитрулиновому пептиду (А-ЦЦП) методом проточной цитофлуориметрии; тест-система BioRad и антинуклеарные антитела (АНА) методом иммунофлюоресценции; тест-система EUROIMMUN. Использовали пакеты программ «Statistica 6.0» Copyright © StatSoft, Inc. 1984-2001.

Результаты. HLA-B27 выявлено у 38 больных ЮИА (28,8 % всех больных с ЮИА), причем у 95 % больных – с ентезит-артритом, у 28,1 % – с олигоартритом персистирующим, у 36,8 % больных – с олигоартритом распространенным, у 8,3 % больных – с РФ (+) полиартритом и у 10,5 % больных – с системным вариантом ЮИА. При пересмотре диагноза, согласно взрослой номенклатуры, HLA-B27 обнаружено у 61,5 % больных с анкилозирующим спондилитом или недифференцированным спондилоартритом, у 22,7 % больных с недифференцированным артритом, у 100 % больных с псориатическим артритом и у 31,8 % заболевание находилось в ремиссии. В детстве у HLA-B27 (+) больных чаще наблюдались симметричное поражение суставов (20,5 %, $p < 0,0001$), ентезиты (20,5 %, $p < 0,05$), поражения суставов кистей (26,4 %, $p < 0,05$), поражение более трёх периферических суставов (36,8 %, $p < 0,05$) и длительная утренняя скованность (Me 40 [20, 60] мин; $p < 0,001$) по сравнению со взрослым возрастом. Во взрослом возрасте достоверно чаще развивались боль в позвоночнике (27,5 %, $p < 0,01$), сакроилиит (15,0 %, $p < 0,05$) и поражения суставов в виде олигоартрита (45 %, $p < 0, 01$). Среди HLA-B27-положительных больных 21 % получали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 26,3 % – один болезнемодифицирующий препарат (БМП) и НПВП, 31,6% – более одного БМП, а 21,1 % – комбинацию различных БМП и препаратов иммунобиологической терапии (ИБТ). Глюкокортикоиды в детстве принимали 58,3 % больных, а во взрослом возрасте только 22,2 % больных, хотя это различие не было достоверным. Учитывая наличие активного заболевания, необходимость в интенсификации терапии во взрослом возрасте была у 42,1 % пациентов, причем 26,3 % нуждались в назначении ИБТ в виде ингибиторов фактора некроза опухолей TNF-a. Наиболее выраженные суставные (JADI-A) отдаленные последствия ЮИА во взрослом возрасте обнаружены в группе А-ЦЦП/РФ-положительных пациентов (3,04±4,90), тогда как HLA-B27 – положительные имели достоверно более низкие показатели этого индекса, что свидетельствует о развитии меньшего количества отдаленных негативных последствий у них. Внесуставные отдаленные последствия (JADI-E) наиболее выражены в группе АНА-положительных больных (1,31±1,49) по сравнению с более благоприятным течением в группах А-ЦЦП/РФ- (0,38±0,70; $p<0,05$) и HLA-B27-положительных (0,50±1,06; $p < 0,05$) пациентов.

Выводы. Клинические проявления суставного синдрома имеют определенные возрастные особенности у HLA-B27-положительных пациентов с ЮИА: в детстве у них чаще развиваются симметричное поражение суставов, ентезиты, поражения суставов кистей, поражается более трёх периферических суставов и наблюдается длительная утренняя скованность, по сравнению со взрослым возрастом, а во взрослом возрасте чаще развивается боль в позвоночнике, сакроилиит и олигоартикулярные поражения. Наличие HLA-B27 антигена у пациентов с ЮИА ассоциируется с развитием меньшего количества отдалённых суставных повреждений (JADI-A) по сравнению с группой А-ЦЦП/РФ-положительных пациентов ($p<0,05$) и меньшего количества отдалённых внесуставных последствий (JADI- E) по сравнению с группой АНА-положительных пациентов ($p < 0,05$) во взрослом возрасте.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, HLA-B27, взрослые, отдаленные последствия.

CLINICAL COURSE OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN HLA-B27-POSITIVE PATIENTS IN ADULTHOOD

[1]Dzhus M.B., [1]Mostbauer H.V., [1]Karasevska T.A., [2]Ivashkivsky O.I.

[1] *O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*
[2] Oleksandrivska City Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Relevance. The existence of associations between histocompatibility antigens and JIA variants has been proved. There is no consensus that the JIAs associated with HLA-B27 antigen are transformed in adulthood into other diseases for which it is necessary to revise the diagnosis, according to the adult classification of rheumatic diseases. Is this one process that began in childhood and continues into adulthood, and whether these two processes that begin in childhood and adulthood have common signs and differences? There is few data aboutthe hallmarks of the disease and outcome in adulthood.

Objective. To investigate the frequency of HLA-B27 detection in adult patients with a history of JIA and to evaluate the clinical features of the course of arthritis in adulthood and the long-term articular and extra-articular consequences of JIA.

Materials and methods. A survey of 132 young adult patients with different variants of JIA in the history (70 women, 62 males), aged – 24,3±8,3 years; disease duration – 13,6±9,3 years. We evaluated body mass index, anamnestic data, visual analogue scale, C-reactive protein quantitatively, HLA-B27,rheumatoid factor (RF),IgG-antibody to cyclic citrulline peptide (anti-CCP) and antinuclear antibody (ANA).Long-term effects JIA assessed by joint indices (JADI-A) and extraarticular (JADI-E) damage. Disease activity in childhood and adulthood was assessed on a scale JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) and DAS 28. For statistic analises we use the Statistica 6.0 software packages Copyright © StatSoft, Inc. 1984-2001.

Results. HLA-B27 was found in 38 patients with JIA (28,8 %), including 95 % of patients with enthesitis-related arthritis, 28,1 % – with persistent oligooarthritis and 36,8 % of patients with extended oligoarthritis, 8,3 % – with RF-positive JIAand 10,5 % – with the systemic onset JIA. According adult classification 61,5 % of patients with positive HLA-B27 antigen in adulthood developed ankylosing spondilitis or undifferentiated spondiloarthritis, in 22,7 % – undifferentiated arthritis, 100 % – psoriatic arthritis and 31,8 % – remission of the disease. In the childhood in HLA-B27 (+) patients, symmetrical joint damage (20,5 %, p<0,0001), enthesitis (20,5 %, p<0,05), lesion of the joints of the hands (26,4 %, p<0,05), defeat of more than 3 peripheral joints (36,8 %, p <0,05) and longer morning stiffness (Me 40 [20; 60] min, p<0,001) were observed more often, compared with adult age. In adulthood, pain in the spine was significantly more frequent (27,5 %, p<0,01), as well as sacroilitis (15,0 %, p<0,05) and oligoarthritis (45 %, p<0,01). Only 21 % HLA-B27-positive patients received NSAIDs, 26,3 % had one DMARD and NSAIDs, 31,6 % had more than one DMARDs, and 21,1 % had a combination of different DMARDs and biological therapy (BTs). In childhood 58,3 % of patients received glucocorticoids and in adulthood only 22,2 % of patients but this difference was not significant. 42,1 % of adults needed intensification of therapy, 26,3 % of patients required BT. The most significant joint damages (JADI-A) in adulthood were found in the anti-CCP/RF-positive patients (3,04±4,90), whereas HLA-B27- positive patients had the lowest rates of this index, that shows the development of less remote negative consequences. Extra-articular damages (JADI-E) were most pronounced in ANA-positive patients (1,31±1,49),compared with a more favorable course in the groups anti-CCP/RF- (0,38±0,70; p <0,05) and HLA-B27-positive (0,50±1,06; p <0,05) patients.

Conclusion. Clinical manifestations of articular syndrome have certain age-related pecularities in HLA-B27-positive patients with JIA: symmetrical joint damage, enthesitis, lesion of the joints of the hands, affections of more than 3 peripheral joints, and more prolonged morning stiffness are observed in childhood but in adulthood, pain in the spine, sacroilitis and oligoarticular lesion are more common.The presence of HLA-B27 antigen in patients with JIA is associated with the development of a smaller number of long-range articular damage (JADI-A), compared to the anti-CCP/RF-positive group (p <0,05) and less of the remote extra-articular effects (JADI- E) compared with the group of ANA-positive patients (p <0,05) in an adulthood.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, HLA-B27, long-term consequences, adults.

УДК618.39-021.3-02-07-085+612.63.031.3:577.21

ВИВЧЕННЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЗАГРОЗЛИВОГО АБОРТУ У ЖІНОК З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ

Кривопустов О.С.

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

kryvopustov@gmail.com

Рецензенти: проф. Досенко В.Є., проф. Венцківський Б.М.

Актуальність. Важливою медико-соціальною проблемою сучасного акушерства є загрозливий аборт. На сьогодні особлива увага серед етіологічних чинників приділяється генетичним факторам, зокрема, поліморфізму гена рецептора прогестерону. Від поліморфізму гена рецептора прогестерону може залежати рецепторна відповідь на прогестерон, що обумовлює розвиток загрозливого аборту. Визначення зв'язку між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та невиношуванням вагітності має бути пріоритетним напрямком сучасного акушерства.

Мета: з'ясувати фактори ризику розвитку загрозливого аборту у вагітних жінок та визначити значення однонуклеотидного поліморфізму гена рецептора прогестерону у виникненні загрозливого аборту.

Матеріали та методи. Обстежено 197 вагітних жіноку терміні гестації 8-16 тиж., які склали 2 групи. Першу досліджувану групу становили 102 практично здорові вагітні. У другу досліджувану групу увійшли 95 пацієнток з діагнозом загрозливий аборт. Крімклінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних методів дослідження було проведено анкетування для визначення рівня стресу та молекулярно-генетичні дослідження для визначення генного поліморфізму.

Результати. Гомозиготне носійство G-алелю за поліморфізмом гена рецептора прогестерону rs590688 (p=0,028) та високий рівень стресу за шкалою Perceived Stress Scale (p=0,007) є факторами, що асоціюються з вищим ризиком розвитку загрозливого аборту у жінок.У гомозиготних носіїв G-алелю за rs590688 ризик розвитку захворювання у 2,5 рази вищий, ніж у носів інших генотипів за цим поліморфізмом (p=0,02).

Висновок. Найбільш значущими факторами ризику розвитку загрозливого аборту у жінок є однонуклеотидний поліморфізм гена рецептора прогестерону rs590688 та рівень стресу за шкалою Perceived Stress Scale. Аналіз поліморфізму гена рецептора прогестеронута рівня стресу за шкалою його сприйняття доцільно використовувати при визначенні ризику виникнення загрозливого аборту у жінок.

Ключові слова: вагітність, ген рецептора прогестерону, загрозливий аборт, поліморфізм гена рецептора прогестерону, стрес.

Актуальність. Важливою медико-соціальною проблемою сучасного акушерства та охорони здоров'я в цілому є ранні репродуктивні втрати. Провідне значення при цьому має загрозливий аборт, що зустрічається як ускладнення вагітності у 16-25 % [1, 5, 11]. Його причини мультифакторіальні: розглядають інфекційні, анатомічні, гормональні, генетичні чинники, серед яких останнім сьогодні приділяється велика увага [1, 5, 8, 9].

Загальновідомо, що у забезпеченні репродуктивної функції жінки, імплантації зиготи, маткового спокою протягом вагітності вкрай важливу роль відіграє прогестерон [1, 2, 14]. Його дія реалізується через активацію рецепторів прогестерону, а ці рецептори кодуються геном рецептора прогестерону, що знаходиться на хромосомі 11q22-23 [2, 5]. Від однонуклеотидного поліморфізму гена рецептора прогестерону (SNPPGR) може залежати рецепторна відповідь власне на прогестерон, адже генний поліморфізм може впливати на перебіг біохімічних процесів в організмі вагітної і тим самим впливати на розвиток загрозливого аборту [7, 9, 13, 12].

Актуальність вивчення загрозливого аборту доповнює перелік можливих ускладнень вагітності навіть за умови її збереження, причому як з боку матері, так і плода [3, 10]. Отже, визначення зв'язку між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та невиношуванням вагітності має бути пріоритетним напрямком сучасного акушерства.

Мета: з'ясувати фактори ризику розвитку загрозливого аборту у вагітних жінок та визначити значення однонуклеотидного поліморфізму гена рецептора прогестерону у виникненні загрозливого аборту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для оцінки ризику виникнення загрозливого аборту, з урахуванням алельних варіантів гена рецептора прогестерону, було проаналізовано 2 групи жінок: перша досліджувана група, яку склали 102 практично здорові вагітні, та друга досліджувана група, яку склали 95 пацієнток, у котрих була діагностована загроза аборту.

Так, для пацієнток першої досліджуваної групи застосовувалися наступні критерії включення: вік від 18 років до 45 років включно; гестаційний вік даної вагітності 8-16 тижнів; одноплідна вагітність; відсутність загрози самовільного аборту; нормальні рівні естрадіолу та прогестерону в крові на момент включення в дослідження; задовільний соматичний стан; наявність інформованої письмової згоди.

Критерії невключення жінок до першої досліджуваної групи: вік до 18 років або старше 45 років; гестаційний вік даної вагітності до 8 тижнів або більше 16 тижнів; багатоплідна вагітність; застосування допоміжних репродуктивних технологій; аномалії розвитку статевих органів; наявність в анамнезі патологічних пологів, самовільного аборту, загрози самовільного аборту, передчасних пологів, загрози передчасних пологів; наявність хромосомної патології в сімейному анамнезі; наявність ознак будь-якої гострої інфекції, вульвовагініту будь-якої етіології; наявність важкої екстрагенітальної патології, алкоголізму або наркоманії в анамнезі; рівень естрадіолу та прогестерону крові на момент первинного обстеження поза межами нормальних значень для даного терміну гестації; відсутність інформованої письмової згоди.

Для пацієнток другої досліджуваної групи були наступні критерії включення: вік від 18 років до 45 років включно; гестаційний вік даної вагітності 8-16 тижнів; одноплідна вагітність; наявність клінічних ознак загрозливого аборту; наявність інформованої письмової згоди.

Критерії невключення жінок до другої досліджуваної групи: вік до 18 років або старше 45 років; гестаційний вік даної вагітності до 8 тижнів або більше 16 тижнів; багатоплідна вагітність; відсутність клінічних ознак загрозливого аборту; рівень пролактину та естрадіолу поза межами нормальних значень для даного терміну гестації; застосування допоміжних репродуктивних технологій; аномалії розвитку статевих органів; наявність короткої шийки матки для даного строку вагітності; наявність важкої акушерської та/або гінекологічної патології; наявність важкої екстрагенітальної патології; наявність ознак будь-якої гострої інфекції; наявність хромосомної патології в сімейному анамнезі; наявність протипоказань до застосування препарату натурального мікронізованого прогестерону; відсутність інформованої письмової згоди.

Всім пацієнткам, крім загальноклінічних методів обстеження, проводилось ультразвукове дослідження органів малого тазу(Aloka SSD-1700, Японія). Оцінювались рівні гормонів: естрадіолу, прогестерону (ELISA, DRG InstrumentsGmbH, Німеччина). Методом анкетування визначався рівень сприйняття стресу за допомогою опитувальника Perceived Stress Scale (PSS) [6].

Для визначення поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688 (C/G) та rs500760 (A/G) використовувались молекулярно-генетичні дослідження. Визначення SNP PGR проводили в два етапи. Першим було виділення ДНК біологічного матеріалу з букального епітелію. Цей матеріал збирали за допомогою зонда «Jiangsu Suyun Medical Materials Co., Ltd» (Китай). Для отримання ДНК використовували набір реагентів NeoPrep^{50} DNA «НЕОГЕН» (Україна). Отримана ДНК безпосередньо використовувалася для проведення полімеразної ланцюгової реакції. SNP PGR rs590688 (C/G) визначали із застосуванням TaqMan® SNP Assay C_997600_10 та 7500 Fast Real-time PCR System «AppliedBiosystems, FosterCity» (США). SNP PGR rs500760 (A/G) визначали із застосуванням TaqMan® SNP Assay C_997496_10 та 7500 Fast Real-time PCR System «Applied Biosystems, Foster City» (США). Програма ампліфікації складалася з 50 циклів (денатурація – 92°C, 15 с., гібридизація та елонгація – 60° C, 1 хв.), після чого проводили аналіз дискримінації алелей.

Аналіз результатів дослідження був проведений за допомогою статистичного пакету SPSS (версія 22) з використанням статистичного середовища R (версія 3.2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток першої досліджуваної групи складав 28,7±0,5 років. Середній вік настання менархе становив 13,1±0,4 років. Середня тривалість циклу складала 29,4±0,4 днів, середня тривалість *mensis* – 5,3±0,2 днів. Переважна більшість пацієнток була у шлюбі – 87 (91,6%). 86 (90,5 %) пацієнток характеризували стан здоров'я батька майбутньої дитини як «здоровий». 30 (31,6 %) мали в анамнезі одні пологи, 4 (4,2 %) мали в анамнезі двоє пологів, 1 (1 %) мала в анамнезі 5 пологів, 60 (63,2 %) жінки не мали пологів в анамнезі, 25 (26,3 %) пацієнток мали викидень в анамнезі. На момент госпіталізації біль внизу живота відмічала 91 (97,5 %) особа, кров'янисті виділення – 55 (57,9 %). При гінекологічному дослідженні ні в однієї з жінок не було виявлено структурних змін шийки матки. Ехографічно у всіх пацієнток було визначено наявність серцевих скорочень плода та відповідність розмірів ембріону терміну гестації. У 16 (16,8 %) вагітних діагностувалась ретрохоріальна гематома.

Рівень прогестерону склав29,11±0,57 нг/мл, рівень естрадіолу 1635,18±404,18 (пг/мл). Індекс маси тіла (ІМТ)– 24,70±0,20 кг/мІ. Рівень стресу за шкалою PSS – 16±5. Отримані рівні естрадіолу та прогестерону відповідали референтним значенням для наявних термінів вагітності. Рівні естрадіолу, ІМТ та рівень стресу представлені як медіана ± міжквартильний діапазон.

В цій групі спостерігався наступний розподіл за rs590688: мажорна гомозигота CC – 30 осіб (29,41 %), гетерозигота CG – 58 осіб (56,86 %), мінорна гомозигота GG – 14 осіб (13,73 %); за rs500760: мажорна гомозигота AA – 51 особа (50,00 %), гетерозигота AG – 45 осіб (44,12 %), мінорна гомозигота GG – 6 осіб (5,88 %).

Середній вік жінок другої досліджуваної групи складав 27,7±0,4 років. Середній вік настання менархе становив 13,4±0,5 років. Середня тривалість циклу складала 29,3±0,4 днів, середня тривалість *mensis* – 5,2±0,2 днів. Переважна більшість була у шлюбі – 90 (88,2 %). 93 (91,2 %) характеризували стан здоров'я батька майбутньої дитини як «здоровий». 28 (27,5 %) мали в анамнезі одні пологи, 4 (3,9 %) мали в анамнезі двоє пологів, 70 (68,6 %) жінок не мали пологів в анамнезі. Соматичний стан усіх характеризувався як задовільний. При гінекологічному дослідженні ні в однієї з жінок не було виявлено структурних змін шийки матки. За даними ультразвукової діагностики, у всіх було визначено наявність серцевих скорочень плода та відповідність розмірів ембріону терміну гестації.

Рівень прогестерону склав 27,69±0,87 нг/мл, рівень естрадіолу 1492,80±790,38 пг/мл. Індекс маси тіла – 24,40±0,25 кг/м. Рівень стресу за шкалою PSS – 17±6. Отримані рівні естрадіолу та прогестерону відповідали референтним значенням для наявних термінів вагітності. Рівні естрадіолу, ІМТ та рівень стресу представлені як медіана ± міжквартильний діапазон.

В цій групі спостерігався наступний розподіл за rs590688: мажорна гомозигота CC – 29 осіб (30,53 %), гетерозигота CG – 40 осіб (42,10 %), мінорна гомозигота GG – 26 осіб (27,37 %); за rs500760: мажорна гомозигота AA – 53 особи (55,79 %), гетерозигота AG – 37 осіб (38,95 %), мінорна гомозигота GG – 5 осіб (5,26 %).

З метою оцінки ризику виникнення загрозливого аборту з урахуванням алельних варіантів гена рецептора прогестерону було використано метод Randomforest для пошуку найбільш важливих предикторів захворювання [4]. Пошук проводився серед таких можливих факторів ризику як вік, сімейний стан жінки, наявність повної або неповної вищої освіти, відсутність пологів в анамнезі, перша вагітність, паління, наявність в сім'ї курця, пов'язаність роботи з фізичною працею, рівень прогестерону та естрадіолу в крові, ІМТ, рівень стресу за шкалою PSS, поліморфізм гена рецептора прогестерону rs590688 та rs500760.

За результатами аналізу, наступні фактори з проаналізованих виявились статистично значущимифакторами ризику виникнення захворювання: SNP PGR rs590688, рівень стресу за шкалою PSS, ІМТ, рівень естрадіолу. Подальше зменшення кількості факторів ризику з метою виявлення найбільш значущих та досягнення максимуму класифікаційної спроможності привело до моделі, що містить два компоненти: SNP PGR rs590688 (p=0,028) та рівень стресу за шкалою PSS (p=0,007).

При аналізі характеристик поліморфізму rs590688, який був визначений як один з найбільш важливих факторів ризику розвитку загрозливого аборту, їх було перевірено за допомогою тесту хі-квадрат з 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса, розподіл генотипів відповідає закону Харді-Вайнберга (хі-квадрат = 2,81, p=0,09).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, було обрано найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке (хі-квадрат = 6,68, p=0,035). Такою моделлю для rs590688 виявилася рецесивна модель (критерій Айкайке – 18,64). Для неї нижче наведені значення відношення шансів та статистична значущість відповідно до результатів тесту хі-квадрат (табл. 1).

Таблиця 1

Найкраща модель успадкування SNP PGR rs590688

Генотип	Контроль (n)	Випадок (n)	Відношення шансів	Статистична значущість
CC + CG	88 (86,3 %)	69 (72,6 %)	1,00	
GG	14 (13,7 %)	26 (27,4 %)	2,37 (1,17 – 4,99)	0,02

Таблиця 2

Модель логістичної регресії для визначення значущості кожного з факторів, котрі були визначені методом RandomForest

	Коефіцієнт регресії	Відношення шансів	95% довірчий інтервал для ВШ, нижній	95% довірчий інтервал для ВШ, верхній	p
Рівень стресу	0,132	1,141	1,054	1,243	0,001
rs590688(GG)	0,828	2,290	1,090	4,810	0,029
Константа	–2,532	0,079			0,001

Аналіз коефіцієнтів регресії вказує на те, що як рівень стресу, так і гомозиготне носійство G-алелю за rs590688 є факторами, які асоціюються з вищим ризиком розвитку захворювання. Для категоріальних змінних, як генотип за поліморфізмом, цей показник вказує на те, в яку кількість разів у осіб, які мають дану категорію (тобто генотип GG за rs590688) вищий ризик розвитку захворювання, ніж у референсної категорії (тобто у осіб з генотипом CC або CG за rs590688).

Таким чином, найбільш значущими з досліджуваних є наступні предиктори: рівень стресу за шкалою PSS та однонуклеотидний поліморфізм rs590688. У гомозиготних носіїв G-алелю за rs590688 ризик розвитку загрозливого аборту у 2,5 рази вищий, ніж у носів інших генотипів за цим поліморфізмом (p=0,02). Залучення зазначеного аналізу в клінічну практику сприятиме розв’язанню цієї актуальної медико-соціальної проблеми акушерства.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш значущими факторами ризику розвитку загрозливого аборту у жінок є однонуклеотидний поліморфізм гена рецептора прогестерону rs590688 та рівень стресу за шкалою PSS. Гомозиготне носійство G-алелю за rs590688 та рівень стресу є факторами, які асоціюються з вищим ризиком розвитку загрозливого аборту.
2. У гомозиготних носіїв G-алелю за поліморфізмом гена рецептора прогестерону rs590688 ризик розвитку захворювання у 2,5 рази вищий, ніж у носів інших генотипів за цим поліморфізмом.
3. Аналіз поліморфізму гена рецептора прогестерону та рівня стресу за шкалою його сприйняття PSSдоцільно використовувати при визначенні ризику виникнення загрози аборту у жінок.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лихачев В. Практичне акушерство з невідкладними станами. Полтава: Медичне інформаційне агентство, 2010. 720 с.
2. Al-Asmakh M. Reproductive functions of progesterone. // Middle East Fertility Society Journal. 2007. Vol. 12. No. 3. P. 197–201.
3. Basama F., Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage // Arch Gynecol Obstet. 2004.No. 270. C. 86-90.
4. Breiman L. «Random Forests». // Machine Learning. 2001. No. 45. P. 5–32.
5. Carp H. Progestogens in the prevention of miscarriage. // Horm Mol Biol Clin Invest. 2015. No. 27. C. 55-62.
6. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. Perceived stress scale // Measuring stress: A guide for health and social scientists. 1994.
7. Guoyang L., Morgan T., Bahtiyar M. Single nucleotide polymorphisms in the human progesterone receptor gene and spontaneous preterm birth // Reprod Sci. 2008. No. 15. P. 147-155.
8. Huchon C., Deffieux X., Beucher G. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016. No. 201. C. 18-26.
9. Kryvopustov O., Dosenko V. Single nucleotide polymorphisms in human progesterone receptor gene and its value in miscarriage or preterm delivery // Fiziol Zh. 2015. No. 61. P. 111-119.
10. Ozdemirci S., Karahanoglu E. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report // J Matern Fetal Neonatal Med. 2015. No. 28. P. 1186-1189.
11. Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion // Fertil Steril. 2012. No. 98. P. 1103-1111.
12. Romano A., Delvoux B., Fischer D. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone // J Mol Endocrinol. 2007. No. 38. P. 331-350.
13. Su M., Lee I., Chen Y. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population // J Assist Reprod Genet. 2011.No. 28. P. 239-243.
14. Wahabi H., Abed A.Progestogen for treating threatened miscarriage // Cochrane Database Syst Rev. 2011.

Отримано: 26.09.2017

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ УГРОЖАЮЩЕГО АБОРТА У ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНАРЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА

Кривопустов А.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Важной медико-социальной проблемой современного акушерства является угрожающий аборт. Сегодня особое внимание уделяют генетическим аспектам, в частности, полиморфизму гена рецептора прогестерона. От полиморфизма гена рецептора прогестерона может зависеть рецепторный ответ на прогестерон, что предопределяет развитие угрожающего аборта. Определение связи между полиморфизмом гена рецептора прогестерона и невынашиванием беременности должно быть приоритетным направлением современного акушерства.

Цель: выяснить факторы риска развития угрожающего аборта у беременных женщин и определить значение однонуклеотидного полиморфизма гена рецептора прогестерона в возникновении угрожающего аборта.

Материалы и методы. Обследовано 197 женщин в сроке гестации 8-16 нед., которые составили 2 группы. Первую исследуемую группу составили 102 практически здоровые беременные. Во вторую исследуемую группу вошли 95 пациенток с диагнозом угрожающего аборта. Кроме клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования было проведены анкетирование для определения уровня стресса и молекулярно-генетические исследования для определения генного полиморфизма.

Результаты. Гомозиготное носительство G-аллеля по полиморфизму гена рецептора прогестерона rs590688 (p=0,028) и высокий уровень стресса по шкале Perceived Stress Scale (p=0,007) являются факторами, которые ассоциируются с высоким риском развития угрожающего аборта у женщин. У гомозиготных носителей G-аллеля по rs590688 риск развития заболевания в 2,5 раза выше, чем у носителей других генотипов по этому полиморфизму (p=0,02).

Вывод. Наиболее значимыми факторами риска развития угрожающего аборта у женщин являются однонуклеотидный полиморфизм гена рецептора прогестерона rs590688 и уровень стресса по шкале Perceived Stress Scale. Анализ полиморфизма гена рецептора прогестерона и уровня стресса по шкале его восприятия целесообразно использовать при анализе риска возникновения угрожающего аборта у женщин.

Ключевые слова: беременность, ген рецептора прогестерона, угрожающий аборт, полиморфизм гена рецептора прогестерона, стресс.

RISK FACTORS STUDY OF THREATENED ABORTION OCCURRING IN WOMEN WITH REGARD TO PROGESTERONE RECEPTOR GENE POLYMORPHISM

O. Kryvopustov

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. An important medical and social problem of modern obstetrics is threatening abortion. Among all threatened abortion risk factors today a special attention is given to genetic factors, in particular, to progesterone receptor gene polymorphism. From a progesterone receptor gene polymorphism may depend a progesterone receptor response and a threatened abortion occurring. Determination of the relationship between a progesterone receptor gene polymorphism and miscarriage should be in a priority of modern obstetrics.

Objective: to evaluate risk factors in threatening abortion occurring and a significance of progesterone receptor gene polymorphism among them.

Materials and methods. The study included 197 women at the gestational age of 8-16 weeks., which were divided into 2 groups The first study group consisted of 102 practically healthy pregnant women. The second study group included 95 patients diagnosed with a threatened abortion. The following research methods were used: clinical, questionnaires, laboratory, instrumental, genetic, statistical. In addition to clinical, laboratory, instrumental and statistical research methods, a questionnaire was conducted to determine a stress level and special molecular genetic studies were performed to determine gene polymorphism.

Results. The homozygous carriage of the G-allele by the progesterone receptor gene polymorphism (SNP PGR) rs590688 (p=0,028) and the high stress level by Perceived Stress Scale (p=0,007) are factors that are associated with a high risk of threatened abortion occurring in women. In homozygous G-allele carriers by SNP PGR rs590688 the risk of a threatened abortion occurring is 2.5 times higher than in carriers of other genotypes by this polymorphism (p=0,02).

Conclusion. The most significant risk factors for threatened abortion occurring in women are progesterone receptor gene polymorphism rs590688 and the stress level by the Perceived Stress Scale. The analysis of SNP PGR and a stress level should be used in threatening abortion risk factors evaluation.

Keywords: pregnancy, progesterone receptor gene, threatened abortion, progesterone receptor gene polymorphism, stress.

УДК: 616-002.592-07-091.8

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИЯВЛЕННЯ *M. TUBERCULOSIS* РІЗНИМИ ГІСТОЛОГІЧНИМИ МЕТОДАМИ У ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ З ТУБЕРКУЛЬОМОЮ ЗА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Ліскіна І.В., Загаба Л.М., Кузовкова С.Д., Мельник О.О.
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Київ, Україна
liskina@ifp.kiev.ua

Рецензенти: проф. Сільченко В.П., д.мед.н. Журило О.А.

Актуальність. Сучасна гістологічна діагностика туберкульозу із застосуванням гістобактеріоскопії базується на застосуванні методу Ціля-Нільсена, флуоресцентного та імуногістохімічного методів. Та переважно застосовується при позалегеневих формах туберкульозу. З науково-практичних позицій доцільне комплексне застосування цих методів.

Мета. Провести порівняльний аналіз з виявлення *M. Tuberculosis* та її антигенів різними гістологічними методами у легеневій тканині з туберкульомою за різної активності специфічного запального процесу.

Матеріали та методи. Матеріалом досліджень слугували 34 резектати легень з туберкульомами, сформовано 2 групи: основна група – 19 випадків із високим ступенем активності специфічного запалення; група порівняння – 15 випадків з помірно-низькою активністю. Застосовані методи Ціля-Нільсена, флуоресцентний та імуногістохімічний. Кількість інфікованих клітин та позаклітинних мікобактерій визначали за робочою градацією: рідко (1–5), помірна кількість (6–15), багато (більше 16) бактерій в полі зору мікроскопу. При імуногістохімічному дослідженні визначали типи та відносну кількість клітин з чіткою позитивною реакцією.

Результати. Усі методи морфологічної діагностики виявили вільно розташовані МБТ в некротичному вмісті та капсулі туберкульоми, та в альвеолах легень на віддаленні. Найбільша кількість вільно розташованих мікобактерій виявлялася при застосуванні флуоресцентного методу та при імуногістохімічному дослідженні. Метод Ціля-Нільсена показав вірогідне переважання спостережень помірної кількості інфікованих альвеолярних макрофагів в основній групі та малої кількості інфікованих макрофагів у групі з помірно-низьким ступенем активності запального процесу ($p<0{,}01$). У фазу прогресування туберкульозного запалення достовірно частіше виявляли велику кількість макрофагів з позитивною реакцією до антигенів МБТ ($p<0{,}001$). Найкращі показники діагностичних стандартів встановлені для флуоресцентного та імуногістохімічного методів.

Висновок. Комплексне гістологічне дослідження забезпечило найбільш повні дані про наявність, локалізацію та розподіл в ураженій тканині як власне цілісних МБТ, так і їх антигенів та їх зміни за різної активності специфічного запального процесу. Імуногістохімічне дослідження показало, що накопичення антигенів МБТ спостерігається в різних типах клітин макрофагально-моноцитарного ряду.

Ключові слова: туберкульома легень, гістобактеріоскопія, імуногістохімія, *M. Tuberculosis,* антигени.

Актуальність. Ситуація з туберкульозу в Україні залишається досить складною. Своєчасна діагностика цього інфекційного захворювання є одним із головних чинників як вдалого лікування, так і вирішення низки соціально-організаційних питань епідемічного контролю. Згідно щорічних звітів ВООЗ «Tuberculosis Global Report», мікробіологічний культуральний метод дослідження є «золотим стандартом» в діагностиці туберкульозу, оскільки він дозволяє не тільки виділити культуру збудника, але й і визначити спектр чутливості до протитуберкульозних препаратів [9]. Тоді як гістологічна верифікація залишається додатковим методом діагностики туберкульозу у світовому масштабі та застосовується переважно при позалегеневих формах туберкульозу [10, 13, 14].

У сучасній гістологічній діагностиці туберкульозу одним із провідних методів морфологічного дослідження є гістобактеріоскопія. Гістобактеріоскопія – це метод мікроскопічного виявлення мікроорганізмів у тканинах [2]. Базуючись на специфічних гістохімічних реакціях, цей метод дозволяє виявляти паличковидні та кокові форми кислотостійких мікобактерій у різних тканинах, а також візуалізувати їх внутрішньоклітинну локалізацію, що має значення при вивченні персистенції та розповсюдження бацил в ураженій тканині [20].

Наразі широко розповсюджені та застосовуються два методи морфологічної діагностики туберкульозу – метод Ціль-Нільсена (ЦН) та флуоресцентний метод (ФМ). Кожний з них має свої переваги та недоліки. Найбільш «давнім» можна вважати метод ЦН, та до теперішнього часу він широко використовується як у мікробіологічній практиці, так і при морфологічній діагностиці туберкульозної інфекції. До переваг методу ЦН можна віднести: можливість виявлення типових паличковидних мікобактерій, як вільно розташованих, так і всередині клітин, виявлення кокових форм збудника та морфологічних проявів корд-фактору. Поряд з цим, до недоліків методу можна віднести необхідність проведення дослідження при великому збільшенні мікроскопу (x1000) з імерсією, його трудомісткість. До того ж, метод виявляє усі кислотостійкі збудники, тобто мікобактерії усіх штамів, а не тільки *Mycobacterium Tuberculosis*. Встановлено, що виявлення мікобактерій за Цілем-Нільсеном має відносно низькі рівні чутливості та специфічності (0-44 %) [7, 13]. Враховуючи особливості механізму фарбування за ЦН та його відносно низькі чутливість й специфічність, зрозуміло, що цей метод має досить обмежену діагностичну цінність та не дає можливості патофізіологічної оцінки наявності мікобактеріальних антигенів в ураженій тканині легень.

Флуоресцентний метод був розроблений пізніше, та не так широко застосовується для діагностики туберкульозу. Зокрема, його застосування можливо лише при наявності люмінесцентного мікроскопу. Метод також має свої переваги та недоліки. До переваг ФМ можна віднести легку можливість виявлення більшої кількості мікобактерій в одному полі зору, що пов'язано з яскравим світінням жовтим або помаранчевим кольором збудника на темному фоні та робочим збільшенням мікроскопу x 400; можливість спостереження морфологічних проявів вірулентності збудника (корд-фактору). Недоліком флуоресцентного методу можна вважати прихованість архітектоніки уражених тканин при контрастуванні препаратів [16]. Відомо, що ФМ має приблизно такий же рівень специфічності, що й метод ЦН, але його чутливість в середньому на 10 % більша [6, 8].

Найбільш сучасним методом дослідження є імуногістохімічний (ІГХ) метод. Дослідження туберкульозного ураження легеневої тканини із застосуванням ІГХ методу продемонстрували його певні переваги щодо інших методів. ІГХ метод дає змогу об'єктивно виявляти наявність антигенних компонентів *Mycobacterium Tuberculosis* (МБТ) у різних клітинах при застосуванні різних антитіл до МБТ [13, 15]. Основою впровадження методу слугували відомості щодо продукції великої кількості поліклональних і моноклональних антитіл в розвитку специфічних клітинних тканинних реакцій за присутності бактерій туберкульозу [18]. За даними літератури, чутливість та специфічність ІГХ методу складають 89-98 %, відповідно; тобто цей метод є найбільш результативним [5]. До відносних недоліків цього дослідження можна віднести необхідність спеціальної вартісної апаратури та досить високу вартість розхідних реагентів. Окрім того, в промислове виробництво реагентів для ІГХ поки що не запущено жодне моноклональне антитіло (АТ) до *M.Tuberculosis,* а поліклональні АТ реагують з різними штамами мікобактерій, тобто не забезпечують вірогідне виявлення саме МБТ.

Зрозуміло, що тривалість туберкульозного запального процесу, особливості його перебігу тісно пов'язані з кількістю та біологічними властивостями, притаманними *M. Tuberculosis*, що обумовлює актуальність та доцільність вивчення наявності і кількісного розподілу МБТ в різних гістологічних структурах легень, особливо при тривалому перебігу легеневого туберкульозу. Доведено, що ІГХ дослідження має суттєве науково-практичне значення при вивченні механізмів існування мікобактеріальної інфекції в макроорганізмі, а саме: забезпечує об'єктивний аналіз тканинної локалізації антигенів (АГ) МБТ, можливість дослідження відносної кількості та розподілу АГ у гістологічних структурах [13, 14, 17], зокрема, у легеневій тканині, що неможливо при застосуванні методів Ціля-Нільсена та флуоресцентного [17]. Ми припустили, що одночасне застосування усіх трьох методів дозволить найбільш повно та об'єктивно оцінити наявність та кількісний розподіл як цілісних МБТ, так і антигенів збудника у легеневій тканині при хронічному перебігу легеневого туберкульозу.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз з виявлення *M. Tuberculosis* та її антигенів різними гістологічними методами у легеневій тканині з туберкульомою за різної активності специфічного запального процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом морфологічних досліджень слугували 34 резектати легень з туберкульомами від хворих, які отримали хірургічне лікування у клініці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Було сформовано 2 групи – основна та група порівняння. До основної групи увійшло 19 випадків із морфологічно визначеним високим ступенем активності специфічного запалення; група порівняння – 15 випадків з помірно-низьким ступенем активності. Морфологічне визначення ступеня активності специфічного запалення у легеневій тканині проводили за раніше розробленими гістологічними критеріями [1]. В кожному випадку виготовлювали 4 серійні зрізи легеневої тканини, товщиною 4-5 мікрон. Один забарвлювали гематоксиліном і еозином, другий – методом Ціля-Нільсена, третій – оброблювали для флуоресцентного дослідження та четвертий – для ІГХ методу.

Застосовані два гістохімічних методи виявлення мікобактерій: метод Ціль-Нільсена [3] та флуоресцентний (аурамін-родаміновий) метод з використанням набору реагентів «Tb-fluor», виробництва Німеччини (MERCK) [12].

ІГХ дослідження проводили з використанням поліклонального антитіла до *M. Tuberculosis* (PA1-7231), робоче розведення 1:2500, на автостейнері

AUTOSTAINER 360-2D Thermo Fisher Scientific (США) з системою візуалізації UltraVision Quanto.

Досліджували внутрішній вміст туберкульоми (Тб), її капсулу та перифокальні ділянки візуально не зміненої легеневої тканини. Кількість позаклітинних мікобактерій визначали за умовно прийнятою робочою градацією, яка зіставна з аналогічними запропонованими гістологічними шкалами підрахунку кількості бацил [11]: рідко (1-5), помірна кількість (6-15), багато (більше 16) бактерій в одному полі зору. За цією ж градацією визначали і кількість інфікованих клітин.

При ІГХ дослідженні визначали типи та відносну кількість клітин, в яких виявлялися антигени, оцінювали інтенсивність експресії (позитивної реакції) за умовно прийнятою робочою градацією: + – подібна до фонового забарвлення, блідо-жовтого кольору, дифузна; ++ – грудкова, переважно – дрібно-грудкова (світло-коричневого кольору); +++ – виразно грубо-грудкова (інтенсивно коричнева), яка застосовувалася в подібних дослідженнях [13, 15].

Мікроскопічне дослідження проводили на мікроскопах OLYMPUS CX21 та OLYMPUS BX41. Робочі збільшення мікроскопу – х100, х200, х400 та х1000.

Статистична обробка проводилася з використанням параметричних та непараметричних критеріїв. Оцінка відмінностей проводилася методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера [4]. Відмінності вважали вірогідними при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений порівняльний аналіз щодо загальної кількості спостережень позаклітинно розташованих МБТ в різних структурах легеневої тканини з туберкульомою за різної активності специфічного запального процесу при різних гістологічних методах (табл. 1).

Як видно з таблиці 1, найбільш часто вільно розташовані МБТ виявлялися в некротичному вмісті та капсулі туберкульоми, а також в альвеолярних просторах на віддаленні від туберкульоми, незалежно від морфологічного методу їх виявлення. Причому в обох групах дослідження, незалежно від застосованого методу, переважали спостереження поодиноких бацил у зазначених гістологічних структурах легені. Значно рідше виявляли помірну кількість структур збудника, при застосуванні усіх трьох методів обробки гістологічних зрізів. Але значна кількість мікобактерій (градація «багато») виявлялася лише при застосуванні ФМ та ІГХ дослідження.

Аналіз кількості позитивних спостережень збудника відносно ступеня активності специфічного запального процесу показав, що також, незалежно від методу дослідження, частіше МБТ виявляли при високому ступені активності порівняно до помірно-низького. Але достовірної різниці у частоті спостережень не було встановлено. Слід відмітити наступні методологічні особливості різних методів. Вогнища специфічної пневмонії спостерігалися лише при високому ступені активності туберкульозного запалення, що підтверджується і виявленням бацил з такою локалізацією лише в основній групі. Найкраще ці структури візуалізуються при традиційному забарвленні гематоксиліном і еозином, але досить добре вони визначаються і при методі ЦН та ІГХ обробці. ФМ, як показали наші результати, для цих структур не є інформативним, що, вірогідно, пояснюється особливостями самого методу, який не забезпечує визначення чіткої локалізації МБТ у тканині, яка досліджується. Як не дивно, найбільша кількість випадків виявлення бацил встановлена при застосуванні методу ЦН, хоча вона вірогідно не відрізнялася від кількості спостережень при інших методах. Водночас, слід зауважити, що ІГХ дослідження перш за все спрямоване на візуалізацію антигенів МБТ, а не їх цілісних структур, що може пояснити відносно невеликий рівень частоти спостережень останніх.

Згідно попередніх досліджень, підтверджено тривале персистування мікобактерій всередині пінистих макрофагів (Мф) [20]. Такі клітини можуть виступати не тільки проміжним етапом біологічного знищення МБТ, але й слугувати внутрішнь-

Таблиця 1

Частота спостережень та відносна кількість бацил у різних гістологічних структурах легень при застосуванні різних методів

Локалізація (легенева структура)	Градація, кількість бацил у основній групі / групі порівняння								
	Мало			Помірна кількість			Багато		
	ЦН	ФМ	ІГХ	ЦН	ФМ	ІГХ	ЦН	ФМ	ІГХ
Некротичний вміст Тб	15/8	4/6	13/10	1/–	3/1	5/–	–	1/1	1/–
Капсула Тб	10/6	8/7	8/4	3/–	2/1	3/–	–	2/1	3/–
Альвеолярні простори	6/3	10/8	1/1	3/–	3/2–	3/–	–	4/4	14/–
Вогнища специфічної пневмонії	4/–	–	6/–	1/–	–	–	–	–	–

оклітинним резервуаром інфекції, з можливістю подальшого розповсюдження мікобактерій [19]. Тому важливим фрагментом нашого дослідження було виявлення збудника або його антигенів у різних клітинах ураженої легеневої тканини. Проведено визначення позитивних спостережень та відносної кількості внутрішньоклітинних мікобактерій або ж їх антигенів (клітини з чіткою позитивною реакцією до АГ МБТ) із застосуванням методів ЦН та ІГХ (табл. 2).

Як показано в таблиці 2, при забарвленні за ЦН бацили виявлялися тільки у макрофагах різних гістологічних структур. ІГХ дослідження щодо виявлення АГ МБТ показало, що накопичення антигенів спостерігалося в наступних клітинах – макрофагах, епітеліоїдних клітинах, моноцитах та гігантських багатоядерних клітинах Пирогова-Лангханса. Тобто, ІГХ метод об’єктивно продемонстрував безпосереднє залучення різних клітин макрофагального ряду у специфічний запальний процес.

Загалом, незалежно від застосованого методу, в обох групах дослідження виявлена відносно незначна кількість спостережень інфікованих клітин та клітин з позитивною реакцією до АГ МБТ. Аналіз кількості позитивних випадків внутрішньоклітинної локалізації бацил відносно ступеня активності специфічного запального процесу показав, що також, незалежно від методу дослідження, частіше клітини з МБТ та клітини з позитивною реакцією на АГ виявляли при високому ступені активності порівняно до помірно-низького. Виключення становили спостереження інфікованих макрофагів в альвеолах мало зміненої легеневої паренхіми. Визначена достовірно більша кількість спостережень інфікованих макрофагів у помірній кількості при забарвленні методом ЦН, та велика кількість макрофагів з позитивною реакцією до АГ МБТ при ІГХ методі в основній групі. Тоді як при зниженні активності туберкульозного запалення достовірно переважали випадки поодиноких інфікованих макрофагів при забарвленні за ЦН.

В капсулі туберкульоми методом ЦН та при ІГХ дослідженні тільки в основній групі визначено багато інфікованих макрофагів та клітин з позитивною реакцією до антигену. Випадки великої кількості клітин з позитивною реакцією до АГ МБТ виявлені у макрофагах, епітеліоїдних клітинах та моноцитах. Лише в основній групі метод ЦН дозволив виявити 4 випадки значної кількості інфікованих макрофагів.

В осередках специфічної пневмонії тільки в основній групі дослідження виявлялися інфіковані макрофаги та клітини з позитивною реакцією до АГ МБТ. За методом ЦН частіше інфіковані макрофаги спостерігалися в помірній кількості випадків, а при

Таблиця 2

Кількість спостережень внутрішньоклітинних бацил при методі Циля-Нільсена та клітин з позитивною реакцією до АТ МБТ (ІГХ) в різних гістологічних структурах легень,

Гістологічні структури / клітини	Кількість інфікованих клітин у основній групі / групі порівняння					
	Мало		Помірна кількість		Багато	
	ЦН	ІГХ експресія +++ – ++	ЦН	ІГХ експресія +++ – ++	ЦН	ІГХ експресія +++ – ++
Капсула туберкульози						
макрофаги	4/4	3/5	1/1	5/2	4/–	6/–
епітеліоїдні клітини	–	1/3	–	3/4	–	10/–
гігантські багатоядерні клітини	–	4/1	–	3/2	–	2/–
моноцити	–	3/4	–	2/1	–	8/2
Альвеолярні простори на віддаленні від туберкульози						
макрофаги	3/9 *	–/7	9/1 *	2/5	4/–	17/1 **
епітеліоїдні клітини	–	4/1	–	2/1	–	–/–
моноцити	–	4/6	–	3/4	–	2/–
Осередки специфічної пневмонії						
макрофаги	1/–	5/–	5/–	5/–	1/–	2/–
епітеліоїдні клітини	–	1/–	–	3/–	–	1/–
моноцити	–	5/–	–	1/–	–	1/–
Гранульоми на відстані від туберкульоми						
макрофаги	–	5/4	–	2/–	–	–/–
епітеліоїдні клітини	–	4/3	–	2/–	–	1/–
гігантські багатоядерні клітини	–	2/3	–	1/–	–	1/–
моноцити	–	4/2	–	4/1	–	/–

Примітка. * – різниця показника між групами на рівні $p < 0,01$.
** – різниці показника між групами на рівні $p < 0,001$.

ІГХ дослідженні переважно у макрофагах та моноцитах виявлено накопичення АГ МБТ у відносно різній кількості клітин та у невеликому відсотку спостережень.

Методом ЦН взагалі не виявлено внутрішньоклітинного розташування бацил в гранульомах. Тоді як ІГХ дослідження виявило накопичення АГ МБТ у всіх клітинах макрофагально-моноцитарного ряду в малій та помірній кількості, частіше – у випадках з високою активністю туберкульозного запалення.

Незалежно від групи дослідження, при ІГХ обробці майже в половині випадків у різних ділянках легеневої тканини з туберкульомою, як внутрішньоклітинно, так і позаклітинно, визначали рівень експресії (+), що відповідає фоновому забарвленню при використанні поліклональних антитіл. Тому такий рівень експресії нами не враховувався.

Визначена загальна частота виявлення МТБ при застосуванні різних гістологічних методів (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, загалом усі методи гістологічної діагностики виказали високі результати щодо виявлення МБТ та їх антигенів. За результатами нашого дослідження, найбільша чутливість виявлення МБТ та їх антигенів визначена для ФМ та ІГХ методу – 86,7–100,0 % та 94,7–100,0 %, а методу ЦН була меншою (діапазон 86,7–94,7 %). При визначенні рівня результативності методів встановлено, що ФМ та ІГХ методи мають найвищі показники (94,1 % та 97,1 %).

Таким чином, комплексне гістологічне дослідження забезпечило найбільш повні дані про наявність, локалізацію та розподіл в ураженій тканині як власне цілісних МБТ, так і їх антигенів. Імуногістохімічне дослідження прояснює питання щодо характеру та різниці в антигенній завантаженості різних типів клітин макрофагально-моноцитарного ряду, залучених у розвиток туберкульозного процесу.

Об'єктивно визначено, що у фазу прогресування туберкульозного запального процесу, тобто при високому ступені активності, найбільша кількість мікобактерій розміщується у некротичному вмісті, капсулі туберкульоми та в альвеолярних просторах ділянок мало зміненої легеневої паренхіми. ІГХ дослідження додатково показало, що найбільша антигенна завантаженість при високій активності туберкульозного запалення припадає саме на макрофаги та моноцити, локалізовані у різних гістологічних структурах легеневої тканини. При зниженні активності туберкульозного запалення визначається зменшення кількості мікобактерій та їх антигенів у досліджуваних ділянках.

ВИСНОВКИ

1. Усі застосовані нами методи морфологічної діагностики виявили вільно розташовані МБТ в некротичному вмісті та капсулі туберкульоми та в альвеолярних просторах легень на віддаленні. Найбільша кількість вільно розташованих мікобактерій виявлялася при застосуванні флуоресцентного методу та при імуногістохімічному дослідженні.

2. Частота зустрічальності внутрішньоклітинної локалізації МБТ при застосуванні методу Ціля-Нільсена та рівень експресії мікобактеральних антигенів при імуногістохімічному дослідженні демонструють односпрямовані зміни при різній активності специфічного запального процесу.

3. Методом Ціля-Нільсена визначено вірогідне переважання спостережень помірної кількості інфікованих альвеолярних макрофагів в основній групі та інфікованих макрофагів малої кількості у групі з помірно-низьким ступенем активності запального процесу ($p < 0{,}01$).

4. При імуногістохімічному дослідженні у фазу прогресування туберкульозного запалення достовірно частіше виявляли велику кількість макрофагів з позитивною реакцією до антигенів *M. Tuberculosis*.

5. При зниженні активності туберкульозного запалення визначається зменшення мікобактерій та їх антигенів в усіх гістологічних структурах при використанні усіх методів.

6. Найкращі показники діагностичних стандартів встановлені для флуоресцентного та імуногістохімічного методів дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Дана робота виконана в рамках НДР «Дослідити місцеві імуноморфологічні реакції легеневої тканини хворих при хрон-

Таблиця 3

Загальна частота виявлення *M. Tuberculosis* та її антигенних структур у легеневій тканині з туберкульомою різними методами

Група	Методи, частота виявлення, абс. (%)			
	ЦН	ФМ	ІГХ дослідження	
			АГ МБТ, експресія (+++) – (++)	Цілісні бацили
Основна (n=19)	18 (94,7)	19 (100,0)	19 (100,0)	18 (94,7)
Порівняння (n=15)	13 (86,7)	13 (86,7)	13 (86,7)	11 (73,3)

ічному туберкульозному запаленні», № державної реєстрації 0116U000187, 2016-2018 гг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкульомах легень : інформаційний лист / І.В. Ліскіна, та ін. ; Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології. – К. : ДУ НІФП, 2010. 4 с.
2. Гринберг Л.М. Баранова Е.Ю., Кондрашов Д.Л. Гистобактериоскопия в морфологической диагностике туберкулеза легких: Пособие для врачей. Екатеринбург : [б. в.], 2004.18 с.
3. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. СПб. : СпецЛит, 2010. С. 63-64.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К. : Морион, 2001. 408 с.
5. Bekmurzayeva A., Sypabekova M., Kanayeva D. Tuberculosis diagnosis using immunodominant, secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis // Tuberculosis. 2013. Vol. 93. P. 381-388.
6. Comparison among three cold staining methods in the primary diagnosis of tuberculosis: a pilot study / S. Gupta et al. // J. Bras. Pneumol. 2010. Vol. 36, No. 5. P. 612-616.
7. Comparison of LuminЩ LED fluorescent attachment, fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen for AFB diagnosis / A. Trusov et al. // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2009. Vol. 13, No. 7. P. 836–841.
8. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review / K.R. Steingart et al. // Lancet Infect. Dis. 2006. Vol. 6, No. 9. P. 570-581.
9. Global Tuberculosis Report. – World Health Organization, 2015. – 204 p.
10. Global Tuberculosis Report. – World Health Organization, 2016. – 214 p.
11. Granuloma formation and host defense in chronic Mycobacterium tuberculosis infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1 / E.M. TeKippe et al. // PLoS ONE. 2010. Vol. 5 (8). 10 pages. URL: doi:10.1371/journal. pone. 0012320 (дата звернення 04.09.2017).
12. Greenwood N., Fox H. A comparison of methods for staining tubercle bacilli in histological sections // J. Clin. Path. 1973. No. 26. P. 253-257.
13. Histopathological findings in immunohistological staining of the granulomatous tissue reaction associated with tuberculosis / S. Karimi et al. // Tuberculosis Research and Treatment. 2014. Article ID 858396, 6 pages. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2014/858396 (дата звернення 04.09.2017).
14. Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by detecting Mycobacterium tuberculosis complex specific antigen MPT64 / M.R. Purohit et al. // Diagnostic Pathology. 2007. Vol. 2. P. 36. URL: http://www.diagnosticpathology.org/content/2/1/36. (дата звернення 04.09.2017).
15. Immunohistochemical findings of the granulomatous reaction associated with tuberculosis / S. Karimi et al. // Int J Mycobacteriol. 2016. Vol. 5, No. l. URL: doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.11.001 (дата звернення 04.09.2017).
16. Location of intra- and extracellular M. tuberculosis populations in lungs of mice and guinea pigs during disease progression and after drug treatment / D.R. Hoff, et al. // PLoS ONE. 2011. URL: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017550 (дата звернення 04.09.2017).
17. Modified immunohistological staining allows detection of Ziehl–Neelsen-negative Mycobacterium tuberculosis organisms and their precise localization in human tissue / T. Ulrichs et al. // J. Pathol. 2005. Vol. 205. P. 633-640.
18. Mukherjee A., Kalra N., Beena K.R. Immunohistochemical detection of mycobacterial antigen in tuberculous lymphadenitis // Ind. J. Tub. 2002. No. 49. P. 213-216.
19. Mycobacterial lipolytic enzymes: a gold mine for tuberculosis research / L. Dedieu et al. // Biochimie. 2013. Vol. 1. P. 66-73.
20. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Review // Nature Reviews Immunology. 2012. Vol. 12. P. 352-366.

Отримано: 04.09.2017

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЯВЛЕНИЯ *M. TUBERCULOSIS* РАЗНЫМИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ С ТУБЕРКУЛЕМОЙ ПРИ РАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Лискина И.В., Загаба Л.М., Кузовкова С.Д., Мельник О.А.

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

Актуальность. Современная гистологическая диагностика туберкулеза с применением гистобактериоскопии основывается на использовании метода Циль-Нильсена, флуоресцентного и иммуногистохимического методов. И преимущественно выполняется при внелегочных формах туберкулеза. С научно-практических позиций целесообразно комплексное применение этих методов.

Цель. Выполнить сравнительный анализ по обнаружению *M. Tuberculosis* и их антигенов разными гистологическими методами в легочной ткани с туберкулемой при различной активности специфического воспалительного процесса.

Материалы и методы. Материалом исследований служили 34 резектата легких с туберкулемами, сформировано 2 группы: основная группа – 19 случаев с высокой степенью активности специфического воспаления; группа сравнения – 15 случаев с умеренно-низкой активностью. Использовали методы Циль-Нильсена, флуоресцентный и иммуногистохимический. Количество инфицированных клеток и внеклеточных микобактерий определяли по рабочей градации: редко (1-5), умеренное количество (6-15), много (больше 16) бактерий в поле зрения микроскопа. При иммуногистохимическом исследовании определяли тип и относительное количество клеток с четкой положительной реакцией.

Результаты. Все методы морфологической диагностики обнаруживали свободно расположенные МБТ в некротическом ядре и капсуле туберкулемы, а также в альвеолах легких на отдалении. Наибольшее количество свободно расположенных микобактерий выявлялось при использовании флуоресцентного метода и иммуногистохимического исследования. Метод Циль-Нильсена показал достоверное преобладание случаев умеренного количества инфицированных альвеолярных макрофагов в основной группе и малого количества инфицированных макрофагов в группе с умеренно-низкой степенью активности воспалительного процесса (p<0,01). В фазу прогрессирования туберкулезного воспаления достоверно чаще обнаруживали большое количество макрофагов с позитивной реакцией к антигенам МБТ (p <0,001). Лучшие показатели диагностических стандартов установлены для флуоресцентного и иммуногистохимического методов.

Вывод. Комплексное гистологическое исследование обеспечило наиболее полные данные о наличии, локализации и распределении в пораженной ткани как целостных МБТ, так и их антигенов, и изменения при разной активности специфического воспалительного процесса. Иммуногистохимическое исследование показало, что накопление антигенов МБТ наблюдается в различных типах клеток макрофагально-моноцитарного ряда.

Ключевые слова: туберкулема легких, гистобактериоскопия, иммуногистохимия, *M. Tuberculosis*, антигены.

COMPARATIVE ANALYSIS OF *M. TUBERCULOSIS* DETECTION BY DIFFERENT HISTOLOGICAL METHODS IN LUNG TISSUE WITH PULMONARY TUBERCULOMA WITH DIFFERENT ACTIVITY OF SPECIFIC INFLAMMATION

Liskina I.V., Zahaba L.M., Kuzovkova S.D., Melnyk O.A.

SO “National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Relevance. Modern histological diagnostics of tuberculosis with using of histobacterioscopy is based on the application of Ziehl-Neelsen method, fluorescent and immunohistochemical methods. And it is mainly used for extrapulmonary forms of tuberculosis. From a scientific and practical standpoint, it is advisable to use these methods in a combined.

Objective. To conduct a comparative analysis of the detection of *M. tuberculosis* and their antigens by various histological methods in pulmonary tissue with tuberculoma at different activities of a specific inflammatory process.

Materials and methods. The material for the study was 34 cases of resected parts of the lungs with tuberculoma, two groups were formed: the main group – 19 cases with a high degree of activity of specific inflammation; the comparison group – 15 cases with moderately or low activity. Ziehl-Neelsen staining, fluorescent and immunohistochemical methods were applied. The number of infected cells and extracellular bacilli was determined according to the working gradation: rarely (1-5), moderate (6-15), many (more than 16) bacteria in the field of view of the microscope. At the immunohistochemical examination it was determined the type and relative number of cells with clear positive results.

Results. All methods of histological diagnosis revealed a free located MBT in the necrotic nucleus and capsule of tuberculoma, and in alveolar spaces at a distance. The greatest number of free located mycobacteria was detected with using fluorescent method and immunohistochemical examination. The Ziehl-Neelsen showed a significant predominance of observations of a moderate amount of infected alveolar macrophages in the main group and a small number of infected macrophages in a group with a moderately or low activity of the inflammatory process (p<0,01). At the progression of tuberculosis, a large number of macrophages with a positive staining to MBT antigens (p<0,001) was more often detected. Highest indicators of diagnostic standards are established for fluorescent and immunohistochemical methods.

Conclusion. A combined histological study provided the most complete data on the presence, localization and distribution in the affected tissue of both whole structures MBTs and their antigens at the different activity of specific inflammation. Immunohistochemical study showed that the accumulation of MBT antigens is observed in different types of macrophages and monocytes cells.

Keywords: pulmonary tuberculoma, histobacterioscopy, immunohistochemistry, *M. Tuberculosis*, antigens.

УДК: 616.233-007.271-053.2-085:615.835.56-036.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ И ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ ИНФЕКЦИОННОГО ИЛИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА. ПРИНЦИПЫ И ТЕХНИКА ИНГАЛЯЦИЙ

Стриж В.А.

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

strizh@ifp.kiev.ua

Рецензенты: акад. Майданник В.Г., д.мед.н. Дзюблик Я.А.

Актуальность. Болезни органов дыхания занимают первое ранговое место в структуре заболеваемости детей, достигая 50-75% по регионам Украины. Возрастает распространенность синдрома бронхиальной гиперактивности.

Цель: изучить эффективность небулайзерной терапии для купирования острого синдрома бронхиальной обструкции у детей при обострении рецидивирующего бронхита или бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 52 ребенка школьного возраста с острой бронхиальной гиперактивностью (рецидивирующий бронхит – 28, бронхиальная астма – 24). Методом рандомизации сформировали 2 группы: основную (27 детей) и контрольную (25 детей). Обе группы были репрезентативными по полу, возрасту, нозологическому диагнозу и степени тяжести заболевания. Все дети получали базисную терапию топическими глюкокортикостероидами путем небулизации. Дети основной группы в 1 день лечения получали ингаляции сальбутамола по интенсивному режиму, а в 2-5 дни, как в контрольной группе – только трижды в день. Детям контрольной группы ингаляции проводились на фоне внутривенных капельных инфузий эуфиллина и дексаметазона.

Результаты. В обеих группах наблюдалась динамическая регрессия кашля и выделения мокроты, но в основной группе скорость исчезновения кашля к 5 дню лечения оказалась в 3 раза, а к 10 дню – в 2,3 раза выше, чем в контрольной ($p<0,05$); скорость исчезновения мокроты в течение 10 дней – в 1,7 раза выше, соответственно ($p<0,05$). Позитивные изменения подтверждались аускультативной картиной, нормализация которой происходила раньше на 1 неделю у пациентов, получавших в первый день лечения интенсивную небулайзерную бронхолитическую терапию.

Выводы. Грамотное применение небулайзеров позволяет повышать эффективность лечения детей с острым бронхообструктивным синдромом. Раннее купирование бронхоспазма способствует более быстрой нормализации инспираторного потока и восстановления дыхания. В результате – сокращаются сроки выздоровления и длительности пребывания детей в стационаре.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, лечение, небулайзер, дети.

Актуальность. В последние годы распространенность болезней органов дыхания занимает первое ранговое место в структуре заболеваемости детей (0-17 лет), достигая в отдельных регионах Украины 50-75 % и пополняя контингент часто и длительно болеющих: по состоянию на 2015 год – 67,11 % в среднем по Украине [6, 8]. Доля этой категории в детской популяции в 5-6 раз выше, чем аналогичные показатели у взрослых [3, 9]. При этом количество нозологических форм болезней нижних дыхательных путей, основу патогенеза которых составляет неспецифическое воспаление, увеличилось почти в 4 раза и представлено преимущественно простыми и рецидивирующими острыми бронхитами – 75-250 случаев на 1000 детей в год [2, 5]. Возрастающая распространенность рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, в том числе вирус-индуцированного, заставляет искать пути более совершенного и безопасного лечения.

При выборе путей введения лекарственных средств (ЛС) для терапии, в том числе эмпирической, необходимо учитывать такие факторы, как эффективность, безопасность (нежелательные явления), комплайенс, возможность адекватного применения эффективных и нетоксичных лекарственных препаратов коротким курсом, наличие позитивных эмоциональных установок от процедуры и отсутствие психотравмирующих манипуляций. Наиболее гуманным способом введения ЛС в дыхательные пути являются ингаляции аэрозолей, что приобретает особую лечебную ценность в педиатрической практике.

Преимущества ингаляционных форм состоят в быстром поступлении ЛС непосредственно в бронхиальное дерево; быстром всасывании и создании высоких концентраций непосредственно в очаге поражения; повышении терапевтического индекса (значительное снижение частоты и выраженности системных побочных эффектов за счет низкой биодоступности и отсутствия или быстрой метаболической активации в печени); усилении активности ЛС при его диспергировании.

Основные задачи ингаляционной терапии следующие:

- снижение активности воспалительного процесса;
- санация верхних дыхательных путей и бронхиального дерева;
- уменьшение отёка слизистой;
- улучшение дренажной функции дыхательных путей;
- уменьшение / устранение бронхоспазма;
- воздействие на местные иммунные реакции;
- улучшение микроциркуляции;
- протекция слизистой оболочки от действия поллютантов.

Для лечения заболеваний органов дыхания ингаляции применяются с древнейших времен. За всю историю использовали различные доставочные устройства. При острых респираторных инфекциях в домашних условиях по-прежнему популярны тепловлажные ингаляции, которые выполняют с помощью как специальных паровых ингаляторов (Climamaske Bremed ВД-5008 для минеральных вод; «Ромашка», Hicotherm и др.), так и домашних подручных средств, когда можно лечиться в обнимку с кастрюлькой, исходящей паром. До сих пор в аптеках можно найти простые ингаляционные приспособления: ингалятор Махольда и другие для ингаляции целебных эфирных масел. Об эфирных маслах с уважением писал У. Шекспир (V сонет): «И только аромат цветущих роз – летучий пленник, запертый в стекле, – напоминает в стужу и мороз о том, что лето было на земле. Свой прежний блеск утратили цветы, но сохранили душу красоты» (перевод С. Маршака). Однако эффективность и лечебные свойства подобных ингаляций при лечении заболеваний бронхо-легочной системы, особенно нижней части дыхательных путей, представляются весьма сомнительными, хотя сам принцип доставки препаратов непосредственно к пораженному органу является ценным и логичным.

Существуют основные и второстепенные факторы, влияющие на качество доставки ЛС ингаляционным путем в различные отделы респираторной системы. Главные из них:

- состояние воздухоносных путей;
- форма лекарственного препарата;
- аппарат, используемый для генерации и доставки аэрозоля;
- техника дыхания при ингаляции;
- обученность пациента;
- физическое состояние пациента;
- функциональное состояние бронхолегочной системы.

Идеальное устройство доставки ЛС должно обеспечивать депозицию адекватной фракции препарата, быть достаточно простым в использовании, надёжным и доступным для применения в любом возрасте и при любой тяжести заболевания. На сегодня установлена легочная депозиция аэрозоля, что очень важно, основными механизмами которой являются: инерционное столкновение, седиментация (оседание) и диффузия, что обусловлено в основном действием силы тяжести, сопротивлением воздуха, размерами частиц, и в зависимости от типа ингаляционной системы может варьировать от 4 до 60 % от исходной дозы [4, 12]. Частицы аэрозоля имеют разные аэродинамические диаметры, что влияет на их седиментацию в дыхательной системе (рис. 1):

- частицы диаметром более 10 мкм осаждаются в ротоглотке;
- диаметром от 5 до 10 мкм – в глотке, гортани и частично – в трахее;
- с респирабельным диаметром:

а) от 2 до 5 мкм – в нижних дыхательных путях;
б) от 0,5 до 2 мкм – в альвеолах;

– с диффузионным диаметром менее 0,5 мкм в лёгких не осаждаются (остаются взвешенными в воздухе и свободно выходят при выдохе).

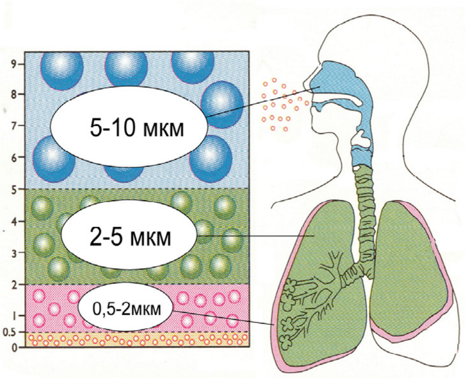

Рис. 1. Условное распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях.

Современные исследования подтверждают, что большие частицы (>6 мкм), которые имеют тенденцию в основном осаждаться в верхних дыхательных путях, ограничивают количество лекарств, которые могут быть доставлены в лёгкие. Мелкие частицы (<2 мкм), осаждающиеся преимущественно в альвеолярной области, вероятно, наиболее склонны к действию системно, тогда как частицы в диапазоне размеров 2-6 мкм лучше всего подходят для лечения центральных и малых дыхательных путей [10].

Для эффективной терапии бронхолегочных заболеваний целесообразны устройства, позволяющие добиться не только необходимого размера частиц лекарственного аэрозоля, но и иметь достаточную скорость воздушного потока. Еще в 1992 г. в рекомендациях Международной педиатрической группы по астме отмечалась необходимость использования небулайзеров с воздушным компрессором у детей первых лет жизни, а также у детей, которые не могут пользоваться любой другой системой. В связи с этим на смену паровым ингаляторам пришли дозированные доставочные устройства, а затем и небулайзеры (от латинского слова «nebula» – туман, облачко) – устройства, превращающие жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей.

Сегодня ингаляционная терапия приобрела качественно иной уровень, что связано с широким внедрением небулайзеров последнего поколения, ставших оптимальным способом доставки терапевтической дозы требуемого ЛС в аэрозольной форме за короткий период времени.

Небулайзеры, как устройства для распыления лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути, состоят из двух основных частей:

- прибор компрессорный или ультразвуковой, обеспечивающий распыление лечебного раствора;
- собственно распылитель особенной конструкции, который пропускает «на выходе» преимущественно мелкодисперсные частицы раствора от 1 до 5 мкм; именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики.

Современные небулайзеры, в зависимости от способа превращения жидкой лекарственной субстанции в аэрозоль, бывают 3-х основных типов:

- компрессорные или струйные, в которых генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом;
- ультразвуковые (УЗ-небулайзеры) – распыление достигается благодаря высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов;
- мембранные или электронные, или *mesh*-небулайзеры – вибрирующая мембрана или пластина с множественными микроскопическими отверстиями, как сито (преимущества по сравнению со струйными и УЗ-небулайзерами – небольшие объёмы наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции).

В струйных небулайзерах образуется большое число капелек, из которых небулайзерной камерой пропускаются капельки только размером до 5 мкм, оптимальные для проникновения в дистальные отделы дыхательных путей – мелкие бронхи и альвеолы. Объём жидкости, рекомендуемый для распыления, в большинстве небулайзеров составляет 3-4-5 мл. Для достижения данного объёма к лекарственному препарату можно добавить физиологический раствор. Не следует использовать для этих целей воду!, так как гипотонический раствор может спровоцировать бронхоспазм. Скорость подачи воздуха в компрессорных небулайзерах достигает 6-10 л/мин, время распыления лечебного раствора – 5-10 мин; для больных с тяжелым приступом бронхиальной астмы (БА) желательно в качестве распыляющего газа использовать 40-60 % кислород.

Ультразвуковые небулайзеры не рекомендуется использовать для распыления веществ, имеющих крупные молекулы, например, антибиотики. Их также нельзя применять для ингаляций суспензий, например, будесонида. Хотя в остальных случаях данные аппараты высокоэффективны и физиологичны. Их преимущества в том, что они практически бесшумны; генерируют малый размер частиц аэрозоля и обеспечивают высокую скорость проникновения в дыхательные пути.

Небулайзеры различаются по размеру образующихся в них частиц, времени образования аэрозоля и выхода препарата, что, безусловно, оказывает влияние на терапевтический эффект. Так, например, при смене конвекционного небулайзера с продолжительной эмиссией препарата на небулайзеры, активизирующиеся во время дыхания, доза поступающего в легкие вещества может увеличиться более чем вдвое. Следует помнить, что лекарственные частицы почти не осаждаются в местах ателектазов и эмфиземы.

Преимущества небулайзерной терапии:

- легко выполнимая и комфортная для пациента методика, поскольку отсутствует необходимость в форсированных дыхательных маневрах для координации дыхания с поступлением аэрозоля; исчезает потребность в неприятных парентеральных инъекциях, что в большом числе случаев позволяет избежать госпитализации;
- быстрое и значительное улучшение состояния больного вследствие эффективного поступления лекарственного вещества не только непосредственно в бронхи, но и в плохо вентилируемые участки дыхательных путей;
- широкий маневр дозами и режимами введения ЛС для получения фармакодинамического ответа за короткий промежуток времени;
- непрерывная подача лекарственного аэрозоля с мелкодисперсными частицами;
- мизерность фракции препарата, оседающего в полости рта и глотки;
- возможность включения в контур подачи кислорода и искусственной вентиляции легких;
- отсутствие фреона и других пропеллентов (растворителей или несущих газов), которые присутствуют в дозирующих аэрозольных ингаляторах и являются раздражителями дыхательных путей;
- возможность использования у детей, в том числе новорожденных и грудного возраста, у ослабленных больных;

- практически не отмечается побочных эффектов вследствие попадания лекарственных препаратов в системный кровоток.

В клинической практике небулайзерная терапия:

- позволяет максимально быстро купировать приступ удушья и затрудненного дыхания;
- применима на всех этапах оказания медицинской помощи (скорая помощь, поликлиника, стационар, домашняя помощь), при жизнеугрожающих состояниях, в экстремальных ситуациях и при техногенных катастрофах;
- имеет редкие и минимально выраженные системные побочные реакции.

С помощью небулайзеров можно вводить ЛС с разносторонним действием: противовоспалительным, бронхолитическим, муколитическим, антибактериальным, а также – антисептики и антибиотики, противогрибковые и антигистаминные средства, противовоспалительные препараты, био-стимуляторы, вяжущие, биологически активные вещества как минерального (гумизоль, пеллоидин), так и растительного происхождения (сок каланхоэ, подорожника, экстракты шиповника, ромашки, кора дуба и другие).

Сегодня можно выделить три основных направления небулайзерной терапии:

- бронхоспазмолитическая – лечение больных в приступном периоде БА и при других вариантах острой бронхообструкции;
- муколитическая – при различных заболеваниях органов дыхания;
- базисная (глюкокортикостероиды) – при БА, хронической обструктивной болезни лёгких и др.

До настоящего времени в различных лечебных учреждениях используются самые разнообразные методы и лекарственные препараты, которые в остром периоде бронхообструктивного синдрома не всегда эффективны, часто используется внутримышечное или внутривенное введение спазмолитиков. Следует помнить, что для ингаляций нельзя использовать препараты, не предназначенные для ингаляционной терапии, например, раствор эуфиллина, который при местном применении не действует, а в ряде случаев вызывает бронхоспазм. Врачебной ошибкой является назначение ингаляций теофиллина и системных глюкокортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон), поскольку системные препараты, независимо от способа введения, обладают именно системным, а не топическим действием, поэтому назначение их в ингаляционной форме нецелесообразно.

В процессе небулизации необходимо учитывать не только технические характеристики аппарата, свойства ингалируемого вещества, состояние пациента, но и его возраст, поскольку анатомические различия дыхательных путей у взрослых и детей сказываются на дозе получаемого препарата.

У детей небулайзерная терапия занимает особенное место, в связи с лёгкостью выполнения, высокой эффективностью, комфортностью и возможностью применения с первых месяцев жизни [1]. Детский ингалятор должен отвечать следующим требованиям:

- прибор должен быть эргономичен, прост в обращении;
- оснащён детской маской;
- иметь привлекательный внешний вид и красивый дизайн, что немаловажно для удерживания заинтересованности ребенка.

У детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего размера, после 3 лет лучше заменить маску на мундштук. Применение маски у старших детей снижает дозу ингалируемого вещества за счет относительно больших размеров их носоглотки. Для проведения эффективной ингаляции у детей с первых месяцев жизни следует использовать модель небулайзера непрерывного действия, приспособленную для низких объёмов дыхания.

Небулайзерная терапия с первых дней заболевания показана при: острых неспецифических инфекциях, туберкулезе и грибковых поражениях верхних и нижних дыхательных путей; бронхиальной астме; обострении хронических неспецифических заболеваний легких; бронхоэктатической болезни; муковисцидозе; для профилактики послеоперационных осложнений.

Абсолютными показаниями для небулайзерной терапии являются случаи, когда:

- доставка лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов невозможна;
- необходима доставка препарата в альвеолы;
- нужно получить быстрый лечебный эффект;
- инспираторный поток составляет менее 30 литров в минуту;
- пациент неспособен задержат дыхание более 4 секунд.

Противопоказанием к аэрозольной терапии остаются легочные кровотечения, травматический или спонтанный пневмоторакс, буллезная эмфизема, сердечная аритмия, тяжелая сердечная недостаточность, индивидуальная непереносимость назначенных препаратов.

Эффективность аэрозольтерапии зависит также от техники проведения ингаляции. Для успешной небулизации необходимы следующие 4 тактические условия [7, 11]:

- правильная поза – удобное положение тела с учетом физиологии позиционно-зависимой вентиляции легких, что влияет на качество вентиляционно-перфузионных отношений, состояние мукоцилиарного клиренса, механики дыхания и напряженность работы сердечно-сосудистой системы;

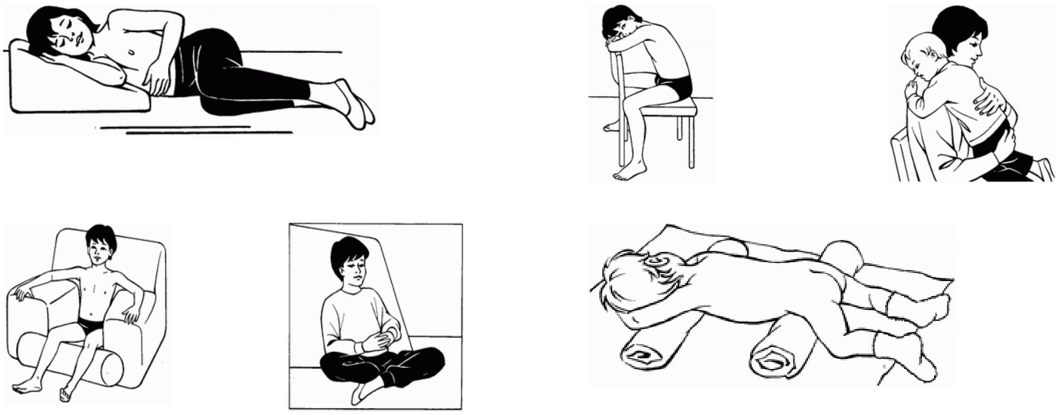

Рис. 2. Положения, облегчающие дыхание

- эффективный кашель – продуктивный;
- медленное и спокойное дыхание, иногда с задержкой на несколько секунд на вдохе, что способствует увеличению седиментации частиц аэрозоля;
- аутогенный дренаж (техника для самостоятельного выведения секрета из дыхательных путей).

Прежде, чем приступить к ингаляции, следует предложить больному самому выбрать наиболее комфортное для него положение, которое способствует снятию напряжений – сидя, лежа или под наклоном (рис. 2).

Снятие напряжений в теле облегчает дыхание и, как показывает опыт, является необходимым условием для удаления секрета из дыхательных путей за счет: сокращения нагрузки на вспомогательную дыхательную мускулатуру; уменьшения давления на диафрагму; снижения сопротивления дыхательных путей; угасания гиперактивации дыхательной деятельности; уменьшения одышки.

В итоге наступающего расслабления подавляется чувство страха, а более глубокое дыхание мобилизует выделение бронхиального секрета и облегчает доставку в бронхи ингалируемых лекарственных веществ.

Выбор позиции тела зависит от степени тяжести состояния больного и его возраста. Положение тела считается выбранным правильно, если при этом происходит снятие веса плечевого пояса и веса рук с грудной клетки, а пациент при этом отмечает облегчение и углубление дыхания, а занятое положение тела воспринимается как расслабляющее, как нечто приятное; спина слегка округлена; движения живота свободные и беспрепятственные.

На основании практического опыта клиники детской пульмонологии и аллергологии разработан метод щадящей бронхолитической терапии острых и затяжных обострений бронхообструктивных заболеваний у детей. Работа выполнена за средства госбюджета.

Цель: изучить эффективность небулайзерной терапии для купирования острого синдрома бронхиальной обструкции у детей при обострении рецидивирующего бронхита или бронхиальной астмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 52 ребенка школьного возраста: с обострением рецидивирующего бронхита – 28, бронхиальной астмы – 24. Основные критерии отбора пациентов (в день поступления в стационар): наличие признаков бронхоспазма (клинических – затрудненное и/или свистящее дыхание, спастический кашель или их сочетание; аускультативных – монотонные сухие хрипы при выдохе, одинаково звучащие над всей поверхностью легких); легкое или среднетяжелое течение заболевания и обострения (затяжное состояние бронхиальной обструкции); возраст старше 6 лет; отсутствие бронхолитического эффекта после первой ингаляции бронхолитика короткого действия (сальбутамол в небулах по 2,5 мг), выполненной через компрессорный небулайзер струйного типа.

Эффективность ингаляции оценивали по восстановлению физиологии дыхания (уменьшение одышки, частоты дыхания, участия дополнительной дыхательной мускулатуры и дистанционных хрипов, восстановление активности ребенка) и аускультативно (купирование хрипов обструктивного характера), в том числе с применением методики форсированного выдоха, через 20 мин. после завершения ингаляции сальбутамола. В случае сохранения проявлений бронхообструктивного синдрома пациентов методом слепой рандомизации распределяли на 2 группы: основную (27 детей) и контрольную (25 детей). Обе группы были репрезентативными по полу, возрасту, нозологическому диагнозу и степени тяжести заболевания. Все дети получали базисную терапию топическими глюкокортикостероидами путем небулизации; в остром периоде их ингалировали через 15-20 мин после ингаляции сальбутамола.

Детям основной группы в день поступления в клинику назначали интенсивный режим бронхолитической терапии с применением компрессорного небулайзера струйного типа: повторяли разовую дозу сальбутамола (небулы по 2,5 мг), растворенного в 2 мл физиологического раствора, от 2 до 4 раз подряд с интервалом (отдых) между ингаляциями по 20 минут. Кратность ингаляций устанавливали по динамике аускультативной картины. Большинству детей было достаточно 2-3 повторов, что зависело от скорости восстановления нормального инспираторного потока. После исчезновения сухих хрипов пациентов переводили на ингаляции трижды в день в течение 3-5 дней – каждые 6 часов с перерывом на ночной сон. Длительность ингаляции определялась по прекращению образования облака аэрозоля в камере небулайзера.

Пациенты контрольной группы также получали бронхолитик короткого действия сальбутамол (небулы по 2,5 мг) ингаляционным путем с применением компрессорного небулайзера струйного типа, но не по интенсивному режиму, а только трижды в день и на фоне внутривенных капельных инфузий эуфиллина 2 % раствора и дексаметазона, как это делают в большинстве детских стационаров. Хотя в ряде исследований показано, что присоединение метилксантинов не имеет преимуществ перед увеличением дозы b-агониста.

Сальбутамол отменяли после купирования бронхоспазма с 3-5 дня, постепенно уменьшая кратность ингаляций. Переносимость сальбутамола контролировали по частоте сердечных сокращений за 1 мин и по общему состоянию ребенка непосредственно перед ингаляцией и сразу после ее завершения. Случаев выраженной тахикардии, тремора мышц или других нежелательных реакций не наблюдали.

По показаниям, ингаляции и инфузии выполняли на фоне приема противовирусных или антибактериальных средств, а также препаратов, облегчающих кашель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Скорость исчезновения кашля у детей основной и контрольной групп представлена на рисунке 3.

Как видно, благодаря интенсивному режиму ингаляционной бронхолитической терапии, в основной группе уже к 5 дню лечения без кашля было 11,1 % детей, что почти в 3 раза больше, чем в группе контроля. Через 10 дней остаточный кашель наблюдался у 40,7 % детей основной группы и 68,0 % – контрольной, что оказалось в 2,3 раза менше (p<0,05). У всех (100 %) детей основной группы кашель исчез по истечении 2 недель лечения, а в группе контроля – только в концу 3 недели.

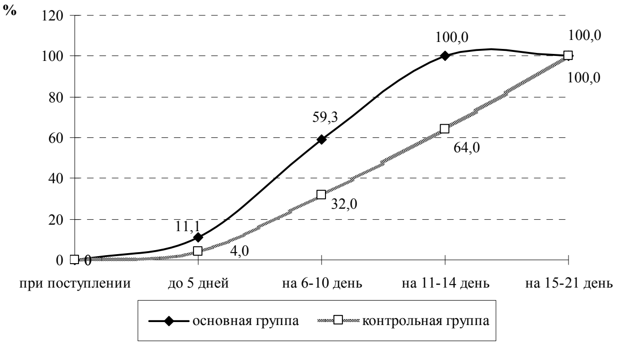

Рис. 3. Сроки исчезновения кашля

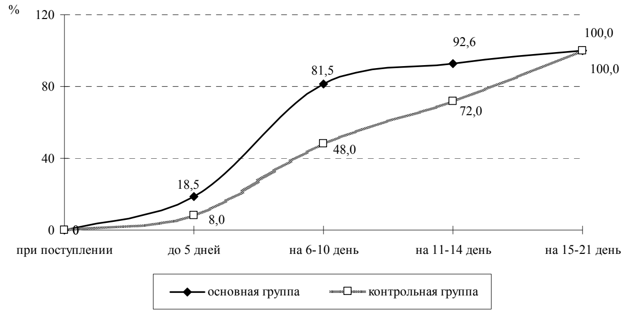

Рис. 4. Сроки прекращения выделение мокроты

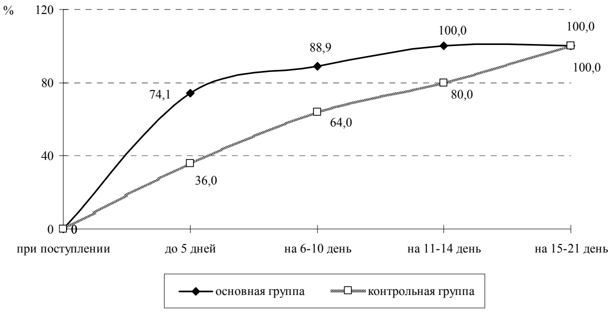

Рис. 5. Сроки исчезновения аускультативных признаков бронхоспазма

Аналогичная зависимость выявлена и для сроков прекращения выделения мокроты, купирования катаральных, бронхообструктивных явлений в бронхах (рис. 4).

У детей основной группы влажный кашель с выделением мокроты имел более динамичную регрессию, и уже в течение первых 10 дней лечения у 81,5 % детей основной группы наблюдали полное прекращение выделения мокроты, что в 1,7 раза быстрее аналогичного показателя в контрольной группе (p<0,05). Статистическая разница между группами стерлась только через 2 недели лечения за счет выздоровления пациентов контрольной группы. Через 3 недели все пациенты в обох группах перестали кашлять и выделять мокроты. Итак, скорость регрессии кашля на 10 день лечения при применении ранней интенсивной бронхолитической небулайзерной терапии была почти в 2 раза выше, чем при стандартном лечении, что связано с более быстрым восстановлением дренажной функции бронхов и муко-цилиарного клиренса.

Как видно на рисугке 5, динамика аускультативной картины имела свои особенности у детей обеих групп – исчезновение бронхообструктивных явлений опережало исчезновение кашля и прекращения выделения мокроты. Так, уже к 5 дню лечения исчезновение хрипов в легких и жесткое дыхание наблюдалось у 74,1 % детей основной группы и у 36,0 % в контроле ($p<0,05$). Аускультативно хрипы в бронхах купировались на 1 неделю быстрее у пациентов, получавших в первый день лечения интенсивную небулайзерную бронхолитическую терапию.

Итак, лечебная тактика в основной группе способствовала сокращению сроков исчезновения кашля за счет ранней ликвидации бронхоспазма и более быстрого прекращения выделения мокроты. Следует отметить, что эффективность интенсивной ингаляционной бронхолитической терапии была выше при БА, поскольку кашель исчезал практически с купированием хрипов в бронхах. При рецидивирующем бронхите кашель держался дольше, что вероятно связано с патогенетическими особенностями воспаления и бронхоспазма. Раннее купирование бронхоспазма сопровождается и более быстрой нормализацией инспираторного потока, что облегчает проникновение глюкокортикостероидов в терминальные отделы дыхательных путей, обеспечивая их противовоспалительный эффект. Как результат, ребенок быстрее выздоравливает, быстрее восстанавливается физиология и механика дыхания, сокращаются сроки пребывания в стационаре.

Во время приступа инспираторный поток может быть слишком низким, чтобы вдохнуть адекватную дозу из дозированного ингалятора. В этих случаях эффективна небулайзерная терапия.

ВЫВОДЫ

Ингаляционная небулайзерная терапия – это оптимальный способ доставки необходимых препаратов непосредственно в дыхательные пути, что обеспечивает более высокий терапевтический эффект по сравнению с парентеральным путем введения бронхолитических лекарственных смесей и способствует скорейшему купированию симптомов и уменьшению тяжести течения заболеваний. Внедрение небулайзерной терапии в практику неотложной помощи как в стационарах, так и в домашних условиях обеспечит снижение частоты госпитализаций, а во многих случаях и отказ от использования инфузионной терапии, особенно при обострении бронхиальной астмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена за средства госбюджета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бєлих Н. А., Заливна Л. А. Сучасні підходи до діагностики та терапії бронхообструктивного синдрому інфекційного генезу в дітей // Актуальная инфектология. 2015. № 1 (6). С. 88-93.
2. Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей / Ю. Г. Антипкін та ін. // Современная педиатрия. 2016. № 2 (74). С. 73-77.
3. Дуда О. О. Ситуаційний аналіз стану здоров’я дитячого населення // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров’я України. 2014. № 2 (60). С. 49-57.
4. Основные термины в небулайзерной терапии. URL: http://www.microlife.by/healthguide/asthma/therapy/termins/ (дата обращения 12.08.17)
5. Педиатрия : Национальное руководство: в 2 т. / Под ред А. А. Баранова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. Т. 2. 1024 с.
6. Стан здоров’я дітей в Україні (опубликовано 06.07.2010) URL : http://moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100706_0.html (дата обращения 25.08.2017)
7. Физиотерапия при кистозном фиброзе (муковисцидозе). Пособие для пациентов, родителей, физиотерапевтов и врачей (опубликовано 08.06.2013). Arbeitskreis Physiotherapie des Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose e.V., Bonn. Mukoviszidose Service GmbH Satz und Druck Kammel : Перевод с английского языка – Горшков М. Д. 2005 г. URL : https://muko.info/was-wir-tun/arbeitskreise-und-gremien/physiotherapie.html (дата обращения 11.06.2013).
8. Шляхи підвищення рівня здоров’я дітей шкільного віку / Неділько В. П. та ін. // Современная педиатрия. 2010. № 3(31). С. 81-84
9. Щорічна доповідь про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України. 2015 рік / за ред. Шафранського В. В. ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.
10. Darquenne Ch. Aerosol Deposition in Health and Disease // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2012. Vol. 25, № 3. P. 140-147.
11. Influence of change in lateral decubitus on pulmonary aerosol deposition / Alcoforado L. et al. // Rev. Bras. Fisioter. 2011. Vol. 15, № 4. P. 278-283.
12. Pulmonary aerosol transport and deposition analysis in upper 17 generations of the human respiratory tract / Mohhamad S. Islama // J. Aerosol Science. 2017. Vol. 108. P. 29-43.

Отримано: 13. 09.2017

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТА ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ ПРИ ГОСТРОМУ БРОНХООБСТРУКТИВНОМУ СИНДРОМІ ІНФЕКЦІЙНОГО АБО АЛЕРГІЧНОГО ГЕНЕЗУ. ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНІКА ІНГАЛЯЦІЙ

Стриж В.О.

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновского НАМН України», Київ, Україна

Актуальність. Хвороби органів дихання займають перше рангове місце в структурі захворюваності дітей, сягаючи 50-75 % по регіонах України. Зростає поширеність синдрому бронхіальної гіперактивності.

Ціль: вивчити ефективність небулайзерної терапії для купірування гострого синдрому бронхіальної обструкції у дітей при загостренні рецидивируючого бронхіту або бронхіальної астми.

Матеріали та методи. Обстежено 52 дитини шкільного віку з гострою бронхіальною гіперактивністю (рецидивируючий бронхіт – 28, бронхіальна астма – 24). Методом рандомізації сформували 2 групи: основну (27 дітей) та контрольну (25 дітей). Обидві групи були репрезентативні за статтю, віком, нозологічному діагнозу та ступенем тяжкості захворювання. Всі діти отримували базисну терапію топічними глюкокортикостероїдами шляхом небулізації. Діти основної групи у 1 день лікування одержували інгаляції сальбутамолу в інтенсивному режимі, а у 2-5 дні, як у контрольній групі – тільки тричі на день. Дітям контрольної групи інгаляції проводилися на тлі внутрішньовенних крапельних інфузій еуфіліну та дексаметазону.

Результати. В обох групах спостерігалася динамічна регресія кашлю та виділення мокротиння, але в основній групі, швидкість зникнення кашлю на 5 день лікування виявилася в 3 рази, а на 10 – у 2,3 рази вище, ніж у контрольній ($p<0,05$); швидкість зникнення мокротиння протягом 10 днів – в 1,7 рази скоріше, відповідно ($p<0,05$). Позитивні зміни підтверджувалися аускультативною картиною, нормалізація якої відбувалася раніше на 1 тиждень у пацієнтів, що одержували в перший день лікування інтенсивну небулайзерну бронхолітичну терапію.

Висновки. Грамотне застосування небулайзерів дозволяє підвищувати ефективність лікування дітей з гострим бронхообструктивним синдромом. Раннє купірування бронхоспазму сприяє більш швидкій нормалізації інспіраторного потоку та відновленню дихання. Як результат – скорочуються терміни одужання та тривалості перебування дітей у стаціонарі.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром, лікування, небулайзер, діти

EFFICIENCY OF INHALATION AND PARENTAL THERAPY OF ACUTE BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME BY INFECTIOUS OR ALLERGIC GENESIS IN CHILDREN. PRINCIPLES AND TECHNIQUE OF INHALATIONS

Strizh V.A.

State Organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yyanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Relevance. Diseases of the respiratory organs occupy the first ranked place in the structure of the incidence of children, reaching 50-75 % in the regions of Ukraine. The prevalence of the syndrome of bronchial hyperactivity increases .

Objective: to study the effectiveness of nebulizer therapy for relief of acute bronchial obstruction syndrome in children with exacerbation of recurrent bronchitis or bronchial asthma.

Materials and methods. 52 children of school age with acute bronchial hyperactivity (recurrent bronchitis – 28, bronchial asthma – 24) were examined. Two groups were formed by randomization: the main group (27 children) and the control group (25 children). Both groups were representative by sex, age, nosological diagnosis and severity of the disease. All children received basic therapy with topical glucocorticosteroids by nebulization. Children of the main group received intensive treatment by salbutamol inhalation during the first treatment day, and on 2–5 days as in the control group only 3 times a day. Children of the control group received inhalations together with intravenous drip infusions of euphyllin and dexamethasone.

Results. In both groups, there was a dynamic regression of cough and sputum excretion, but in the main group, the rate of disappearance of cough by the 5th day of treatment was 3 times, and by the 10th day – 2,3 times higher, than in the control ($p < 0.05$); the rate of disappearance of sputum within 10 days is 1,7 times higher, respectively ($p <0.05$). Positive changes were confirmed by an auscultative pattern, the normalization of which occurred earlier for 1 week in patients receiving intensive nebulization bronchodilator therapy during the first day of the treatment.

Conclusions. Competent use of nebulizers allows to increase the effectiveness of treatment of children with acute bronchial obstructive syndrome. Early relief of bronchospasm promotes faster normalization of inspiratory flow and respiration recovery. As a result, the terms of recovery and length of stay of children in the hospital are shortened.

Key words: bronchial obstructive syndrome, treatment, nebulizer, children.

УДК 616.12-008.331.1:616.831-005.4-036.8

ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ НА НЕВРОЛОГІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ НАСЛІДКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л.

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

yh.neurology@gmail.com

Рецензенти: проф. Слободин Т.М., проф. Мяловицька О.А.

Актуальність. Наслідки гострого ішемічного інсульту залежать від складної взаємодії численних факторів, як таких, що не корегуються, так і тих, на які можна вплинути. Доведено важливе прогностичне значення рівня артеріального тиску в першу добу після інсульту. Водночас, зв’язок між виходом первинного ішемічного інсульту та різними характеристиками артеріальної гіпертензії (тривалістю, тяжкістю, перебігом) продовжує вивчатись.

Мета: вивчити зв’язок між ступенем неврологічного відновлення та функціональної залежності у хворих після ішемічного інсульту протягом 1 року та тривалістю артеріальної гіпертензії в доінсультному періоді.

Матеріали і методи. В дослідження увійшло 156 хворих; 6 пацієнтів вибули через втрату зв’язку з ними та відмову від участі у дослідженні. Обстежено протягом року в 1, 21 день, через 6 та 12 місяців 150 пацієнтів, 74 (49,3 %) жінок та 76 (50,7 %) чоловіків, віком від 43 до 80 років (середній вік – 67,4±0,71 років) з первинним ішемічним інсультом та наявністю артеріальної гіпертензії в анамнезі. Тяжкість інсульту оцінювали за шкалою NIHSS, функціональну залежність – за індексом Бартель. Діагноз артеріальної гіпертензії, її тяжкість, тривалість встановлено на підставі даних клінічного, інструментального обстеження та медичної документації.

Результати. Тяжкість ішемічного інсульту за шкалою NIHSS при поступленні складала 9,5±0,35 балів; у 57,4 % хворих визначався середній ступінь тяжкості неврологічних розладів. Тривалість артеріальної гіпертензії у обстежених пацієнтів в анамнезі варіювала від 2 до 45 років, в середньому – 12,3±0,64 роки.

Найчастіше констатували артеріальну гіпертензію тривалістю понад 6-10 років (46 %). У разі артеріальної гіпертензії тривалістю до 5 років ішемічний інсульт розвинувся у 18,7 % хворих. Тривалість артеріальної гіпертензії в анамнезі достовірно корелювала з тяжкістю неврологічного дефіциту на момент поступлення до стаціонару та у кінці гострого періоду (r=0,65; r=0,66 відповідно). Ступінь функціонального обмеження у хворих з тривалістю артеріальної гіпертензії понад 10 років був більший, ніж у хворих з артеріальною гіпертензією до 5 років та, навіть, ніж у хворих з її тривалістю від 6 до 10 років, через 6 та 12 місяців (61,7±2,1; 90,9±1,1; 82,8±1,4 та 64,9±2,7; 93,2±0,9; 85,7±1,3, відповідно, (всі $p<0,05$).

Висновки. Встановлений достовірний прямий зв’язок між тривалістю артеріальної гіпертензії та ступенем неврологічних розладів в гострому періоді ішемічного інсульту та зворотній зв’язок між тривалістю артеріальної гіпертензії та ступенем функціонального відновлення в усі періоди дослідження. Серед хворих з помірною та тяжкою функціональною залежністю через рік більшу частину складають хворі з понад 10-річною давністю артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, неврологічне і функціональне відновлення.

Актуальність. Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним, незалежним фактором, що модифікується, і другим найпотужнішим фактором ризику після віку, незалежно від географічного положення та етнічної приналежності. Артеріальний тиск (АТ) є визначальним чинником ризику як ішемічного, так і геморагічного інсульту і корелює з ризиком первинних, а також повторних епізодів цереброваскулярних подій [15, 21].

Артеріальний тиск підвищується у 75-80 % пацієнтів в найгострішому періоді інсульту, що має протективну дію, спрямовану на покращення мозкової перфузії [17]. Рівень АТ починає знижуватися протягом перших 24 годин з моменту виникнення мозкової катастрофи, проте його більш поступове падіння і досягнення стабільних показників відбувається протягом близько одного тижня [4, 16, 18]. Відмічено, що приблизно у 40 % пацієнтів все ж утримується підвищений АТ [18].

Доведено прогностичне значення щодо виходу ішемічного інсульту, відновлення неврологічного та функціонального статусу низки чинників. Показано, що предикторами функціональної залежності (бал за шкалою Ренкіна е” 3 через 1 рік після гострого порушення мозкового кровообігу) як для ішемічного, так і для геморагічного інсульту були: тяжкість інсульту при поступленні, вік пацієнта, наявність серцевої недостатності та деменції; при цьому не враховувалась наявність та тяжкість АГ [3]. У випадку ішемічного інсульту додатковим чинником несприятливого виходу був цукровий діабет. Тяжкість інсульту, вік, наявність миготливої аритмії і деменції були чинниками ризику летального виходу протягом року.

Вихід інсульту, незалежно від характеристик АГ, залежить від величини та локалізації вогнища ішемії. При наявності гострих ішемічних інсультів в ділянці острівця, сочевицеподібних ядер, променистого вінця є тенденція до утворення вогнищ великих об'ємів, що супроводжуються несприятливим виходом інсульту. Водночас для інфарктів мозкового стовбура і таламуса характерні виражені неврологічні прояви на тлі невеликих вогнищ ішемії [12].

Вихід інсульту залежить певною мірою і від підтипу мозкової катастрофи. Серед хворих з лакунарним підтипом (ЛАК) виявлено більший відсоток пацієнтів з легким неврологічним дефіцитом (1-2 бали за шкалою Ренкіна) у порівнянні з кардіоемболічним (КЕ) та атеротромботичним (АТР) підтипами через 1 рік після інсульту (81,9 % та 23,6 %; 53,4 %, відповідно). Кардіоемболічний підтип частіше супроводжується наявністю функціональної залежності через 1 рік після інсульту (3-4 бали за шкалою Ренкіна), порівняно з атеротромботичним та лакунарним підтипами (63,4 % та 35,6 %; 9,7 %, відповідно) [13].

Артеріальна гіпертензія в анамнезі частіше виявляється при лакунарному підтипі (85,7 %), порівняно з атеротромботичним (75,7 %) та кардіоемболічним (62,2 %). При поступленні до стаціонару відмічено більш низькі рівні систолічного АТ (САТ) при кардіоемболічному підтипі (158,0±27,9), порівняно з атеротромботичним (167,7±29,9) та лакунарним (169,2±25,1) підтипами, в той час як рівень діастолічного АТ (ДАТ) суттєво не відрізнявся між групами. Як САТ, так і ДАТ поступово знижувались у пацієнтів протягом 6 днів незалежно від підтипу [6].

Різняться точки зору на існування залежності між ступенем тяжкості неврологічного дефіциту, виходом ішемічного інсульту та рівнем АТ в перші дні з моменту виникнення мозкової катастрофи.

Показано, що тяжкість інсульту корелювала з АТ, виміряним на момент поступлення пацієнта до стаціонару [7]. Рівень систолічного АТ е"140 мм рт. ст. чи діастолічного АТ е"90 мм рт.ст. незалежно асоціювався з легким інсультом (<8 балів за шкалою NIHSS), в той час як нижчі показники АТ були пов'язані з важким інсультом (е"15), що може бути пояснено протективною дією підвищеного АТ, направленою на покращення перфузії пенумбри. Виявлено зв'язок між підвищеним рівнем АТ та повним неврологічним відновленням (відсутність стійких неврологічних симптомів через 24 години після поступлення до стаціонару), проте він не набував достовірних значень. Виявлено, що тяжкість ішемічного інсульту корелювала з рівнем систолічного АТ в найгострішому періоді інсульту [7, 10].

Високий артеріальний тиск (е" 200 мм рт. ст. і/або е"110 мм рт. ст., як середнє значення щонайменше двох вимірювань АТ, проведених в період від 6 до 24 годин з моменту поступлення до стаціонару, або >180/105 мм рт. ст. при вимірюванні АТ в проміжку з 24 до 36 годин) був достовірно пов'язаний з гіршими показниками функціонального відновлення при виписці (бал за шкалою Ренкіна 3,1±1,8), порівняно з таким у групі пацієнтів з нижчим рівнем АТ (бал за шкалою Ренкіна 2,4±1,8); спостерігалась тенденція щодо наявності більш вираженого неврологічного дефіциту на момент поступлення у хворих з високим АТ (8,7±7,0 балів за шкалою NIHSS), порівняно з іншою групою пацієнтів (7,5±7,8 балів, відповідно). Наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі переважала у пацієнтів з високим рівнем АТ, порівняно з хворими іншої групи (75,9 % і 57,6 %) [19].

Кокранівський огляд 12 рандомізованих досліджень зі зниження артеріального тиску при гострому інсульті, які включали спостереження 1153 пацієнтів протягом першого тижня з моменту виникнення гострого ішемічного або геморагічного інсульту, показав, що немає достатніх доказів, щоб достовірно оцінити його вплив на функціональний вихід або летальність [5].

На розвиток ішемічного інсульту чинить вплив і тривалість артеріальної гіпертензії в анамнезі. Було показано, що ішемічний інсульт найчастіше виникає на тлі АГ тривалістю від 6 до 10 років (50,6 %) та від 11 до 15 років (23,4%), порівняно з більш тривалим анамнезом (3,4 % при «стажі АГ» понад 16 років) [20]. Наявність у хворого АГ в анамнезі тривалістю до 5 років не виключає можливість розвитку мозкової катастрофи (23,4 %). Проте залишається до кінця не вирішеним питання впливу тривалості артеріальної гіпертензії на неврологічні та функціональні наслідки ішемічного інсульту.

Мета: вивчити зв'язок між ступенем неврологічного відновлення та функціональної залежності у хворих після ішемічного інсульту протягом 1 року та тривалістю артеріальної гіпертензії в доінсультному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В обстеженні брали участь 156 хворих: 75 (48,1 %) жінок та 81 (51,9 %) чоловіків, з них – 6 вийшли з дослідження на різних його етапах: з трьома було втрачено зв'язок, два відмовились продовжувати участь в дослідженні. 150 пацієнтів: 74 (49,3%) жінок та 76 (50,7%) чоловіків, віком від 43 до 80 років (середній вік – 67,4±0,71 років) з первинним ішемічним інсультом та наявністю АГ в анамнезі поступили до відділення судинного профілю.

Критерії включення: первинний ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія в анамнезі, можливість контакту з пацієнтом та його рідними протягом всього періоду спостереження, отримання інформації з медичної документації, інтерв'ю та електронного листування.

Критерії невключення: геморагічний інсульт, повторний ішемічний інсульт, мозковий ішемічний інсульт невизначеного підтипу, коматозний стан.

Діагноз «ішемічний інсульт» верифікували за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Патогенетичний підтип мозкового ішемічного інсульту (МІІ) визначали з урахуванням TOAST-критеріїв [8], даних ультразвукової та транскраніальної доплерографії судин голови та шиї, даних ехокардіографії (проводилась у разі наявності показань). Тяжкість неврологічного дефіциту оцінювали за допомогою шкали Національного Інституту здоров'я США – NIHSS [11], функціональне відновлення – за індексом Бартель [9] на 21, 90 та 180 добу після інсульту. Межа коливань від 0 до 50 балів відповідала тяжкій інвалідності хворого, залежності його від сторонньої допомоги, від 50 до 75 – помірній інвалідності, від 75 до 100 балів – мінімальному обмеженню або відновленню неврологічних функцій. Динаміку відновлення неврологічного дефіциту (збиток балу NIHSS у %) розраховували за формулою: 100·(бал NIHSS на 1 добу – бал NIHSS на 21 добу) / бал NIHSS на 1 добу.

Діагноз АГ та її тяжкість і тривалість підтверджували за допомогою клінічного, інструментального обстеження (реєстрація ЕКГ (визначення вольтажних та невольтажних критеріїв АГ); офтальмоскопія очного дна) [1] та даних медичної документації.

За рекомендаціями ВООЗ, артеріальною гіпертензією вважали стабільне підвищення САТ до 140 мм рт. ст. і вище і/або ДАТ до 90 мм рт. ст. і вище, підтверджене при повторних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тижнів).

За тривалістю АГ пацієнтів розподілено на групи: з давністю захворювання до 5 років, від 6 до 10 років та понад 10 років.

Статистичну обробку результатів виконували з використанням програми статистичного аналізу SPSS 13.0 для Windows. Відмінності вважали значимими при $p<0,05$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При поступленні хворих до стаціонару тяжкість ішемічного інсульту за шкалою NIHSS варіювала від 3 до 20 балів, що в середньому складало 9,5±0,35 балів. В структурі тяжкості домінували пацієнти з середнім ступенем тяжкості неврологічних розладів (57,4 %).

За патогенетичними підтипами, хворі з інсультом розподілялись наступим чином: переважали пацієнти з атеротромботичним підтипом – 74 (49,3 %), у 52 (34,6 %) визначено кардіоемболічний та у 24 (16 %) – лакунарний підтип.

Тривалість АГ у обстежених пацієнтів в анамнезі варіювала від 2 до 45 років, в середньому 12,3±0,64. Анамнез АГ до 5 років мали 28 (18,7 %) пацієнтів, 6-10 років – 69 (46 %) та понад 10 років – 53 (35,3 %). Тобто у більше половини хворих (64,7 %) виникненню МІІ передувала АГ тривалістю понад 5 років (рис.1).

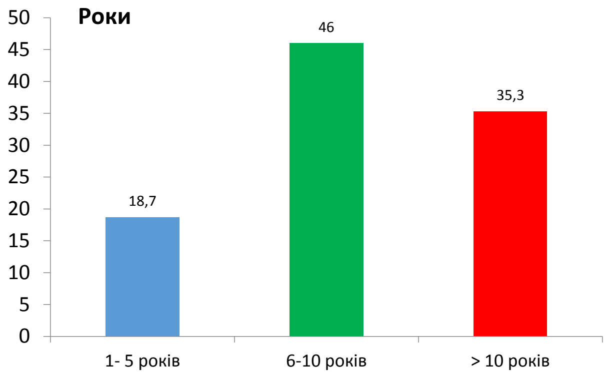

Рис. 1. Розподіл хворих за тривалістю артеріальної гіпертензії в анамнезі

Тривалість АГ в анамнезі прямо корелювала з тяжкістю неврологічного дефіциту (r=0,65). При порівнянні середнього показника тяжкості неврологічних розладів за різної тривалості АГ виявлено, що за наявності в них захворювання упродовж менше 5 років до судинної катастрофи неврологічний дефіцит становив 5,8±0,33 бали, від 6 до 10 років – 7,9±0,39 бали; у разі стійкого підвищення АТ понад 10 років – 13,4±0,48 бали (всі p=0,001) (рис. 2).

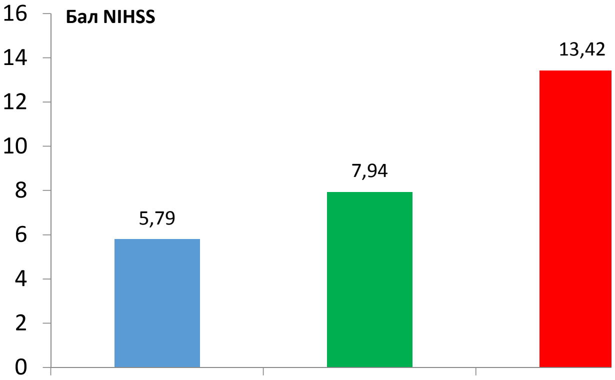

Рис. 2. Середній бал неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS при поступленні, залежно від АГ різної тривалості

У кінці гострого періоду неврологічний дефіцит у пацієнтів з ішемічним інсультом на фоні АГ в середньому становив 7,1±0,37 балів. Структура тяжкості неврологічних розладів в кінці гострого періоду була такою: неврологічний дефіцит легкого ступеня (до 5 балів) виявлений у 48,7 %, помірний – у 40 %, у 11,3 % пацієнтів визначався тяжкий неврологічний дефіцит (14 та більше балів).

У разі тривалості АГ до 5 років неврологічний дефіцит на 21 добу становив 3,4±0,27 бали. При більш тривалій АГ (від 6 до 10 років) тяжкість неврологічних розладів зростала до 5,7±0,36 бали; у разі наявності АГ понад 10 років становила 11,3±0,57 бали. Тяжкість неврологічного дефіциту була достовірно більш вираженою при тривалості АГ від 6 до 10 років та понад 10 років, порівняно з такою у разі наявності АГ до 5 років, p=0,002 та p=0,001, відповідно. При тривалому «стажі» АГ (понад 10 років) порівняно з АГ тривалістю від 6 до 10 років статистично достовірно поглиблювався неврологічний дефіцит, p=0,001.

Відмічалась також краща динаміка відновлення неврологічного дефіциту у хворих з меншим терміном існування АГ (рис. 3).

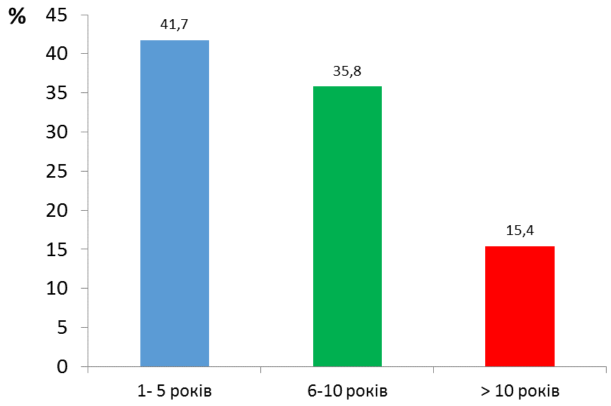

Рис. 3. Збиток балу NIHSS на 21 добу, залежно від тривалості АГ

Краще відновлювались хворі у разі тривалості АГ до 5 років, порівняно з групою «6-10 років» (41,7±3,2 % та 35,8±1,9 %, відповідно), але відмінності не набували статистичної значимості (p=0,107). Достовірно краще неврологічне відновлення (за показником збитку балу NIHSS) в гострому періоді спостерігалось у хворих при тривалості АГ до 5 років та до 10 років, порівняно з таким у разі захворювання понад 10 років, всі p=0,001.

Показник функціональних можливостей в кінці гострого періоду на 21 добу в середньому складав 68,7±1,69 бали, узгоджується з середнім балом неврологічного дефіциту у цих хворих. У більшої частини хворих спостерігалась помірна залежність від сторонньої допомоги, або мінімальне обмеження у повсякденному житті (76 % пацієнтів), 24 % пацієнтів залишались значно функціонально залежними. У разі тривалості АГ менше 5 років до розвитку інсульту, індекс Бартель становив у середньому 86,3±1,79, що відповідає мінімальному обмеженню функцій; за наявністю 6-10-річної давності АГ у хворих спостерігалась помірна функціональна неспроможність (76,6±1,71). Якщо на АГ пацієнт страждав понад 10 років, визначали гірше функціональне відновлення, порівняно з пацієнтами із меншим її «стажем» (49,06±2,34), (p=0,001).

Через 6 місяців 9,2 % хворих відповідали категорії «виражена функціональна неспроможність», у 28,6 % пацієнтів зберігались помірні функціональні розлади, 42,9 % хворих мінімально залежали від оточуючих в повсякденному житті. У 19,3 % пацієнтів наступило повне відновлення функціонального стану. Через 1 рік після перенесеного ішемічного інсульту відсоток хворих із повним функціональним відновленням збільшився до 24 %, із легкими функціональними розладами була майже половина (47,1 %) пацієнтів, проте близько третини хворих залишались суттєво інвалідизованими (21,9 % з помірним функціональним дефіцитом та 7 % із значною функціональною залежністю від сторонніх в повсякденному житті).

Порівняння функціонального стану хворих в динаміці через 21 добу, 6 місяців та 12 місяців після ішемічного інсульту виявило, що тривалість «доінсультної» АГ та рівень функціонального відновлення після судинної катастрофи корелюють між собою (r=-0,66; r=-0,72 та r= -0,60, відповідно). Середні показники балу індексу Бартель в контрольні терміни дослідження, залежно від тривалості АГ (рис. 4), відображають динаміку функціонального відновлення з кінцевої крапкою «12 місяців після інсульту». Звертає увагу, що у разі доінсультного десятирічного чи більшого «стажу» АГ навіть через рік після нетяжкого за середнім неврологічним дефіцитом при надходженні інсультом у хворих залишались суттєві функціональні обмеження (64,9±2,1).

Серед тих, у кого був помірний та тяжкий функціональний дефіцит через рік, більшу частину (76,2 %) складали хворі з понад 10-річним «стажем» АГ, в той час, як серед пацієнтів із легким функціо-

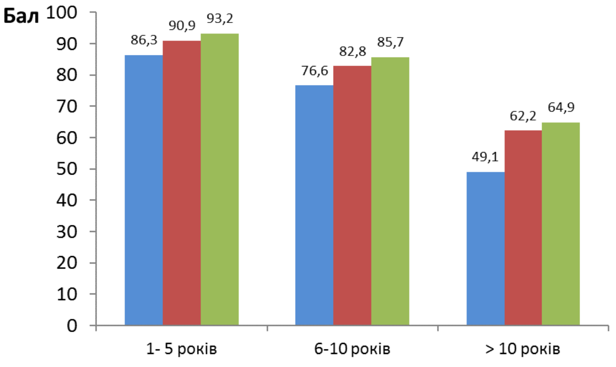

Рис. 4. Середні показники балу індексу Бартель в контрольні терміни дослідження залежно від тривалості АГ

нальним обмеженням частка тривалої «доінсультної гіпертензії» була незначна (5,7 %), хоча питома вага артеріальної гіпертензії з терміном 6-10 років в структурі складала більше половини (63,2 %) (табл. 1).

Таблиця 1
Ступінь функціональної залежності за індексом Бартель через 12 місяців, залежно від тривалості артеріальної гіпертензії

Термін, роки	Функціональна залежність				Всього	
	Легка		Середня та тяжка			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-5	27	31,0	0	0	27	20,9
6-10	55	63,2	10	23,8	65	50,4
>10	5	5,7	32	76,2	37	28,7
Всього	87	100,0	42	100,0	129	100,0

Нами проаналізовано відновлення хворих в післяінсультному періоді, залежно від підтипу гострого порушення мозкового кровообігу (табл. 2). Через рік після інсульту достовірна відмінність у ступені функціонального відновлення між кожною з трьох різних за тривалістю гіпертензії груп хворих спостерігалась лише для атеротромботичного підтипу, що свідчить про більш значущий фактор часу для розвитку церебрального атеросклерозу в поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Для кардіоемболічного та лакунарного інсультів за ступенем функціонального відновлення достовірно відрізнялись лише хворі з АГ до 10 років та понад 10 років.

Таким чином, встановлено, що існує достовірний кореляційний зв'язок між балом неврологічного дефіциту при надходженні до стаціонару та при виписці (на 21 добу) після інсульту та тривалістю АГ (r=0,65; r=0,66; p=0,001). Це певною мірою можна пояснити тим, що пацієнти з тривалим «стажем» артеріальної гіпертензії мають вищі рівні АТ, є старшими за віком, у них наявні ураження органів-мішеней та коморбідна патологія. Тривала артеріальна гіпертензія, ймовірніше більш тяжка, призводить до залучення в розвиток інсульту різних патофізіологічних механізмів одночасно. Високий тиск в просвіті судин викликає виражені зміни ендотелію і функцій гладеньких м'язів в церебральних артеріях. Підвищене навантаження на ендотелій може збільшити проникність через гематоенцефалічний бар'єр і викликати місцевий або мультифокальний набряк головного мозку. Ендотеліальне пошкодження і зміна характеру взаємодії між клітинами крові та ендотелієм сприяє утворенню тромбів і появі ішемічних вогнищ. Фібриноїдний некроз може спричинити появу лакунарних інфарктів внаслідок фокального стенозу і оклюзії. Дегенеративні зміни в клітинах гладких м'язів і ендотелію потенціюють виникнення внутрішньомозкових крововиливів.

Крім того, артеріальна гіпертензія сприяє розвитку атеросклеротичних бляшок в мозкових артеріях та артеріолах, що може призвести до артеріальних оклюзій та появі ішемічних уражень. В додаток до цього, АГ індукує ліпогіаліноз перфоруючих артерій та артеріол, що кровопостачають білу речовину головного мозку, в результаті чого виникають дрібні інфаркти або мозкові крововиливи. Адаптивні структурні зміни в судинах опору, маючи позитивний ефект, що проявляється у зниженні напруження стінки судини, мають і негативні наслідки у вигляді підвищеного периферичного опору судин, які можуть поставити під загрозу колатеральний кровообіг і збільшити ризик ішемічних подій, пов'язаних з епізодами гіпотензії в місцях дистально до стенозу [14].

В роботі було виявлено гірше відновлення неврологічних функцій (оцінене за індексом Бартель) у хворих зі збільшенням «стажу» АГ на 21 добу, через 6 місяців та через 1 рік після ішемічного інсульту (r=-0,67; r=-0,72; r=-0,72; всі p=0,001). Це можна пов'язати з існуванням в цієї категорії хворих, старших за віком, значної соматичної обтяженості (більшого відсотку захворювань на цукровий діабет, миготливу аритмію, перенесений інфаркт міокарду в анамнезі), зниженої фізичної активності та наявністю когнітивних порушень. Водночас слід зазначити, що в цій роботі не проводився аналіз ефективності лікування артеріальної гіпертензії у досліджуваних хворих.

ВИСНОВКИ

Тривалість артеріальної гіпертензії в доінсультному періоді корелює як з тяжкістю неврологічного дефіциту, так і (зворотньо) зі ступенем функціонального відновлення протягом року.

Достовірно гірше функціональне відновлення після інсульту спостерігалось у хворих з тривалістю

Таблиця 2
Порівняльний аналіз показників функціонального відновлення за індексом Бартель у хворих з різним підтипом інсульту через 12 місяців, залежно від тривалості АГ

Термін, роки	Підтип			Терміни, що порівнюються, роки	Р		
	АТР	КЕ	ЛАК		АТ	КЕ	ЛАК
1–5	93,5±1,3	93,0±1,23	93,8±1,6	1–5 / 6–10	0,008	0,082	0,207
6–10	85,5±1,7	86,6±2,5	90,4±1,8	6–10 / >10	0,001	0,001	0,002
>10	67,5±2,8	61,6±3,2	65,0±1,1	1–5 / >10	0,001	0,001	0,001

АГ понад 10 років, порівняно з пацієнтами із меншим «стажем» АГ.

Хворі з легким функціональним дефіцитом через рік достовірно відрізняються питомою вагою тривалої «доінсультної гіпертензії», порівняно з помірно-тяжкими та тяжкими порушеннями функціональної спроможності.

В структурі досліджених хворих з гострим ішемічним інсультом у 46 % артеріальна гіпертензія констатувалась 6-10 років. 18,7 % пацієнтів мають АГ в доінсультному анамнезі протягом 5 років.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги 2012 // Новости медицины и фармации. 2012. № 11 (421). URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/31084) (дата звернення 03.09.2017).
2. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. ДиаСофт. 2005. 608 с.
3. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year // Stroke. 2003. Vol. 34, No. 1. P. 122-126.
4. Aslanyan S., Fazekas F., Weir C.J., Horner S., Lees K.R. GAIN International Steering Committee and Investigators.Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial // Stroke. 2003. Vol. 34, No. 10. P.2420-2425.
5. Greegange C, Bath P.M.W. Interventions for deliberately lowering blood pressure in acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008.
6. Kazunori T., Yasushi O., Shigeru F. Blood Pressure Changes During the Initial Week After Different Subtypes of Ischemic Stroke // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 2637-2639.
7. Kvistad C.E., Logallo N., Oygraden H. Elevated admission blood pressure and stroke severity in acute ischemic stroke: the Bergen Norstroke Study // Cerebrovasc Dis. 2013. Vol. 36, No. 5-6. P. 351-354.
8. Madden K.P., Karanjia P.N., Adams H.P.Jr., Clarke W.R. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment // Neurology. 1995. No. 11. C. 75-79.
9. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: The Barthel index // Md. State. Med. J. 1965. Vol. 14. P. 61-65.
10. Niu J., Pin M., Na L. et al. A Reasonable Blood Pressure Level for Good Clinical Outcome After the Acute Phase of Ischemic Stroke // The Journal of Clinical Hypertension. Vol. 18. No 6.
11. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // Phys. Med. Rehabi.l Clin. Am. 1999. Vol. 10, No. 4. P. 787-800.
12. Payabvash S., Taleb S., Benson J.C., McKinney A.M. Acute Ischemic Stroke Infarct Topology: Association with Lesion Volume and Severity of Symptoms at Admission and Discharge // American Journal of Neuroradiology. 2017. Vol. 38, No. 1. P. 58-63.
13. Petty G.W., Brown R.D.Jr., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence // Stroke. 2000. Vol. 31, No. 5. P. 1062-1068.
14. Jian-Guang Y., Rui-Rui Z., Guo-Jun C. From Hypertension to Stroke: Mechanisms and Potential Prevention Strategies // CNS Neuroscience & Therapeutics. 2011. Vol. 17, No. 5. P. 577-584.
15. Sudhir K. Hypertension and ischemic stroke // Hypertension Journal. 2016. Vol. 2, No. 1. P. 39-43.
16. Toyoda K., Okada Y., Fujimoto S. et al. Blood pressure changes during the initial week after different subtypes of ischemic stroke // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 2637-2639.
17. Fischer U., Rothwell P.M. Blood Pressure Management in Acute Stroke. Does the Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Resolve All of the Unanswered Questions // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 2995-2998.
18. Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P.M. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review // Hypertension. 2004. Vol. 43, No. 1. P. 18-24.
19. Yasuhiro Manabe, Syoichiro Kono, Tomotaka Tanaka, Hisashi Narai, and Nobuhiko Omori. High blood pressure in acute ischemic stroke and clinical outcome // Neurol Int. 2009. Vol. 16. No. 1 (1): e1.
20. Zaki Noah Hasan, Mousa Qasim Hussein, and Ghazi Farhan Haji. Clinical Study Hypertension as a Risk Factor: Is It Different in Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction Comparative Cross-Sectional Study? // SAGE-Hindawi Access to Research International Journal of Hypertension. 2011. Article ID 701029, 5 pages doi:10.4061/2011/701029.
21. Zbigniew Gaciong, Maciej Sicski, Jacek Lewandowski. Blood Pressure Control and Primary Prevention of Stroke: Summary of the Recent Clinical Trial Data and Meta-Analyses // Current Hypertension Reports. 2013. URL: http://link.springer.com (дата звернення 07.09.2017).

Отримано 04.10.2017

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Последствия острого ишемического инсульта зависят от сложного взаимодействия многих факторов, как таковых, что не корригируются, так и тех, на которые можно повлиять. Доказано важное прогностическое значение уровня артериального давления в первые сутки после инсульта. В то же время, связь между исходом первичного ишемического инсульта и различными характеристиками артериальной гипертензии (длительностью, тяжестью предсуществующей артериальной гипертензии, ее течением) продолжает изучаться.

Цель: изучить связь между степенью неврологического восстановления и функциональной зависимости у больных после ишемического инсульта в течение 1 года в зависимости от длительности артериальной гипертензии в доинсультном периоде.

Материалы и методы. В исследование вошло 156 больных, 6 пациентов выбыли из-за потери связи с ними и отказа от участия в исследовании. Обследовано течение года в 1, 21 день, через 6 и 12 месяцев 150 пациентов: 74 (49,3 %) женщин и 76 (50,7 %) мужчин в возрасте от 43 до 80 лет (средний возраст 67,4±0,71 лет) с первичным ишемическим инсультом и наличием артериальной гипертензии в анамнезе. Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS, функциональную зависимость – по индексу Бартель. Диагноз артериальной гипертензии, ее тяжесть, продолжительность установлено на основании данных клинического, инструментального обследования и медицинской документации.

Результаты. Тяжесть ишемического инсульта по шкале NIHSS при поступлении составляла 9,5±0,35 баллов; у 57,4 % больных определялась средняя степень тяжести неврологических расстройств. Продолжительность артериальной гипертензии у обследованных пациентов в анамнезе варьировала от 2 до 45 лет, в среднем 12,3±0,64 года. Чаще всего констатировали артериальную гипертензию продолжительностью более 6-10 лет (46 %). В случае артериальной гипертензии продолжительностью до 5 лет ишемический инсульт развился у 18,7 % больных. Продолжительность артериальной гипертензии в анамнезе достоверно коррелировала с тяжестью неврологического дефицита на момент поступления в стационар и в конце острого периода (r=0,65; r=0,66, соответственно). Степень функционального ограничения у больных с длительностью артериальной гипертензии более 10 лет была больше, чем у больных с артериальной гипертензией до 5 лет, и даже чем у больных с ее продолжительностью от 6 до 10 лет, из 6 и 12 месяцев (61,7±2,1; 90,9±1,1; 82,8±1,4 и 64,9±2,7; 93,2±0,9; 85,7±1,3,соответственно, все p<0,05).

Выводы. Установлена достоверная прямая связь между длительностью артериальной гипертензии и степенью неврологических расстройств в остром периоде ишемического инсульта и обратная связь между продолжительностью артериальной гипертензии и степенью функционального восстановления во все периоды исследования. Среди больных с умеренной и тяжелой функциональной зависимостью через год большую часть составляют больные с более чем 10-летней давностью артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, артериальное давление, неврологическое и функциональное восстановление.

INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH DIFFERENT DURATION ON NEUROLOGICAL AND FUNCTIONAL OUTCOME OF ISCHEMIC STROKE

Cheren'ko T. M., Heletyuk Yu.L.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The outcome of acute ischemic stroke depends on the complex interaction of many factors, such as those that are not controllable, and those that can be affected. An important prognostic value of blood pressure level during the first day after a stroke has been proven. At the same time, the relationship between the primary ischemic stroke outcome and various characteristics of arterial hypertension (duration, severity of pre-existing arterial hypertension, its course) continues to be studied.

Objective: to study the relationship between the degree of neurological recovery and functional dependence in patients after ischemic stroke within 1 year, depending on the duration of arterial hypertension in the pre-stroke period.

Materials and methods. The study included 156 patients, 6 patients were excluded because of the loss of communication with them and refusal to participate in the study. 150 patients, 74 (49,3 %) women and 76 (50,7 %) men aged 43 to 80 years (mean age 67.4±0,71 years) with a history of ischemic stroke and the presence of arterial hypertension were examined during the year, on 1, 21 days, after 6 and 12 months. The stroke severity was evaluated by NIHSS, functional dependence – by the Barthel Index. The diagnosis of arterial hypertension, its severity, duration was based on data from clinical, instrumental examination and medical documentation.

Results. The severity of ischemic stroke by NIHSS at the time of admission was 9,5±0,35 points; the average degree of neurological disorders severity was determined in 57,4 % of patients. The arterial hypertension duration in the history of examined patients varied from 2 to 45 years, the average 12,3±0,64 years. The most commonly reported was the arterial hypertension with its duration 6-10 years (46 %). In the case of arterial hypertension duration up to 5 years, the ischemic stroke has developed in 18,7 % of patients. The duration of arterial hypertension in anamnesis significantly correlated with the severity of the neurological deficiency at the time of admission and at the end of the acute period (r=0,65; r=0,66, respectively). The degree of functional dependence in patients with arterial hypertension duration over 10 years was worse comparatively with patients that had arterial hypertension duration up to 5 years and even with patients with a duration from 6 to 10 years after 6 and 12 months period (61,7±2,1; 90,9±1.1; 82,8±1,4 and 64,9±2,7; 93,2±0,9; 85,7±1,3, correspondingly, all p <0,05).

Conclusions. The reliable direct relationship between the arterial hypertension duration and the degree of neurological disorders in the acute period of ischemic stroke and the reverse relationship between the duration of arterial hypertension and the degree of functional recovery in all periods of the study were found. The most patients with moderate and severe functional dependence in a year have arterial hypertension duration more than 10 years.

Key words: ischemic stroke, arterial hypertension, blood pressure, neurological and functional recovery.

УДК 616.12-008.331.1-053.6:004.382

АРТЕРІАЛЬНА ЖОРСТКІСТЬ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ЯКІСТЮ ЖИТТЯ ТА ЗАХОПЛЕННЯМ ВІДЕОІГРАМИ

Місюра О.М., Кухта Н.М., Місюра Л.І, Хайтович М.В.

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

nik3061@gmail.com

Рецензенти: проф. Черенько Т.М., проф. Натрус Л.В.

Резюме. Артеріальна жорсткість відіграє значну роль у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії, а психологічні фактори впливають на серцево-судинну захворюваність і смертність в тій же мірі, як демографічні та клінічні.

Метою дослідження було вивчити зв'язок між артеріальної жорсткості, якістю життя і захопленням відеоіграми у школярів із первинною артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. Обстежено 129 дітей (92 хлопчика, 37 дівчаток) віком 9-17 років (в середньому –14,49±1,69 років). Верифікація діагнозу здійснювалась за результатами добового моніторування артеріального тиску (АТ). Виключався вторинний характер захворювання. Рівень артеріальної жорсткості оцінювали за показником середньодобового пульсового АТ (срАТп), якість життя – за тестом SF-36, комп'ютерну залежність – за допомогою спеціальної анкети.

Результати. У дівчаток із артеріальною гіпертензією срАТп в середньому становив 54,08±1,39 мм рт.ст., в групі контролю – 46,32±1,78 мм рт.ст. (P<0,001), у хлопчиків – відповідно 60,37±1,39 мм рт.ст. та 49,91±1,21 мм рт.ст (P<0,001). Показники шкал «життєздатність» та «психічне здоров'я» SF-36 були достовірно вищими у хлопчиків із срАТп> 55 мм рт.ст., ніж у хлопчиків із срАТп< 55 мм рт.ст. – відповідно 67,05±3,52 балів проти 48,54±5,49 балів та 72,00±3,93 балів проти 56,00±6,12 балів. Відмічено прямий кореляційний зв'язок між рівнем срАТп і значеннями шкал «життєздатність» (r=0,61; P<0,01) і «психічне здоров'я» (r=0,42; P<0,05), показником комп'ютерної залежності (r=0,63; P<0,01), а також прямий кореляційний зв'язок між показником комп'ютерної залежності і значенням шкали «життєздатність» (r=0,53; P<0,05) і негативний кореляційний зв'язок між показником комп'ютерної залежності і значенням шкали «фізичне функціонування» (r=-0,77; P<0,01).

Висновок. Захоплення хлопчиків підліткового віку із артеріальною гіпертензією відеоіграми асоціюється із більшою артеріальною жорсткістю та зниженням фізичного функціонування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, підлітки, артеріальна жорсткість, якість життя, комп'ютерна залежність.

Актуальність. Підвищений артеріальний тиск (передгіпертензія і артеріальна гіпертензія) виявляється у 25,1 % хлопчиків і 11 % дівчаток підліткового віку [1]. Передгіпертензія в подальшому трансформується у артеріальну гіпертензію (АГ), яка є однією із основних причин фатальних серцево-судинних подій (інфаркту міокарда та інсульту).

Останнього часу велика увага приділяється вивченню ролі артеріальної (судинної) жорсткості (АЖ) у розвитку та прогресуванні АГ. Своєчасна діагностика та корекція АЖ вважається перспективним напрямом профілактики серцево-судинної інвалідності та смертності [3, 10].

Оскільки підвищений артеріальний тиск (АТ) є одним з обов'язкових параметрів стану стресу, активно вивчаються соціальні і психологічні фактори генезу АГ. Доведено, що психологічні фактори впливають на захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань в тій же мірі, як демографічні і клінічні [2]. За результатами проспективного тривалого дослідження 213 підлітків встановлено, що висока тривожність та агресивність поєднуються із більшою швидкістю пульсової хвилі [8].

Поширення комп'ютерних технологій привело до надмірного захоплення дітей і підлітків комп'ютерними іграми та соціальними мережами. В популяції підлітків інтернет-залежність виявляється у 10,6 % хлопчиків і 7,7 % дівчаток у віці 13-18 років, причому у хлопчиків це пов'язано із відеоіграми [14]. З'являється все більше інформації про негативний вплив захоплення комп'ютерний іграми на здоров'я підлітків, в т.ч. на серцево-судинну систему [11]. Останні дослідження доводять, що проблеми «ігрової» поведінки негативно пов'язані із порушеннями сну, депресією, симптомами тривожності [7, 13]. Залежність від відеогри пов'язана із нейротизмом [16], низьким імпульсивним контролем, порушеннями емоційно-когнітивного функціонування [13]. Найбільше негативнийв плив на здоров'я підлітків пов'язаний із рольовими іграми і «шутерами» від першої особи [5]. Доведено, що у молодих людей (середній вік 23,1±1,9 років) відеогра із елементами насильства асоціюється із гострим підйомом діастолічного АТ в середньому на 7,5±5,8 мм рт. ст. [12].

Відомо, що відеогра є фактором підвищення якості життя підлітків, але при надмірному захопленні підлітків відеоіграми якість їх життя знижується [6].

Метою дослідження було вивчити зв'язок між артеріальною жорсткістю, якістю життя і захопленням відеоіграми у школярів із первинною артеріальною гіпертензією.

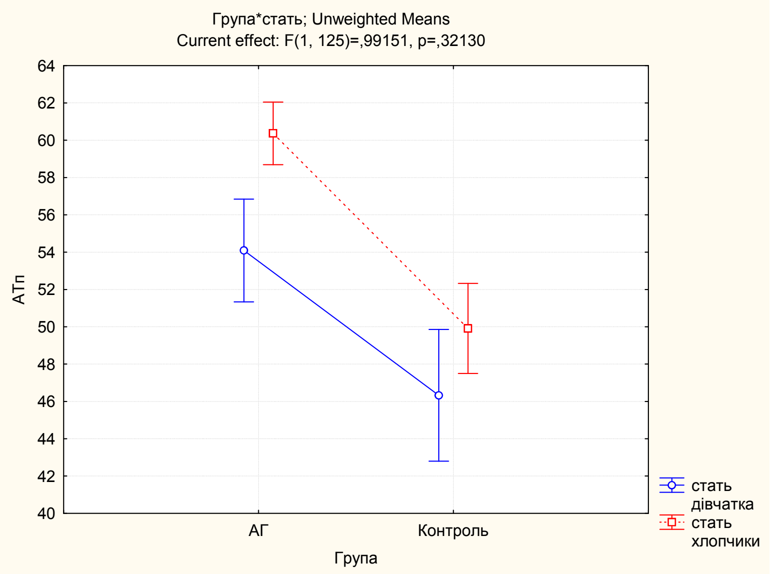

Рис.1. Дисперсійний аналіз рівня середньодобового пульсового артеріального тиску у дітей різної статі із артеріальною гіпертензією і групи контролю

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 129 дітей (92 хлопчика, 37 дівчаток) віком 9-17 років (в середньому X±SD–14,49±1,69 років), які знаходились на стаціонарному лікуванні у Центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункції у дітей на базі Дитячої клінічної лікарні № 6 м. Києва. Діагноз «артеріальна гіпертензія» встановлювався за результатами добового моніторування АТ з використанням моніторів «АВМР-04/М» фірми «MEDITECH» (Угорщина). Виключався вторинний характер захворювання. Серед обстежених у 10 дівчаток і 40 хлопчиків виявлена стабільна, у 13 дівчаток і 22 хлопчиків – лабільна форма АГ (вказані дві групи пацієнтів склали дослідну групу). У 14 дівчаток і 30 хлопчиків рівень АТ не перевищував контрольних значень (таблиця 1). Діти групи контролюв середньому суттєво не відрізнялись за віком від дітей із АГ (14,20±1,84 роки проти 14,69±1,59 років; P=0,085).

Рівень АЖ оцінювали за показником середньодобового пульсового артеріального тиску (срАТп), який вважається більш показовим, ніж індекс артеріальної жорсткості [9].

Психологічне дослідження включало визначення якості життя з використанням тесту SF-36 та комп'ютерної залежності (КЗ) за допомогою спеціальної анкети [4] у 25 хлопчиків із АГ.

Отримані дані обробляли статистично з використанням програми Excel 2003 та Statisticafor Windows 8.0. Застосували дисперсійний аналіз ANOVAта кореляційний аналіз. При значенні P<0,05 результати вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними дисперсійного аналізу, у дівчаток із АГ середньодобовий АТп в середньому становив 54,08±1,39 мм рт.ст., тоді як у групі контролю 46,32±1,78 мм рт.ст. (P<0,001), у хлопчиків – відповідно 60,37±1,39 мм рт.ст. проти 49,91±1,21 мм рт.ст (P<0,001) (рис.1).

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей дослідної і контрольної груп за віком і статтю

Вікова група	Дослідна група		Контрольна група	
	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики
Молодша (9-13 років)	9	8	5	7
Старша (14-17 років)	14	54	9	23
Всього	23	66	14	30

Таблиця 2

Середньодобовий пульсовий артеріальний тиск у дітей

Вікова група	Середнє значення середньодобового пульсового артеріального тиску (X±SD), мм рт.ст.			
	Хлопчики		Дівчатка	
	АГ	Контроль	АГ	Контроль
Молодша (9-13 років)	58,40±2,39	48,52±2,55	53,65±2,25	46,39±3,02
Старша (14-17 років)	60,66±0,92	50,34±1,41	54,37±1,80	46,29±2,25

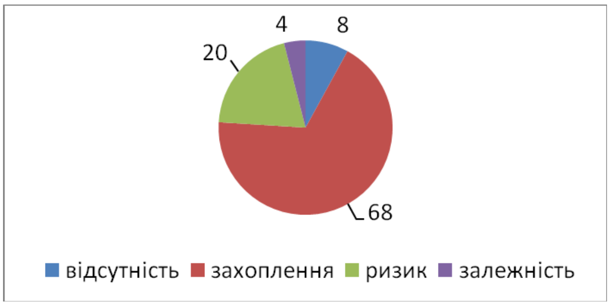

Рис. 2. Прояви комп'ютерної залежності у хлопчиків підліткового віку із первинною артеріальною гіпертензією (в %)

Середньодобовий Атп (табл. 2) у хлопчиків із АГ в середньому на 10 мм рт.ст. перевищував значення у групі контролю як у старшій 60,66±0,92 мм рт.ст. проти 50,34±1,41 мм рт.ст., так і у молодшій віковій групі – 58,40±2,39 мм рт.ст. проти 48,52±2,55 мм рт.ст. (P<0,05). У дівчаток із АГ срАТп в середньому на 7-8 мм рт.ст. перевищував значення контрольної групи – відповідно 54,37±1,80 мм рт.ст. проти 46,29±2,25 мм рт.ст. у старшій та 53,65±2,25 мм рт.ст. проти 46,39±3,02 мм рт.ст. у молодшій віковій групі (P<0,05).

У 1 хлопчика (4 %) виявлено виражену КЗ, у 5 (20 %) – високий ризик виникнення КЗ, у 17 (68 %) – початкову стадію КЗ (захоплення) і лише у 2 (8 %) – відсутність КЗ (рис. 2).

Згідно даних, наведених в таблиці 3, якість життя у підлітків із АГ була знижена, особливо значення шкали «рольове функціонування» (менше 60,0 балів). Звертає увагу те, що значення шкал «життєздатність» та «психічне здоров'я» були достовірно більшими у підлітків із високим значення срАТп – відповідно 67,05±3,52 балів проти 48,54±5,49 балів, та 72,00±3,93 бали проти 56,00±6,12 балів. Відмічено достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем срАТп і значенням шкал «життєздатність» та «психічне здоров'я» (r=0,42; P<0,05).

Виявлено достовірний (r=0,63; P<0,01) кореляційний зв'язок між срАТп і рівнем КЗ (рис. 3), також достовірний прямий кореляційний зв'язок між значенням шкали «життєздатність» та рівнем КЗ (r=0,53; P<0,05), негативний кореляційний зв'язок (r=-0,77; P<0,01) між рівнем КЗ та значенням шкали «фізичне функціонування».

Таким чином, показник середньодобового пульсового артеріального тиску >55 мм рт. ст. у хлопчиків та >52 мм рт. ст. у дівчаток можна вважати пов'язаним із артеріальною гіпертензією, і він відображає зміни судин, пов'язані із судинною жорсткістю.

При тому, що загалом у хлопчиків підліткового віку із АГ якість життя знижена, судинна жорсткість поєднується із більш високим рівнем життєздатності, який, в свою чергу, як і артеріальна

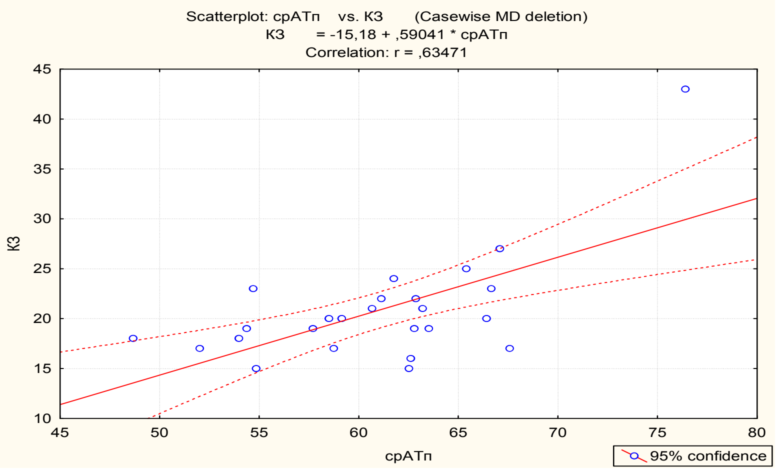

Рис. 3. Кореляційна залежність між середньодобовим пульсовим артеріальним тиском і рівнем комп'ютерної залежності

Таблиця 3

Значення шкал тесту SF-36 у підлітків із артеріальною гіпертензією, залежно від рівня артеріальної жорсткості

Шкали тесту SF-36, бали	Показник якості життя, залежно від середньодобового пульсового артеріального тиску		P
	<55 мм рт.ст. (n=7)	> 55 мм рт.ст.(n=18)	
Фізичне функціонування	86,76±3,87	92,15±6,02	P>0,05
Рольове функціонування	54,41±7,07	57,14±11,01	P>0,05
Біль	68,11±6,11	80,87±9,53	P>0,05
Загальне здоров'я	70,70±4,58	70,71±7,14	P>0,05
Життєздатність	67,05±3,52	48,54±5,49	P<0,05
Соціальне функціонування	82,20±4,50	80,28±7,01	P>0,05
Емоційне функціонування	68,64±8,05	61,81±12,54	P>0,05
Психічне здоров'я	72,00±3,93	56,00±6,12	P<0,05

жорсткість, пов'язаний із більшим захопленням комп'ютерними іграми.

Останні дослідження із використанням функціонального магнітно-резонансного зображення виявилиу геймерів, які захоплюються інтернет-іграми, зміни об'єму сірої речовини у ділянках головного мозку, що відповідають за увагу та контроль, імпульсивний контроль, моторні функції та емоційну регуляцію, сенсорно-моторну координацію; зменшення щільності білої речовини в мозкових ділянках, що включені в прийняття рішення, поведінкове пригнічення та емоційне регулювання. Відеогра асоціюється із вивільненням кількості дофаміну, як при наркоманії, і зменшенням дофамінового транспорту та зв'язуванням із дофаміновими D_2-рецепторами, що відображає зниження чутливості до дофамінової стимуляції [15]. Тобто, ігрова залежність пов'язана із потребою компенсаторного підвищенням дофамінової активності для забезпечення життєздатності.

ВИСНОВОК

Захоплення комп'ютерними іграми підвищує життєздатність хлопчиків підліткового віку, але при цьому внаслідок хронічного емоційного напруження збільшується артеріальна жорсткість і суттєво зменшується фізичне функціонування. Тому перспективним напрямом профілактики та лікування підлітків із артеріальною гіпертензією є розробка заходів із зменшення комп'ютерної ігрової залежності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Майданник В.Г. и др. Распространенность избыточной массы тела и повышенного артериального давления среди школьников разных регионов Украины // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013. № 1. URL: http://ijpog.org/ 4.4.5.html (дата звернення 31.10.2017).
2. Психологическиефакторы и заболеваниясердца / S.S. Pedersen, N. Kuper, J. Denolet // Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов (под ред. А. Дж. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса) перевод с английского под ред. чл.-кор. РАМН Е.В. Шляхто. Гл.35.М, «ГЭОТАР-Медиа», 2011. С. 1332-1352. URL:http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ssn_recomendacii_2013-1.pdf (дата звернення 31.10.2017).
3. Остроумова О.Д. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией // Системные гипертензии. 2015. N2. С.43-48.URL:http://www.con-med.ru(дата звернення 31.10.2017).
4. Юрьева Л.Н., БольботТ.Ю. Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, коррекция и профилактика. Днепропетровск: Пороги, 2006. 196 с.
5. Bonnaire C., Phan O. Negative perceptions of the risks associated with gaminginy ounga do lescents: An exploratory study to help thinking about a prevention program // Arch Pediatr. 2017. Vol. 24, No. 7. P. 607-617. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28595830 (дата звернення 31.10.2017).
6. Dolatabadi N.K. et al. The relationship between computer games and quality of life in adolescents// J Educ Health Promot. 2013. No. 2. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083270 (дата звернення 31.10.2017).
7. Monnikk N., Billieux J., Kriinen M. Problematic digital gaming behavior and its relation to the psychological, social and physical health of Finnish adolescents and young adults //J Behav Addict.2015. Vol.4. No. 4. P. 281-288.URL: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/24083270 (дата звернення 31.10.2017).
8. Midei A.J.,MatthewsK.A. Social relationships and negative emotional traits are associated with central adiposity and arterial stiffness in healthy adolescents / / Health Psychol.2009. Vol. 28. No. 3. P.347-353. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450041 (дата звернення 31.10.2017).
9. Muxfeldt E.S., FiszmanR. Castelpoggi C.H. Ambulatory arterials tiff nessindex or pulse pressure: which correlates better with arterials tiffnessinres is tanthy pertension? // Salles Hypertens Res. 2008. No. 4. P.607-613.URL: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/18633171 (дата звернення 31.10.2017).
10. Qin T. et al. Ambulatory arterial stiff ness in dex correlates with ambulatory pulse pressure but not dipping status in patients with grade 1/grade 2 essential hyper tension // J Int Med Res.2014. Vol.42. No. 6. P.1323-1334. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/18633171 (дата звернення 31.10.2017).
11. Shiue I. Self and environmental exposures to drinking, smoking, gambling or video g ension, heart and cerebrovascular diseases, allergy, self-rated health and happiness: Japanese General Social Survey, 2010 //Int J Cardiol. 2015. Vol.181. P.403-412. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555287 (дата звернення 31.10.2017).
12. Siervo M. et al. Acute effects of violent video-game playing on blood pressure and appetite perception in normal-weight young men: a randomized controlled trial // Eur J ClinNutr.2013. Vol. 67. No. 12. P.1322-1234. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084510 (дата звернення 31.10.2017).
13. Stockdale L., Coyne S.M. Video game addiction in emerging adulthood: Cross-sectional evidence of pathology in video game addicts as compared to matched healthy controls // J Affect Disord. 2017. Vol. 225. P.265-272. URL:https://www.ncbi.nlm. nih.gov/ pubmed/28841491 (дата звернення 31.10.2017).

14. Ustinaviиienл R. et al. Problematic computer game use as expression of Internet addiction and its association with self-rated health in the Lithuanian adolescent population //Medicina (Kaunas).2016. Vol. 52. No. 3. P.199-204. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/27496191 (дата звернення 31.10.2017).
15. Weinstein A., Livny A., Weizman A. New developments in brain research of internet and gaming disorder // NeurosciBiobehav Rev. 2017. Vol. 75. P. 314-330. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193454 (дата звернення 31.10.2017).
16. Wittek C.T. et al. Prevalence and Predictors of Video Game Addiction: A Study Based on a National Representative Sample of Gamers // Int J Ment Health Addict. 2016. Vol. 14. No. 5. P. 672-686. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5023737 (дата звернення 31.10.2017).

Отримано: 02.11.2017

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ У ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ СВЯЗЬ С КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ И УВЛЕЧЕННОСТЬЮ ВИДЕОИГРАМИ

Мисюра А.Н., Кухта Н.Н., Мисюра Л.И., Хайтович Н.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев,Украина

Актуальность. Артериальная жесткость играет значительную роль в развитии и прогрессировании артериальной гипертензии, а психологические факторы влияют на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в той же степени, как демографические и клинические.

Цель: изучить связь между артериальной жесткостью, качеством жизни и увлеченностью видеоиграми у школьников с первичной артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Обследовано 129 детей (92 мальчика, 37 девочек) в возрасте 9-17 лет (в среднем 14,49±1,69 лет). Верификация диагноза осуществлялась по результатам суточного мониторирования артериального давления (АД). Исключался вторичный характер заболевания. Уровень артериальной жесткости оценивали по показателю среднесуточного пульсового АД (срАДп), качество жизни – с помощью теста SF-36, компьютерную зависимость – с помощью специальной анкеты.

Результаты и обсуждение. У девочек с артериальной гипертензией срАДп в среднем был 54,08±1,39 мм рт.ст., в группе контроля 46,32±1,78 мм рт.ст. ($P<0,001$), у мальчиков – соответственно 60,37±1,39 мм рт.ст. и 49,91±1,21 мм рт.ст ($P<0,001$). Показатели шкал «жизнеспособность» и «психическое здоровье» SF-36 были достоверно выше у мальчиков со срАДп> 55 мм рт.ст., чем у мальчиков со срАДп<55 мм рт.ст. – соответственно 67,05±3,52 баллов против 48,54±5,49 баллов и 72,00±3,93 баллов против 56,00±6,12 баллов. Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем срАДп и значениями шкал «жизнеспособность» ($r=0,61$; $P<0,01$) и «психическое здоровье» ($r=0,42$; $P<0,05$), показателем компьютерной зависимости ($r=0,63$; $P<0,01$), а также прямая корреляционная связь между показателем компьютерной зависимости и значением шкалы «жизнеспособность» ($r=0,53$; $P<0,05$) и отрицательная корреляционная связь между показателем компьютерной зависимости и значением шкалы «физическое функционирование» ($r = –0,77$, $P<0,01$).

Вывод. У мальчиков подросткового возраста с артериальной гипертензией увлеченность видеоиграми ассоциируется с большей артериальной жесткостью и снижением физического функционирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, подростки, артериальная жесткость, качество жизни, компьютерная зависимость.

ARTERIAL STIFFNESS IN ADOLESCENTS WITH PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS RELATIONSHIP WITH QUALITY OF LIFE AND VIDEOGAME ADDICTION

Misiura O.M, Kukhta N.M., Misiura L.I., Khaitovych M.V.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. It is known that arterial stiffness (AS) plays a significant role in the development and progression of arterial hypertension (AH), and psychological factors affect cardiovascular morbidity and mortality to the same extent as demographic and clinical.

Objective was to study the relationship between arterial stiffness, quality of life and videogames addiction school children with primary arterial hypertension.

Materials and methods. Twenty-nine children (92 boys, 37 girls) aged 9-17 years (mean 14,49±1,69 years) were examined. The diagnosis was verified according to the results of ambulatory blood pressure monitoring. The secondary character of the disease was excluded. The level of arterial hypertension was assessed by the ambulatory pulse pressure (APP), the quality of life by the SF-36, videogame addiction using a special questionnaire.

Results. In girls with arterial hypertension APP was higher than 54,08±1,39 mm Hg, in the control group 46,32±1,78 mm Hg (P<0,001), in boys, respectively 60,37±1,39 mm Hg and 49,91±1,21 mm Hg (P<0,001). The scales of "vitality" and "mental health" SF-36 were significantly higher in boys with APP > 55 mm Hg than in boys with APP <55 mm Hg respectively – 67,05±3,52 vs 48,54±5,49 and 72,00±3,93 vs 56,00±6,12. A direct correlation was between APP and "viability" (r = 0,61, P<0,01) and "mental health" (r=0,42, P<0,05), and video game addiction (r=0,63; P<0,01), as well as a direct correlation between the video game addiction and "viability" (r=0,53, P<0,05) and a negative correlation between video game addiction and "physical function" (r = -0,77, P<0,01).

Conclusion. Video game addiction in boys with arterial hypertension is associated with a larger arterial stiffness and a decrease of physical functioning.

Key words: arterial hypertension, adolescents, arterial stiffness, quality of life, videogame addiction.

УДК 616.33-006.6-005.1-089.87-089.844:616.343

РЕКОНСТРУКТИВНА ОДНО- ТА ДВОХМОМЕНТНА ЄЮНОГАСТРОПЛАСТИКА ПІСЛЯ ГАСТРЕКТОМІЇ ПРИ ГОСТРОКРОВОТОЧИВОМУ РАКУ ШЛУНКА

Шепетько Є.М., Фомін П.Д., Гармаш Д.О., Бельський О.Б., Козак Ю.С., Кошман І.С.

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

shepevgen@gmail.com

Рецензенти: проф. Захараш М.П., проф. Безродний Б.Г.

Актуальність. Розглянуто сучасні та актуальні питання хірургічного лікування гострокровоточивого раку шлунка із застосуванням інноваційних апаратних технологій оперативних втручань з формуванням штучного шлуночка (єюногастропластика) після тотальної гастректомії (ГЕ).

Мета. Розробка та впровадження новітніх технології та методів одномоментної та двохмоментної реконструктивної єюногастропластики (ЄГП), які здатні поліпшити функціональні результати тотальної гастректомії при гострокровоточивому раку шлунка.

Матеріали і методи. Аналізу піддані 30 пацієнтів після ГЕ в поєднанні з ЄГП при гострокровоточивому раку шлунка. Чоловіків було 22 (73 %), жінок – 8 (27 %). У 68 % пацієнтів, яким виконана ЄГП, верифікована ІІІ ст. і IVст. пухлинного процесу. При формуванні штучного шлуночка (реконструктивна одномоментна ЄГП) застосовувалися різні варіанти і технології: ЄГП ручним способом виконана у 3 (10 %), апаратна – у 27 (90 %).

Результати. ЄГП на вимкненій петлі за Ру застосована у 6 (20 %), Щ-loop ЄГП з Брауновським співустям – у 16 (53 %), а у 8 (27 %) виконана реконструктивна апаратна ЄГП в функціонально вигідному варіанті з включенням дванадцятипалої кишки (ДПК). У 28 пацієнтів лімфодісекція проведена в обсязі D2, у двох – D1 із застосуванням ультразвукового скальпеля і апарату зварювання біологічних тканин. Летальних випадків не було. Розроблено і впроваджено концепцію двохмоментної ЄГП після тотальної ГЕ при гострокровоточивому раку шлунка. На першому етапі виконується ГЕ з лімфодісекцією. При розвитку демпінг-синдрому, агастральної астенії, зниження маси тіла, порушення дигестивної функції кишечника в післяопераційному періоді і при відсутності даних щодо прогресування пухлинного процесу на другому етапі через 4-6 місяців (іноді 1-1,5 року) після тотальної ГЕ виконувалась реконструктивна ЄГП зі створенням штучного тонкокишкового резервуара. Розроблено шістнадцять варіантів апаратної реконструктивної ЄГП без включення і з включенням ДПК в травний транзит. Кращі функціональні результати отримані після реконструктивної ЄГП з включенням ДПК.

Висновки. У пацієнтів молодого і середнього віку тотальну ГЕ при гострокровоточивому раку шлунка доцільно доповнювати одномоментною ЄГП з включенням ДПК. Застосування одно- або двохмоментної ЄГП після тотальної ГЕ покращує якість життя хворих у віддаленому післяопераційному періоді.

Ключові слова: гострокровоточивий рак шлунка, реконструктивна операція, гастректомія, єюногастропластика

Актуальність. Хірургія раку шлунка, особливо ускладненого, залишається складною і до кінця невирішеною проблемою не тільки в онкології, але й в ургентній абдомінальній хірургії [18]. Основна маса хворих (60-80 % всіх госпіталізованих) надходить на лікування із занедбаними формами захворювання, у яких часто спостерігаються кровотеча або перфорація пухлини [6].

Ускладнення раку шлунка гострою шлунково-кишковою кровотечею зустрічається в 2,7-40,1 % випадків, і в останні роки, за даними Центрів шлунково-кишкових кровотеч, цей показник має тенденцію до зростання [4, 23]. Майже всі дослідники звертають увагу на пряму залежність результатів лікування раку шлунка від його виявлення на ранніх стадіях [14, 23].

Як і раніше, основним методом радикального лікування кровоточивого раку є субтотальна резекція шлунка, гастректомія з лімфодисекцією [8, 10, 19]. Висловлюється думка, що при раку шлунка, ускладненому кровотечею, показана радикальна операція в екстреному або строчному порядку [6]. Автори вважають за доцільне застосування адекватних комбінованих операцій, навіть при вростанні пухлини в сусідні органи й тканини, та припустимим виконання гастректомії в обсязі D2 лімфодисекції [6, 19].

В той же час, інші дослідники [8] схильні до розширеної D3 лімфодисекції, але в плановій хірургії раку шлунка. З урахуванням цих та інших факторів, суперечки навколо D3 лімфодисекції не слабшають, а розпалюються ще з більшою силою, особливо, якщо взяти до уваги ту обставину, яка свідчить про те, що слабшає впевненість у безпеці й онкологічній доцільності D3 лімфодисекції [6, 8]. Розробляються нові методики лімфодисекції, засновані на інтраопераційному картуванні шляхів лімфовідтоку, виявленні «сигнального» лімфовузла, як найбільш імовірного об’єкта лімфогенного метастазування, з використанням у якості картуючої речовини лімфотропного барвника Blue patent V, що вводиться в стінку шлунка субсерозно над пухлиною [10]. Суттєве значення в хірургічному лікуванні раку шлунка відводиться ефективним методам виявлення сигнального лімфатичного вузла з визначенням його метастатичного ураження, та відсутність метастазів в ньому не є визначальним критерієм для відмови від лімфодисекції в об'ємі D2.

Що стосується досліджень впливу гістологічної структури пухлини, а саме персневидноклітинноного раку, то порівняльний аналіз комбінованого й хірургічного лікування вказує на переваги комбінованого методу лікування, тоді як розширення обсягу лімфодисекції при хірургічному лікуванні не приводить до покращення віддалених результатів [7].

В діагностиці несприятливого перебігу ранніх стадій раку шлунка важливе значення придають підвищеному рівню експресі білка з родини регуляторів апоптозу Bcl-2 [5], а також визначення рівню гіпоксії пухлинної тканини за допомогою ЯМР спектроскопії [2, 3].

Обговорюються методики накладання езофагоєюноанастомозу після виконання гастректомії, наводяться аргументи «за» й «проти» відносно формування езофагоєюноанастомоза та гастродуоденоанастомозу як ручним, так і апаратним способом, акцентується увага на звичках хірургів, перевагах і недоліках апаратного шва [9, 12]. Розробляються методи реконструктивних операцій з формуванням тонкокишкових резервуарів різних конструкцій з дослідженням функціональних характеристик, переваг і недоліків запропонованих реконструктивних втручань [1, 11, 13, 17, 20, 23]. Заслуговують особливої уваги сповіщення про все частіше застосування робототехніки (da vinci® system) в хірургічному лікуванні раку шлунка [16, 22, 23].

Місце хіміотерапії в комплексному лікуванні визначається при вивченні ефективності нових схем циторедуктивної терапії із включенням препаратів цетуксимаба, іринотекана, цисплатина і їхніх похідних [21] та застосування періопераційної гіпертермічної хіміотерапії в комбінації із перітонеумектомією [15].

Метою дослідження була розробка та впровадження новітніх технології та методів одномоментної та двохмоментної реконструктивної єюногастропластики (ЄГП), які здатні поліпшити функціональні результати тотальної гастректомії при гострокровоточивому раку шлунка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналізу піддані результати 238 тотальних гастректомій, виконаних із приводу ускладненого раку шлунка з 1983 по 2014 рік у хірургічній клініці № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Гостра виразкова кровотеча була у 165 хворих, а в плановому порядку оперовано 73 пацієнти. Розроблено спосіб одномоментної реконструктивної ЄГП після тотальної гастректомии (*Пат. UA* № 52020 А) шляхом зшивання петлі порожньої кишки у вигляді букви Ф («потрійний анастомоз»), а також три способи апаратної ЄГП після тотальної гастректомии при гострокровоточивому раку шлунка (*Пат. UA* № 41335; *Пат. UA* № 62486; *Пат. UA* № 62487). Одномоментна реконструктивна ЄГП після тотальної гастректомії ручним або апаратним швом за допомогою циркулярних і лінійних степлерів виконана у 30 хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 165 пацієнтів з гострою шлунковою кровотечею померло 19 (11,5 %), при цьому післяопераційну летальність вдалося знизити з 20,2 % (померло 18 з 89 в 1 періоді (1983-1999 р.) спостережень) до 1,7 % (помер 1 з 60 хворих у 2 періоді (2000-2010 р.) спостережень), тоді як при планових гастректоміях (ГЕ) показник післяопераційної летальності знизився з 17,2 % (померло 10 з 58 хворих у 1 періоді) до 9,1 % (помер 1 з 11 у 2 періоді). У 3 періоді (2011-2014 рр.) при ГЕ із приводу кровотечі (16) та планових ГЕ (4) летальних випадків не було. Серед 30 пацієнтів після гастректомії з ЄГП розподіл за стадіями пухлинного процесу був наступним: I А ст. – 2 (6,7 %), I В ст. – 2 (6,7 %), II ст. – 4 (13,3 %), III А ст. – 8 (26,7 %), III В ст. – 2 (6,7 %), IV ст. – 12 (40,0 %).

Лімфодисекція D1 або D2 проводилась за допомогою ультразвукового скальпелю «Harmonic», а мобілізація шлунку з сальниками та гастректомія – за допомогою електрозварювального апарату «ПатонМед».

Єюногастропластика сформована за розробленими методиками ручним швом у 3 (10 %) пацієнтів, апаратним – у 27 (90 %), за методикою Ф-анастомоза на петлі за Ру (*Пат. UA* № 52020 А, рис. 1), (*Пат. UA* № 62486, рис. 3) – 6 (20 %), за методикою Ф-анастомоза із включенням дванадцятипалої кишки – 8 (27 %) (рис. 4), за Бондарем з апаратним зшиванням привідної та відвідної петель кишки лінійним степлером та Брауновським співустям (Щ-loop ЄГП) (*Пат. UA* № 41335) (рис. 2) – 16 (53 %).

Неускладнений перебіг післяопераційного періоду був у 26 (86,7 %) хворих, у 3 мав місце гострий післяопераційний панкреатит (1 – ЄГП ручним швом, 2 – апаратним), а в одного пацієнта розвилася перфорація гострої виразки порожньої кишки після ЄГП ручним швом, що потребувала релапаротомії. Смертельних випадків не було.

У післяопераційному періоді при виконанні рентгенографії визначалось наявність в лівому піддіафрагмальному просторі штучного тонкокишкового

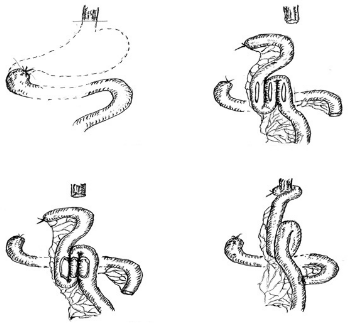

Рис.1. Спосіб єюногастропластики після тотальної гастректомії.

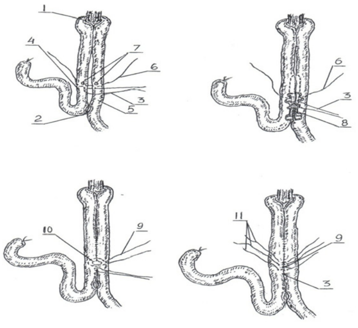

Рис. 2. Апаратна єюногастропластика. Варіант 1

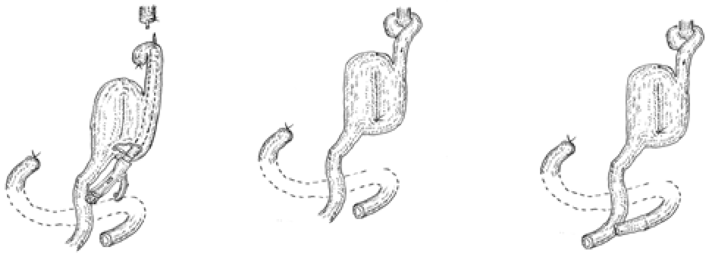

Рис. 3. Апаратна єюногастропластика. Варіант 2.

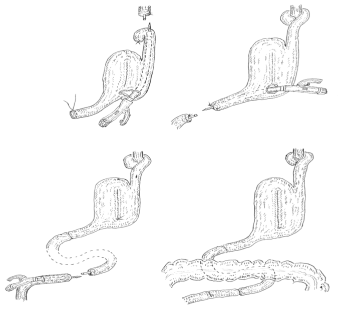

Рис. 4. Апаратна єюногастропластика з включенням ДПК. Варіант 3

Рис. 5. Рентгенограма єюногастропластики. Хворий 38 р., 13.07.06 р.

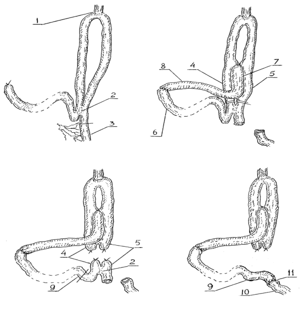

Рис. 6. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ при гострокровоточивому раку шлунка

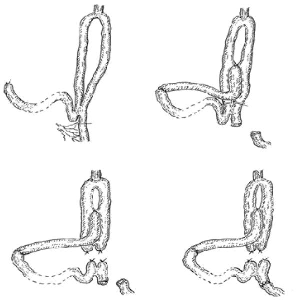

Рис. 7. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ

резервуару об'ємом 250-500 мл (рис. 5), який з часом має тенденцію до збільшення.

Сформований штучний тонкокишковий резервуар сприяє більш швидкому зростанню маси тіла пацієнта, корекції анемії, володіє антидемпінговими та антирефлюксними властивостями, моделює резервуарну функцію втраченого шлунка та, в такому разі, покращує якість життя пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Розроблено і впроваджено концепцію двохмоментної ЄГП після тотальної ГЕ при гострокровоточивому раку шлунка (ГРШ). На першому етапі встановлюють покази до ЄГП пацієнтам, яким вже була виконана ГЕ з лімфодисекцією, найчастіше в модифікації Савіних або Гіляровича-Юдіна-Шалімова. При розвитку демпінг-синдрому, агастральної астенії, зниженні маси тіла, порушенні дигестивної функції кишкового тракту в післяопераційному періоді та при відсутності даних про прогресування пухлинного процесу на другому етапі через 4-6 місяців (іноді 1-1,5 року) після тотальної ГЕ застосовується реконструктивна ЄГП зі створенням штучного тонкокишкового резервуара. Необхідна ємність резервуара розраховується за системою передопераційного математичного моделювання з урахуванням віку, статі і ваги пацієнта. Розроблено шістнадцять варіантів апаратної реконструктивної ЄГП без включення та з включенням ДПК в травний транзит (рис. 6-21). Функціональні результати реконструктивної ЄГП з включенням ДПК виявилися кращими.

Розроблені нові методи єюногастропластики із формуванням «штучного шлуночка»:

1. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ з формуванням езофаго-єюноанастомоза та ентеро-ентероанастомоза за Брауном, що включає формування штучного тонкокишкового резервуара із включенням дванадцятипалої кишки (ДПК), який полягає в тому, що сегмент худої кишки на судинній аркаді анастомозують зі зшитими привідною та відвідною петлями худої кишки дистальніше езофаго-єюноанастомоза лінійним зшивателем «Proximat-75» із наступним анастомозуванням дистального кінця сегмента худої кишки на судинній брижової аркаді із куксою ДПК, перетинають привідну та відвідну петлі худої кишки проксимальніше Брауновського співустя за допомогою лінійного зшивателя «Proximat-55» із заглушуванням кінців кишки, перетинають привідну петлю худої кишки за дуоденоєюнальним переходом до анастомоза за Брауном та видаляють анастомоз за Брауном, відновлюють безперервність худої кишки ентеро-ентероанастомозом кінець у кінець (Пат. UA №77884 U, 2013, Бюл. № 4) (рис. 6).

2. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ, що включає викроювання сегменту порожньої кишки на судинній аркаді, анастомозування його із ДПК, який полягає в тому, що відвідну петлю порожньої кишки після перетинання нижче Брауновського співустя зшивають із двома петлями порожньої кишки нижче езофаго-єюноанастомоза, після зшивання їх між собою створюють тонкокишковий резервуар, дистальний кінець сегмента порожньої кишки анастомозують із ДПК, перетинають обидві петлі порожньої кишки вище Брауновського співустя із заглушуванням кінців, відновлюють безперервність порожньої кишки ентеро-ентероанастомозом «кінець в кінець» (Пат. UA № 78636U, 2013, Бюл. № 6) (рис. 7).

3. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ з ЄГП та включенням ДПК, що включає формування штучного тонкокишкового резервуара із включенням ДПК, який полягає в тому, що перетинають привідну петлю худої кишки нижче езофагоєюноанастомозу із заглушуванням проксимального кінця худої кишки поблизу езофагоєюноанастомозу, перетинають привідну петлю худої кишки проксимальніше Брауновського співустя із заглушуванням дистального кінця худої кишки над Брауновським співустям лінійним зшивателем «Proximat-55», складують сегмент привідної петлі підковоподібно та створюють тонкокишковий резервуар (єюногастропластика) зшиванням подвійної привідної петлі із відвідною петлею худої кишки проксимальніше Брауновського співустя лінійним зшивателем «Proximat-75», перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше Брауновського співустя лінійним зшивателем «Proximat-55», проксимальний кінець відвідної петлі худої кишки анастомозують із ДПК, дистальний кінець заглушують проксимальніше Брауновського співустя; перетинають привідну петлю худої кишки за дуоденоєюнальним переходом проксимальніше анастомозу та відвідну петлю худої кишки дистальніше анастомозу за Брауном, видаляють анастомоз, відновлюють безперервність худої кишки ентеро-ентероанастомозом «кінець у кінець» (Пат. UA № 80464 U, 2013, Бюл. № 10) (рис. 8).

4. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ, що включає формування штучного тонкокишкового резервуара із включенням ДПК, який полягає в тому, що перетинають привідну петлю худої кишки нижче езофагоєюноанастомозу із заглушуванням проксимального кінця худої кишки поблизу езофагоєюноанастомозу, перетинають привідну петлю худої кишки проксимальніше Брауновського співустя із заглушуванням дистального кінця худої кишки над Брауновським співустям лінійним зшивателем «Proximat-55», складують сегмент привідної петлі підковоподібно та створюють тонкокишковий резервуар (єюногастропластика) зшиванням подвійної привідної петлі із відвідною петлею худої кишки проксимальніше Брауновського співустя лінійним зшивателем «Proximat-75», перетинають

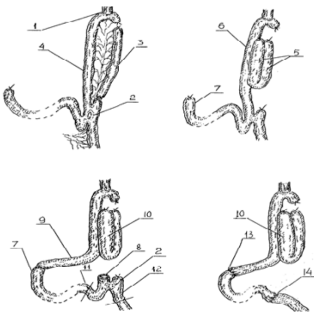

Рис. 8. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ з ЄГП та включенням ДПК

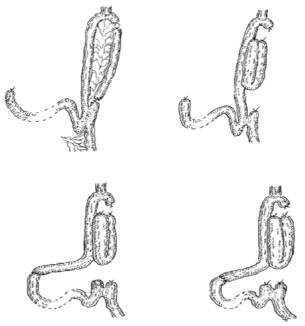

Рис. 9. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ.

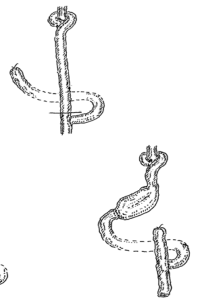

Рис. 10. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара та включенням ДПК.

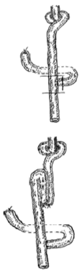

Рис. 11. Спосіб реконструктивної ЄГП після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка

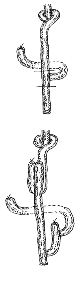

Рис. 12. Спосіб реконструктивної операції зі створенням тонкокишкового резервуара після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка

Рис. 13. Спосіб реконструктивної операції зі створенням тонкокишкового резервуара після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка

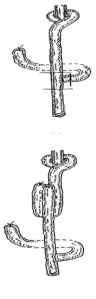

Рис. 14. Спосіб реконструктивної ЄГП після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка

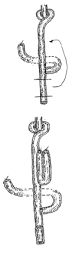

Рис. 15. Спосіб реконструктивної операції при гострокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового анастомозу

відвідну петлю худої кишки проксимальніше Брауновського співустя лінійним зшивателем «Proximat-55», проксимальний кінець відвідної петлі худої кишки анастомозують із ДПК, а дистальний кінець заглушують проксимальніше Брауновського співустя (Пат. UA № 80466 U2013, Бюл. № 10) (рис. 9).

5. Спосіб реконструктивної операції після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара та включенням ДПК, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки на відстані 3 см проксимальніше від ентеро-ентероанастомоза за Ру, складають петлю худої кишки, пересічену над анастомозом за Ру, у вигляді подвійної петлі (або букви U), та зшивають її апаратним способом протягом 12-14 см, після чого анастомозують за допомогою цикулярного зшивателя подвійну петлю худої кишки зі створенням тонкокишкового резервуара (єюногастропластики) з куксою ДПК, яку включають в травний процес, а потім проксимальніше анастомоза за Ру відвідну петлю худої кишки заглушують (Пат. UA № 86382 U, 2013, Бюл. № 24) (рис. 10).

6. Спосіб реконструктивної єюногастропластики після гастректомії за Ру при гострокровоточивому раку шлунка, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximat» 55 мм, перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, мобілізують її дистальний кінець на судинній брижової аркаді, переміщують його в проксимальному напрямку позадуободово, потім проксимальну частину мобілізованої відвідної петлі худої кишки складають у вигляді подвійної петлі – переверненої букви U, і протягом 10-12 см зшивають лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм, потім зшиту подвійну петлю зшивають із дистальним кінцем відвідної петлі худої кишки дистальніше езофаго-єюноанастомоза протягом 10-12 см лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру заглушують, безперервність худої кишки за рівнем ентеро-ентероанастомоза за Ру відновлюють другим ентеро-ентероанастомозом за Ру «кінець у бік» (Пат. UA № 87227 U, 2014, Бюл. № 2) (рис. 11).

7. Спосіб реконструктивної єюногастропластики після гастректомії за Ру при гострокровоточивому раку шлунка, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximate» 55 мм, складають відвідну петлю дистальніше езофагоєюноанастомоза у вигляді подвійної петлі (або букви U) та зшивають її апаратним способом протягом 12-14 см, перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, мобілізують її дистальний кінець на судинній брижової аркаді, переміщують його в проксимальному напрямку позадуободово та анастомозують із зшитої у вигляді букви U відвідною петлею худої кишки апаратним способом лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм, створюючи тонкокишковий резервуар (єюногастропластика) довжиною 10-12 см, відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру заглушують, після чого безперервність худої кишки за рівнем ентеро-ентероанастомоза за Ру відновлюють другим ентеро-ентероанастомозом за Ру «кінець у бік». (Пат. UA № 87228 U, 2014, Бюл. № 2) (рис. 12).

8. Спосіб реконструктивної операції при гострокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара та включенням ДПК, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, перетинають худу кишку за зв'язкою Трейца проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру лінійним зшивателем «Proximat» 55 мм, викроюють сегмент худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру довжиною 28-30 см на судинній брижової аркаді, переміщують викроєний сегмент у проксимальному напрямку позадуободово, проксимальну частину викроєного тонкокишкового сегмента складають у вигляді подвійної петлі – переверненої букви U, і протягом 10-12 см зшивають лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм, потім зшиту подвійну петлю зшивають із дистальним кінцем відвідної петлі худої кишки дистальніше езофагоєюноанастомоза протягом 10-12 см лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), після чого дистальний кінець викроєного сегмента худої кишки дистальніше єюногастропластики анастомозують із куксою ДПК за допомогою циркулярного зшивателя «Ethicon» 25 мм із формуванням єюнодуоденоанастомоза; безперервність худої кишки за зв'язкою Трейца відновлюють ентеро-ентероанастомозом «кінець у кінець» (Пат. UA № 87257 U, 2014, Бюл. № 2. – 4 с.) (рис. 13).

9. Спосіб реконструктивної ЄГП після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximat» 55 мм, перетинають худу кишку за зв'язкою Трейца проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximat» 55 мм, перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, який видаляють, мобілізують її дистальний кінець на су-

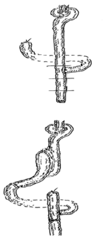

Рис. 16. Спосіб реконструктивної операції зі створенням тонкокишкового анастомозу після ГЕї за Ру та включенням ДПК

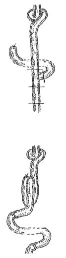

Рис. 17. Спосіб реконструктивної операції зі створенням тонкокишкового анастомозу після ГЕ за Ру та включенням ДПК при гострокровоточивому раку шлунка

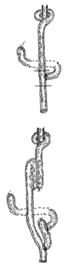

Рис. 18. Спосіб реконструктивної ЄГП після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка

Рис. 19. Спосіб реконструктивної ЄГП після гастректомії за Ру при гострокровоточивому раку шлунка

Рис. 20. Спосіб реконструктивної ЄГП при гострокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру із включенням ДПК.

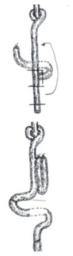

Рис. 21. Спосіб реконструктивної ЄГП при гострокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру із включенням ДПК

динній брижової аркаді, переміщують його в проксимальному напрямку позадуободово, потім проксимальну частину мобілізованої відвідної петлі худої кишки складають у вигляді подвійної петлі – переверненої букви U, і протягом 10-12 см зшивають лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм, потім зшиту подвійну петлю зшивають із дистальним кінцем відвідної петлі худої кишки дистальніше езофагоєюноанастомоза протягом 10-12 см лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), після чого безперервність худої кишки відновлюють новим ентеро-ентероанастомозом за Ру «кінець у бік» (Пат. UA № 87536 U. 2014, Бюл. № 3. – 4с.) (рис. 14).

10. Спосіб реконструктивної операції при острокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, викроюють тонкокишковий сегмент дистальніше ентероентероанастомоза за Ру на відстані 3 см довжиною 22-24 см на судинній брижової аркаді, переміщують тонкокишковий сегмент у проксимальному напрямку позадуободово, складають викроєний тонкокишковий сегмент у вигляді подвійної петлі – букви U, і протягом 10-12 см зшивають лінійним сшивателем

«Proximat» 100 мм, потім зшиту подвійну петлю зшивають із відвідної петлею худої кишки на 14-16см дистальніше езофагоєюноанастомоза протягом 10–12 см лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), безперервність худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру відновлюють тонкокишковим анастомозом «кінець у кінець» (Пат. UA № 87599 U МПК А 61 В 17/00, 2014, Бюл. № 3. – 4 с.) (рис. 15).

11. Спосіб реконструктивної операції зі створенням тонкокишкового резервуара після ГЕ за Ру та включенням дванадцятипалої кишки, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, складають відвідну петлю худої кишки дистальніше езофагоєюноанастомоза у вигляді букви U протягом 12-14 см та зшивають її апаратним способом, після чого викроюють сегмент худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру довжиною 22–24 см на судинній брижової аркаді, переміщують його у проксимальному напрямку позадуободово та анастомозують оральний кінець протягом 10-12 см із зшитою худою кишкою у вигляді букви U, створюючи тонкокишковий резервуар (єюногастропластика) довжиною 12–14 см із потрійної петлі худої кишки; дистальний кінець сегмента викроєної худої кишки анастомозують із куксою ДПК за допомогою циркулярного зшивателя «Ethicon» 25 мм із формуванням єюнодуоденоанастомоза, заглушують відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, відновлюють безперервність худої кишки ентеро-ентероанастомозом «кінець у кінець» дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру (Пат. UA № 87600 U, 2014, Бюл. № 3. – 4 с.) (рис. 16).

12. Спосіб реконструктивної операції зі створенням тонкокишкового резервуара після ГЕ за Ру та включенням ДПК, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, перетинають худу кишку за зв'язкою Трейца проксимальніше ентероентероанастомоза за Ру, складають відвідну петлю худої кишки дистальніше езофагоєюноанастомоза у вигляді букви U протягом 12–14 см та зшивають її апаратним способом, після чого викроюють сегмент худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, який видаляють, довжиною 22–24 см на судинній брижової аркаді, переміщують його у проксимальному напрямку позадуободово та анастомозують оральний кінець протягом 10–12 см із зшитою худою кишкою у вигляді букви U, створюючи тонкокишковий резервуар (єюногастропластика) довжиною 12–14 см із потрійної петлі худої кишки; дистальний кінець сегмента викроєної худої кишки анастомозують із куксою ДПК кишки за допомогою циркулярного зшивателя «Ethicon» 25 мм із формуванням єюнодуоденоанастомоза, відновлюють безперервність худої кишки за зв'язкою Трейца ентеро-ентероанастомозом «кінець у кінець» (Пат. UA № 87601 U, 2014, Бюл. № 3. – 4 с.) (рис.17).

13. Спосіб реконструктивної ЄГП після ГЕ за Ру при гострокровоточивому раку шлунка, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximat» 55 мм, перетинають худу кишку за зв'язкою Трейца проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximat» 55 мм, складають відвідну петлю дистальніше езофагоєюноанастомоза у вигляді подвійної петлі (або літери U) та зшивають її лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм протягом 10-12 см, перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, який видаляють, мобілізують її проксимальний кінець на судинній брижової аркаді, переміщують його в проксимальному напрямку позадуободово та анастомозують із зшитої у вигляді букви U відвідною петлею худої кишки апаратним способом лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм, створюючи тонкокишковий резервуар (єюногастропластика) довжиною 10–12 см, після чого безперервність худої кишки відновлюють новим ентеро-ентероанастомозом за Ру «кінець у бік» (Пат. UA № 87602 U, 2014, Бюл. № 3. – 4 с.) (рис.18).

14. Спосіб реконструктивної операції при острокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара та включенням ДПК, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, викроюють сегмент худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см довжиною 28-30 см на судинній брижової аркаді, переміщують викроєний сегмент у проксимальному напрямку позадуободово, проксимальну частину викроєного тонкокишкового сегмента складають у вигляді подвійної петлі – перевернеької букви U, і протягом 10-12 см зшивають лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм, потім зшиту подвійну петлю зшивають із дистальним кінцем відвідної петлі худої кишки дистальніше езофагоєюноанастомоза протягом 10–12 см лінійним зшивателем «Proximat» 100 мм із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), після чого дистальний кінець викроєного сегмента худої кишки дистальніше єюногастропластики анастомозують із куксою ДПК за допомогою циркулярного зшивателя «Ethicon» 25 мм із формуванням єюнодуоденоанастомоза; заглушують відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, відновлюють безперервність худої кишки ентеро-ентероанастомозом

«кінець у кінець» дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру (Пат. UA № 87651 U, 2014, Бюл. № 3. – 4 с.) (рис. 19).

15. Спосіб реконструктивної операції при острокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, викроюють тонкокишковий сегмент дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см довжиною 22–24 см на судинній брижової аркаді, переміщують тонкокишковий сегмент у проксимальному напрямку позадуободово, складають викроєний тонкокишковий сегмент підковоподібно, і протягом 10–12 см зшивають лінійним зшивателем «Proximat-100», потім зшиту підковоподібно подвійну петлю зшивають із відвідної петлею худої кишки на 14–16 см дистальніше езофагоєюноанастомоза протягом 10–12 см лінійним зшивателем «Proximat-100» із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), після чого дистальний кінець відвідної петлі худої кишки дистальніше єюногастропластики анастомозують із куксою ДПК після попереднього розкриття її просвіту із формуванням єюнодуоденоанастомоза; відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру заглушують, безперервність худої кишки дистальніше ентеро- ентероанастомоза за Ру відновлюють тонкокишковим анастомозом «кінець у кінець» (Пат. UA №88385 U, 2014, Бюл. № 5. – 4 с.) (рис.20).

16. Спосіб реконструктивної операції при острокровоточивому раку шлунка після ГЕ за Ру зі створенням тонкокишкового резервуара, який полягає в тому, що перетинають відвідну петлю худої кишки проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, перетинають худу кишку за зв'язкою Трейца проксимальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру на відстані 3 см лінійним зшивателем «Proximat-55», перетинають відвідну петлю худої кишки дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, викроюють тонкокишковий сегмент дистальніше ентеро-ентероанастомоза за Ру, який видаляють, довжиною 22–24 см на судинній брижової аркаді, переміщують тонкокишковий сегмент у проксимальному напрямку позадуободово, складають викроєний тонкокишковий сегмент підковоподібно, і протягом 10–12 см зшивають лінійним зшивателем «Proximat-100», потім зшиту підковоподібно подвійну петлю зшивають із відвідної петлею худої кишки на 14–16см дистальніше езофагоєюноанастомоза протягом 10–12 см лінійним зшивателем «Proximat-100» із формуванням потрійної петлі кишки та створенням штучного тонкокишкового резервуара (єюногастропластики), після чого дистальний кінець відвідної петлі худої кишки дистальніше ЄГП анастомозують із куксою ДПК після попереднього розкриття її просвіту із формуванням єюнодуоденоанастомоза; безперервність худої кишки за зв'язкою Трейца відновлюють тонкокишковим анастомозом «кінець у кінець» (Пат. UA № 88383 U, 2014, Бюл. № 5. – 4 с.) (рис. 21).

ВИСНОВКИ

1. Тотальну гастроектомію при гострокровоточивому раку шлунку у пацієнтів молодого та середнього віку бажано доповнювати одномоментною єюногастропластикою з включенням дванадцятипалої кишки.

2. Після тотальної гастроектомію при гострокровоточивому раку шлунку в разі розвитку патологічних синдромів доцільно використовувати двохмоментну реконструктивну єюногастропластику зі створенням штучного тонкокишкового резервуара апаратним способом з включенням дванадцятипалої кишки.

3. Застосування одно- або двохмоментної єюногастропластики після тотальної гастроектомії покращує якість життя хворих у віддаленому післяопераційному періоді.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабенков Г.Д. Комбинированная эзофагоеюнодуоденопластика в профилактике и лечении осложнений тотальной гастректомии // XXIII з'їзд хірургів України: Зб. наук робіт. Київ // Клін. Хірургія. 2015. С. 36-37.
2. Бубновська Л.М., Ковельська А.В., Болдескул І.Є. и др. Рівень гіпоксії у тканині раку шлунка та перебіг захворювання // Онкология. 2009. № 1. С. 39-44.
3. Ковельська А.В., Меренцов С.П., Болдескул І.Є. и др. Рівень лактату та Н ЯМР метаболічне співвідношення лактат/креатин у тканині раку шлунка людини і прогноз перебігу захворювання // Онкология. 2009. № 2. С. 104-108.
4. Кондратенко П.Г., Стеценко А.А. Общие принципы инфузионно-трансфузионной терапии желудочно-кишечных кровотечений // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2007. Т. 11, № 2. С. 20.
5. Лук'янова Н.Ю., Базась В.М., Галахін К.О. Особливості експресії білків p53, Bcl-2 та рецепторних тирозинкіназ у пухлинах хворих на рак шлунка // Онкология. 2009. № 1. С. 35-38.

6. Поликарпов С.А., Лисицкий А.Н., Иров Н.Н. и др. Радикальное хирургическое лечения рака желудка, осложненного профузным кровотечением // Хирургия. 2008. № 7. С. 24-26.
7. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения больных перстневидно-клеточным раком желудка // Хирургия. 2008. № 1. С. 13-17.
8. Хвастунов Р. А., Шерешков А. Ю., Широков О. В. и др. Расширенная D3 лимфаденэктомия в хирургическом лечении рака желудка // Хирургия. 2007. № 12. С. 34-38.
9. Черноусов Ф.А., Гучаков Р.В. Методики реконструкции и способы формирования анастомозов после гастрэктомии при раке желудка // Хирургия. 2008. № 1. С. 58-61.
10. Яицкий А.Н., Данилов И.Н. Особенности лимфодиссекции при операциях по поводу рака желудка // Вестник хирургии. 2008. № 2. С. 22-25.
11. Bandurski R., Kkdra B., Gryko M. et al. Prospective study of double tract reconstruction (dtr) and roux en y (r-y) after total gastrectomy for gastric cancer // 8th International Gastric Cancer Congress, June 10-13. Krakyw, Poland, 2009. P. 37.
12. Bernini M., Farsi M., Miranda E. Gastric transectioning with a dedicated stapler in subtotal gastrectomy: a technical innovation // 8th International Gastric Cancer Congress, June 10-13. Krakyw, Poland, 2009. P. 94.
13. Chinnusamy P., Ramakrichnan P., Senthinathan S.R. Total laparoscopic reconstraction using J-pouch and linear stapling technique following total gastrectomy / / 12th International Gastric Cancer Congress, April 20-23. Beijing, China, 2017. P. 92.
14. Hoeppner J., Baier P., Marjanovic G., Hopt U.T. Perioperative chemotherapy with ECF for gastric cancer and adenocarcinoma of the esophagogastric junction // Eur Surg. 2008. Vol. 40, No. 223. P. 71.
15. Hultman B., Lind P., Glimelius B. et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by delayed gastrectomy, peritonectomy, and intraperitoneal hypertherm chemotherapy in patients with gastric cancer with early peritoneal seeding // 8th International Gastric Cancer Congress, June 10-13. Krakyw, Poland, 2009. P. 20.
16. Hyung W., Heo G., Park K. et al. Laparoscopic distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy using the da vinci® system // 8th International Gastric Cancer Congress, June 10-13. Krakyw, Poland, 2009. P. 93.
17. Ikeda M., Ueda T., Ohashi Y., Nanami T. Evaluation of nerve preservation in the jejunal pouch interposition after total gastrectomy // 8th International Gastric Cancer Congress, June 10-13. Krakyw, Poland, 2009. P. 42.
18. Juvan R., Repse S., Jelenc F. et al. Gastric cancer – results of the operative treatment in the period 1993-2002 // Eur Surg. 2008. Vol. 40, No. 223. P. 30.
19. Kim H., Lee J., Jee Y. et al. The feasibility of laparoscopic assisted proximal gastrectomy with regional lymph node dissection for upper gastric cancer // 8th International Gastric Cancer Congress, June 10-13. Krakyw, Poland, 2009. P. 53.
20. Maksimovic S.M. Our experience with double tract reconstruction after total gastrectomy in patients with gastric cancer // Eur. Surg. 2010. Suppl. 235, Vol. 42. C. 36.
21. Matosevic P., Majerovic M., Kekez T. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy: initial results // Eur Surg. 2008. Vol. 40, No. 223. P. 32.
22. Parisi A., Trastulli S., Gemini A. et al. Robotic total gastrectomy with intracorporeal robot-sewn esophagojejunal anastomosis: analysis of outcomes after adopting a new strategy for reconstraction // 12th International Gastric Cancer Congress, April 20-23. Beijing, China, 2017. P. 64.
23. Shepetko E., Fomin P., Shepetko A. Reconstructive jejunogastroplasty after gastrectomy at bleeding cancer of stomach-long term results and technical peculiarities // Journal of the Brazilian Medical Association. Suppl. 7-th International Gastric Cancer Congress. May 9-12, 2007. P.168.
24. Wang Yi., Zhao X., Song Y. A Systematic Review and Meta-Analysis of Robotic-Assisted vs. Laparoscopically Assisted Gastrectomy // 12th International Gastric Cancer Congress, April 20-23. Beijing, China, 2017. P. 72.

Отримано: 09.10.2017.

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ОДНО- И ДВУХМОМЕНТНАЯ ЕЮНОГАСТРОПЛАСТИКА ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ ПРИ ОСТРОКРОВОТОЧАЩЕМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Шепетько Е.Н., Фомин П.Д., Гармаш Д.А., Бельский А.Б., Козак Ю.С., Кошман И.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольця, Киев, Украина

Актуальность. Сегодня актуальны вопросы хирургического лечения острокровоточащего рака желудка с применением инновационных аппаратных технологий оперативных вмешательств с формированием искусственного желудочка (еюногастропластика) после тотальной гастрэктомии (ГЭ).

Цель. Разработка и внедрение новых технологий и методов одномоментной и двухмоментной реконструктивной еюногастропластики (ЕГП), которые способны улучшить функциональные результаты тотальной гастрэктомии при острокровоточащем раке желудка.

Материалы и методы. Анализу подвергнуты 30 пациентов после ГЭ в сочетании с еюногастропластикой (ЕГП) при острокровоточащем раке желудка. Мужчин было 22 (73 %), женщин – 8 (27 %). У 68 % пациентов, которым выполнена ЕГП, верифицирована III ст. и IV ст. опухолевого процесса. При формировании искусственного желудочка (реконструктивной одномоментной ЕГП) применялись различные варианты и технологии: ЕГП ручным способом выполнена у 3 (10 %), аппаратная – у 27 (90 %).

Результаты. ЕГП на выключенной петле по Ру применена у 6 (20 %), Щ-loop ЕГП с Брауновским соустьем – у 16 (53 %), а у 8 (27 %) выполнена реконструктивная аппаратная ЕГП в функционально выгодном варианте с включением двенадцатиперстной кишки (ДПК). У 28 пациентов лимфодиссекция произведена в объёме D2, у двух – D1 с применением ультразвукового скальпеля и аппарата сварки биологических тканей. Летальных случаев не было. Разработана и внедрена концепция двухмоментной ЕГП после тотальной ГЭ при острокровоточащем раке желудка. На первом этапе выполняется ГЭ с лимфодиссекцией. При развитии демпинг-синдрома, агастральной астении, снижения массы тела, нарушения дигестивной функции кишечного тракта в послеоперационном периоде и при отсутствии данных о прогрессировании опухолевого процесса на втором этапе через 4-6 месяцев (иногда 1-1,5 года) после тотальной ГЭ предпринимается реконструктивная ЕГП с созданием искусственного тонкокишечного резервуара. Разработаны шестнадцать вариантов аппаратной реконструктивной ЕГП без включения и с включением ДПК в пищеварительный транзит. Лучшие функциональные результаты получены после реконструктивной ЕГП с включением ДПК.

Выводы. У пациентов молодого и среднего возраста тотальную ГЭ при острокровоточащем раке желудка целесообразно дополнять одномоментной ЕГП с включением ДПК. Применение одно- или двухмоментной ЕГП после тотальной ГЭ улучшает качество жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острокровоточащий рак желудка, реконструктивная операция, гастрэктомия, еюногастропластика

RECONSTRUCTIVE ONE- AND TWO STEP JEJUNOGASTROPLASTY AFTER TOTAL GASTRECTOMY IN BLEEDING GASTRIC CANCER

Shepetko E.N., Fomin P.D., Garmash D.A., Belskiy A.B., Kozak Y.S., Koshman I.S.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Modern and topical questions of surgical treatment of acute bleeding gastric cancer are considered with the use of innovative hardware technologies of operative interventions with the formation of an artificial ventricle (jejunogastroplasty) after total gastrectomy (GE).

Objective. Development and introduction of new technologies and methods of one-stage and two-stage reconstructive jejunogastroplasty (JGP), which can improve the functional results of total gastrectomy for acute bleeding gastric cancer.

Materials and methods. Are analyzed 30 patients after the GE in conjunction with jejunogastroplasty (JGP) for bleeding gastric cancer. Men were 22 (73 %), women – 8 (27 %). In 68 % of patients who underwent JGP verified III st. and IV st. neoplastic process. When forming an artificial stomach (reconstructive JGP) used a variety of options and technologies: JGP manually performed in 3 (10 %), hardware – in 27 (90 %).

Results. JGP by Roux loop applied in 6 (20 %), Щ-loop JGP with Brownian anastomosis – in 16 (53 %), and in 8 (27 %) performed reconstructive hardware JGP in a functionally advantageous embodiment including of the duodenum. In 28 patients lymph node dissection performed in the amount of D2, two – D1 using an ultrasonic scalpel and the machine welding of biological tissues. Deaths were not. Developed and implemented the concept two-step JGP after total GE at bleeding gastric cancer. In the first phase, the GE with lymph node dissection. In developing dumping syndrome, nongastric fatigue, weight loss, violation digestiv tract function in the postoperative period and in the absence of data on the progression of the tumor process in the second phase after 4-6 months (sometimes 1-1,5 years) after total GE undertaken reconstructive JGP with the creation of artificial jejunum reservoir. Developed sixteen variants hardware reconstructive JGP without including and with the including of the duodenum in the digestive transit. The best functional results obtained after reconstructive JGP including of the duodenum.

Conclusions. In patients young and middle age after total GE at bleeding gastric cancer it is advisable to complement perfoming JGP including of the duodenum. The use of one- and two step JGP after total GE improves the quality of life of the patients in the late postoperative period.

Key words: bleeding gastric cancer, reconstructive operation, gastrectomy, jejunogastroplasty

616.728.2-77-073:57.088.6

ПРОГНОЗУВАННЯ ПАРАЕНДОПРОТЕЗНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ КУЛЬШОВИХ ТА КОЛІННИХ СУГЛОБІВ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ЗА ДАНИМИ ТРЬОХФАЗОВОЇ ОСТЕОСЦИНТИГРАФІЇ

Ткаченко М.М., Король П.О.

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

p.korol@online.com.ua

Рецензенти: проф. Щербина О. В., проф. Топчій Т. В

Актуальність. В Україні набуває актуальності питання дистрофічно-дегенеративних кульшових суглобів. З метою візуалізації дегенеративно-дистрофічних та інфекційно-запальних уражень в діагностично-лікувальному процесі активно застосовують метод трьохфазової остеосцинтиграфії, за допомогою якої можливо отримати кількісну характеристику метаболічних змін та морфологічного статусу організму.

Мета: визначити специфічні радіонуклідні параметри трьохфазової остеосцинтиграфії для оптимізації прогнозування параендопротезних ускладнень патологічних уражень кульшових та колінних суглобів різного генезу.

Матеріал та методи. Здійснено ретроспективний аналіз 455 пацієнтів із захворюваннями кульшових та колінних суглобів різного генезу (з них 274 жінки та 181 чоловіки), віком від 17 до 85 років. Усім пацієнтам виконано трьохфазову остеосцинтиграфію за стандартним протоколом.

Результати. В ранній статичній фазі остеосцинтиграфії спостерігається поступове зростання відсотку включення та розподілу радіофармпрепарату в дистрофічно-дегенеративних та інфекційно-запальних вогнищах. Підвищення накопичення індикатору у відстроченій статичній фазі у інфекційно-запальних вогнищах деформуючого остеоартрозу обумовлено підвищенням інтенсивності кровотоку в ангіографічній фазі, що вказувало на інтенсифікацію артеріального кровопостачання таких вогнищ, внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агенту або підвищеної остеобластичної активності.

Висновки. Визначення кінетичних параметрів остеосцинтиграфії та застосування радіонуклідної моделі «dual time point imaging» сприяє ранньому виявленню параендопротезних ускладнень у післяопераційний період, зменшенню кількості ревізійних ендопротезувань та скороченню терміну реабілітаційно-відновлювальних заходів після ендопротезуваня.

Ключові слова: остеосцинтиграфія, кульшові та колінні суглоби, параендопротезні ускладнення.

Актуальність. В останні роки в Україні набуває значної актуальності питання дистрофічно-дегенеративних уражень кульшових та колінних суглобів [1]. Це пов’язано, по-перше, з інтенсифікацією статичного навантаження на дані суглоби, а по-друге, з погіршенням демографічної ситуації в Україні та збільшенням частки осіб пенсійного віку, які складають основний масив хворих з ураженнями кульшових та колінних суглобів [2, 3]. Останніми десятиріччями в Україні і в усьому світі зафіксовано зростання кількості хворих на деформівний остеоартроз та ревматоїдний артрит від 19,8 % до 63 % [4]. У Західній Європі до 80 % усіх захворювань суглобів складають остеоартрози (ОА). В Україні поширеність ОА складає 2 200,6 на 100 тис., в США – 6 500 на 100 тис. населення [5, 6]. Слід зазначити, що жінки хворіють на ОА та ревматоїдний артрит вдвічі частіше, ніж чоловіки [7]. На сьогодні майже 11,5 % даних хворих мають інвалідність у працездатному віці з тимчасовою або стійкою втратою працездатності.

Ендопротезування кульшових та колінних суглобів пацієнтів на деформуючий остеоартроз є сучасним радикальним методом ортопедичної корекції, що швидко повертає втрачену фізичну активність та підвищує якість життя [8]. На сучасному етапі активно вивчається діагностична роль додаткових методів променевої візуалізації дегенеративно-дистрофічних захворювань кульшових та колінних суглобів у пацієнтів, яким планується ендопротезування [9]. За даними наукової літератури, базових методів променевої візуалізації: рентгенографії, комп’ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), ультразвукового дослідження (УЗД) та загальнообов’язкових клінічних аналізів в передопераційному періоді недостатньо для виявлення реактивності остеобластичної активності патологічного процесу [10]. Тому, на сьогоднішній день, з метою візуалізації дистрофічно-дегенеративних та інфекційно-запальних уражень кульшових та колінних суглобів в діагностично-лікувальному процесі активно застосовують метод остеосцинтиграфії [11]. Даний метод променевої візуалізації дозволяє в повному обсязі застосовувати системний моніторинг функціонального стану багатьох органів та систем. Також за допомогою остеосцинтиграфії можливо отримати кількісну характеристику метаболічних змін та морфологічного статусу організму, що вигідно відрізняє даний метод від інших методів променевої візуалізації [12].

В той же час, залишаються не повністю вивченими питання визначення остеосцинтиграфічних радіонуклідних параметрів, які дозволяють виконувати ендопротезування без ризику виникнення післяопераційних ускладнень та здійснити раннє прогнозування імплант-асоційованих параендопротезних ускладнень кульшових та колінних суглобів пацієнтів на деформуючий остеоартроз [13]. Вищенаведене зумовило потребу поглибленого вивчення та вирішення практичних завдань щодо пошуку специфічних остеосцинтиграфічних ознак, що дозволить на ранніх етапах прогнозувати параендопротезні ускладнення в кульшових та колінних суглобах, та проводити безрецидивне ендопротезування.

Мета: визначити специфічні радіонуклідні параметри трьохфазової остеосцинтиграфії (3ф-ОСГ), що дозволять в післяопераційному періоді на ранньому етапі прогнозувати імплант-асоційовані ускладнення патологічних уражень кульшових та колінних суглобів різного генезу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі здійснено ретроспективний аналіз 455 пацієнтів із захворюваннями кульшових та колінних суглобів різного генезу (з них 274 жінки та 181 чоловіки), віком від 17 до 85 років. Середній вік обстежених пацієнтів становив 59,2±12,4. Середній вік обстежених жінок 51,7±11,3, чоловіків – 61,4±11,3 років.

Розподіл обстежених хворих, в залежності від первинного діагнозу, представлено у таблиці 1.

Усім пацієнтам виконали 3-ф ОСГ за стандартним протоколом:

І етап – ангіографічна фаза (АФ); проводилась одразу після внутрішньовенного болюсного введення 400-600 МБк радіофармпрепарату (РФП). Динамічний запис зображення проводився протягом 120 с із експозицією 1кадр за 2 секунди;

ІІ етап – рання статична фаза (РСФ); виконувалась в статичному режимі одразу після закінчення збору АФ. Збір інформації проводили в статичнму режимі на протязі 120 с;

ІІІ етап – відстрочена статична фаза (ВСФ); проводили в статичному режимі, через 2-4 год після введення РФП.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих в залежності від первинного діагнозу

Групи хворих	Абсолютне число	%
Деформуючий остеоартроз	142	31,2
Аваскулярний некроз	110	24.1
Ревматоїдний артрит	99	21,7
Посттравматичний остеоартроз	104	23.0
Усього:	455	100,0

Після отримання зображень та проведення стандартних операцій комп’ютерної обробки діагностичної інформації, проводили візуальну оцінку досліджуваних зон. У кожного з хворих виявили одну або декілька ділянок підвищеної фіксації РФП. Ділянки локалізувались переважно в проекціях структур суглобового комплексу кульшових та колінних суглобів, а також в проекції проксимальних ділянок стегнової та великогомілкової кісток. Природа кожного з осередків була чітко визначена за результатами клініко-інструментальних (вивчення анамнезу, об’єктивного статусу, лабораторних даних) та променевих (конвенційна рентгенографія, КТ, МРТ) методів, підтверджена повторними сцинтиграфічними обстеженнями. З метою аналізу інформації усі вогнища розподілили на групи, які розташували в порядку наростання інтенсивності ушкоджень кісткової тканини, агресивності патологічних змін: 1 група – вогнища включення РФП у пацієнтів контрольної групи; 2 група – вогнища деформуючого остеоартрозу суглобових структур; 3 група – вогнища включення РФП у пацієнтів на ревматоїдний артрит.

Для кількісної характеристики 3-ф ОСГ визначали та розраховували наступні показники:

1. Питоме максимальне накопичення РФП у вогнищі визначали шляхом обчислення максимальної кількості імпульсів (I_{maxI}), нормованої на площу вогнища, з урахуванням введеної активності (активність шприца до введення РФП – активність шприца після введення РФП) для кожної з груп пацієнтів, а також для контрольної групи:

$$F_I = [(I_{maxI}/S_I)/t_I]/[\Delta Is/ts] \qquad (1)$$

де F_I – питоме накопичення РФП у вогнищі на І етапі 3-ф ОСГ;

I_{maxI} – максимальна кількість імпульсів у досліджуваній ділянці;

S_I – площа досліджуваної ділянки;

ti – час експозиції одного кадру АФ (с);

2. Питоме накопичення у РСФ та ВСФ визначали шляхом обчислення кількості імпульсів за період збору проекції (120 с) у вогнищі у РСФ та ВСФ, нормоване на площу вогнища, з урахуванням введеної активності (шприц до – шприц після) для кожної з груп пацієнтів, а також для контрольної групи:

$$F_{II} = [(I_{II}/S_{II})/t_{II}]/[Is/ts] \qquad (2)$$

$$F_{III} = [(I_{III}/S_{III})/t_{III}]/[Is/ts], \qquad (3)$$

де F_{II}, F_{III} – питоме накопичення РФП у зоні інтересу на ІІ та ІІІ етапі 3-ф ОСГ, відповідно (см$^{-2}$);

3. Індекс ретенції РФП у патологічному вогнищі розраховувався, як зміна коефіцієнту відносного накопичення РФП за проміжок часу між II та III етапами:

$$Ir = (F_{III} – F_{II})/F_{III}×100 = (1–F_{II}/F_{III}) × 100, \tag{4}$$

де I r – індекс ретенції (%);

F_{II}, F_{III} – питоме накопичення РФП у зоні інтересу на II та III етапі 3-ф ОСГ, відповідно (см$^{-2}$);

$F_{I\Sigma}$ – площа під ангіографічною кривою, що характерізує інтегральну перфузію у вогнищі.

Результати досліджень піддавали статистичній обробці. Для обробки отриманих даних використовували пакет статистичних програм IBM SPSS Statistics Base v.22.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами роботи здійснено обчислення кінетичних параметрів для кожної фази 3ф-ОСГ: АФ, РСФ та ВСФ. Аналіз отриманих даних включав побудову ангіографічної кривої та обчислення середніх значень кінетичних показників. Коефіцієнт відносного накопичення (P_I) в ангіографічну фазу, який відповідав артеріальному притоку в досліджуваний осередок, підвищувався в кожній з наступних груп, відносно попередньої (у 1 групі він становив 2,76±0,28 імп/см^2, у 2 групі – 3,12±0,54 імп/см^2, у 3 групі – 3,31±0,63 імп/см^2, у 4 групі – 3,99±0,41 імп/см^2). Така динаміка свідчила про підвищення загального артеріального притоку, відповідно активності метаболічних процесів в осередку. Результати аналізу кінетичних показників ангіографічної фази 3-ф ОСГ наведено у таблиці 2.

Кутовий коефіцієнт (a) характеризував пік ангіографічної кривої у фазу рівноважної концентрації або швидкість фіксації РФП у перші хвилини після його потрапляння у вогнище. Для всіх видів патологічних вогнищ даний параметр був більший, ніж значення контрольної групи, але його вірогідних відмінностей у різних групах не спостерігалось. Початкова ордината (b) характеризувала об’єм крові, що постачався у вогнище. Цей показник корелював з питомим максимальним накопиченням РФП на I етапі ОСГ, оскільки відображав приток артеріальної крові у досліджуваний осередок. Відмічалось поступове підвищення середнього значення b у наступних групах. Площа під ангіографічною кривою ($F_{I\Sigma}$) відображала інтегральну перфузію вогнища, що встановлювалась після завершення венозного відтоку. Даний показник був обчислений лише за другу хвилину АФ, коли вона повністю включала фазу рівноважної концентрації. $F_{I\Sigma}$ була помірно збільшена у вогнищах при аваскулярних некрозах та деформуючих остеоартрозах (108,65±4,31 та 109,19±4,41 імп Ч с, відповідно), значно збільшена у вогнищах при посттравматичних остеоартрозах та ревматоїдних артритах (114,38±4,54 та 125,52±4,70 імп × с, відповідно), порівняно з контрольною групою (81,45±2,87 імп × с). При аналізі параметрів АФ встановлено, що найбільш динамічно змінюва-

Таблиця 2

Аналіз показників ангіографічної фази 3-ф ОСГ

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	4 група
$F_{I(10^5)(см^{-2})}$	4,11 ± 0,74 $p_{К-IV}$*	4,32 ± 0,69	4,47 ± 0,71	5,08±0,79	5,82 ± 0,83
P_I (імп/см^2)	2,64 ± 0,26 $p_{К-IV}$*	2,76 ± 0,28 p_{I-IV}* p_{I-III}*	3,12 ± 0,54	3,31 ±0,63	3,99 ± 0,41
A_I	1,05 ± 0,08 $p_{К-IV}$*	1,07 ± 0,09 p_{I-IV}*	1,20 ± 0,22	1,38 ± 0,27	1,68±0,39
a (10^3) (імпхс$^{-1}$)	11,61 ± 3,07 $p_{К – II}$* $p_{К-IV}$*	14,13 ± 2,64	18,07 ± 4,38	13,94 ± 2,88	17,14 ±4,12
b (імп)	2,32 ± 0,21 $p_{К – III}$* $p_{К-IV}$*	3,29 ± 0,58	3,18 ± 0,42	3,51 ± 0,62	3,84 ± 0,65
$F_{I\Sigma}$	81,45 ± 2,87 $p_{К – I}$* $p_{К – 1I}$* $p_{К – 1II}$* $p_{К – IV}$*	108,65 ± 4,31 p_{I-IV}*	109,19 ± 4,41 p_{II-IV}*	114,38 ± 4,54	125,52 ± 4,70

Примітки: * – різниця між відповідними показниками на півні $p<0,05$.

1. F_I – питоме максимальне накопичення РФП в осередку у I фазу 3-ф ОСГ.
2. P_I – коефіцієнт відносного накопичення в осередку у I фазу 3-ф ОСГ.
3. A_I – асиметрія накопичення РФП в I фазу 3-ф ОСГ у патологічному вогнищі та симетричній неушкодженій ділянці.
4. Параметри квазілінійної апроксимації фази рівноважної концентрації ангіографічної кривої
   (a – кутовий коефіцієнт; b – початкова ордината).
5. $F_{I\Sigma}$ – площа під ангіографічною кривою.

лись коефіцієнт відносного накопичення РФП (P_I) та площа під агіографічною кривою ($F_{I\Sigma}$) – дані показники розрахунку поступово підвищувались у наступних групах дослідження, що вказувало на зростання артеріального притоку та інтегрального кровонаповнення у вогнищах, пропорційно інтенсивності ураження та агресивності патологічних змін. Показник асиметрії характеризував активність кровотоку, тканинного кровонаповнення та накопичення РФП у патологічному вогнищі, порівняно з симетричною інтактною ділянкою. В контрольній групі асиметрія не перевищувала значення похибки. В той же час, вона мала тенденцію до підвищення у кожній з наступних груп. При асептичних ураженнях асиметрія була відносно невисокою в усі фази обстеження. Наслідком активних метаболічних змін при деформуючих остеоартрозах, посттравматичних артрозах та ревматоїдних артритах було значне підвищення фіксації РФП у таких осередках, порівняно з симетричними ділянками. Максимальне значення асиметрії фіксації РФП в АФ визначалось при ревматоїдних артритах, що свідчило про більш інтенсивний приток крові в такі вогнища, порівняно із симетричною неушкодженою ділянкою. При ревматоїдних артритах максимальна асиметрія також відмічалась у ВСФ, що свідчило про інтенсивну фіксацію препарату в них. В РСФ, яка характеризувала переважно м’якотканинний компонент, відмічалось зменшення асиметрії у 2, 3 та 4 групах вогнищ. Показник питомого накопичення РФП (F) відображав інтенсивність фіксації індикатору у вогнищі, нормовану на площу та введену активність. При інтерпритації даних РСФ та ВСФ 3-ф ОСГ виявлено зниження питомого накопичення ($F_{II} > F_{III}$) у вогнищах при асептичних артритах, аналогічно контрольній групі, що свідчило про незначні розбіжності активності обмінних процесів в них від нормального процесу ремодуляції в суглобових структурах. При активних деформуючих остеоартрозах, у посттравматичних вогнищах та вогнищах при ревматоїдних артритах, вимивання РФП не відбувалось, тому питоме накопичення препарату підвищувалась з плином часу ($F_{II} < F_{III}$). Значення коефіцієнту відносного накопичення (P), що характеризував абсолютну кількість індикатору у ділянці, незважаючі на кількість введеного препарату, у РСФ та ВСФ мали схожі значення з показником (F). Показник індексу ретенції (Ir) характеризував затримку препарату в кістковій тканині суглобових структур. В осередках при асептичних некрозах, як і в контрольній групі, Ir був від’ємним – у ВСФ інтенсивність фіксації препарату була меншою, ніж у РСФ. Проте, ретенція РФП у вогнищах при деформуючих артрозах, посттравматичних остеоартрозах та ревматоїдному артриті була достовірно вищою і становила 16,67±0,79 %, 18,79±0,88 % та 21,18±1,12 %, відповідно ($p<0,05$).

Результати аналізу кінетичних показників ангіографічної фази 3-ф ОСГ наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Аналіз кінетичних показників ранньої та відстроченої статичної фази 3-ф ОСГ

Показник	Контроль	1 група	2 група	3 група	4 група
F_{II} (10^7) ($см^{-2}$)	3,11 ± 0,23 $p_{К-IV}$*	4,11 ± 0,46 p_{I-II}*	3,18 ± 0,19 p_{II-IV}*	3,38 ± 0,21 p_{III-IV}*	4,52 ± 0,57
F_{III} (10^7) ($см^{-2}$)	2,42 ± 0,51 $p_{К-IV}$*	3,27 ± 0,26 p_{I-IV}*	4,04 ± 0,38 p_{II-IV}*	3,92 ± 0,29 p_{III-IV}*	5,41 ± 0,44
P_{II} (імп/$см^2$)	61,32 ± 3,11	61,51 ± 3,12	49,22 ± 2,02 p_{II-IV}*	57,71 ± 2,50 p_{III-IV}*	78,57 ± 4,21
P_{III} (імп/$см^2$)	34,77 ± 1,83 $p_{К – II}$* $p_{К – III}$* $p_{К – IV}$*	52,51 ± 2,24 p_{I-III}* p_{I-IV}*	60,11 ± 3,09	67,37 ± 3,48	79,13 ± 4,32
Ir (%)	-27,32 ± 1,15 $p_{К – 1I}$* $p_{К – 1II}$* $p_{К – IV}$*	-26,97 ± 1,14 p_{I-II}* p_{I-III}* p_{I-IV}*	16,67 ± 0,79	18,79 ± 0,88	21,18 ± 1,12
A_{II}	1,00 ± 0,08	1,13 ± 0,13	1,10 ± 0,09	1,35 ± 0,17	1,37 ± 0,18
A_{III}	1,00 ± 0,08 $p_{К – 1II}$* $p_{К – IV}$*	1,25 ± 0,15 p_{I-III}* p_{I-IV}*	1,61 ± 0,22 p_{II-III}* p_{II-IV}*	2,37 ± 0,55	2,94 ± 0,87

Примітки: * різниця між відповідними показниками на рівні $p<0,05$.

1. F_{II}, F_{III} – питоме накопичення РФП в осередку у II та III фази 3-ф ОСГ.
2. P_{II}, P_{III} – коефіцієнт відносного накопичення в осередку у II та III фази 3-ф ОСГ, відповідно.
3. A_I, A_{II} – асиметрія накопичення РФП у патологічному осередку та симетричній неушкодженій ділянці у II та III фази 3-ф ОСГ, відповідно;
4. Ir – індекс ретенції (%).

Отже, при аналізі кількісних параметрів результатів АФ, РСФ та ВСФ було виявлено закономірності фіксації РФП у динаміці у патологічних осередках суглобових структур різної природи. Так, підвищення інтенсивності кровотоку при гострих деформуючих артрозах, посттравматичних процесах та ревматоїдному артриті в АФ вказувало на інтенсифікацію артеріального кровопостачання таких вогнищ внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агенту або підвищеної остеолітичної активності. Інтегральна перфузія ділянок з дегенеративно-дистрофічними змінами та остеонекрозом перевищувала показники контрольної групи за рахунок гіперемії, тканинного набряку та впливу медіаторів запалення; у вогнищах ревматоїдного артриту – кровонаповнення тканин було значно більшим за рахунок підвищення проникності судин, внаслідок дії інфекційних агентів, активації факторів резорбції та синтезу мінеральних компонентів, ангіогенезу.

Вимивання РФП з різних за природою ділянок також мало свої відмінні риси – так, аваскулярні осередки поводили себе аналогічно нормальній кістковій тканині, не затримуючи препарат. Ретенція РФП підвищувалась при посттравматичних остеоартрозах та ревматоїдних артритах, що вказувало на високу екстракційну здатність таких вогнищ. Асиметрія фіксації РФП у патологічному осередку та симетричній інтактній ділянці також виявилась підвищеною для 3 і 4 груп патологічних ділянок, що свідчило на користь більш інтенсивної затримки препарату у них.

З метою визначення достовірності відмінностей отриманих кінетичних показників для осередків різної природи, було проаналізовано співвідношення статистичної імовірності їх різниці у групах вогнищ, що досліджувались. Кожний параметр порівнювався з аналогічним у своїй групі.

За результатами статистичного аналізу слід зазначити, що аваскулярні осередки достовірно відрізнялись від вогнищ при деформуючому та посттравматичному артрозі лише за показниками індексу ретенції та асиметрії фіксації у ВСФ; в АФ не відмічалось суттєвих відмінностей для цих груп вогнищ. Параметри ангіограм артритичних вогнищ також не мали істотних відмінностей від інших осередків, окрім ділянок при ревматоїдному артриті. $F_{г}$, для 4 групи достовірно перевищувала показники контрольної, 1 та 2 груп вогнищ ($p<0{,}05$); при посттравматичних остеоартрозах цей показник, незважаючи на високе середнє значення, істотно не відрізнявся від інших ділянок, за винятком контрольної групи. Коефіцієнт відносного накопичення РФП в АФ також мав достовірні відмінності для ревматоїдного артриту порівняно з контрольною, 1 та 2 групами осередків ($p<0{,}05$). Для 4 та усіх інших груп достовірно відрізнялись значення питомого накопичення РФП у РСФ ($p<0{,}05$) та ВСФ ($p<0{,}05$).

Важливим було також визначення індексу ретенції, що мав достовірні відмінності у вогнищах деформуючого та посттравматичного остеоартрозу, ревматоїдного артриту ($p<0{,}05$).

Асиметрія накопичення РФП у патологічному вогнищі та симетричній неушкодженій ділянці у ВСФ достовірно відрізнялась в усіх групах, крім 3 та 4 груп вогнищ. Цей показник в АФ статистично достовірно був вищим для ревматоїдного артриту, а у РСФ – показники у групах між собою статистично не відрізнялись.

Загалом, найбільша кількість достовірно відмінних показників в усіх трьох фазах відмічалась між вогнищами при ревматоїдному артриті та

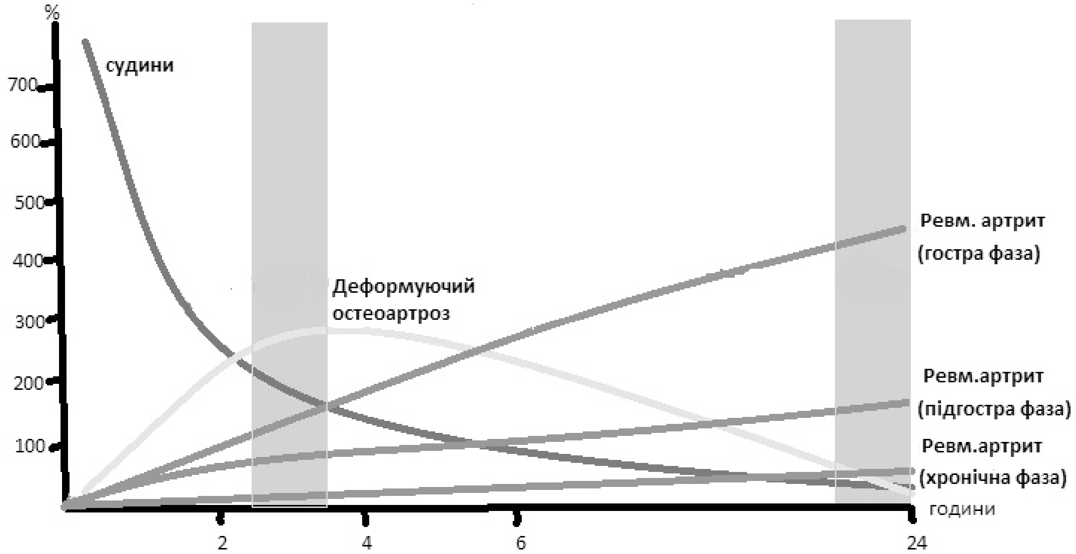

Рис. 1. Радіонуклідна модель «dual time-point imaging» динаміки включення та розподілу РФП при інфекційно-запальних та асептичних дистрофічно-дегенеративних ураженнях суглобів

ділянками при асептичному некрозі та деформуючому остеоартрозі, при цьому більш інформативними виявились показники статичних фаз.

Параметри АФ мали суттєві відмінності лише у групах з максимально різними метаболічними процесами – у асептичних вогнищах та вогнищах при ревматоїдному артриті.

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що обчислення кількісних показників кінетики РФП на різних етапах 3-ф ОСГ дозволило визначити статистично достовірні відмінності метаболічних змін при вогнищевих ураженнях в суглобових структурах та, відповідно, підвищити диференційно-діагностичні можливості радіонуклідного методу обстеження хворих при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів.

За результатами аналізу кінетичних показників 3-ф ОСГ, було розроблено радіонуклідну модель «dual time-point imaging» динаміки включення та розподілу РФП при інфекційно-запальних та асептичних дистрофічно-дегенеративних ураженнях суглобів (рис. 1).

Згідно даної моделі, в ранній статичній фазі 3-ф ОСГ – спостерігається поступове зростання відсотку включення та розподілу РФП в дистрофічно-дегенеративних та інфекційно-запальних вогнищах. Підвищення накопичення індикатору в інфекційно-запальних вогнищах та ділянках деформуючого остеоартрозу обумовлено підвищенням інтенсивності кровотоку в АФ, що вказувало на інтенсифікацію артеріального кровопостачання таких вогнищ, внаслідок активного запалення, впливу інфекційного агенту або підвищеної остеобластичної активності.

Найбільш показовим виявився аналіз параметрів відстроченої статичної фази 3-ф ОСГ – через добу після введення РФП. За даними аналізу, при деформуючому остеоартрозі відбувалась швидка елімінація радіологічного індикатору з патологічного вогнища, у зв’язку з активним вимиванням РФП, внаслідок зниження кровопостачання тканин ділянки – ретенційний «провал».

Слід зазначити, що у вогнищах ревматоїдного артриту, навпаки, спостерігалось експоненціальне зростання відсотку накопичення індикатору у вогнищі, у зв’язку з інтенсифікацією інтегральної перфузії цих ділянок, за рахунок підвищення проникності судин, внаслідок дії інфекційних агентів, активації факторів резорбції та синтезу мінеральних компонентів, ангіогенезу.

Згідно результатам оцінки кінетичних параметрів 3-ф ОСГ ранньої та відстроченої статичних фаз, шляхом аналізу кривих «активність-час» радіонуклідної моделі «dual time point imaging» – у пацієнтів з асептичним процесом, можливо проведення ендопротезування без ризику виникнення параендопротезних ускладнень. В той час, як при діагностуванні септичного процесу (за даними мікробіологічної верифікації) – в ділянці ураженого суглобу спостерігається експоненціальний зріст кривої радіонуклідної моделі «активність-час». Пацієнтам даної групи, з метою запобігання виникнення імплант-асоційованих ускладнень, доречно проводити курс антибактеріального лікування, згідно чутливості збудника до антибіотиків, без проведення ендопротезування на даному етапі.

ВИСНОВКИ

Кінетика остеотропних РФП в осередках фіксації уражених кульшових та колінних суглобів при інфекційно-запальних процесах характеризується статистично вірогідним переважанням ретенції та питомого накопичення препарату в ранній статичній фазі та відстроченій статичній фазі 3-ф ОСГ, порівняно з вогнищами фіксації РФП при деформуючих остеоартрозах, що корелює з відмінностями деструктивно-репаративних процесів у них.

Вірогідне зростання показників артеріального притоку та інтегральної перфузії при 3-ф ОСГ відбувається у вогнищах гіперфіксації РФП при інфекційно-запальних процесах, за рахунок інтенсифікації в них остеобластичної активності і ангіогенезу, у порівнянні з дегенеративно-дистрофічними осередками фіксації РФП.

Застосування радіонуклідної моделі «dual time point imaging» сприяє ранньому виявленню параендопротезних ускладнень у післяопераційний період, зменшенню кількості ревізійних ендопротезувань та скороченню терміну реабілітаційно-відновлювальних заходів після ендопротезуваня.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иммамалиев А.С., Зоря В.И., Паршиков М.В. Рентгенологическая характеристика тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе // Ортопедия, травматология и протезирование. 2003. №3. С. 9-13.
2. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: практ. рук-во. – Киев: Морион, 2005. 448 с.
3. Король П.О. Радіонуклідна модель «Dual time point imaging» у прогнозуванні параендопротезних ускладнень при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів // Травма. 2017. Том 18, Вип. 4. С. 77-81.
4. Король П.О., Ткаченко М.М. Аналіз показників трьофазової остеосцинтиграфії при ураженнях кульшових і колінних суглобів різного генезу //

Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2016. № 4. С. 14-18.

5. Кундін В.Ю., Сатир М.В., Новерко І.В. Сучасні аспекти застосування трифазної остеосцинтиграфії в діагностиці уражень опорно-рухового апарату // Укр. радіол. журн. 2012. Т. 20. № 3. С. 310-312.
6. Лишманов Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск, 2004. 394 с.
7. Мечев Д.С. Щербіна О.В. Радіонуклідні методи дослідження скелету: роль в клінічній практиці // Радіологічний вісник. 2011. Т. 38, № 1. С. 23-25.
8. Современные взгляды на эндопротезирование и перспективы развития мобилизующих операций на тазобедренном суставе / А.А. Корж, и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. 2005. № 2. С. 1-5.
9. Ткаченко М.М., Король П.О. Пріоритети вибору інструментальних методів дослідження в діагностичному скринінгу при ендопротезуванні кульшових суглобів // Променева діагностика, променева терапія. 2015. № 2. С. 34-36.
10. Щербіна О.В. Однофотонно-емісійна комп'ютерна томографія: теоретичні аспекти і роль в онкології // Досягнення біології та медицини. 2010. Т. 15, № 1. С. 45-49.
11. De Smet K.A., Van Der Straeten C., Van Orsouw M. Revisions of metal-on-metal hip resurfacing: lessons learned and improved outcome // Orthop. Clin. North Am. 2011. Vol. 42. No. 2. P. 259-269.
12. Rheumatoid arthritis: nuclear medicine state-of-the-art imaging / P.H. Rosado-de-Castro et. al. // World J. Orthop. 2014. Vol. 5, No. 3. P. 312-318.
13. Stuchin S.A. Anatomic diameter femoral heads in total hip arthroplasty: a preliminary report // J. Bone Joint Surg. Am. 2008. Vol. 90. Suppl. 3. P. 52-56.

Отримано: 06.11.2017

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННЫХ И КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Ткаченко М.М., Король П.О.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. В Украине приобретает актуальность вопрос дегенеративно-дистрофичесих поражений тазобедренных и коленных суставов. С целью визуализации дегенеративно-дистрофических и инфекционно-воспалительных поражений в лечебно-диагностическом процессе активно применяют метод трехфазовой остеосцинтиграфии, при помощи которой можно получить количественную характеристику метаболических изменений и морфологического статуса организма.

Цель: определить специфические радионуклидные параметры трехфазовой остеосцинтиграфии для оптимизации прогнозирования параэндопротезных осложнений при патологических поражениях тазобедренных и коленных суставов различного генеза.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 455 пациентов с заболеваниями тазобедренных и коленных суставов различного генеза (из них 274 женщины и 181 – мужчины), в возрасте от 17 до 85 лет. Всем пациентам проведена трехфазовая остеосцинтиграфия по стандартному протоколу.

Результаты. В ранней статической фазе остеосцинтиграфии наблюдается постепенное возрастание процента включения и распределения радиофармпрепарата в дегенеративно-дистрофических и инфекционно-воспалительных очагах. Повышение накопления индикатора в поздней статической фазе в инфекционно-воспалительных очагах деформирующего остеоартроза обусловлено повышением интенсивности кровотока в ангиографической фазе, что указывало на интенсификацию артериального кровоснабжения таких очагов, вследствие активного воспаления, воздействия инфекционного агента или повышенной остеобластической активности.

Выводы. Определение кинетических параметров остеосцинтиграфии и применение радионуклидной модели «dual time point imaging» способствует раннему выявлению параэндопротезных осложнений в послеоперационный период, уменьшению количества ревизионных вмешательств и сокращению сроков реабилитационно-восстановительных мероприятий после эндопротезирования.

Ключевые слова: остеосцинтиграфия, тазобедренные и коленные суставы, параэндопротезные осложнения.

PREDICTION OF PARANENDOPROSTHETIC COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH THE PATHOLOGY OF HIP AND KNEE JOINTS OF VARIOUS GENESIS

Tkachenko M.M., Korol P.O.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The issue of degenerative-dystrophic lesions of the hip and knee joints is becoming urgent in Ukraine. To date, in order to visualize degenerative-dystrophic and infectious-inflammatory lesions in the treatment and diagnostic process, the three-phase bone scintigraphy method is actively used, with the help of which it is possible to obtain a quantitative characteristic of metabolic changes and the morphological status of the organism.

Objective. To determine the specific radionuclide parameters of three-phase bone scintigraphy for optimizing the prediction of paraendoprosthetic complications in pathological lesions of hip and knee joints of different genesis.

Material and methods. The retrospective analysis of 455 patients with diseases of hip and knee joints of various genesis (including 274 women and 181 men), aged from 17 to 85 years, was conducted in the work. All patients underwent three-phase bone scintigraphy according to the standard protocol.

Results. In the early static phase of bone scintigraphy, a gradual increase in the percentage of inclusion and distribution of radiopharmaceutical in degenerative-dystrophic and infectious-inflammatory foci is observed. The increase in accumulation of the indicator in the delayed static phase in the infectious-inflammatory foci of deforming osteoarthrosis is caused by an increase in the intensity of blood flow in the angiographic phase, which indicated the intensification of the arterial blood supply of such foci, due to active inflammation, exposure to an infectious agent or increased osteoblastic activity.

Conclusion. The determination of the kinetic parameters of bone scintigraphy and the application of the radionuclide model of «dual time point imaging» contribute to the early detection of paraendoprosthetic complications in the postoperative period, the reduction of the number of revision procedures and the reduction in the duration of rehabilitation and recovery measures after endoprosthetics.

Key words: bone scintigraphy, hip and knee joints, paraendoprosthetic complications.

УДК *616.314-002.4-018*

МЕТОД БИОСУГГЕСТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕНТОФОБИИ

[1]Осокина О.И., [1]Удод А.А., [2]Ивнев Б.Б., [1]Ушенин С.Г., [1]Путятин Г.Г., [1]Нестеренко Т.В., [1]Стеценко Л.А.

[1]Донецкий национальный медицинский університет, Лиман, Украина

[2] Киевский медицинский университет, Киев, Украина

oosokina@ukr.net

Рецензенты: проф. Табачников А.Е., проф. Дорошенко С.И.

Актуальность. Боязнь стоматологического лечения – дентофобия – представляет собой навязчивый страх перед посещением стоматологического кабинета, боязнь личности самого врача-стоматолога и стоматологического оборудования. Именно страх лечения у стоматолога является основной причиной того, что пациенты оттягивают посещение врача, отказываются от лечения или занимаются самолечением. Многие люди с дентофобией обращаются за помощью только в ургентных случаях, например, при выраженном болевом синдроме или при наличии абсцесса.

Цель: изучить влияние метода биосуггестивной терапии на эмоциональное состояние пациентов стоматологического профиля путём динамической оценки невротической симптоматики до и после посещения врача-стоматолога.

Материал и методы. Исследовали 92 респондента: 43 мужчин (46,7 %) и 49 женщин (53,3 %), в возрасте от 25 до 62 лет, обратившихся за стоматологической помощью. Для самооценки уровня выраженности тревоги использовали Модификационную шкалу стоматологической тревоги (MDAS). Для объективной оценки степени выраженности тревожной симптоматики и тяжести тревоги в динамике была использована шкала Гамильтона (HAM-A). Для психокоррекции тревожного состояния был использован метод биосуггестивной терапии, который основывается на сочетании вербального и невербального внушения в состоянии неглубокого транса. Использовалась не только суггестия, а и другие техники: контакт ладони терапевта с телом респондента, индукция, соответствующая постановка голоса и т.д. Проводили статистическую обработку результатов.

Результаты. По шкале MDAS выявлена клинически значимая тревога перед визитом к стоматологу у 82,6±4,0 % пациентов. Доминировали тревожно-ипохондрический (38,1±7,5 %) и тревожно-депрессивный (33,3±7,3 %) синдромы. По шкале HAM-A, в структуре невротической симптоматики преобладали тревожно-фобические симптомы, нарушения сна, вегетативные нарушения и соматоформные дисфункции с преимущественным вовлечением системы пищеварения и мочеполовой системы. Уровень выраженности невротических симптомов у женщин был более глубоким по сравнению с мужчинами (по шкале HAM-A, 50±0,5 балла и 38±0,8 балла, соответственно, $p<0,05$). После проведения биосуггестивной терапии 92,9±4,0 % пациентов отметили субъективно улучшение в своём эмоциональном состоянии и снижение уровня тревоги. По шкале HAM-A, в основной группе отмечено достоверное снижение выраженности невротической симптоматики на 57,7±7,5 % от исходного уровня, в то время, как в группе сравнения – всего на 29,1±7,4 %, $p<0,001$.

Вывод. Метод биосуггестивной терапии является эффективным и целесообразным для нормализации эмоционального состояния пациентов перед визитом к врачу-стоматологу.

Ключевые слова: дентофобия, биосуггестивная терапия, врач-стоматолог.

Актуальность. Боязнь стоматологического лечения – дентофобия (стоматофобия) – представляет собой навязчивый страх перед посещением стоматологического кабинета, боязнь личности самого врача-стоматолога и стоматологического оборудования.

Именно страх лечения у стоматолога является основной причиной того, что пациенты оттягивают посещение врача, отказываются от лечения или занимаются самолечением. Многие люди с дентофобией обращаются за помощью только в ургентных случаях, например, при выраженном болевом синдроме или при наличии абсцесса [3].

Частыми причинами такого страха может быть тревожное ожидание боли при проведении врачебных манипуляций, эмоциональный дискомфорт при звуке бормашины, специфический запах и атмосфера в кабинете врача-стоматолога или же менее осознаваемые пациентом причины, такие, как чувство беспомощности, невозможность контролировать процесс, нарушение границ личного пространства и др. Чаще всего дентофобии предшествует личный негативный опыт пациента при предыдущих посещениях стоматолога, но это может быть и индуцирование опытом других людей, неблаговидные изображения стоматологов и стоматологического лечения в масс-медиа, кинематографе и т. д. [4].

Особую важность для пациентов имеет тот факт, что стоматологические манипуляции проводятся в непосредственной близости от жизненно важных органов – головного мозга, а также органов зрения и слуха, что неосознанно запускает поведенческие программы, связанные с инстинктом самосохранения человека.

Основными проявлениями стоматофобии являются симптомы, во многом сходные с паническими атаками, а именно: выраженный эмоциональный дискомфорт (волнение, тревога, страх), напряжение/тремор конечностей или всего тела, вегетативные нарушения (учащение пульса, дыхания, потливость ладоней, сухость во рту), нарушенный ночной сон, повышенная вероятность возникновения рвоты или потери сознания [5].

Следует отметить, что не все негативно окрашенные эмоциональные переживания, связанные со стоматологическим лечением, являются непосредственно дентофобией. Возникающие эмоциональные реакции различаются по силе от легкой тревоги до панического страха, однако они всегда негативно окрашены. Тот уровень эмоции, когда мы можем говорить о фобии, имеет свои специфические особенности. Фобии представляют собой переживание страха, неадекватного и повторяющегося в определенной ситуации, из-за чего ситуация активно избегается человеком. Разного уровня выраженности эмоциональные переживания, связанные со стоматологическим лечением, можно отнести к эмоциональным состояниям спектра дентофобии, подчеркивая тем самым донозологический характер этих проявлений. В данной статье мы будем использовать термин «дентофобия», имея в виду весь спектр дискомфортных эмоциональных состояний.

Целью настоящего исследования является изучение влияния метода биосуггестивной терапии на эмоциональное состояние пациентов стоматологического профиля путем динамической оценки невротической симптоматики до и после посещения врача-стоматолога.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка исследуемых лиц включала 92 респондента, среди которых было 43 мужчины (46,7 %) и 49 женщин (53,3 %), в возрасте от 25 до 62 лет, обратившихся за стоматологической помощью в плановом порядке. За день до посещения врача-стоматолога респондентам было предложено пройти психодиагностическое исследование уровня тревоги, связанной с предстоящим визитом к врачу. Для самооценки пациентами уровня выраженности тревоги была использована Модификационная шкала стоматологической тревоги (The Modified Dental Anxiety Scale (MDAS)) [6], состоящая из 5 вопросов и позволяющая пациенту оценить уровень своей тревоги перед посещением стоматолога от «отсутствия тревоги» до «сильно выраженной тревоги». Шкала включает также вопрос, связанный с тревогой перед проведением проводниковой инъекционной анестезии.

При проведении настоящего исследования использовали клинический, психодиагностический и статистический методы.

Для объективной оценки степени выраженности тревожной симптоматики и тяжести тревоги в динамике была использована шкала Гамильтона The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) [7], которая позволяла оценить не только эмоциональное состояние, но и спектр связанных с ним психосоматических нарушений.

По добровольному желанию, те пациенты, у которых симптомы тревоги были клинически значимы, были разделены на две группы в зависимости от того, проходили они психокоррекцию эмоционального состояния перед посещением стоматолога, или нет. В основную группу вошло 42 респондента (25 женщин и 17 мужчин), которым накануне перед посещением стоматолога был проведен сеанс биосуггестивной терапии. Испытуемые группы сравнения (34 человека) приняли решение справляться со своей тревогой самостоятельно. Средний возраст испытуемых основной группы составил 41,1±2,3 года, группы сравнения – 38,1±2,2 года. В основной группе было 25 (59,5 %) женщин и 17 (40,5 %) мужчин, в группе сравнения – 21 (61,8 %) женщина и 13 (38,2 %) мужчин. По гендерно-возрастным особенностям группы были репрезентативны.

В качестве метода психокоррекции тревожного состояния нами был использован метод биосуггестивной терапии, разработанный А. С. Стражным [2] и адаптированный на кафедре психиатрии, психотерапии, наркологии и медицинской психологии Донецкого национального медицинского университета. Метод основывается на сочетании вербального и невербального внушения в состоянии неглубокого транса. Приставка «био» означает, что используется не только суггестия, а и другие техники (контакт ладони терапевта с телом респондента, индукция, соответствующая постановка голоса и т. д.).

При оценке количественных признаков рассчитывалось среднее арифметическое значение показателя ($\overline{x}$) и среднеквадратическая ошибка среднего (m). Для качественных признаков рассчитывалась частота встречаемости признака (%) и стандартная ошибка (m %).

Для проведения множественных сравнений использовался критерий Крускала-Уоллиса и критерий Дана [1]. При сравнении частоты встречаемости качественных признаков использовался критерий хи-квадрат. Критический уровень значимости во всех случаях принимался p=0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все испытуемые дали согласие на участие в психодиагностическом исследовании до и после посещения стоматолога. Все респонденты в прошлом проходили стоматологическое лечение и имели соответствующий опыт. Среди генеральной совокупности респондентов, обследованных при помощи шкалы MDAS, клинически значимые симптомы тревоги, связанной с посещением стоматолога, были выявлены у 76 (82,6 %) человек, то есть более чем у 2/3 респондентов. Среди них преобладали женщины: 44 (57,9 %) человек. Мужчин, испытывающих тревогу, было 32 (42,1 %) человек (табл. 1).

Симптомы тревоги считались клинически значимыми в том случае, если по шкале MDAS респондент испытывал умеренную (+++), выраженную (++++) тревогу или экстремальный уровень тревоги (+++++), который приравнивался к фобии. При этом указанные эмоциональные состояния вызывали психологический дискомфорт и нарушали адаптацию пациента в социуме. Лёгкая степень волнения и тревоги (+), (++) по MDAS перед посещением стоматолога без нарушения адаптации не считались клинически значимыми.

Тревожная симптоматика у испытуемых носила ситуативный характер, во многом зависела от внешних факторов и варьировала по глубине. Тревога усиливалась при прокручивании в воображении картинок посещения стоматолога, звука бормашины, запаха в кабинете. Уровень тревоги углублялся при приближении времени стоматологического приёма и уменьшался при отвлечении пациента от мыслей о предстоящем визите. У части испытуемых тревога сопровождалась навязчивыми мыслями и страхами возможного ухудшения состояния, развития осложнений и даже летального исхода в кресле стоматолога. Пациенты сообщали о чувстве постоянной напряженности, ощущении опасности, беспокойства, состоянии «взвинченности». Многие пациенты становились повышено раздражительными, проявляли обидчивость, плаксивость и готовность «взорваться по пустякам». За день до посещения стоматолога практически все испытуемые отмечали нарушения сна, сложность засыпания, что было вызвано многократным «прокручиванием» предстоящих событий. У части респондентов ярко проявлялась вегетативная симптоматика: гипергид-роз, дрожь, покраснение лица, учащенное дыхание и сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, колебания артериального давления, чувство сдавления в груди, кардиалгии, сухость во рту, спастические боли в животе или ощущение дискомфорта в эпигастральной области. Некоторые пациенты сообщали о страхе боли, заражения или внесения какой-либо ин-фекции при проведении медицинских манипуляций. Описание синдромальной структуры у испытуемых перед посещением стоматолога в порядке убывания можно представить как тревожно-ипохондрический, тревожно-депрессивный, истеро-ипохондрический или астено-ипохондрический синдромы.

Таблица 1

Исследование частоты и глубины тревоги у пациентов перед визитом к стоматологу при помощи шкалы MDAS

Респонденты	Генеральная совокупность (n=92)			
	Симптомы тревоги клинически значимы		Симптомы тревоги клинически не значимы	
	Абс.	%±m%	Абс.	%±m%
Женщины	44	57,9±5,7	5	31,3±11,6
Мужчины	32	42,1±5,7	11	68,8±11,6
Всего	76	82,6±4,0	16	17,4±4,0

Структура и частота встречаемости синдромальных вариантов эмоциональных состояний у пациентов, которым предстоял визит к стоматологу, представлены в таблице 2.

В целях более объективной оценки выраженности тревожной симптоматики была использована шкала HAM-A (табл. 3).

При анализе выраженности тревожных, депрессивных и вегетативных симптомов по шкале HAM-A у пациентов основной группы и группы сравнения перед визитом к стоматологу не выявлено статистически значимых различий (p>0,05), что позволяло изучить влияние биосуггестивной терапии на эмоциональное состояние респондентов путём динамической оценки симптоматики до и после посещения стоматолога. В то же время в разрезе ген-

Таблица 2

Структура и распространенность синдромальных вариантов тревожных расстройств у пациентов перед визитом к стоматологу

Синдром	Основная группа (n=42)		Группа сравнения (n=34)		p
	Абс.	%±m%	Абс.	%±m%	
Тревожно-депрессивный	14	33,3±7,3	9	26,5±7,6	p>0,05
Тревожно-ипохондрически	16	38,1±7,5	12	35,3±8,2	p>0,05
Истеро-ипохондрический	8	19,0±6,1	8	23,5±7,3	p>0,05
Астено-ипохондрический	4	9,5±4,5	5	14,7±6,1	p>0,05

Таблица 3

Сравнительный анализ выраженности симптомов по шкале НАМ-А у пациентов основной группы и группы сравнения перед визитом к стоматологу

Подшкалы НАМ-А	Основная группа (n=42)				Группа сравнения (n=34)				Значимость различий
	Женщины (n=25)		Мужчины (n=17)		Женщины (n=18)		Мужчины (n=16)		
	Me±m	$Q_I–Q_{III}$	Me±m	$Q_I–Q_{III}$	Me±m	$Q_I–Q_{III}$	Me±m	$Q_I–Q_{III}$	
Тревожное настроение	4±0,1	3-4	3±0,1	2-3	4±0,1	2-3	2±0,1	3-4	$p >0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Напряжение	4±0,1	4-5	3±0,1	2-3	4±0,1	2-3	2±0,1	4-5	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Страхи	4±0,1	4-4	4±0,1	3-4	4±0,1	3-4	3±0,2	4-4	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Инсомния	4±0,1	3-4	4±0,1	3-4	4±0,1	3-4	3±0,1	3-4	$p>0,05$ $p^1>0,05$ $p^2>0,05$
Интеллектуальные нарушения	3±0,1	3-4	3±0,2	2-4	3±0,2	2-4	1±0,1	3-4	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Депрессивное настроение	3±0,1	3-4	2±0,1	2-3	4±0,1	2-3	2±0,1	3-4	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Соматические мышечные симптомы	3±0,1	2-3	2±0,1	2-2	4±0,1	2-2	2±0,1	2-3	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Соматические сенсорные симптомы	3±0,1	2-3	2±0,1	2-2	3±0,1	2-2	1±0,1	2-3	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Сердечно-сосудистые симптомы	3±0,1	2-3	2±0,2	1-2	3±0,2	1-2	1±0,1	2-3	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Респира-торные симптомы	3±0,1	2-3	1±0,2	1-2	3±0,2	1-2	0±0,1	2-3	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,01$
Гастроинтестинальные симптомы	4±0,1	3-4	3±0,1	2-3	4±0,1	2-3	1±0,1	3-4	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,01$
Мочеполовые симптомы	4±0,1	4-5	3±0,1	2-3	3±0,1	2-3	2±0,1	1-3	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Вегетативные симптомы	4±0,1	4-4	3±0,1	3-4	3±0,1	3-4	3±0,2	4-4	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2>0,05$
Поведение при осмотре	4±0,1	3-4	3±0,1	3-4	4±0,1	3-4	3±0,1	3-4	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$
Всего:	50±0,5	48-52	38±0,8	36-44	46±0,5	30-38	26±0,2	22-28	$p>0,05$ $p^1<0,05$ $p^2<0,05$

Примечания: p – уровень значимости различия между группами; p№ – уровень значимости различия между женщинами и мужчинами в основной группе; pI – уровень значимости различия между женщинами и мужчинами в группе сравнения. Для исследования уровня значимости различий был использован ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса.

дерных особенностей сравнительный анализ выраженности симптомов по шкале НАМ-А показал наличие более выраженной тревожной симптоматики и психосоматических симптомов у лиц женского пола в обеих исследуемых группах. Так, в основной группе у женщин – 50±0,5 баллов, у мужчин – 38±0,8 баллов ($p<0,05$); в группе сравнения у женщин – 46±0,5 баллов против 26±0,2 баллов у мужчин ($p<0,05$).

Основной целью использования метода биосуггестивной терапии было уменьшение уровня тревоги, психологического дискомфорта, внутреннего напряжения и вегетативных проявлений, наряду с усилением психологических адаптационных ресурсов личности и формированием положительного настроя на прохождение лечения.

Степень эффективности биосуггестивной терапии проводилась путем субъективного оценивания пациентами своего эмоционального состояния и объективизированной оценки специалистом динамики невротических симптомов по шкале HAM-A. Субъективная оценка пациентами изменений своего состояния представлена в таблице 4.

В основной группе пациентов, прошедших сеанс биосуггестивной терапии, в 92,9±4,0 % случаев наблюдалась разной степени выраженности позитивная динамика в редукции эмоциональных нарушений, и у 7,1±4,0 % пациентов этой группы тревожная симптоматика продолжала удерживаться.

В группе сравнения пациентов, не принимавших участие в психокоррекционных мероприятиях, субъективное улучшение эмоционального состояния отметили только 29,4±7,8 %, большинство же пациентов этой группы (58,8±8,4 %) субъективно изменений в своем состоянии не отметили, а у 11,8±5,5 % тревожная симптоматика усилилась.

Для объективной оценки эффективности использования метода биосуггестивной терапии тревожного состояния пациентов стоматологического профиля была проведена динамическая оценка состояния пациентов до и после посещения стоматолога по шкале HAM-A (табл. 5).

Под влиянием проведенного нами интегративного комплекса психокоррекционных мероприятий в основной группе отмечено достоверное (p<0,001) уменьшение выраженности невротических симптомов (снижение среднего суммарного балла по шкале HAM-A на 57,7±7,5 % от исходного уровня – до 18±1,6 баллов). Выраженность тревожно-невротической симптоматики в группе сравнения после посещения стоматолога по шкале HAM-A снизилась на 29,1±7,4 %, что значительно уступало редукции данных симптомов у пациентов основной группы.

Клинический осмотр пациентов основной группы до и после посещения стоматолога показал эффективность использования метода биосуггестивной терапии в среднем у 2/3 пациентов. Было отмечено значительное снижение тревожной симптоматики, ипохондрических высказываний, страхов и вегетативних расстройств. В то же время для 1/3 пациентов предложенный нами метод коррекции эмоциональных нарушений оказался малоэффективным, что может быть связано с определенными личностными особенностями пациентов, недостаточностью проведения только одного сеанса биосуггестии или же убежденностью пациента в неэффективности данного метода.

Динамика невротических симптомов по шкале HAM-A у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 6.

Редукция невротических симптомов по шкале HAM-A у пациентов на фоне проведения биосуггестивной терапии в основной группе имела место как по всем субшкалам, так и по суммарному значению показателя HAM-A (p<0,001). При сравнении показателей шкалы HAM-A респондентов основной

Таблица 4

Субъективная оценка пациентами стоматологического профиля динамики своего эмоционального состояния до и после посещения стоматолога

Клинический эффект	Основная группа (n=42)		Группа сравнения (n=34)		p
	Абс.	%±m%	Абс.	%±m%	
Выраженное улучшение	9	21,4±6,3	0	0	p<0,05
Умеренное улучшение	19	45,2±7,7	3	8,8±4,9	p<0,001
Незначительное улучшение	11	26,2±6,8	7	20,6±6,9	p<0,05
Без изменений	3	7,1±4,0	20	58,8±8,4	p<0,001
Ухудшение	0	0	4	11,8±5,5	p<0,05

Примечание. Для исследования уровня значимости различий p был использован ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса

Таблица 5

Оценка эффективности метода биосуггестивной терапии по шкале HAM-A у пациентов исследуемых групп до и после посещения врача-стоматолога

Параметр	Основная группа (n=42)		Группа сравнения (n=34)	
	Me±m	$Q_I – Q_{III}$	Me±m	$Q_I – Q_{III}$
До посещения стоматолога				
Сумма баллов по шкале HAM-A	44±0,5	37-48	36±0,4	35-46
После посещения стоматолога				
Сумма баллов по шкале HAM-A	18±1,6	17-22	27±1,5	23-33
Степень улучшения, %	57,7±7,5%		29,1±7,4%	
Уровень значимости различия, p	p<0,001		p<0,001	

Примечания. Для исследования уровня значимости различий был использован критерий Вилкоксона.

Таблица 6

Оценка динамики невротических симптомов по шкале HAM-A у пациентов до и после посещения врача-стоматолога

Подшкалы	Основная группа (n=42)		Группа сравнения (n=34)		Уровень значимости различий, р
	до визита	после визита	до визита	после визита	
	Me±m	Me±m	Me±m	Me±m	
Тревожное настроение	3,5±0,1	2±0,1	3±0,1	2±0,1	<0,001
Напряжение	3,5±0,1	2±0,1	3±0,1	2±0,1	<0,001
Страхи	4±0,1	1±0,1	3,5±0,1	2±0,1	<0,001
Инсомния	4±0,1	1±0,1	3,5±0,1	3±0,1	<0,001
Интеллектуаль-ные нарушения	3±0,1	1±0,1	2±0,2	3±0,2	<0,001
Депрессивное настроение	2,5±0,1	1±0,1	3±0,1	2±0,1	<0,001
Соматические мышечные симптомы	2,5±0,1	1±0,1	3±0,1	2±0,1	<0,001
Соматические сенсорные симптомы	2,5±0,1	1±0,1	2±0,1	2±0,1	<0,001
Сердечно-сосудистые симптомы	2,5±0,1	1±0,1	2±0,2	2±0,2	<0,001
Респираторные симптомы	2±0,1	1±0,1	1±0,2	1±0,2	<0,001
Гастро-интестинальные симптомы	3,5±0,1	2±0,1	2,5±0,1	2±0,1	<0,001
Мочеполовые симптомы	3,5±0,1	1±0,1	2,5±0,1	1±0,1	<0,001
Вегетативные симптомы	3,5±0,1	2±0,1	3±0,1	2±0,1	<0,001
Поведение при осмотре	3,5±0,1	1±0,1	3,5±0,1	1±0,1	<0,001
Всего	42±0,5	18±1,6	38±0,5	27±1,5	<0,001

группы и группы сравнения выявлено достоверное (p<0,001) уменьшение интенсивности аффективных, вегетативных, психосоматических, агрипнических и других симптомов по всем пунктам указанной шкалы.

Клинический эффект характеризовался как субъективным улучшением настроения и психологического состояния пациентов, так и объективно определяемым снижением выраженности тревоги, вегетативных дисфункций и соматических симптомов.

Таким образом, более 80 % обследованных нами пациентов испытывали клинически значимую тревогу перед визитом к стоматологу, что требовало психокоррекционных мероприятий. В клинической структуре стоматофобии преобладали тревожно-ипохондрический (38,1±7,5) и тревожно-депрессивный (33,3±7,3) варианты. У женщин, по сравнению с мужчинами, перед посещением стоматолога уровень тревоги был более выраженным (по шкале HAM-A 50±0,5 баллов и 38±0,8 баллов, соответственно, p<0,05). В структуре невротической симптоматики по шкале HAM-A преобладали тревожное напряжение, страхи, нарушения сна, вегетативные нарушения и соматоформные дисфункции с преимущественным вовлечением системы пищеварения и мочеполовой системы. После проведения биосуггестивной терапии 92,9±4,0 % пациентов отметили субъективно улучшение в своем эмоциональном состоянии. По шкале HAM-A, в основной группе отмечено достоверное снижение выраженности невротической симптоматики на 57,7±7,5 % от исходного уровня, в то время как в группе сравнения – всего на 29,1±7,4%, p<0,001. Это свидетельствует об эффективности метода биосуггестивной терапии при лечении дентофобии.

ВЫВОД

Метод биосуггестивной терапии является эффективным и целесообразным для нормализации эмоционального состояния пациентов перед визитом к врачу-стоматологу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лях Ю. Е., В. Г. Гурьянов. Анализ результатов медико-биологической исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004. Т. 8, № 1. С. 155-167.
2. Стражный А.С. Болезни, в которые играют люди.- Киев, «София».- 2010.- 352 с.
2. Armfield J.M., Heaton L.J. Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review // Aust Dent J. 2013. Vol. 58. P. 390-407.
3. Leutgeb V., Schienle A. Therapy effect on facial electromyographic activity in 8- to 14-year-old spider-phobic girls // J Psychiatry Res. 2012. Vol. 46. P. 805-810.
4. Leutgeb V., Schafer A., Schienle A. Late cortical positivity and cardiac responsitivity in female dental phobics when exposed to phobia-relevant pictures // Int J Psychophysiol. 2011. Vol.79. P. 410-416.
5. Humphris G.M., Dyer T.A., Robinson P.G. The modified dental anxiety scale: UK general public population norms in 2008 with further psychometrics and effects of age // BMC Oral Health. 2009. Vol. 9. P. 20.
6. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. 1959. Vol. 32. P. 50-55.

Отримано: 04.10.2017

МЕТОД БІОСУГЕСТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ДЕНТОФОБІЇ

[1]Осокіна О.І., [1]Удод О.А., [2]Івнєв Б.Б., [1]Ушенін С.Г., [1]Путятін Г.Г., [1]Нестеренко Т.В., [1]Стеценко Л.А.

[1]Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна
[2] Київський медичний університет, Київ, Україна

Актуальність. Боязнь стоматологічного лікування – дентофобія – являє собою нав'язливий страх перед відвідуванням стоматологічного кабінету, боязнь особистості самого лікаря-стоматолога та стоматологічного обладнання. Саме страх лікування у стоматолога є основною причиною того, що пацієнти відтягують відвідування лікаря, відмовляються від лікування або займаються самолікуванням. Багато людей з дентофобією звертаються за допомогою лише в ургентних випадках, наприклад, при вираженому больовому синдромі або при наявності абсцесу.

Мета: вивчити вплив методу біосуггестівної терапії на емоційний стан пацієнтів стоматологічного профілю шляхом динамічної оцінки невротичної симптоматики до і після відвідин лікаря-стоматолога.

Матеріал і методи. Досліджували 92 респондента: 43 чоловіки (46,7 %) і 49 жінок (53,3 %), у віці від 25 до 62 років, які звернулися за стоматологічною допомогою. Для самооцінки рівня виразності тривоги використовували модифікаційну шкалу стоматологічної тривоги (MDAS). Для об'єктивної оцінки ступеня вираженості тривожної симптоматики та тяжкості тривоги в динаміці була використана шкала Гамільтона (HAM-A). Для психокорекції тривожного стану був використаний метод біосуггестівної терапії, який ґрунтується на поєднанні вербального та невербального навіювання в стані неглибокого трансу. Використовувалася не тільки суггестія, а й інші техніки: контакт долоні терапевта з тілом респондента, індукція, відповідна постановка голосу і т.д. Проводили статистичну обробку результатів.

Результати. За шкалою MDAS, виявлена клінічно значуща тривога перед візитом до стоматолога у 82,6±4,0 % пацієнтів. Домінували тривожно-іпохондричний (38,1±7,5%) і тривожно-депресивний (33,3±7,3%) синдроми. За шкалою HAM-A, в структурі невротичної симптоматики переважали тривожно-фобічні симптоми, порушення сну, вегетативні порушення і соматоформні дисфункції з переважним залученням системи травлення та сечостатевої системи. Рівень вираженості невротичних симптомів у жінок був більш глибоким у порівнянні з чоловіками (за шкалою HAM-A, 50±0,5 бала і 38±0,8 бала, відповідно, $p<0,05$). Після проведення біосуггестівной терапії 92,9±4,0 % пацієнтів відзначили суб'єктивно поліпшення у своєму емоційному стані і зниження рівня тривоги. За шкалою HAM-A, в основній групі відзначено достовірне зниження вираженості невротичної симптоматики на 57,7±7,5 % від вихідного рівня, в той час, як в групі порівняння – всього на 29,1±7,4 %, $p < 0,001$.

Висновок. Метод біосуггестівної терапії є ефективним і доцільним для нормалізації емоційного стану пацієнтів перед візитом до лікаря-стоматолога.

Ключові слова: дентофобія, біосугестивна терапія, лікар-стоматолог.

BIOSUGGESTIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF DENTAL PHOBIA

O.I. Osokina, A.A. Udod, B.B. Ivnev, S.G. Ushenin, G.G. Putyatin,
T.V. Nesterenko, L.A. Stetcenko

Donetsk national medical university, Lyman, Ukraine
Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Fear of dental treatment - dentofobia - is an obsessive fear of visiting a dental office, a fear of the personality of the dentist and dental equipment. The fear of treatment at the dentist is the main reason that patients delay visits to a dentist, refuse treatment or self-medication using. Many people with dentofobia seek help only in urgent cases, for example, with severe pain syndrome or with an abscess.

Objective: the estimation of influence of the method of biosuggestive therapy on the emotional state of patients in the dental profile by a dynamic evaluation of neurotic symptoms before and after a visit to the dentist.

Material and methods. 92 respondents were examined: 43 men (46,7 %) and 49 women (53,3 %), aged from 25 to 62 years, who applied for dental care. Modification scale of the dental anxiety (MDAS) was used for self-assessment of anxiety level. The Hamilton scale (HAM-A) was used for an objective assessment of the severity of anxiety symptoms and the level of anxiety. The method of biosuggestive therapy was used for the psychocorrection of anxiety. This method based on a combination of verbal and non-verbal suggestion in a light trance state. We used not only suggestion, but also other techniques: the contact of the palm of the therapist with the respondent's body, induction, the corresponding setting of the voice, etc. The results were statistically processed.

Results. According MDAS scale, clinically significant anxiety before a visit to the dentist was found in 82,6±4,0 % of patients. The anxious-hypochondriacal (38,1±7,5 %) and anxious-depressive (33,3±7,3 %) syndromes dominated. According the HAM-A scale, anxiety-phobic symptoms, sleep disorders, autonomic disorders and somatoform dysfunctions predominated in the structure of neurotic symptoms with the primary involvement of the digestive system and the urinary system. The level of neurotic symptoms in women was more than in men (according the scale of HAM-A, 50±0,5 points and 38±0,8 points, respectively, $p<0,05$). After biosuggestion therapy, 92,9±4,0 % of patients noted subjective improvement in their emotional state and decrease of anxiety's level. According to the scale of HAM-A, in the main group showed a significant decrease in the severity of neurotic symptoms by 57,7±7,5 % of the baseline, while in the comparison group it was only 29,1±7,4 %, $p<0,001$.

Conclusion. The method of biosuggestion therapy is effective and expedient for the normalization of emotional state of patients before a visit to a dentist.

Key words: dentophobia, biosuggestive therapy, dentist.

УДК 613:632.95

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПОВЕДІНКИ НОВОЇ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ ЦИКЛОКСИДИМУ В ОБ'ЄКТАХ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Гулай Т.О., Омельчук С.Т., Антоненко А.М.

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

hulay18@ukr.net

Рецензенти: проф. Паустовський Ю.О., проф. Коршун М.М.

Актуальність. Рослини соняшнику дуже вимогливі до ґрунту і потребують оптимального зволоження, особливо до фази розвитку 2-3 пар листочків. На даному етапі вегетації важливо використовувати гербіциди, так як бур'яни можуть призвести до збіднння ґрунту на воду та поживні речовини, сприяти розвитку шкідників та хвороб.

Мета: гігієнічна оцінка поведінки нового гербіциду Стратос Ультра в об'єктах навколишнього середовища та обґрунтування гігієнічних нормативів його діючої речовини циклоксидиму в насінні соняшника та ґрунті.

Матеріали і методи. Натурні дослідження проведено на базі господарства «Кремінне» в Київській області, Броварського району, с. Гоголів. Стабільність циклоксидиму в ґрунті та рослинах оцінювали за розрахованими періодом напівруйнування ($ф_{50}$) та періодом майже повного руйнування ($ф_{95}$) речовини. Математична обробка отриманих результатів проведена в програмі «Microsoft Excel».

Результати. Після обробки початкові концентрації циклоксидиму у ґрунті та зеленій масі рослин становили 0,43±0,07 мг/кг та 0,5±0,04 мг/кг, відповідно. При цьому в ґрунтово-кліматичних умовах України $ф_{50}$ в польових умовах в середньому становить 8 діб (7,57 – 8,90 діб), $ф_{95}$ – 35 діб (35,37 – 38,97 діб), в інших країнах Європи $ф_{50}$ циклоксидиму в середньому складає 5 діб (1-10 діб), а $ф_{50}$ основного метаболіту циклоксидим-сульфоксиду (BH 517-TSO) – 16 діб. ГДК у воді водойм – 0,06 мг/дм^3.

Висновки. За стабільністю у ґрунті циклоксидим відноситься до IV класу (мало небезпечні), за стійкістю у воді – до I класу небезпечності. Орієнтовно допустима концентрація в ґрунті на рівні 0,3 мг/кг. Максимально допустимий рівень у насінні соняшника 0,4 мг/кг, а для соняшникової олії цей показник обґрунтовувати не потрібно.

Ключові слова: циклоксидим, гербіцид, забруднення ґрунту, гігієнічні нормативи, агроценоз, соняшник.

Актуальність. На сьогоднішній день, не зважаючи на економічні і політичні негаразди, Україна зберігає домінуючу позицію по вирощуванню та переробці соняшнику [11, 12]. Так, за даними державної служби статистики, Україна зберігає лідерство по експорту соняшникової олії і в минулому році посідала перше місце за обсягом експорту олії. Основними країнами-імпортерами вітчизняної олії є Індія, Китай та деякі країни ЄС (Іспанія, Нідерланди, Італія) [1, 10].

Соняшник відіграє важливу роль в харчовому раціоні населення, оскільки соняшникова олія є головним джерелом поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), а саме омега-6, а нерафінована соняшникова олія також є джерелом вітаміну Е та фосфоліпідів [2, 3, 6].

Як відомо, рослини соняшнику дуже вимогливі до ґрунту і потребують оптимального зволоження, особливо до фази розвитку 2-3 пар листочків. В цей період вони ростуть повільно. Тому на даному етапі вегетації важливо використовувати гербіциди, так як бур'яни можуть призвести до збіднння ґрунту на воду та поживні речовини, сприяти розвитку шкідників та хвороб.

Однак, широке неконтрольоване застосування хімічних засобів захисту рослин, за умови порушення гігієнічних нормативів і регламентів, може як створити потенційну загрозу для організму людини, тварин, так і негативно вплинути на стан навколишнього середовища, а саме автохтонну мікрофлору ґрунту та водних систем.

Тому одне з головних завдань сучасної профілактичної медицини полягає в обґрунтуванні гігієнічних нормативів та регламентів безпечного застосування нових хімічних засобів захисту рослин.

Мета: гігієнічна оцінка поведінки нового гербіциду Стратос Ультра в об'єктах навколишнього середовища та обґрунтування гігієнічних нормативів його діючої речовини циклоксидиму в насінні соняшника та ґрунті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Натурні дослідження проведено згідно діючих вказівок [8] на базі господарства «Кремінне» в Київській області, Броварського району, с. Гоголів при допустимих метеорологічних умовах. Обробку посівів соняшнику препаратом Стратос Ультра здійснено за допомогою штангового обприскувача ОПШ-2000, поєднаного з трактором МТЗ-82, при максимальній нормі витрат 2,5 кг/га, одноразово.

Проби ґрунту та насіння соняшника були відібрані відповідно до діючих вимог [13]. Визначення залишкових кількостей циклоксидиму у досліджуваних об'єктах проводили методом газорідинної хроматографії. Межа кількісного визначення циклоксидиму в ґрунті та насінні соняшнику становила 0,1 мг/кг.

Обґрунтовували максимально допустимий рівень (МДР) досліджуваної речовини в насінні і олії соняшника та її орієнтовно допустиму концентрацію (ОДК) у ґрунті. На сьогоднішній день в різних країнах для обґрунтування ОДК в ґрунті існують різні методичні підходи [5, 8, 9]. В Україні є чинною на сьогоднішній день методика, затверджена у 1988 році [8]. Методики [5, 9] мають для нас інформативний характер, і використовуються для перевірки безпечності обґрунтованого нормативу.

Стабільність циклоксидиму в ґрунті та рослинах оцінювали за розрахованими періодом напівруйнування (ф$_{50}$) та періодом майже повного руйнування (ф$_{95}$) речовини [7].

Математична обробка отриманих результатів проведена на персональному комп'ютері за допомогою програми «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених натурних досліджень в агрокліматичних умовах України встановлено, що після обробки початкові концентрації досліджуваної речовини у ґрунті та зеленій масі рослин становили 0,43±0,07 мг/кг та 0,5±0,04 мг/кг, відповідно (рис.). У подальшому залишкові кількості циклоксидиму достатньо швидко знижувались майже однаково у всіх об'єктах агроценозу. Особливо інтенсивно це відбувалось у перші 10 днів після обробки, залишкові кількості досліджуваної речовини на 10 добу складали 0,16±0,07 мг/кг у ґрунті та 0,17±0,04 мг/кг у зеленій масі рослини соняшнику. На 30 день після обробки вміст циклоксидиму був меншим за межу кількісного визначення (МКВ) методу.

Фактичні дані про динаміку залишкових кількостей циклоксидиму на посівах соняшнику дозволили нам розрахувати методом найменших квадратів величину константи швидкості руйнації (k), періоди напівруйнування (τ_{50}) та майже повного руйнування (τ_{95}) досліджуваної речовини в ґрунті та рослинах (табл. 1).

Таблиця 1

Швидкість руйнації циклоксидиму в об'єктах агроценозу при наземній обробці посівів соняшника препаратом Стратос Ультра (n=3)

Об'єкт	Показники швидкості руйнації		
	k, доба $^{-1}$	τ_{50}, доба	τ_{95}, доба
ґрунт	0,0845±0,0143	8	13,64
соняшник	0,0506±0,0011	35	59,12

Було вивчено поведінку циклоксидиму в різних типах ґрунтів (глинистий, суглинистий, піщаний, супіщаний) в лабораторних аеробних і анаеробних та натурних (польових) умовах. Встановлено, що в натурних умовах циклосидим у ґрунті розпадається швидше, ніж в лабораторних, завдяки фотодеградації на поверхні ґрунту та під впливом ґрунтових мікроорганізмів. У ґрунтово-кліматичних умовах України τ_{50} в польових умовах в середньому становить 8 діб (7,57 – 8,90 діб), τ_{95} – 35 діб (35,37 – 38,97 діб). Таким чином, за стабільністю в ґрунті у ґрунтово-кліматичних умовах України циклоксидим

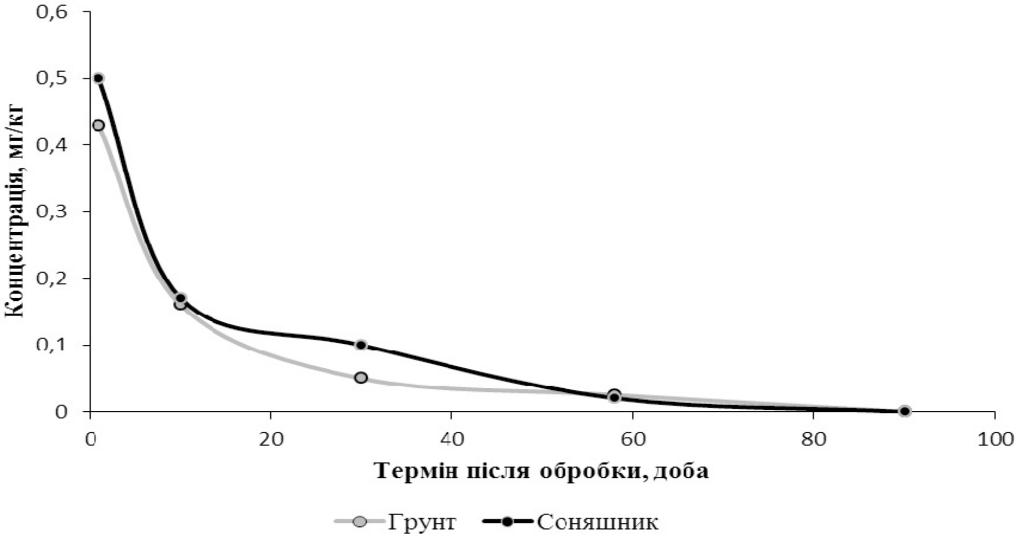

Рис. Динаміка залишкових кількостей циклоксидиму у ґрунті та насінні соняшника після обробки посівів соняшника препаратом Стратос Ультра можна віднести до 3 класу небезпеки, у відповідності до гігієнічної класифікації пестицидів [4]. За результатами натурних досліджень, які проведені в інших країнах Європи [16, 17], τ_{50} досліджуваної сполуки в середньому складає 5 діб (1-10 діб), τ_{50} основного метаболіту – 16 діб [16, 17].

Також, за даними літератури [15, 18], період напівруйнування циклоксидиму в лабораторних аеробних умовах залежить від типу ґрунту: в піщаному ґрунті τ_{50} складає 3 доби, а в глинистому – 7 діб. Що стосується анаеробних умов, то швидкість руйнації циклоксидиму сповільнюється, і τ_{50} в середньому складає 56 діб [15, 18].

Величина коефіцієнту сорбції органічним вуглецем у ґрунті ($K_{ос}$) циклоксидиму коливається в межах 7-183 мл/г, в середньому складає 95 мл/г [17], що свідчить про його достатню рухливість по профілю ґрунту. Основні метаболіти менш рухливі – вони помірно адсорбуються в піщаних, супіщаних та суглинистих ґрунтах, значно адсорбуються імлистою глиною: $K_{ос}$ = 88-216 мл/г та 72-308 мл/г, відповідно [17].

Отримані результати власних натурних досліджень та дані літератури були використані нами при гігієнічному нормуванні циклоксидиму у сільськогосподарських культурах і ґрунті.

Обґрунтування МДР циклоксидиму в насінні соняшнику та соняшниковій олії проводили згідно [8]. Для цього був розрахований безпечний вміст досліджуваної речовини у насінні соняшника, виходячи з допустимого добового надходження (ДДН) речовини до організму людини (1,8 мг/добу) і допустимої добової дози (ДДД) гербіциду на рівні 0,03 мг/кг. Встановлено, що максимальне можливе надходження в організм людини не перевищить 10 % від ДДН.

Отримані результати наших досліджень дозволили рекомендувати максимально допустимий рівень циклоксидиму в насінні соняшнику на рівні 0,4 мг/кг.

Враховуючи фізико-хімічні властивості циклоксидиму ($K_{ов}$ = 1,36), раннє застосування препарату (до фази третього листочка), життєвий цикл соняшника (період вегетації до фази дозрівання проходить в середньому за 90 діб) [5], короткий період напівруйнування діючої речовини в ґрунті обґрунтовувати МДР циклоксидиму в соняшниковій олії не потрібно.

В результаті органолептичних досліджень було виявлено, що запах та смак, колір, форма, консистенція насіння соняшника, вирощеного при застосуванні препарату Стратос Ультра, не відрізнялась від аналогічних контрольних зразків, при вирощуванні яких не застосовували досліджуваний препарат.

Для визначення ймовірної концентрації циклоксидиму у насінні соняшнику ми використовували формулу:

$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

де, Ct – концентрація речовини на момент часу t, мг/кг; Co – вихідна концентрація речовини, мг/кг; e – основа натурного логарифма; k – константа швидкості руйнації, доба$^{-1}$ (табл. 1); t – час після останньої обробка, доба (константа швидкості протікання процесу).

Отримані розрахункові результати концентрації циклоксидиму у насінні соняшнику (0,019 мг/кг) у 21 раз нижчі рекомендованого нами МДР (0,4 мг/кг), що підтверджує відсутність необхідності обґрунтування МДР в олії.

Обґрунтування орієнтовно допустимої концентрації (ОДК) досліджуваної діючої речовини у ґрунті проведено згідно з [5, 8, 9]. Для розрахунку використовували значення МДР в сільськогосподарських рослинах, гранично допустиму концентрацію (ГДК) у воді водойм та можливість міграції в системі «ґрунт – ґрунтові води». Враховуючи, що дана діюча речовина використовується не тільки на посівах соняшника, для якого МДР складає 0,4 мг/кг, а й на інших сільськогосподарських культурах, таких як картопля, кукурудза, соя, рапс, цукровий буряк, для яких МДР становить 0,2 мг/кг, з урахуванням принципу агравації для своїх розрахунків ми використали МДР циклоксидиму в рослинах на рівні 0,2 мг/кг, ГДК у воді водойм на рівні 0,06 мг/дм^3 (табл. 2).

За результатами розрахунків (табл. 2), проведених відповідно до методики [8], яка є чинною на сьогоднішній день, обґрунтовано попереднє значення ОДК на рівні 0,6 мг/кг. Враховуючи, що циклоксидим не стійкий у ґрунті, але достатньо мобільний, нами додатково введено коефіцієнт запасу 2.

Таблиця 2

Розрахунок орієнтовно допустимої концентрації циклоксидиму у ґрунті

Формули для розрахунку	Розрахункові ОДК, мг/кг	Джерела рівнянь
Y = 1,15+ 0,76 lg МДР	0,6	[8]
Y = 0,27+ 0,55 МДР	0,38	[5]
Y = 1,11+ 0,53 lg МДР	0,74	
Y = 1,29×√ МДР	0,58	
Y = 0,24+ 2,49 $ГДК_{в.в}$	0,39	
Y = 1,02+ 0,31 lg $ГДК_{в.в}$	0,64	
Y = 2,28×√ $ГДК_{в.в}$	0,56	
Y = 0,568+ 0,084 ln $ГДК_{в.в}$	0,33	[9]

Примітка. Y – ОДК у ґрунті, мг/кг; в.в. – вода водойм

Таким чином, нами була рекомендована величина ОДК циклоксидиму в ґрунті на рівні 0,3 мг/кг. Розроблений метод визначення циклоксидиму в ґрунті дозволяє контролювати запропонований гігієнічний норматив, оскільки його межа кількісного визначення циклоксидиму в ґрунті становила 0,1 мг/кг.

Крім того, необхідно зазначити, що додатково для вирішення питання безпечного застосування препарату Стратос Ультра в умовах агропромислового комплексу України необхідно вивчити умови праці, провести дослідження повітря робочої зони, визначити ступінь екотоксикологічної небезпеки, оцінити ризик забруднення підземних вод.

ВИСНОВКИ

1. За стабільністю у ґрунті діюча речовина препарату Стратос Ульта – циклоксидим – відноситься до IV класу (мало небезпечні); за стійкістю у воді – до I класу небезпечності.

2. Максимально допустимий рівень циклоксидиму на рівні 0,4 мг/кг, а для соняшникової олії цей рівень обґрунтовувати не потрібно.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз ринку соняшникової олії України. – 2014. URL: http://pro-consulting.ua/ua/products/134127-analiz-rynka-podsolnechnogo-masla-ukrainy-2014-god.html (дата звернення: 06.10.2017).
2. Виробництво соняшникової олії в Україні. – 2015. URL: https://www.rbc.ua/ukr/lnews/proizvodstvo-podsolnechnogo-masla-ukraine-1434965875.html (дата звернення: 06.10.2017).
3. Виробництво соняшникової олії в Україні. – 2015/16. URL: https://agropolit.com/news/456-virobnitstvo-sonyashnikovoyi-oliyi-u-2015-16-mr-zroste-na-8-9 kapshuk (дата звернення: 06.10.2017).
4. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПін 8.8.1.002-98. [Затв.28.08.98]. К.: М-во охорони здоров'я України, 1998. 20 с.
5. Коршун М.М. До питання удосконалення розрахункового нормування вмісту пестицидів у ґрунті / / Гігієна населених місць. Київ, 2004. Вип. 43. С. 156-164.
6. Маслак О. Привабливість олійних культур // Агробізнес сьогодні. 2015. № 22. С. 10-12.
7. Мельников Н.Н. К вопросу о загрязнении почвы хлорорганическими соединениями // Агрохимия. 1996. № 10. С. 72-74.
8. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. [Утв. 13.03.87]. К., 1988. 210 с.
9. Перспективы развития гигиенического нормирования химических антропогенных соединений в почве / Е.Г. Моложанова и др. // Гигиена населенных мест. Киев, 2001. Вып. 38. Т. 1. С. 247-249.
10. Розвиток Української олійно-жирової промисловості. – 2013. URL: http://ua-energy.org/upload/files/09_EIF_Kapshuk2.pdf (дата звернення: 06.10.2017).
11. Соняшник – фаворит українських аграріїв у 2016 році. URL: http://agrotransat.com.ua/news/podsolnechnik_favorit_ukrainskih_agrariev_ v_2016_godu.html?lang=ua (дата звернення: 06.10.2017).
12. Сарафонова І.С. Місце України на світовому ринку рослинної олії // Збірник наукових праць ВНАУ. 2013. № 3. С. 238-247.
13. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичества пестицидов: МУ № 2051 – 79. М., 1980. 27с.
14. Фізіологія соняшника. – 2017. – URL: http://www.maisadour-semences.fr/ua/фізіологія-соняшника.php (дата звернення: 06.10.2017).
15. CYCLOXYDIM. – 2012. – URL: http://www.fao.org/fileadmin/ templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation12/Cycloxydim.pdf (дата звернення: 06.10.2017).
16. Opinion of the committee for risk assessment on a dossier proposing harmonised classification and labelling at eu level. – 2012. URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/fcc5a384-2297-4a1c-958e-47896a9907ad (дата звернення: 06.10.2017).
17. PPDB: Pesticide Properties DataBase. – 2015. URL: http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/189.htm (дата звернення: 06.10.2017).
18. Roberts T. Metabolic Pathways of Agrochemicals. USA: Bookcraft (Bath) Ltd, 1992. Part 1. 827 c.

Отримано: 06.10.2017

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОВЕДЕНИЯ НОВОГО ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ЦИКЛОКСИДИМА В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Гулай Т.А., Омельчук С.Т., Антоненко А.Н.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Растения подсолнечника очень требовательны к почве и требуют оптимального увлажнения, особенно в фазу развития 2-3 пар листочков. На данном этапе вегетации важно использовать гербициды, так как сорняки могут привести к обеднению почвы водой и питательными веществами, способствовать развитию вредителей и болезней.

Цель: гигиеническая оценка поведения нового гербицида Стратос Ультра в объектах окружающей среды и обоснование гигиенических нормативов его действующего вещества циклоксидима в семенах подсолнечника и почве.

Материалы и методы. Натурные исследования проведены на базе хозяйства «Кременное» в Киевской области, Броварского района, с. Гоголев. Стабильность циклоксидима в почве и растениях оценивали за рассчитанным периодом полуразрушения ($ф_{50}$) и периодом почти полного разрушения ($ф_{95}$) вещества. Математическая обработка полученных результатов проведена в программе «Microsoft Excel».

Результаты. После обработки начальные концентрации циклоксидима в почве и зеленой массе растений составляли 0,43±0,07 мг/кг и 0,5±0,04 мг/кг, соответственно. При этом в почвенно-климатических условиях Украины $ф_{50}$ в полевых условиях в среднем составляет 8 суток (7,57 – 8,90 суток), $ф_{95}$ – 35 суток (35,37 – 38,97 суток), в других странах Европы $ф_{50}$ циклоксидима в среднем составляет 5 суток (1-10 суток), а $ф_{50}$ основного метаболита циклоксидим-сульфоксида (BH 517-TSO) – 16 суток. ПДК в воде водоемов – 0,06 мг / дм^3.

Выводы. Циклоксидим можно отнести к IV классу (мало опасные), по стойкости в воде – к I классу опасности. Ориентировочно допустимая концентрация в почве на уровне 0,3 мг/кг. Максимально допустимый уровень в семенах подсолнечника 0,4 мг/кг, а для подсолнечного масла этот показатель обосновывать не нужно.

Ключевые слова: циклоксидим, гербицид, загрязнение почвы, гигиенические нормативы, агроценоз, подсолнечник.

HYGIENIC EVALUATION OF A NEW ACTIVE INGREDIENT CYCLOXIDIM BEHAVIOR IN THE ENVIRONMENTAL OBJECTS

Hulai T.O., Omelchuk S.T., Antonenko A.M.

Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

Relevance. Sunflower plants are very demanding for the soil and require optimal moisture, especially for the development phase of 2-3 pairs of leaves. It is important to use herbicides at this stage of vegetation as weeds can lead to impoverishment of soil and nutrients, and contribute to the development of pests and diseases.

Objective of the work is the hygienic assessment of the behavior of the new herbicide Stratos Ultra in the objects of the environment and the justification of the hygienic norms of its active substance cycloxydim in sunflower seeds and soils.

Materials and methods. Natural research was conducted on the basis of the «Kremenne» farm in the Kyiv region, Brovarsky district, p. Gogoliv. The stability of cycloxydim in soils and plants was estimated according to the calculated half-life ($ф_{50}$) and almost complete destruction ($ф_{95}$) of the substance periods. Mathematical processing of the results obtained in the program Microsoft Excel.

Results. After treatment initial concentrations of the cycloxydim in the soil and green mass of plants were 0,43±0,07 mg/kg and 0,5±0,04 mg/kg, respectively. At the same time, in the soil-climatic conditions of Ukraine, $ф_{50}$ in the field conditions is on average 8 days (7,57-8,90 days), $ф_{95}$ – 35 days (35,37-38,97 days), in other European countries cycloxydim $ф_{50}$ is on average 5 days (1-10 days), and $ф_{50}$ of the main metabolite – cycloxydim-sulfoxide (BH 517-TCO) – 16 days. MAC in water of water reservoirs – 0,06 mg/dm^3.

Conclusions. Cycloxydim can be attributed to the IV class (low hazardous), for resistance to water – to the first class of danger. Approximately acceptable concentration in the soil is grounded at the level of 0,3 mg/kg. Based on the results of the determination of the actual content of cyclooxydim in sunflower seeds, The maximum acceptable level in sunflower seeds is 0,4 mg/kg, and for sunflower oil is not substantiated.

Key words: cycloxidime, herbicide, soil contamination, hygienic standards, agrocenosis, sunflower.

УДК 613:632.952:634.8.047

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СПОЖИВАННЯ ВИНОГРАДУ, ВИРОЩЕНОГО ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КОМБІНОВАНОГО ФУНГІЦИДУ ВІНКЕА, ВГ

Омельчук С.Т., Сирота А.І.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
md.omelchuk@ukr.net

Рецензенти: проф. Коршун М.М., проф. Гаркавий С.І.

Актуальність. Комбінований фунгіцид Вінкеа, ВГ, системно-локальної та контактної дії, призначений для боротьби з грибковими захворюваннями винограду в умовах агропромислового комплексу. Містить дві діючі речовини: фолпет та нову діючу речовину бентіавалікарб-ізопропіл.

Мета: гігієнічна оцінка безпечності споживання винограду та продуктів його переробки, отриманих при застосуванні комбінованого фунгіциду Вінкеа, ВГ, на основі діючих речовин бентіавалікарб-ізопропілу та фолпету.

Матеріали та методи. Використано методи газорідинної та високоефективної рідинної хроматографії, статистичного аналізу та гігієнічного натурного експерименту

Результати. Динаміка залишкових кількостей діючих речовин фунгіциду Вінкеа, ВГ у винограді та його похідних продуктах при застосуванні у максимальних нормах витрат підкоряється експоненціальній залежності. За стійкістю у винограді бентіавалікарб-ізопропіл відноситься до мало небезпечних сполук, фолпет – до помірно небезпечних сполук. Обгрунтовано величини максимально допустимих рівнів бентіавалікарб-ізопропілу та фолпету у винограді та продуктах його переробки.

Висновок. У реальних умовах сільськогосподарського виробництва України, при використанні наявної агротехнічної і сільськогосподарської техніки та дотриманні встановлених гігієнічних регламентів, застосування на виноградниках фунгіциду Вінкеа, ВГ не створює небезпеки для споживачів даної продукції.

Ключові слова: комбіновані фунгіциди, карбамати, виноград, допустиме добове надходження пестициду в організм, ризик.

Актуальність. За даними ВООЗ, неінфекційні захворювання посідають провідне місце в структурі захворюваності населення світу. Однією з причин виникнення даних захворювань є застосування пестицидів для захисту сільськогосподарських культур [9]. При застосуванні пестицидів можливе забруднення об’єктів довкілля (ґрунт, повітря, вода) та їх міграція по довгих і коротких ланцюгах, що може зумовлювати контамінацію продуктів сільськогосподарського виробництва та спричиняти зрушення в стані здоров’я населення [1].

Важливою галуззю сільськогосподарського виробництва стало садівництво і виноградарство. Головними районами поширення плодово-ягідних насаджень (зерняткових, кісточкових, винограду і горіхоплідних) є приміські зони великих міст. Найбільші масиви садів зосереджені в лісостеповій і степовій зонах (близько 40 % усіх площ).

Великі плантації винограду розташовані на півдні держави і в Закарпатті. Близько 80 % усіх площ виноградників зосереджено в Херсонській, Одеській областях та АР Крим. Його високоякісні європейські сорти вирощують у південній частині Криму, Закарпатті. Виноград переробляють на соки, використовують у свіжому вигляді впродовж досить тривалого осінньо-зимового періоду, а також для виробництва вин [10].

Лідером в Україні за площею виноградних плантацій є Одещина – більше 22 тисяч гектарів. Друге місце займає окупований Крим – 17 тисяч га. Далі йдуть Миколаївська область –7 тис. га, Херсонська область – 4 тисячі га і Закарпатська область – 4 тисячі га.

Виноград вражається різними грибковими захворюваннями, з яких найбільш небезпечними вважаються мілдью, оїдіум, антракноз, чорна плямистість, сіра і біла гнилі. У разі розвитку цих захворювань на виноградник можлива втрата врожаю на 30-40 %, у важких випадках – загибель кущів. Останнім часом досить широкого поширення набули сорти і гібридні форми винограду з підвищеною стійкістю до грибкових захворювань (Талісман, Аркадія, Кодрянка) та інші, але на жаль, за певних погодних умов в роки, сприятливі для розвитку грибкових захворювань, ці форми винограду також вражаються ними, тільки в меншій мірі, зазвичай з частковою втратою врожаю і кущів [3].

Таким чином, через несприятливі погодно-кліматичні (гідротермічні) умови, зокрема підвищену вологість, що передбачає зростання активності фітопатогенних грибів, не виникає сумнівів у необхідності більш інтенсивного застосування фунгіцидів на виноградниках для захисту від грибкових захворювань [7].

У сільському господарстві багатьох країн питанню захисту сільськогосподарських культур від грибкових захворювань почали приділяти увагу ще наприкінці XIX ст. До 40-х років минулого століття застосовувались переважно неорганічні фунгіциди на основі мідного купоросу, сірки, хлорид феніл ртуті, бордоської суміші тощо. З 40-х по 70-ті роки XX ст. було синтезовано і впроваджено у практику фунгіциди нових класів: дитіокарбамати, фталіміди, триазини, бензімідазоли та ін., які у порівнянні з фунгіцидами неорганічної природи були більш ефективними, менш фітотоксичними та простішими у використанні [4].

Чільне місце в агропромисловому комплексі України посідають наступні фунгіциди, що за походженням і складом поділяються на 3 підгрупи:

Хімічні неорганічні фунгіциди:

- мідьвмісні (бордоська та бургундська суміші, хлорид міді, Чемпіон, Купроксат, Медян екстра),
- сірковмісні (колоїдна сірка, Тіовіт Джет),
- з’єднання заліза (залізний купорос),
- солі інших елементів (хлорид ртуті, фосфіди алюмінію, цинку, магнію, Бура, Фосфин, борна кислота).

Хімічні органічні:

- карбамати (Інфініто, Консенто, Превікур Енерджи, Татту),
- дитіокарбамати (Акробат, Богатир, Манкоцеб, Ордан, Ридомил Голд, Раксил, Фенорам),
- морфоліни (Акробат, Кабріо Дуо)
- імідазоли (Міраж, Альфа-Протруювач),
- фталаміди (Мерпан),
- фенілпіроли (Світч, Селект),
- фосфоровмісні (Альєт, Превікур Енерджи),
- триазоли (Альто Супер, Амістар Тріо, Квадріс Топ, Лінкор, Топаз, Імпакт),
- стробілурини (Амістар, Квадріс, Самшит, Строби, Терсел).

Біологічні фунгіциди:

- з рослин (Біорейд, Деймос, Натургард),
- з грибів (Триходермін),
- з бактерій (фітоспорин, Гаупсин) [8].

На сьогоднішній день провідною проблемою в сфері захисту рослин є виникнення резистентності збудників захворювань до препаратів, що змушує агропромисловий сектор розробляти та впроваджувати низку нових хімічних сполук, які б мали вищу ефективність та нижчі норми витрат [2].

Найперспективнішим останніми роками вважається використання фунгіцидів з декількома діючими речовинами. Одним із найбільш нових є препарат фірми Адама Вінкеа, ВГ – фунгіцид системно-локальної та контактної дії для боротьби з найбільш поширеними захворюваннями, як оідіум (борошниста роса), мілдью, чорна плямистість, сіра гниль. Фунгіцид містить дві діючі речовини: фолпет, що має контактну дію, призводить до різних функціональних порушень життєдіяльності патогенів (пригнічення функції дихання), раніше добре зарекомендував себе на українських землях та нова речовина бентіавалікарб-ізопропіл, що зупиняє формування стінок клітин грибів патогенів, токсиколого-гігієнічна оцінка якої в Україні ще не проводилася. Важливо оцінити безпечність винограду та похідних продуктів при застосуванні цього препарату.

Мета роботи: гігієнічна оцінка безпечності споживання винограду та продуктів його переробки, отриманих при застосуванні комбінованого фунгіциду Вінкеа, ВГ на основі діючих речовин бентіавалікарб-ізопропілу і фолпету та обґрунтування максимально допустимого рівня вмісту нової речовини бентіавалікарб-ізопропілу в цих продуктах, з метою збереження здоров’я споживачів даної продукції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз представлених EPA [12] результатів токсикологічних експериментів показав, що бентіавалікарб-ізопропіл, відповідно до «Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності» (ДСанПіН 8.8.1.002-98), за параметрами гострої токсичності можна віднести до II класу небезпеки (небезпечні пестициди) (табл. 1). Лімітуючий показник – гостра інгаляційна токсичність і алергенна дія.

В таблицях 2 та 3 представлені данні по максимально недіючій, підпороговій дозі (NOEL) та мінімально діючій дозі (NOAEL) при впливі бентіавалікарб-ізопропілу в субхронічних і хронічних експериментах і дослідженнях віддалених ефектів дії.

Таблиця 1

Параметри гострої токсичності бентіавалікарб-ізопропілу

Показник, шлях надходження, вид тварин	Бентіавалікарб-ізопропіл	Клас небезпеки
ЛД$_{50}$, мг/кг, перорально, щури	>5000, ♂та♀	IV
ЛД$_{50}$, мг/кг, дермально, щури	>2000, ♂та♀	IV
ЛК$_{50}$, мг/м^3, інгаляційно, щури	>4600, ♂та♀	II
Подразнююча дія, шкіра, кролі	Не виявлено	IV
Подразнююча дія, слизові оболонки, кролі	Не виявлено	IV
Алергенна дія, шкіра, морські свинки	Помірний алерген	II

Основним в характері токсичної дії бентіавалікарб-ізопропілу є ураження печінки, щитовидної залози, нирок, анемія, індукція монооксигеназної системи.

Мутагенної активності у бентіавалікарб-ізопропілу не виявлено. У високих дозах речовина індукує у щурів аденокарциноми матки, гепатоцелюлярні аденоми у самців, у мишей – аденоми і карциноми печінки, аденоми щитовидної залози. Речовина не володіє вибірковою репродуктивною токсичністю. NOEL для щурів по тератогенності та ембріотоксичності не встановлено.

Бентіавалікарб-ізопропіл в організмі щурів піддається гідроксилюванню і глюкуроновій кон'югації, відносно швидко виводиться з організму, не накопичується в тканинах. Основні метаболіти помірно або малотоксичні речовини.

Фахівці фірми обґрунтували величину допустимої добової дози (ДДД) для людини на рівні 0,1 мг/кг, виходячи з NOAEL для щурів-самців в хронічному експерименті 9,9 мг/кг і коефіцієнта запасу – 100 (табл. 2).

Враховуючи, що досліджувана речовина у великих дозах в експерименті на мишах і щурах викликає збільшення кількості злоякісних пухлин у порівнянні з контролем, ми вважали за необхідне при встановленні ДДД виходити з величини NOEL 2,5 мг/кг, оскільки недіючий рівень по тератогенності та ембріотоксичності для щурів не встановлено, хоча інші віддалені ефекти дії і не є лімітуючими. Додатково було введено коефіцієнт запасу 10.

З огляду на викладене, було затверджено величину ДДД бентіавалікарб-ізопропілу для людини на рівні 0,0025 мг/кг (коефіцієнт запасу 1000).

Проведено дослідження застосування на виноградниках препарату Вінкеа, ВГ, до складу якого входить нова діюча речовина (д.р.) класу карбаматів – бентіавалікарб-ізопропіл.

Препарат Вінкеа, ВГ застосовувався на виноградниках (сорт «Мускат білий») при нормі витрат 1,8 кг/га, трикратно. Обробка виноградників проведена у Миколаївській області, Березанському районі, с. Коблево на базі ДП «Агро Коблево».

Дати обробок: перша – 28.06.2010 (ягоди мілка горошина); друга – 16.07.2010 (період активного росту ягід); третя – 04.08.2010 (період дозрівання).

Проби досліджень об'єктів були відібрані та доставлені в лабораторію у відповідності до [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що органолептичні властивості винограду (запах, колір, смак, зовнішній вигляд) не відрізнялися від контрольних зразків.

Паралельно з визначенням органолептичних властивостей, проводилося визначення вмісту бентіавалікарб-ізопропілу у вирощеному врожаї.

Визначення бентіавалікарб-ізопропілу у пробах винограду проведено методом газорідинної хроматографії (ГРХ) у відповідності до [5]. Межа кількісного визначення бентіавалікарб-ізопропілу у винограді – 0,05 мг/кг.

Таблиця 2

Субхронічна та хронічна токсичність бентіавалікарб-ізопропілу

Тривалість експерименту	Вид тварин	Дози , мг/кг	Зміни	NOEL/NOAEL
28 днів	щурі	100, 300, 1000	Зміни не зареєстровані.	NOEL 1000 мг/кг
28 днів	собаки	100, 300, 1000	1000 мг / кг: незначне збільшення відносної маси печінки у одного самця і двох самок. Гіпертрофія гепатоцитів.	NOAEL – 1000 мг/кг NOEL – 300 мг/кг
90 днів	щурі	50, 200, 5000 і 20 000 ppm	200 ppm: підвищення вмісту тригліцеридів у самців; підвищення активності ГОТ* у самок на 14 %, ГПТ** – на 22,5 %, КФК*** у самців на 21 %	NOAEL – 200 ppm (14,1 мг/кг) NOEL – 50 ppm (3,5 мг/кг)
90 днів	собаки	40, 200, 1000 мг/кг	200 мг / кг: зниження вмісту гемоглобіну, гематокриту (на 17 і 19 %), у ♀ – збільшення відносної маси печінки на 30 %	NOAEL – 200 мг/кг NOEL – 40 мг/кг
90 днів	миші	50, 200, 7000, 20000 ppm	7000 ppm: зниження приросту маси тіла, зниження кількості еритроцитів у самців	NOEL – 200 ppm (33 мг/кг)
52 тижні	собаки	4, 40, 400	400 мг / кг: збільшення маси печінки у самців на 21 % у самок на 27 %	NOAEL – 400 мг/кг NOEL – 40 мг/кг
104 тижні	миші	20, 100, 2500, 5000 ppm	2500 ppm: збільшення кількості тромбоцитів, збільшення маси печінки, у самців – збільшення випадків пухлин	NOEL – 100 ppm (16 мг/кг)
104 тижні	щурі	50, 200, 5000, 10000 ppm	200 ppm: на 52-му тижні зниження обсягу і збільшення щільності сечі, у самців – збільшення відносної маси нирок	NOAEL – 200 ppm (9,9 мг/кг) NOEL – 50 ppm (2,5 мг/кг м.т.)

Примітки: 1.*Глутамат-оксалоацетатамінотрансфераза. 2.**Глутамат-піруватамінотрансфераза. 3.***Креатинфосфокіназа. 4. ppm – parts per million ($1r10^{-6}$)

Таблиця 3

Віддалені ефекти дії бентіавалікарб-ізопропілу

Характер дії	Вид тварин	Дози,тривалість	Ефекти	NOEL/NOAEL
Нейро-токсичність	щурі	2000 мг/кг, однократно	Нейротоксична дія не встановлена	NOEL >2000 мг/кг
		200, 2000, 20000 ppm – 14 днів		*NOEL >1000 мг/кг*
Мутагенна активність	- тест Еймса на індукцію генних мутацій; - мікроядерний тест на клітинах кісткового мозку мишей; - тест на позаплановий синтез ДНК на гепатоцитах щурів; - тест на індукцію генних мутацій в культурі клітин лімфоми мишей; - тест на дослідження позапланового синтезу ДНК в фібробластах людини invitro			Не виявлена
Канцерогенна активність	миші	20, 100, 2500, 5000 ppm 104 тижні	5000 и 2500 ppm: збільшення випадків доброякісних і злоякісних пухлин у самців	NOEL – 100 ppm (13,7 мг/кг)
	щурі	50, 200, 5000, 10000 ppm, 104 тижні	10000 и 5000 ppm: збільшення кількості пухлин у самців і у самок	NOAEL – 200 мг/кг NOEL – 40 мг/кг
Ембріо-токсичність, тератогенність	щурі	10, 100, 1000 мг/кг	Тератогенна дія не виявлена	NOEL – 100 мг/кг по системній токсичності для ♀; по ембріотоксичності –не досягнутий
	кролі	10, 20, 40, мг/кг		NOEL по системній токсичності для ♀ – 10 мг/кг, по ембріотоксичності – 20 мг/кг
Вплив на репродуктивн у функцію	щурі	100, 1000, 10000 ppm	Параметри репродуктивної функції не змінились	NOEL – 100 ppm по репродуктивній токсичності, по системній – не досягнутий

Таблиця 4

Вміст бентіавалікарб-ізопропілу та фолпету в пробах

Доба після останньої обробки	**Вміст, мг/кг**	
	бентіавалікарб-ізопропіл	**фолпет**
3	0,05±0,01 – листя <0,05* – ягоди	0,87±0,2 – листя 0,53±0,12 – ягоди
14	<0,05* – листя <0,05* – ягоди	0,52±0,1 – листя 0,33±0,07 – ягоди
21	<0,05* – ягоди	0,11±0,03 – ягоди
39 доба (врожай)	<0,05* – ягоди	0,03±0,005 – ягоди
Період напіврозкладу (T_{50}), діб	<1	8,4±0,7

Примітка: * – нижче межі кількісного визначення методу бентіавалікарб-ізопропілу 0,05 мг/кг

Визначення фолпету у пробах винограду проведено методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у відповідності до [6]. Межа кількісного визначення фолпету (ВЕРХ) у винограді – 0,03 мг/кг, виноградному соку – 0,005 мг/кг.

Результати вивчення вмісту бентіавалікарб-ізопропілу та фолпету (середні з трьох визначень) у пробах винограду наведені в таблиці 4.

З представлених в таблиці 1 даних видно, що у винограді бентіавалікарб-ізопропіл на стадії дозрівання ягід та в період збору врожаю був знайдений на рівні нижче межі кількісного визначення методу.

Вміст фолпету у ягодах винограду при зборі врожаю знайдено на рівні межі кількісного визначення методу. Враховуючи, що вміст фолпету у ягодах винограду не допускається, можна заключити, що до моменту збору врожаю його вміст не перевищував максимально допустимий рівень (МДР).

На підставі отриманих результатів натурних досліджень щодо вмісту залишкових кількостей бентіавалікарб-ізопропілу у винограді та враховуючи токсиколого-гігієнічну характеристику бентіавалікарб-ізопропілу нами була обґрунтована величина МДР бентіавалікарб-ізопропілу у винограді на рівні 0,05 мг/кг (межа кількісного визначення методу – 0,05 мг/кг).

Враховуючи відсутність бентіавалікарб-ізопропілу у ягодах при зборі врожаю вважаємо недоцільно встановлювати величину МДР бентіавалікарб-ізопропілу у соках (запис «не потребує»). Строки очікування до збору врожаю винограду після обробки препаратом Вінкеа, ВГ вважаємо доцільним встановити 40 днів.

Наступним пунктом досліджень було проведення оцінки безпеки обґрунтованого нормативу.

Виходячи з принципу комплексного гігієнічного нормування та встановлених для бентіавалікарб-ізопропілу гігієнічних нормативів, було розраховано, що з ще ненормованими харчовими продуктами до організмулюдини може надійти 1,12 мг бентіавалікарб-ізопропілу.

Середньодобове споживання винограду (сезонне) може скласти 200 г. Якщо припустити, що у винограді будуть присутні залишкові кількості бентіавалікарб-ізопропілу на рівні 0,05 мг/кг, то їх фактичне надходження в організм людини може скласти 0,01 мг, що складе » 6,7 % від допустимого добового надходження або 9,1 % від розрахункового безпечного допустимого надходження з харчовими продуктами.

Таким чином, запропонований норматив забезпечує безпеку споживання продуктів харчування і з позицій гігієни і токсикології не викликає заперечення використання препарату Вінкеа, ВГ для обробки виноградників з нормою витрати 1,8 кг/га, трикратно.

ВИСНОВКИ

1. Динаміка залишкових кількостей діючих речовин фунгіциду Вінкеа, ВГ у винограді та похідних продуктах при застосуванні у максимальних нормах витрат підкоряється експоненціальній залежності. За стійкістю у винограді бентіавалікарб-ізопропіл відноситься до IV класу небезпеки (мало небезпечні сполуки), фолпет до III класу (помірно небезпечні сполуки).

2. Максимально допустимий рівень бентіавалікарб-ізопропілу у винограді – 0,05 мг/кг (межа кількісного визначення у винограді – 0,05 мг/кг). При середньодобовому споживанні винограду (сезонному) 200 г, фактичне надходження в організм людини може скласти 0,01 мг, що складе » 6,7 % від ДСП або 9,1 % від розрахункового безпечного допустимого надходження з харчовими продуктами.

3. В реальних умовах агропромислового комплексу України при використанні традиційних технічних засобів, дотриманні гігієнічних та технічних регламентів застосування фунгіциду Вінкеа, ВГ для захисту виноградників не становить небезпеки для здоров'я населення з позиції гігієни харчування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка безпечності об'єктів навколишнього середовища та сільськогосподарських продуктів при застосуванні фунгіцидів класу триазолів // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2012. № 2. С. 175-180.
2. Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г. Оцінка сучасного асортименту та обсягів застосування фунгіцидів у сільському господарстві України як складова державного соціально-гігієнічного моніторингу // Медичні перспективи. 2013. Т. 18, № 4. С. 95–103.
3. Защита виноградников от грибковых болезней. URL: http://www.vinograd-kriulya.com/diseases/zashchita-vinogradnikov-ot-gribkovyh-boleznej.html (дата звертання 10.09.2017).
4. Інноваційний захист зернового поля: переваги та особливості. використання фунгіцидів на основі стробілуринів та карбоксамідів. URL: http://www.agro-business.com.ua/agrobusiness/technology/4823-innovatsiinyi-zakhyst-zernovogo-polia-perevagy-ta-osoblyvosti-vykorystannia-fungitsydiv-na-osnovi-strobiluryniv-ta-karboksamidiv.html (дата звертання 10.09.2017).
5. «Методичні вказівки з визначення бентіавалікарб-ізопропілу у винограді методом газорідинної хроматографії» № 1116-2011 // Журнал Хроматографічного товариства. 2013. Т. 13, № 1-4. С. 49-82.
6. «Методичні вказівки з визначення фолпету у винограді та виноградному соку методом високоефективної рідинної хроматографії» № 1137-2011 // Журнал Хроматографічного товариства. 2013. Т. 13, № 1-4, С. 49-82.
7. Отечественные СЗР и удобрения на 30-40 % дешевле импортных. URL: http://www.proagro.com.ua/news/comp/13639.html (дата звертання 10.09.2017).
8. Применение фунгицидов для защиты растений. URL: https://uagro.info/rastenievodstvo/agrotekhnologii/osnovnye-vidy-fungicidov-svojstva-i-primenenie.html (дата звертання 10.09.2017).
9. Рак. Информационный бюлетень. Февраль 2017 г. / Офіційний сайт ВООЗ. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/ (дата звертання 10.09.2017).
10. Роль агропромислового комплексу в національній економіці, його структура та форми організації. URL: http://pidruchniki.com/1974041038608/rps/agropromisloviy_kompleks_ukrayini (дата звертання 10.09.2017).
11. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов: Методические указания № 2051-79: [Утв. 21.08.79]. М.: М-во здравоохранения СССР, 1980. 27 с.
12. Benthiavalicarb-Isopropyl / New Chemical Tolerances Established // EPA Pesticide Fact Sheet. 2006. 16 p.

Отримано: 05.10.2017

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ВИНОГРАДА, ВЫРАЩЕННОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ФУНГИЦИДА ВИНКЕА, ВГ

Омельчук С.Т., Сирота А.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Комбинированный фунгицид Винкеа, ВГ, системно-локального и контактного действия, предназначен для борьбы с грибковыми заболеваниями винограда в условиях агропромышленного комплекса. Содержит два действующих вещества: фолпет и новое действующее вещество бентиаваликарб-изопропил.

Цель: гигиеническая оценка безопасности потребления винограда и продуктов его переработки, полученных при применении комбинированного фунгицида Винкеа, ВГ, на основе действующих веществ бентиаваликарб-изопропила и фолпет.

Материалы и методы. Использованы методы газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, статистического анализа и гигиенического натурного эксперимента

Результаты. Динамика остаточных количеств действующих веществ фунгицида Винкеа, ВГ в винограде и его производных продуктах при применении в максимальных нормах расхода подчиняется экспоненциальной зависимости. По устойчивости в винограде бентиаваликарб-изопропил относится к мало опасным соединениям, фолпет – к умеренно опасным соединениям. Обоснованы величины максимально допустимых уровней бентиаваликарб-изопропила и фолпет в винограде и продуктах его переработки.

Вывод. В реальных условиях сельскохозяйственного производства Украины, при использовании имеющейся агротехнической и сельскохозяйственной техники и соблюдении установленных гигиенических регламентов, применение на виноградниках фунгицида Винкеа, ВГ не создает опасности для потребителей данной продукции.

Ключевые слова: комбинированные фунгициды, карбаматы, виноград, допустимо суточное поступление пестицида в организм, риск.

HYGIENIC ASSESSMENT OF SAFE CONSUMPTION OF GRAPES TREATED WITH COMBINED FUNGICIDE VINKEA, WG

Omelchuk S.T., Syrota A.I.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Combined fungicide Vinkea, WG of systemic-local and contact action, is developed to protect grapes from fungal diseases in agro-industrial complex. It contains two active substances: folpet and a new active substance, benthiavalicarb isopropyl.

Objective: hygienic assessment of the safe consumption of grapes and products of its processing, after the treatment of grapes with combined fungicide Vinkea, WG, containing benthiavalicarb isopropyl and folpet as active substances, in order to preserve the health of consumers of these products.

Materials and methods. Statistical, full-scale hygienic experiment gas-liquid and high-performance liquid chromatography methods were used.

Results. The findings allowed establishing that the fungicide Vinkea, WG active substances residues' dynamics in grapes and its derived products, when treated in the maximum application rates, abides by exponential dependence. Benthiavalicarb isopropyl is pertained to low hazard substances and folpet – to moderately hazard substances by persistency in grapes. The values of benthiavalicarb isopropyl and folpet maximum allowable (residue) levels in grapes and products of its processing were substantiated.

Conclusion. In the real conditions of agricultural production in Ukraine, using existing agrotechnical and agricultural machinery and following the established hygienic regulations, fungicide Vinkea, WG application in vineyards does not pose a danger to the consumers of viticulture products.

Key words: combined fungicides, carbamates, grapes, allowable daily intake of pesticide into the body, risk.

УДК614.7:632.952

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ГРАНИЧНО ДОПУСТИМОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИФЛУФЕНАМІДУ У ВОДІ ВОДОЙМ ГОСПОДАРСЬКО-ПИТНОГО ТА КУЛЬТУРНО-ПОБУТОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

Ставніченко П.В., Антоненко А.М., Зінченко Т.І., Ткаченко С.М., Бардов В.Г.

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

sv.stavnichenko@gmail.com

Рецензенти: проф. Коршун М.М., проф. Омельчук С.Т.

Актуальність. Вода є одним з найважливіших елементів біосфери, від якості якої значною мірою залежить здоров’я людини. Якість води поверхневих водних об’єктів є одним з вирішальних чинників санітарного та епідемічного благополуччя населення.

Мета: наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації цифлуфенаміду у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення.

Матеріали та методи. Лабораторний гігієнічний експеримент з використанням органолептичних, санітарно-хімічних, санітарно-мікробіологічних методів аналізу. Одержані дані обробляли методами варіаційної статистики.

Результати. Досліджувані розчини з різними концентраціями цифлуфенамідумали високу прозорість (>30 см), їх кольоровість значно не відрізнялась від контрольної водопровідної води. Було вивчено вплив цифлуфенаміду на інтенсивність процесу біохімічного споживання кисню, зміни чисельності сапрофітної мікрофлори, динаміку мінералізації азотовмісних речовин, рівень вмісту розчиненого у воді кисню і зміни активної реакції середовища (pH) при його концентраціях від 0,005 до 0,5 мг/дм^3. Відмічено, що процес мінералізації органічних речовин у воді в присутності цифлуфенаміду мав закономірну послідовність стадій. Процес мінералізації завершився до 30-ї доби спостережень.

Висновок. Встановлено гранично допустиму концентрацію цифлуфенаміду у воді водоймгосподарсько-питного та культурно-побутовогопризначенняна рівні 0,005 мг/дм^3 за лімітуючим загально-санітарним показником шкідливості.

Ключові слова: вода, цифлуфенамід, гранично допустима концентрація.

Актуальність. Правильне використання засобів захисту рослин – справа не тільки важлива, а й дуже складна, адже асортимент препаратів надзвичайно великий і характеризується значним різноманіттям властивостей, призначень, особливостей дії, впливу на людину, теплокровних тварин і корисні організми, поведінки в навколишньому середовищі та післядії [1, 4].

Інтенсивне використання пестицидів і агрохімікатів супроводжується забрудненням хімічними речовинами об’єктів довкілля – ґрунтів, води поверхневих та підземних водоймищ, атмосферного повітря, а також сільськогосподарської сировини і харчових продуктів, що може негативно позначитися на здоров’ї населення [3, 5].

Вода є одним з найважливіших елементів біосфери, від якості якої значною мірою залежить здоров’я людини. Якість води в поверхневих водних об’єктах є одним з вирішальних чинників санітарного та епідемічного благополуччя населення [10]. Саме тому розробка нормативів для контролю за кількістю потрапляння таких небезпечних речовин як пестициди у воду, що буде використана для питного водопостачання населення, було одним з основних завдань нашого дослідження.

Мета: наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації цифлуфенаміду у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Цифлуфенамід – (Z)-N-[б-(циклопропілметоксиміно)-2,3-дифтор-6-(три-фторметил)бензил]-2-фенілацетамід – відноситься до хімічного класу амідів. Коефіцієнт розподілу октанол-вода становить 4,7; розчинність у воді – 0,52 мг/л (малорозчинний у воді) [12].

Згідно ДСанПіН 8.8.1.002-98 [11], за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю – цифлуфенамід віднесено до 3 класу небезпечності. Затверджена величина допустимої добової дози досліджуваної сполуки – 0,01 мг/кг.

Для досягнення поставлених завдань нами проведений лабораторний гігієнічний експеримент відповідно до загальноприйнятих методичних підходів [7, 8, 9], з використанням органолептичних, санітарно-хімічних, санітарно-мікробіологічних методів аналізу. Одержані в експерименті дані обробляли методами варіаційної статистики згідно

[6, 8]. Встановлювали порогові концентрації цифлуфенаміду за органолептичною та загально-санітарною ознаками шкідливості та розраховували максимально недіючу концентрацію (МНК) за санітарно-токсикологічним показником.

В воду модельних водойм (річкова вода) вносили досліджувану речовину в концентраціях 0,5; 0,05 та 0,005 мг/дм^3 (по три проби на кожну концентрацію). Розчини цифлуфенаміду із зменшенням кожної наступної концентрації у два рази в порівнянні з попередньою готували на водопровідній дехлорованій воді.

Досліди з вивчення стабільності цифлуфенаміду у воді проведені в закритих посудинах (модельні водойми) з концентраціями речовини у воді, що відповідають рівню граничних концентрацій, встановлених за запахом.

Згідно з рекомендаціями [9], відхилення показників від контролю, що перевищували 15 %, вважали гігієнічно значущими.

Розрахунок МНК проводили за формулою:

$$МНК = \frac{ДДД \times A \times M}{N \times 100},$$

де МНК – максимальна недіюча концентрація сполуки у воді, мг/дм^3;

ДДД – допустима добова доза пестициду для людини, мг/кг;

А – частка пестициду, що надходить до організму із питною водою, 10 %;

М – маса тіла людини, 60 кг;

N – норма водоспоживання людини впродовж доби, 3 дм^3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку було проведено вивчення впливу цифлуфенаміду на органолептичні властивості води. Статистична обробка даних лабораторних досліджень показала, що препарат при концентрації у воді на рівні 0,05 мг/дм^3 (при температурі 20°С) надає воді запах інтенсивністю в 1 бал (поріг сприйняття). Виявлена достовірна залежність ($p<0,05$) між вмістом цифлуфенаміду у воді та інтенсивністю її запаху дозволяє рекомендувати порогову концентрацію цифлуфенаміду за впливом на запах води при 20 °С на рівні 0,05 мг/дм^3.

При підігріві розчинів до 60°С істотного впливу на запах води не було. Виявлено незначне зниження порогу сприйняття, що пов'язано з руйнуванням препарату при нагріванні. Таким чином, можна рекомендувати в якості порогової величини за впливом на запах води при 60 °С концентрацію цифлуфенаміду на рівні 0,0571 мг/дм^3.

Важливою в гігієнічному відношенні характеристикою поведінки пестициду у водному середовищі є його стабільність, яка буде, в кінцевому рахунку, визначати й інші властивості: швидкість і характер міграції, транслокації, деградації, адсорбції, кумуляції, що протікають в природних умовах водного середовища. Стабільність цифлуфенаміду у воді вивчали за стійкістю запаху непрямим методом.

З даних літератури відомо про погіршення органолептичних властивостей води після її хлорування [2, 10]. Тому нами була проведена серія дослідів з вивчення впливу цього процесу на органолептичні властивості води, що містить цифлуфенамід.

Воду з вмістом цифлуфенамідом у концентраціях 0,05 мг/дм^3 і 0,11 мг/дм^3 обробляли 1% розчином хлорного вапна. При цьому доза використаного розчину забезпечувала наявність у воді залишкового активного хлору на рівні 0,3-0,5 мг/дм^3. Визначення запаху проводили згідно з [9] через 30 хвилин, 1, 12 і 24 години після хлорування при температурі 20°С та після підігрівання розчинів на водяній бані до 60°С. Результати аналізу показали, що хлорування водних розчинів препарату не вплинуло на інтенсивність і характер запаху. При підігріванні води до 60°С інтенсивність запаху практично не змінювалась.

З метою вивчення впливу цифлуфенаміду на забарвлення, кольоровість і прозорість води були проведені кілька серій дослідів з різними вихідними концентраціями речовини (від 0,001 до 0,5 мг/дм^3).

При стандартній кольоровості водопровідної води не більше 20° речовина у всіх випробуваних концентраціях не впливала на її забарвлення в шарі води висотою 10-20 см. Всі розчини в зазначених концентраціях мали високу прозорість (>30 см), їх кольоровість значно не відрізнялась від контрольної водопровідної води.

При встановленні граничної концентрації за піноутворенням використовували циліндровий метод Г. Штюпеля в модифікації Е.А. Можаєва [7, 8]. Досліди були проведені з концентраціями цифлуфенаміду у воді від 0,001 до 0,5 мг/дм^3.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що цифлуфенамід в зазначених концентраціях не викликає піноутворення, не утворює плівок при температурі води 20 і 60°С. Порогова величина за вказаними показниками становить 0,5 мг/дм$^{3.}$

Узагальнені результати вивчення впливу цифлуфенаміду на органолептичні властивості води представлені в таблиці 1.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що пороговою за органолептичними показниками шкідливості є концентрація цифлуфенаміду у воді на рівні 0,05 мг/дм^3 (запах при 20°С).

На наступному етапі нами було вивчено вплив цифлуфенаміду на інтенсивність процесу біохімічного споживання кисню (БСК), зміни чисельності сапрофітної мікрофлори, динаміку мінералізації

Таблиця 1

Порогові концентрації цифлуфенаміду за впливом на органолептичні властивості води

Органолептична ознака	Характер прояву	Концентрація, мг/дм^3
Запах	поріг	0,0486
Забарвлення	поріг	>0,5
Прозорість	поріг	>0,5
Колірність	поріг	>0,5
Каламутність	поріг	>0,5
Піноутворення	поріг	>0,5
Органолептичний показник шкідливості	запах при 20^{0}С	~ 0,05

азотовмісних речовин, рівень вмісту розчиненого у воді кисню і зміни активної реакції середовища (pH) при його концентраціях від 0,005 до 0,5 мг/дм^3.

В результаті проведених досліджень встановлено, що цифлуфенамід в концентраціях від 0,005 до 0,5 мг/дм^3 не впливає на процеси біохімічного споживання кисню (БСК) у воді протягом усього періоду спостереження (з 0 по 21 добу). Відмінності досліджуваних проб від контрольних знаходилися в межах 1-5 % ($p>0,05$).

Результати досліджень впливу цифлуфенаміду на чисельність сапрофітної водної мікрофлори показали, що речовина в концентрації 0,005 мг/дм^3 не впливає на ріст і відмирання сапрофітних мікроорганізмів ($p>0,05$). Однак при концентрації 0,05-0,5 мг/дм^3 було виявлено достовірну її бактерицидну дію на ріст і відмирання сапрофітних мікроорганізмів ($p<0,05$) на 3 добу.

Аналіз результатів вивчення впливу цифлуфенамідуна динаміку процесу нітрифікації азотовмісних органічних речовин у воді дозволив встановити, що присутність речовини у воді в концентраціях від 0,005 до 0,5 мг/дм^3 істотно не впливає на вміст азоту амонійного (рис.). При цьому його вміст відрізнявся від контрольних величин на 0-11%.

При вивченні впливу цифлуфенаміду на вміст азоту нітритів у воді досліджуваних водойм встановлено, що на 7-10 добу експерименту при всіх досліджуваних концентраціях він дещо збільшувався, однак відмінності від контрольних величин склали не більше 4-14 %, тобто були токсикологічно не значимими. До 15 доби спостережень процес нітрифікації стабілізувався і отримані результати досліду відповідали рівню контрольних величин.

Результати вивчення впливу цифлуфенаміду на вміст азоту нітратів показали, що наявність у воді досліджуваної речовини в концентраціях від 0,005 до 0,5 мг/дм^3 не впливає на динаміку їх вмісту. Протягом всього періоду спостережень відмінності досліджуваних проб від контрольних не перевищували 4-14 % та були недостовірними ($p>0,05$).

Необхідно відзначити, що процес мінералізації органічних речовин у воді в присутності цифлуфенаміду мав закономірну послідовність стадій. Процес мінералізації завершився до 30 доби спостережень. Пороговою величиною за цим показником можна вважати концентрацію 0,5 мг/дм^3.

Контроль динаміки процесу нітрифікації в модельних водоймах проводили при дослідженні активної реакції середовища (pH) і розчиненого у воді кисню.

Як показують результати експериментальних досліджень, активна реакція води (pH) і вміст розчиненого у воді кисню не відрізнялися від контрольних величин у всіх вивчених концентраціях цифлуфенаміду. Відмінності досліджуваних проб від контрольних були не достовірні ($p>0,05$) і складали 1-4 % впродовж усього періоду дослідження.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити порогові рівні цифлуфенаміду за основними показниками шкідливості (табл. 2).

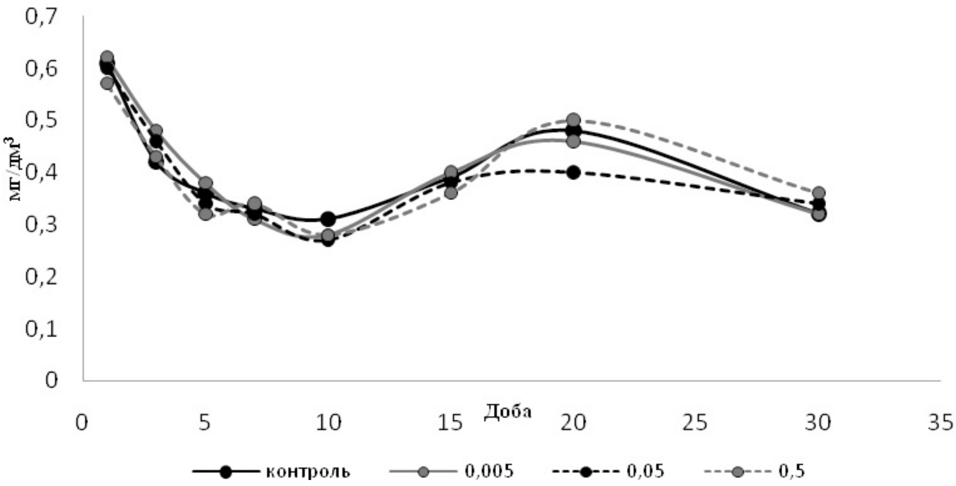

Рис. Вплив цифлуфенаміду на динаміку вмісту азоту амонійного у воді модельних водойм

Таблиця 2

Порогові концентрації цифлуфенаміду за основними ознаками шкідливості

Ознака шкідливості	Характер прояву	Концентрація, мг/дм^3
Органолептична	поріг	0,05
Загальносанітарна	поріг	0,005
Санітарно-токсикологічна	максимальнонедіюча концентрація	0,02
Гранично допустима концентрація		0,005

Отримані результати дозволили встановити лімітуючу ознаку шкідливості – загальносанітарна, і науково обґрунтувати гранично допустиму концентрацію цифлуфенаміду у воді на рівні – 0,005 мг/дм^3.

При вмісті цифлуфенаміду у воді на рівні обґрунтованого гігієнічного нормативу та середньодобовому споживанні води 3 дм^3 можливе добове надходження досліджуваної сполуки з водою не перевищить 0,015 мг, що складає 2,5 % від її допустимого добового надходження (0,6 мг).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено гранично допустиму концентраціюцифлуфенаміду у воді водойм господарсько-питного та культурно-побутового призначення на рівні 0,005 мг/дм^3 за лімітуючим загально-санітарним показником шкідливості.

2. Показано, що при вмісті цифлуфенаміду у воді на рівні обґрунтованого гігієнічного нормативу та середньодобовому споживанні води 3 дм^3 можливе добове надходження досліджуваної сполуки з водою не перевищить 0,015 мг, що складає 2,5 % від її допустимого добового надходження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового фунгіциду інгібітору сукцинатдегідрогенази ІІ покоління – ізопіразаму/ / Науковий огляд. 2015. № 2 (12). С. 85–96.
2. Будьоний О.П. Ультрафіолетове знезараження як альтернатива використанню хлорування. URL:https:/ /www.oalibrary.org/papers/view/089d36f4-efc1-4a8b-9bf0-8e7dade9e38c/ (дата звернення 24.09.2017).
3. Всесвітня організація охорони здоров'я. URL:http:/ /www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/vector-control-ncds-cancer/ru/ (дата звернення 24.09.2017).
4. Екологія і пестициди / Сторчоус І. URL:http:// www.agro-business.com.ua/agronomiia-siogodni/838-ekologiia-i-pestytsydy.html (дата звернення 24.09.2017).
5. Забруднення питної води залишками пестицидів, нормування, методи контролю, оцінка ризику здоров'я. URL:http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/ art_2007/n07_2_1.htm / (дата звернення 24.09.2017).
6. Лапач С.Н., Чубейко А.В., Бабич П.Н. Статистическиеметоды в медико-биологическихисследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
7. Методические указания по гигиенической оценкеновых пестицидов. № 4263-87, утв. 13.03.87 / МЗ СССР. К., 1988.212 с.
8. Методические указания по применению расчетных и экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в водеводных объектов. № 1943-78, утв. 08.12.78. / МЗ СССР. М., 1979. 28 с.
9. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в водеводоёмов. № 1296-75, утв. 15.04.75 / МЗ СССР. М., 1976. 80 с.
10. Пельо І.М., Благая А.В. Наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації флуопіколіду у воді // Медичні перспективи. 2014. № 49. С. 112-120.
11. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 [Затв. 28.08.98] // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. Київ, 2000. Т. 9, Ч. 1. С. 249-266.
12. PPDB: Pesticide Properties Data Base URL: http:// sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/ (дата звернення 24.09.2017).

Отримано: 24.09.2017

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИФЛУФЕНАМИДА В ВОДЕВОДОЕМОВ ХОЗЯЙСТВЕННО-ПИТЬЕВОГО И КУЛЬТУРНО-БЫТОВОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Ставниченко П.В., Антоненко А.Н., Зинченко Т.И., Ткаченко С.М., Бардов В.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Вода является одним изважнейших элементов биосферы, от качества которой в значительной степени зависит здоровье человека. Качество води поверхностных водных объектов – это один изрешающих факторов санитарного и эпидемического благополучия населения.

Цель:научное обоснование предельнодопустимой концентрации цифлуфенамида в водеводоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения.

Материалыиметоды. Лабораторный гигиенический эксперимент с использованием органолептических, санитарно-химических, санитарно-микробиологических методов анализа. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты. Исследуемые растворы с разными концентрациями цифлуфенамида имели высокую прозрачность (>30 см), их цветность незначительно отличалась от контрольной водопроводной воды. Было изучено влияние цифлуфенамида на интенсивность процесса биохимического потребления кислорода, изменение числа сапрофитной микрофлоры, динамику минерализации азотсодержащих веществ, уровень содержания в воде растворенного кислорода и изменение активной реакции среды (pH) при его концентрациях от 0,005 до 0,5 мг/дм^3. Отмечено, что процесс минерализации органических веществ в воде в присутствии цифлуфенамида имел закономерную последовательность стадий. Процесс минерализации завершился к 30 суткам.

Вывод. Предельнодопустимая концентрация цифлуфенамида в водеводоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового назначения на уровне 0,005 мг/дм^3 по лимитирующему общесанитарному показателю вредности.

Ключевые слова: вода, цифлуфенамид, предельнодопустимая концентрация.

SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF MAXIMUM ALLOWABLE CONCENTRATION OF CYFLFENAMID IN WATER OF HOUSEHOLDS-DRINKING AND CULTURAL-DOMESTIC APPOINTMENTS RESERVOIRS

Stavnichenko P.V., Antonenko A.M., Zinchenko T.I., Tkachenko S.M., Bardov V.G.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Water is one of the most important elements of the biosphere on the quality of which largely depends on human health. The quality of water in surface waterbodies is one of the decisive factors in the sanitary and epidemiological well-being of the population.

Objective of our study was a scientific substantiation of the maximum allowable concentration of cyflufenamid in water of households-drinking and cultural-domestic appointments reservoirs.

Materials and methods. We conducted a laboratory hygienic experiment using organoleptic, sanitary-chemical, sanitary-microbiological methods of analysis. The data obtained in the experiment were processed by the methods of variation statistics.

Results. The investigated solutions with different cyflufenamid concentrations had high transparency (>30 cm), their colority did not differ significantly from the control tap water. The influence of cyflufenamid on the intensity of the process of biochemical oxygen consumption, changes in the number of saprophytic microflora, the dynamics of mineralization of nitrogen-containing substances, the level of dissolved oxygenin water and the changes in the active reaction of the medium (pH) at its concentrations from 0,005 to 0,5 mg/dm^3 were studied. It was noted that the process of mineralization of organic substances in water in the presence of cyflufenamid had a logical sequence of stages. The process of mineralization ended until the 30th day of observation.

Conclusion. The maximum allowable concentration of cyflufenamid in water households-drinking and cultural-domestic appointments reservoirs has been established at the level of 0,005 mg/m^3 according to general sanitary limiting index.

Keywords: water, cyflufenamid, maximum allowable concentration.

УДК:[616.13/.14-002-02:612.017.1]-036-037-085

АНЦА-АСОЦІЙОВАНІ ВАСКУЛІТИ: ГЕТЕРОГЕННІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ПРОГНОЗ, СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Яременко О.Б., Петелицька Л.Б.

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

l.petelytska@gmail.com

Рецензенти: проф. Лізогуб В.Г., проф. Літус В.І.

Резюме. У статті висвітлені нові погляди на класифікацію і номенклатуру системних васкулітів, значення виявлення антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) в діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювання. Представлено дані літератури та власних досліджень щодо клінічних проявів АНЦА-асоційованих васкулітів. Аналізуючи перші клінічні прояви у 41 хворого на гранулематоз з поліангіїтом, ми виділили чотири варіанти дебюту: з ураженням ЛОР-органів (n=21), з ураженням легень без залучення верхніх дихальних шляхів (n=8), з ураженням шкіри, суглобовим синдромом і лихоманкою (n=7) та інші варіанти (n=5). В дебюті захворювання найчастішими проявами були лихоманка (76 %), ураження ЛОР-органів (51 %), шкіри (41 %), нервової системи (39 %) та артрити/артралгії (37 %). В розгорнутій картині гранулематозу з поліангіїтом у порівнянні з дебютом частіше відмічали ураження шкіри (66 % проти 41 %), нервової системи (51 % проти 39 %), нирок (41 % проти 10 %), легень (63 % проти 30 %), очей (32 % проти 10 %) та міалгії (34 % проти 12 %). Серед уражень ЛОР-органів переважали синусит (n=19), риніт (n=8) та отит (n=6), рідше діагностували ларинготрахеїт, субглотковий стеноз, сідлоподібну деформацію носа, деструкцію стінок придаткових пазух, гранульому придаткових пазух та мастоїдит. Наведено останні клінічні рекомендації з лікування хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти, включаючи використання імунобіологічної терапії, а також описано результати власного досвіду використання імунобіологічної терапії у хворих на гранулематоз з поліангіїтом.

Ключові слова: АНЦА-асоційовані васкуліти, гранулематоз з поліангіїтом, клінічні прояви, прогноз, імунобіологічна терапія, ритуксимаб.

Актуальність. Первинні системні васкуліти (ПСВ) – гетерогенна група захворювань невідомої етіології, основним морфологічним проявом яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру та локалізації пошкоджених судин і тяжкості супутніх запальних порушень [28]. Серед ПСВ виділяють групу захворювань, що характеризуються наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) і некротичним ураженням судин дрібного калібру – так звані АНЦА-асоційовані васкуліти. До них належать гранулематоз з поліангіїтом (ГПА) – гранулематоз Вегенера, мікроскопічний поліангіїт (МПА), еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (ЕГПА) – синдром Чарга-Стросса. Ці захворювання об'єднують не тільки подібні серологічні особливості, деякі клінічні характеристики, але і близькі підходи до лікування. АНЦА-асоційовані васкуліти відносяться до рідкісних хвороб: в середньому щорічна захворюваність в Європі становить приблизно 20 випадків на мільйон населення [20], а найпоширенішою нозологічної формою є ГПА [4]. В окремих країнах світу, таких як Японія, Китай, превалює МПА [8]. За даними нашої клініки, серед 42 хворих з вперше виявленим АНЦА-асоційованим васкулітом в 2011-2015 рр. у 59 % діагностовано ГПА. У середньому, від початку симптомів до встановлення діагнозу, за даними іспанського ретроспективного дослідження, проходить 3,5 місяці (0,5-14 міс.) [18], за даними нашої клініки – 15,4 міс. (1-60 міс.). Ці захворювання зустрічаються в будь-якому віці, включаючи дитячий і старечий, хоча пік захворюваності припадає на 4-6 десятиліття життя [27].

АНЦА-асоційовані системні васкуліти є потенційно смертельними захворюваннями навіть за умов проведення сучасної терапії. Це ілюструють результати проведеного під егідою EUVAS дослідження багаторічної виживаності 535 хворих з АНЦА-асоційованими васкулитами (281 – з ГПА, 254 – з МПА) [7]. Протягом 5 років спостереження померли 133 хворих (25 %), що в 2,6 рази вище рівня загальної смертності в популяції даного віку. Найбільш високим ризик смерті був на 1 році захворювання, серед причин смертей найбільшу питому вагу мали інфекції (48 %) і активний васкуліт (19 %). У наступні роки основними причинами смерті були серцево-судинні захворювання (26 %), злоякісні новоутворення (22 %) та інфекції (20 %). Продемонстровано несприятливе прогностичне значення зни-

Таблиця 1

Оновлена класифікація і номенклатура системних васкулітів (Chapel Hill, 2012)

Васкуліти судин великого калібру		Гігінтоклітинний артеріїт (ГКА)
		Артеріїт Такаясу
Васкуліти судин середнього калібру		Вузликовий поліартеріїт (ВП)
		Хвороба Кавасакі
Васкуліти дрібних судин	АНЦА-асоційовані васкуліти	Мікроскопічний поліангіїт (МПА)
		Гранулематоз з поліангіїтом (Гранулематоз Вегенера), (ГПА)
		Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (синдром Чарга-Стросса), (ЧС)
	Імуно-комплексні васкуліти	Кріоглобулінемічний васкуліт
		IgA-асоційований васкуліт (Хвороба Шенлейна-Геноха)
		Гіпокомплементний уртикарний васкуліт
		Васкуліт, асоційований з аутоантитілами до базальних мембран клубочкових капілярів нирок
Васкуліти з варіабільним ураженням судин		Хвороба Бехчета
		Синдром Когана
Васкуліти з ураженням одного органу		Шкірний лейкоцитокластичний васкуліт
		Шкірний артеріїт
		Первинний васкуліт центральної нервової системи
		Ізольований аортит
Васкуліти, асоційовані з системними захворюваннями		Васкуліт, асоційований з СЧВ
		Васкуліт, асоційований з РА
		Васкуліт, асоційований з саркоїдозом
Васкуліти відомої (передбачуваної) етіології		HCV-асоційований кріоглобулінемічний васкуліт
		Медикаментозно індукований імунокомплексний васкуліт
		Медикаментозно індукований АНЦА-васкуліт
		Паранеопластичний васкуліт

Примітка. СЧВ – системний червоний вовчак, РА – ревматоїдний артрит, HCV – вірус гепатиту С.

ження швидкості клубочкової фільтрації менше 15 мл/хв, старшого віку хворих, високого значення Бірмінгемського індексу активності васкулітів (BVAS), анемії та лейкоцитозу у дебюті захворювання.

У зв'язку з відсутністю діагностичних критеріїв ПСВ для встановлення діагнозу широко використовуються критерії визначення нозологій згідно Міжнародної погоджувальної конференції в Chapel Hill 2012 р. (табл. 1) [14].

Іншою широко вживаною класифікацією васкулітів є класифікація Американської колегії ревматологів (ACR), яка заснована переважно на клінічних даних [16]. Проте обидві класифікації було розроблено для порівняння груп хворих на васкуліт, а не як діагностичні критерії для окремого хворого, тому є недостатньо інформативними і на даний час ведуться розробки по їх покращенню [5]. Так, створено базу даних DSVAC (diagnostic and classification criteria for vasculitis), яка включає 4932 хворих з 32 країн світу і має на меті розробку діагностичних критеріїв ПСВ.

Діагностична цінність аналізу АНЦА не викликає сумнівів. Клінічними показаннями до проведення аналізу на АНЦА є наявність у хворого гломерулонефриту, кровохаркання, шкірного васкуліту з системними проявами, множинних вогнищ в легенях, хронічного деструктивного захворювання верхніх дихальних шляхів, хронічного синуситу чи отиту, субглоткового стенозу гортані, периферичної полінейропатії чи мононевриту та ретроорбітального утворення [23]. Згідно рекомендацій Міжнародного консенсусу, аналіз крові на АНЦА повинен включати проведення імунофлуоресцентного тесту з визначенням патерну свічення та імуноферментного аналізу (ELISA) з визначенням антитіл (АТ) до протеїнази-3 (ПР-3) та мієлопероксидази (МПО) [11]. У близько 90 % хворих на ГПА виявляють гранульований цитоплазматичний тип флуоресцентного свічення з центральним підсиленням (ц-АНЦА), що, як правило, відповідає ПР-3-специфічності (рис. 1) [23]. Іншим варіантом флуоресцентного свічення є перинуклеарний з ядерним розширенням (п-АНЦА), що відповідає МПО-специфічності і зустрічається у 60 % хворих на МПА та ЕГПА.

Приблизно 10-20 % хворих на ГПА та МПА і 40-50 % хворих на ЕГПА є негативними за АНЦА [21],

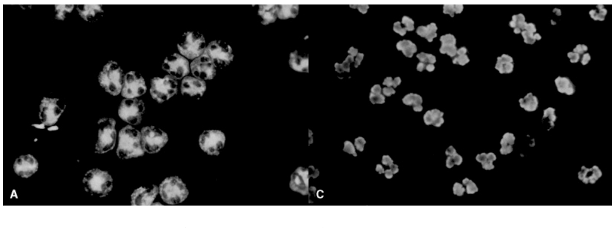

Рис. 1. Імунофлуоресцентні патерни: А – цитоплазматичний тип АНЦА; С- перинуклеарний тип АНЦА (Savige J. і співавт., 2000) [23].

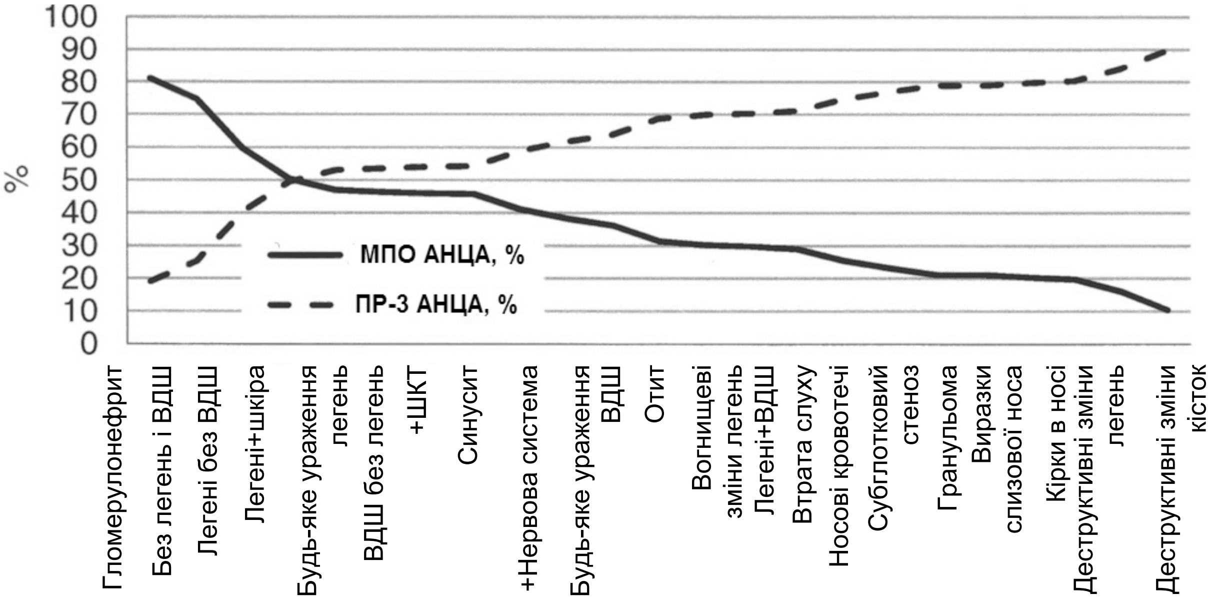

Рис. 2. Частота виявлення різних АНЦА залежно від клінічного фенотипу васкуліту [17].

Примітка. ВДШ – верхні дихальні шляхи, ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

а у 10-20 % хворих на ВП виявляють АНЦА [10]. Позитивність за АНЦА характерна також для кокаїн/левамізол-індукованої патології та бактеріального ендокардиту, що створює труднощі в проведенні диференційної діагностики ПСВ.

Наявність АТ до ПР-3 має несприятливе прогностичне значення. Так, ризик рецидиву у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти з ураженням нирок удвічі вищий у хворих, позитивних за АТ до ПР-3, порівняно з хворими, позитивними за АТ до МПО. Ризик загострення, якому передує підвищення АТ до ПР3, залежить від методології вимірювання (використання одного і того ж методу аналізу при подальших дослідженнях), фенотипу захворювання (більш значуще у хворих з переважанням в клінічній картині капіляритів) та вибору лікування (більш значуще при лікуванні ритуксимабом) [15]. Різні клінічні прояви васкулітів асоціюються з певною частотою виявлення АНЦА (рис. 2). У дослідженні більшість хворих з ізольованим ураженням нирок були позитивними за АТ до МПО (81 %), тоді як майже у всіх пацієнтів з руйнуванням кісток або сідлоподібною деформацією носа виявляли АТ до ПР-3 (94 %) [17].

Зважаючи на найбільшу поширеність ГПА, варто детальніше зупинитися на його клінічних проявах. Залежно від спектру клінічної симптоматики, ГПА може бути представлений лімітованою або системною формами. Лімітована форма характеризується залученням ЛОР-органів, частими рецидивами, у 50-80 % – позитивністю за АНЦА та формуванням гранульоми. Основними особливостями системної форми ГПА є залучення нирок або інших життєво важливих органів, позитивність за АНЦА сягає 90 % і переважають васкулітні прояви [4]. За даними нашої клініки, серед 41 хворих з вперше діагностованим ГПА у 35 хворих спостерігали локалізовану форму та у 6 хворих – системну форму захворювання. Основні клінічні прояви дебюту ГПА, за даними літератури та за нашими даними, наведено в таблиці 2.

Аналізуючи перші клінічні прояви ГПА, нами виділено 4 варіанти дебюту: з ураженням ЛОР-органів (n=21), з ураженням легень без залучення ВДШ (n=8), з ураженням шкіри, суглобовим синдромом та лихоманкою (n=7) та інші варіанти (n=5), включаючи ураження нирок + ураження шкіри + суглобовий синдром, ураження нервової системи + ураження шкіри + суглобовий синдром. На доревматологічному етапі хворим на ГПА найчастіше встановлювали діагноз туберкульозу (n=6), РА (n=5), системного захворювання сполучної тканини (n=5), пневмонії (n=4) та сепсису (n=3). Серед діагнозів також зустрічались саркоїдоз, вузлувата еритема, інтерстиційний нефрит, поліневрит, панікуліт, паранеопластичний синдром, нецукровий діабет та ідіопатичний субглотковий стеноз. В порівнянні з дебютом, в розгорнутій картині ГПА частіше відмічали ураження шкіри, нервової системи, нирок, легень, очей та міалгії (табл. 3).

Найчастішими проявами ураження ЛОР-органів у хворих на ГПА були синусит (n=19), риніт (n=8) та отит (n=6), рідше діагностували ларинготрахеїт, субглотковий стеноз, сідлоподібну деформацію носа, деструкцію стінок придаткових пазух (рис. 3), гранульому придаткових пазух та мастоїдит. Невро-

Таблиця 2

Дані літератури і власні дані щодо клінічних маніфестацій ГПА

Параметри	Джерело, рік							
	Fauci, 1983 [6]	Anderson 1992 [2]	Hoff-man, 1992 [12]	Tural, 1992 [25]	Gonzalez-Gay, 1999 [9]	Rios-Blanco, 2005 [22]	Martinez-Morillo, 2010 [18]	Власні дані, 2014
Кількість хворих	85	265	156	6	9	13	15	41
Середній вік	40,6	50	41	38,3	58,4	44	52,2	43,6
Чол/жін	48/37	146/119	78/78	5/1	3/6	10/3	12/3	14/27
Лихоманка,%	34	-	23	50	44	61	53	76
ВДШ, %	94	75	92	67	67	77	86	59
Легені, %	94	63	90	50	78	69	73	63
Нирки, %	85	60	77	50	89	61	40	41
Нервова система, %	50	-	15	17	-	54	53	51
ССС, %	12	-	6	-	-	31	-	14
Шкіра, %	45	25	46	33	44	23	40	66
Очі, %	58	14	15	-	-	15	13	32

Примітка. ССС- серцево-судинна система.

Таблиця 3

Спектр клінічних проявів ГПА (n = 41) (власні дані)

Клінічні прояви ГПА	Дебют	Розгорнута стадія
Лихоманка, %	76	80
Шкірні прояви, %	41	66
Ураження ЛОР-органів, %	51	59
Ураження нервової системи, %	39	51
Артралгії, %	37	44
Артрит, %	37	39
Міалгії, %	12	34
Ураження нирок, %	10	41
Ураження легень, %	30	63
Ураження очей, %	10	32
Ураження слизових оболонок, %	5	10
Ураження серцево-судинної системи, %	-	14
Лімфаденопатія, %	-	22
Ураження ендокринної системи, %	7	24

логічна симптоматика дебюту ГПА включала сенсоневральну туговухість (n=6), сенсорну полінейропатію (n=4), головний біль (n=4), неврит з руховими порушеннями (n=1) та гостре порушення мозкового кровообігу (n=1). Ураження шкіри проявлялося появою геморагічної висипки, підшкірними вузликами, папуло-некротичними змінами шкіри (рис. 4), паннікулітом та вузлуватою еритемою. Дебютні прояви уражень легень було представлено здебільшого інфільтративними змінами (n=12), у 3 хворих відмічалося кровохаркання та у одного хворого зафіксовано плеврит. Ураження очей в дебюті ГПА носило характер кон’юктивіту (n=2), епісклериту (n=1) та гострої втрати зору на одне око (n=1).

До рідкісних клінічних проявів ГПА належить ураження молочних залоз, шийки матки та ендокринної системи (тиреоїдит, нецукровий діабет, гіперпролактинемія, пангіпопітуїтаризм). Ураження

Рис. 3. Деструкція медіальної стінки лівої гайморової пазухи у хворого на ГПА.

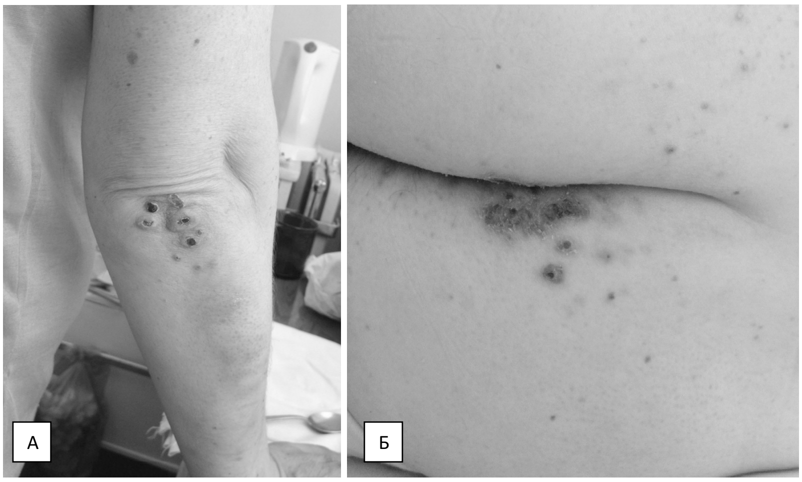

Рис. 4. Папуло-некротичні висипання на розгинальній поверхні ліктьового суглобу (А) та в міжсідничній складці (Б).

молочних залоз виникає у 2-3 % хворих, рідко буває ізольованим, частіше супроводжується іншими проявами ГПА і характеризується появою ізольованого або множинних вузлів, виразки або потовщення шкіри над молочною залозою, ретракцією соска або виділеннями з сосків. У 1 % хворих на ГПА виявляють ураження шийки матки, що проявляються кровотечами та дифузною виразкою і некрозом слизової шийки матки при проведенні кольпоскопії [1]. За даними дослідження клініки Мейо, за період часу з 1996 по 2011 рік у них спостерігалося 9 хворих на ГПА з ураженням гіпофіза [3]. У двох хворих на ГПА нашої клініки в дебюті захворювання діагностовано нецукровий діабет.

За даними різних джерел, п'ятирічна виживаність хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти коливається в межах 68,0-86,8 % [7, 13, 24]. Нами проведено дослідження довготривалої виживаності хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти з визначенням предикторів низької виживаності, яке включало 49 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (ГПА – 27, МПА – 10, ЕГПА – 12), з середнім віком хворих – 48,5 років і середньою тривалістю спостереження – 62 міс. За час спостереження померли 6 хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти (12,2 %) – 4 хворих на МПА і 2 хворих на ГПА. Виживаність хворих на АНЦА-асоційованих васкулітів на 1, 3, 5 та 10 році спостереження становила 91,8 %, 87,6 %, 87,6 %, 76,7 %, відповідно. Гендерні та вікові кумулятивні функції виживання хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти не відрізнялися. Несприятливими прогностичними чинниками у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти визначено підвищення рівня креатиніну більше 176 мкмоль/л та наявність геморагічного альвеоліту. Прогнозування перебігу ПСВ необхідне для вибору оптимальної терапевтичної стратегії, у т.ч. стосовно своєчасного застосування імунобіологічної терапії.

Лікування системних васкулітів включає індукцію ремісії і підтримуючу терапію. Вибір методу лікування залежить від наявності уражень життєво важливих органів. У 2016 році представлено оновлені рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) та Європейської ренальної асоціації / Європейської асоціації діалізу і трансплантації (ERA-EDTA) з лікування АНЦА-асоційованих васкулітів [26]. Ці рекомендації базуються на результатах ряду рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведених під егідою EUVAS за останні 5 років, і в порівнянні з попередніми рекомендаціями [19] більшу роль відводять застосуванню імунобіологічної терапії, а саме ритуксимабу. Згідно рекомендацій, хворі на АНЦА-асоційовані васкуліти з ураженням життєво важливих органів можуть отримувати глюкокортикоїди (ГК) в поєднанні з циклофосфамідом (ЦФ) або з ритуксимабом для індукції ремісії (табл. 4). Комбінація метотрексату (МТ) (перорально або парентерально) чи мікофенолату мофетилу (ММФ) і ГК рекомендована як менш токсична альтернатива ЦФ для індукції ремісії у хворих без ураження життєво важливих органів, а хворим з швидко прогресуючою нирковою недостатністю (рівень креатиніну>500 ммоль/л, або 5,7 мг/дл) чи геморагічним альвеолітом показана ад'ювантна терапія плазмаферезом. Для підтримуючої терапії рекомендовано застосування низьких доз ГК у поєднанні з азатіоприном (АЗ), ритуксимабом, МТ або ММФ. Тривалість підтримуючої терапії повинна становити не менше 2 років після досягнення стійкої ремісії. За наявності рефрактерного АНЦА-асоційованого васкуліту варто перейти від застосування ЦФ до ритуксимабу чи навпаки.

Серед 32 хворих з ГПА, які перебувають під нашим наглядом, ритуксимаб було застосовано у 3 хворих, у яких, незважаючи на стандартну терапію ЦФ і високі дози ГК, не вдавалося досягти стійкої ремісії. Схема лікування: 2 інфузії ритуксимабу по 1000 мг з інтервалом в 2 тижні. Ефективність лікування оцінювали за індексом клінічної активності васкулітів – Birmingham vasculitis activity score (BVAS), динаміці рівня антитіл до ПР-3 (ц-АНЦА), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і відновленню пулу CD19+ В-лімфоцитів. Тривалість спостереження складає від 18 до 50 міс. У всіх хворих відзначали нормалізацію рівня ШОЕ, ц-АНЦА, зменшення дози ГК до 5 мг по преднізолону і можливість відміни ЦФ після першого циклу ритуксимабу. У двох хворих на фоні терапії ритуксимабом спостерігали повну ремісію гематуричного нефриту. У однієї хворої після трьох циклів ритуксимабу з інтервалом в 9 і 13 міс. виникла стійка ремісія з відсутністю рецидивів субглоткових стенозів. Серед побічних ефектів відзначено активацію хронічної герпетичної інфекції у 2 випадках. Появі клінічних проявів рецидивів захворювання передували підвищення рівня CD19 + В-лімфоцитів та ц-АНЦА, що було критерієм для проведення повторних курсів ритуксимабу (рис. 5 та 6).

Хоча ще не отримано віддалені результати застосування імунобіологічної терапії системних васкулітів, проте наявних в даний час даних цілком достатньо для того, щоб розглядати застосування ритуксимабу як оптимістичну альтернативу традиційної фармакотерапії АНЦА-асоційованих васкулітів. З метою оптимізації частоти проведення повторних курсів ритуксимабу доцільно проводити моніторинг рівнів CD19+ В-лімфоцитів та АНЦА.

Наведені в статті літературні дані та результати власних спостережень свідчать, що головною клінічною проблемою є гетерогенність клінічних проявів АНЦА-асоційованих васкулітів, неспецифічність ряду дебютних проявів, що в значній частині випадків обумовлює запізніле виникнення

Таблиця 4

Рекомендації EULAR/ERA-EDTA щодо лікування хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти

Рекомендації	Рівень доказовості	Ступінь рекомендацій
1. Рекомендовано лікування хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти проводити в експертних центрах або в тісній співпраці з ними	3	C
2. Позитивна біопсія підтверджує діагноз васкуліту і вона рекомендована для первинного встановлення діагнозу або при підозрі на рецидив захворювання	3	C
3. Для індукції ремісії вперше встановленого АНЦА-асоційованого васкуліту з ураженням життєво важливих органів рекомендовано застосування комбінації ГК і ЦФ або ритуксимабу	1 для ГПА/МПА, 3 для ЕГПА	А для ГПА/МПА, С для ЕГПА
4. Для індукції ремісії у хворих без ураження життєво важливих органів рекомендовано застосування комбінації ГК і МТ або ММФ	1В	В для МТ, С для ММФ
5. Для тяжкого рецидиву з ураженням життєво важливих органів рекомендовано застосування комбінації ГК і ЦФ або ритуксимабу	1 для ГПА/МПА, 3 для ЕГПА і ЦФ, 4 для ЕГПА і ритуксимабу	А для ГПА/МПА, С для ЕГПА і ЦФ, С для ЕГПА і ритуксимабу
6. Плазмаферез слід розглядати для хворих на швидко прогресуючий гломерулонефрит з рівнем креатиніну в сироватці крові ≥500 ммоль/л (5,7 мг/дл) Плазмаферез може також використовуватися для лікування важких форм дифузного геморагічного альвеоліту	1В 3	В С
7. Для підтримання ремісії рекомендована комбінація низьких доз ГК і/або АЗ, або ритуксимабу, або МТ або ММФ	1В для ГПА/МПА, 3 для ЕГПА і АЗ	А для ГПА/МПА, С для ЕГПА і АЗ
8. Рекомендована тривалість підтримуючої терапії – не менше 24 місяців після досягнення стійкої ремісії	4	D
9. Хворим з відсутністю відповіді на індукційну терапію рекомендовано перехід від ЦФ до ритуксимабу або від ритуксимабу до ЦФ	3	С
10. Рекомендовано використовувати повне клінічне обстеження, а не аналіз АНЦА для вирішення питання про зміни в лікуванні	4	D
11. Рекомендовано контроль стійкої гематурії у хворих, яким застосовували ЦФ	2В	С
12. Після терапії ритуксимабом може спостерігатися гіпоімуноглобулінемія, тому рекомендовано контроль рівня імуноглобулінів перед кожним курсом ритуксимабу і у хворих з рецидивними інфекціями	3	С
13. Рекомендована періодична оцінка серцево-судинного ризику у хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти	2В	В
14. Рекомендовано ретельно пояснювати хворим суть захворювання, варіанти лікування, побічні ефекти лікування, а також короткотривалий і довготривалий прогнози	3	С
15. Рекомендовано оцінювати наявність та вплив супутніх захворювань	4	D

підозри на розвиток ПСВ. Визначення АНЦА має важливе діагностичне та прогностичне значення, однак відсутність цих антитіл у 20-50 % хворих та недостатньо висока їх специфічність створюють додаткові діагностичні проблеми, підкреслюють пріоритетне значення ретельного аналізу клінічної симптоматики та обумовлюють необхідність пошуку альтернативних, неімунологічних маркерів запально-некротичного ураження судин. Виживаність хворих на АНЦА-асоційовані васкуліти насамперед визначається тяжкістю ураження нирок та розвитком геморагічного альвеоліту. Своєчасне застосування патогенетичного лікування, включаючи анти-В-клітинну терапію, здатне суттєво поліпшити прогноз хворих з ПСВ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

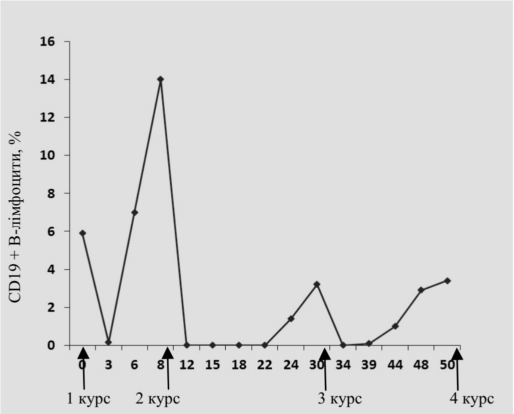

Рис. 5. Динаміка рівнів CD19+ В-лімфоцитів під час лікування ритуксимабом (хвора Т.)

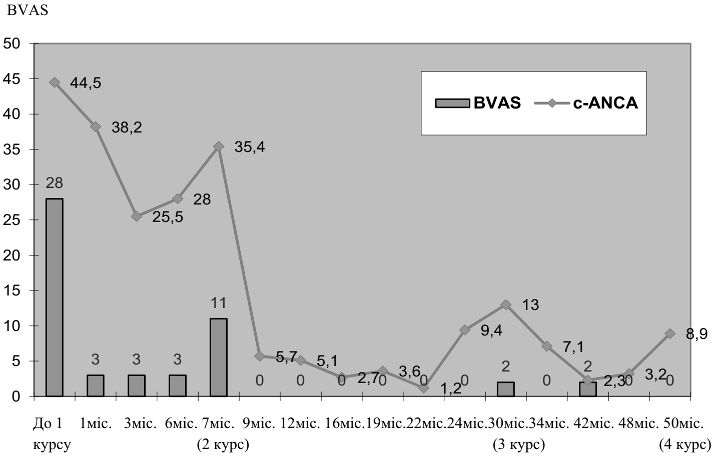

Рис. 6. Динаміка BVAS і титру ц-АНЦА під час лікування ритуксимабом (хвора Т.)

ЛІТЕРАТУРА

1. Almouhawis H., Leao J. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment // J Oral Pathol Med. 2013. Vol. 42, No. 7. P. 507-516.
2. Anderson G. et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee // Q J Med. 1992. Vol. 83. P. 427-438.
3. Cartin-Ceba R., Singh E. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis // La Presse Mйdicale. 2013. Vol. 42. P. 710-711.
4. Comarmond C., Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment // Autoimmun Rev. 2014. Vol. 13. P. 1121-1125.
5. Craven A. et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS) // Clin Exp Nephrol. 2013. Vol.17. P. 619-621.
6. Fauci A. Vasculitis // J Allergy Clin Immunol. 1983. Vol. 72, No. 3. P. 211-223.
7. Flossmann O. et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis // Ann Rheum Dis. 2011. Vol. 70, No. 3. P. 488-494.
8. Fujimoto S. et al. Comparison of the epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis between Japan and UK // Rheumatology. 2011. Vol. 2010. P. 1916-1920.
9. Gonzalez-Gay M., Garcia-Porrua C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects // Medicine (Baltimore). 1999. Vol. 78, No. 5. P. 292-308.
10. Guillevin L., Visser H., Noel L. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome – 62 patients // J Rheumatol. 1993. Vol. 20. P.1345-1349.
11. Hagen E. Standardisation of solid phase assays for ANCA determination // Nephrology. 1997. Vol. 3. P.764-765.
12. Hoffman G. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients // Ann Intern Med. 1992. Vol. 116. P.488-498.
13. Holle J. et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. P. 257-266.
14. Jennette J.C. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2013. Vol. 65. P. 1-11.
15. Kemna M. et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease // Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 26. P. 537-542.
16. Lightfoot R.W. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // Arthritis Rheum. 1990. Vol. 33. P. 88-93.
17. Lionaki S., Blyth E., Hogan S. The Role of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Specificity for Myeloperoxidase or Proteinase 3 in Disease Recognition and Prognosis //Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. P. 3452-3462.
18. Martinez-Morillo M., Grados D. Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener). Description of 15 Cases // Reumatol Clin. 2012. Vol. 8. P. 15-19.
19. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis //Ann Rheum Dis. – 2009. Vol. 68. P. 310-307.
20. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2010. Vol. 565. P. 447-461.

21. Radice A., Sinico R. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) // Autoimmunity. 2005. Vol. 38. P. 93-103.
22. Rнos Blanco J., Gymez Cerezo J., Vбzquez Mucoz E. Clinical-biological and radiological study of Wegener's granulomatosis in a university hospital // Rev Clin Esp. 2005. Vol. 205, No. 8. – P. 367-373.
23. Savige J. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features // Kidney International. 2000. Vol. 57. P. 846-862.
24. Slot M. et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement // Kidney Int. 2003.Vol. 63. P. 670-677.
25. Tural C. et al. Granulomatosis de Wegener: descripciyn de 6 pacientes // Med Clin. 1992. Vol. 99, No. 5. P. 63-66.
26. Yates M., Watts R., Bajema I. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // Ann Rheum Dis. 2016. Vol. 75, No. 9. P. 1583-1594.
27. Watts R.A., Scott D.G.I. Epidemiology of vasculitis // Vasculitis. 2nd ed. Oxford University Press. 2008. Vol. 250. P. 7-22.
28. Watts R.A. Vasculitis in Clinical // Practice Oxford University Press. 2008. P. 4-5.

Отримано 07.11.2017

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ПРОГНОЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Яременко О.Б., Петелицкая Л.Б.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В статье освещены новые взгляды на классификацию и номенклатуру системных васкулитов, значение выявления антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) в диагностике и прогнозировании течения заболевания. Представлены данные литературы и собственных исследований клинических проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов. Анализируя первые клинические проявления у 41 больного гранулематозом с полиангиитом, мы выделили четыре варианта дебюта: с поражением ЛОР-органов (n=21), с поражением легких без вовлечения верхних дыхательных путей (n=8), с поражением кожи, суставным синдромом и лихорадкой (n=7) и другие варианты (n=5). В дебюте заболевания наиболее частыми проявлениями были лихорадка (76 %), поражение ЛОР-органов (51 %), кожи (41 %), нервной системы (39 %) и артриты/артралгии (37 %). В развернутой картине гранулематоза с полиангиитом по сравнению с дебютом чаще отмечали поражения кожи (66 % против 41 %), нервной системы (51 % против 39 %), почек (41 % против 10 %), легких (63 % против 30 %), глаз (32 % против 10 %) и миалгии (34 % против 12 %). Среди поражений ЛОР-органов преобладали синусит (n=19), ринит (n=8) и отит (n=6), реже диагностировали ларинготрахеит, субглоточный стеноз, седловидную деформацию носа, деструкцию стенок придаточных пазух, гранулему придаточных пазух и мастоидит. Приведены последние клинические рекомендации по лечению больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, включая использование иммунобиологической терапии, а также описаны результаты собственного опыта использования иммунобиологической терапии у больных гранулематозом с полиангиитом.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, клинические проявления, прогноз, иммунобиологическая терапия, ритуксимаб.

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: HETEROGENEITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS, PROGNOSIS, CURRENT OPPORTUNITIES OF PHARMACOTHERAPY

Yaremenko O.B., Petelytska L.B.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. The article highlights the new views on classification and nomenclature of systemic vasculitis, the meaning of detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the diagnosis and prognosis of the disease. The literature data and own research regarding clinical manifestations of ANCA-associated vasculitis are presented. Analyzing the first clinical manifestations in 41 patients with granulomatosis with polyangiitis, we identified four variants of the debut: with involvement of ENT organs (n =21), with lung lesions without involvement of the upper respiratory tract (n=8), with skin lesions, joint involvement and fever (n=7) and other variants (n=5). Fever (76%), involvement of ENT organs (51%), skin (41%), nervous system (39%) and arthritis/arthralgia (37%) were the most frequent first manifestations of granulomatosis with polyangiitis. In comparison with the presenting features there were more often lesions of the skin (66% vs. 41%), nervous system (51% vs. 39%), kidneys (41% vs. 10%), lungs (63% vs. 30%), eyes (32% vs. 10%) and myalgia (34% vs. 12%) throughout course of disease. Among the lesions of the ENT organs, sinusitis (n=19), rhinitis (n=8) and otitis (n=6) were predominate, laryngotracheitis, sublottic stenosis, saddle-shaped deformation of the nose, destruction of the walls of the paranasal sinuses and mastoiditis were diagnosed less frequently. The latest clinical recommendations for treating patients with ANCA-associated vasculitis, including the use of immunobiological therapy are presented, as well as describing of the results of our own experience in the using of immunobiological therapy in patients with granulomatosis with polyangiitis.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, clinical features, prognosis, immunobiological therapy, rituximab.

УДК 613:632.95:634.75

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ ПЕСТИЦИДІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В СИСТЕМІ ХІМІЧНОГО ЗАХИСТУ СУНИЦІ. ОГЛЯД

Зінченко Т.І.

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

tazin4enko@gmail.com

Рецензенти: проф. Паустовський Ю.О., проф. Гаркавий С.І.

Актуальність. Суницю споживають переважно свіжою, саме тому токсикологічна оцінка засобів хімічного захисту суниці є обов’язковою передумовою їх впровадження в практику.

Мета: токсикологічна характеристика сучасних пестицидів, що використовуються в системі хімічного захисту суниці.

Матеріали та методи. Препарати Актара 25 WG, в.г., Світч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нупрід 600 ТН, Тореро КС на основі тіаметоксаму, ципродинілу, флудіоксонілу, тефлутрину, імідаклоприду, метамітрону, етофумезату, токсикологічну оцінку яких проводили за даними літературних джерел та ресурсів Інтернет.

Результати. Проведено аналіз літературних джерел щодо токсичних властивостей препаратів та їх діючих речовин, що застосовуються для захисту суниці та встановлено класи їх небезпечності у відповідності до гігієнічної класифікації пестицидів (ДСанПін 8.8.1.002-98).

Висновок. За лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю – препарати Світч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нупрід 600 ТН, Тореро КС та діючі речовини флудіоксоніл, ципродиніл та метамітрон віднесено до II інтегрального класу небезпечності (помірно небезпечні), препарат Актара 25 WG, в.г. та сполука тіаметоксам – до III класу (небезпечні), діючі речовини імідаклоприд, тефлутрин, етофумезат – до I класу небезпечності (надзвичайно небезпечні).

Ключові слова: суниця, клас небезпечності, пестициди, токсичність, лімітуючий критерій.

Актуальність. Одним із основних ефективних напрямків інтенсифікації виробництва суниці є хімічний метод захисту від шкідників, хвороб та бур’янів із застосуванням пестицидів [2]. Науковці порівнюють вибір пестицидів із застосуванням лікарських препаратів у медицині, звертаючи увагу на необхідність їх всебічного вивчення та оцінки безпечності для здоров’я людей та довкілля [14]. Враховуючи, що суницю споживають переважно свіжою [6], токсикологічна оцінка засобів хімічного захисту суниці є обов’язковою передумовою їх впровадження в практику.

Нами було проведено аналіз даних літератури щодо токсичних властивостей препартів, які пропонуються для захисту суниці, а саме: препарати Актара 25 WG, в.г., Світч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нупрід 600 ТН, Тореро КС на основі тіаметоксаму, ципродинілу, флудіоксонілу, тефлутрину, імідаклоприду, метамітрону, етофумезату.

Мета: токсикологічна характеристика та гігієнічна оцінка сучасних пестицидів Актара 25 WG, в.г., Світч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нупрід 600 ТН, Тореро КС, що використовуються в системі хімічного захисту суниці

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Токсикологічну оцінку діючих речовин тіаметоксаму, ципродинілу, флудіоксонілу, тефлутрину, імідаклоприду, метамітрону, етофумезату досліджуваних препаратів для теплокровних лабораторних тварин та їх небезпечності для людини проведено за даними літературних джерел та електронних ресурсів Pesticide Properties Data Base, FAO. EXTOXNET. EPA. EFSA. Класи небезпечності встановили згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі досліджувані препарати згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів [9, 18, 19] є малотоксичними (IV клас небезпечності) при пероральному та перкутанному надходженні. При інгаляційному надходженні лише препарат Актара 25 WG, в.г. віднесений до III класу небезпечності, решта препаратів – до II класу [9, 18, 19]. Хоча варто відмітити, що всі величини $ЛК_{50}$ більші за максимально досліджувані, тобто не було випадків загибелі дослідних тварин, що може свідчити про ще меншу токсичність досліджуваних формуляцій при даному шляху надходження. Жоден з препаратів не має алергенних властивостей, тому всіх їх можна віднести по даному критерію до IV класу небезпечності (малонебезпечні), крім Тореро КС – III клас, слабкий алерген.

При нанесенні на шкіру препарати Актара 25 WG, в.г., Світч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г., Нупрід 600 ТН, Тореро КС проявляють слабку подразнюючу дію або взагалі не викликають реакції з боку шкірних покривів – III-IV клас небезпечності (помірно та малонебезпечні) [3].

Лімітуючим критерієм при встановленні класу небезпечності всіх досліджуваних препаратів була інгаляційна токсичність, за якою Актара 25 WG, в.г. віднесена до III класу небезпечності, всі інші досліджувані препарати – до II класу небезпечності (табл. 1).

За даними літератури [10, 11, 14, 17, 21, 25, 27] середні смертельні дози (ЛД$_{50}$) при пероральному введенні (ЛД$_{50}$ per os) всіх досліджуваних діючих речовин (д.р.) становили >5000 мг/кг, крім імідаклоприду та тефлутрину, величини показнику для яких склали 424 та 21,8 мг/кг, відповідно (табл. 2).

За величинами (ЛД$_{50}$) per os [10, 11, 14, 17, 21, 25, 27], всі досліджувані діючі речовини можна віднести до III класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [3], крім імідаклоприду та тефлутрину, які відносяться до III та II класу небезпечності, відповідно (табл. 2).

Величина ЛД$_{50}$ при перкутанному надходженні (ЛД$_{50}$ per cut) тефлутрину становила 177 мг/кг [1], ЛД$_{50}$ per cut решти досліджуваних д.р. >1000 мг/кг [1].

За величиною ЛД$_{50}$ per cut тефлутрин можна віднести до III класу небезпечності, решту досліджуваних д.р. – до IV класу небезпечності [3].

За показниками гострої інгаляційної токсичності д.р. значно різняться: середня смертельна концентрація (ЛК$_{50}$) тіаметоксаму становить >3720 мг/м^3; флудіоксонілу, ципродинілу та метамітрон >500 мг/м^3; імідаклоприду, тефлутрину, етофумезату <500 мг/м^3 [11, 12, 21, 25]. Низькі показники трьох останніх д.р (табл. 2) пов'язані не з високою їх токсичністю (жодна тварина в експерименті не загинула, і величина ЛК$_{50}$ виражена як «більш ніж…»), а з фізико-хімічними властивостями – досліджували максимальну їх концентрацію, яку вдалося створити у повітрі.

За показниками гострої інгаляційної токсичності [11, 12, 21, 25] тіаметоксам відноситься до III класу небезпечності; флудіоксоніл, ципродиніл та метамітрон – до II; імідаклоприд, тефлутрин, етофумезат – до I класу.

Тіаметоксам, імідаклоприд, метамітрон, етофумезат не мають подразнюючої та алергенної дії; решта досліджуваних д. р. проявили себе як слабкі подразники та алергени в дослідах на кролях та морських свинках, відповідно [10, 11, 12, 17, 21, 25].

Тіаметоксам, імідаклоприд, метамітрон, етофумізат за вираженістю подразнюючої та алергенної дії [10, 11, 12, 17, 21, 25] віднесено до IV класу небезпечності; решта досліджуваних д.р. – до III класу [3].

Надходячи в організм піддослідних тварин перорально, досліджувані фунгіциди тіаметоксам, флудіоксоніл та ципродиніл швидко абсорбуються та метаболізуються в організмі щурів незалежно від статі тварин та кратності введення [10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 29].

Речовини швидко виводяться з організму щурів [10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 29]. Через 24-48 годин виводилось до 90 % через нирки із сечею, решта – з фекаліями. Основним компонентом в сечі (70-90 %) при введенні флудіоксонілу та тіаметоксаму була незмінена вихідна речовина, при введенні ципродинілу – 8 основних метаболітів (кожен від 1 до 35 % від введеної дози) [10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 29].

Основним шляхом виведення інсектициду імідаклоприду була сеча, кількість та шлях виведення від статі та кратності введення не залежав [12, 15, 22, 30]. Основним метаболітом була 6-хлорнікотинова кислота та її гліцинові коньюгати, які були виявлені тільки в сечі. Більше 90 % вихідної радіоактивності виводилось за 24 години [12, 15, 22, 30].

На відміну від інших досліджуваних речовин, тефлутрин повільно абсорбується в організмі щурів та повільно виводиться із організму – 53-67 % з фекаліями і 20-34 % із сечею – у вигляді незміненої речовини та олеїнової кислоти [28].

Метамітрон та етофумезат повністю (більше 90 %) поглинаються із шлунково-кишкового тракту та виводяться із сечею та фекаліями майже в рівних кількостях (54 та 45 %, відповідно) [8, 23, 27]. Через 24 годин після ведення досліджуваних сполук в організмі тварин залишалось до 4 % від введеної дози, при цьому максимальна їх кількість (до 1 %) виявлялась в печінці та нирках [8, 23, 27].

Дослідження субхронічної токсичності діючих речовин проводили на різних видах тварин (мишах, щурах та собаках), при різних шляхах надходження (перорально та перкутанно) протягом тривалого періоду часу (від 21 доби до 6 місяців) (табл. 3).

Токсичні властивості діючих речовин вивчали в хронічному експерименті на собаках, щурах та мишах (табл. 4).

Основним органом-мішенню в коротко- та довгострокових експериментах фунгіцидних д.р. тіаметоксаму, флудіоксонілу та ципродинілу була печінка (зміни в біохімічному аналізі крові, такі як підвищення активності трансаміназ, зрушення альбуміно-глобулінового коефіцієнту, зниження рівня білку в крові; збільшення маси органу, гіпертрофія гепатоцитів) [10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 29]. Додатковими органами мішенями для тіаметоксаму та ципродинілу в субхронічних дослідах були нирки (гісто-морфологічні зміни у органі) [10, 13, 17].

Крім того, при дії ципродинілу були виявлені гіпертрофічні зміни щитоподібної залози [10, 13], що корелює з даними літератури [1], в яких наведений характерний для багатьох фунгіцидів вплив на щитоподібну залозу за механізмом зворотнього зв'язку. Відомо, що багато фунгіцидів активують печінковий метаболізм гормонів щитоподібної залози, в результаті чого гіпофіз отримує сигнал підвищення синтезу тіреотропних гормонів (ТТГ). Останні збільшують активність щитоподібної залози, можуть призвести до її гіпертрофії [10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 29].

Для інсектицидів імідаклоприду та тефлутрину, як і для будь-яких ксенобіотиків, основним органом мішенню була печінка: підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), збільшення відносної та абсолютної маси органу, центролобулярна гіпертрофія гепатоцитів [12, 15, 22, 28, 30]. Також було виявлено типовий для інсектицидів вплив на нервову систему [5, 6]: збільшення активності тварин, підвищена реакція на звукові подразники, порушення координації рухів, тремор голови і тіла [12, 15, 22, 28, 30]. Найбільш чутливими до впливу інсектицидів на нервову систему були собаки, саме тому характерні неврологічні прояви були виявлені серед цих тварин в більшому спектрі та ступеню вираженості [12, 15, 22, 28, 30]. Крім того, в біохімічному аналізі крові піддослідних собак, що отримували великі концентрації досліджуваних інсектицидів, було виявлено збільшення активності холінестерази [12, 15, 28].

В субхронічних дослідах на щурах тефлутрин впливав на гематологічні показники: зменшення вмісту гемоглобіну, гематокриту, кількості еритроцитів, зменшення кількості лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів [28]. Такі прояви типові для анемії, спричиненої руйнуванням клітин, а не впливом на їх утворення.

Слід відзначити, що імідаклоприд у високих концентраціях також справляв незначний вплив на щитоподібну залозу [12, 15, 22, 30].

Гербіцидні сполуки етофумізат та метамітрон є найменш токсичними серед досліджуваних д.р. По-перше, величини їх підпорогових доз були на порядок та більше вищими, ніж інших пестицидів (табл. 4). По-друге, єдиним органом-мішенню їх дії була печінка (підвищення активності АЛТ, АСТ, гіпертрофія гепатоцитів) [8, 23, 27].

Підпорогові та порогові дози встановлені в хронічних та субхронічних дослідженнях для досліджуваних д.р. наведені в таблицях 3 та 4.

Що стосується субхронічної токсичності, то статева чутливість була виявлена лише до дії тіаметоксаму на щурів (самці більш чутливі) в субхронічному досліді та ципродинілу на щурів (самки більш чутливі) в підгострому досліді при пероральному введенні (табл. 3). Вираженої статевої чутливості в субхронічних дослідах виявлено не було (співвідношення підпорогових доз, встановлених для різних видів тварин, в аналогічних експериментах з досліджуваними діючими речовинами було менше 3) (табл. 3).

Як видно з даних, наведених в таблиці 3, до хронічної дії більшості речовин статева чутливість відсутня, лише для імідаклоприду в хронічному досліді на щурах та мишах самці виявились більш чутливими (значення підпорогових доз менші). Щодо видової чутливості, то загальних закономірностей виявлено не було. До дії імідаклоприду та флудіоксонілу в хронічних дослідах були більш чутливими собаки (в два рази та на порядок від щурів, відповідно; на порядок та два порядки від мишей, відповідно). До дії ципродінілу більш чутливими були щури (величиних їх підпорогових доз на порядок нижчі від встановлених для собак та на два порядки нижчі, ніж для мишей. Підпорогові дози, встановлені в хронічних дослідах на мишах, при дії метамітрону на порядок нижчі від встановлених для щурів та собак, що говорить про меншу чутливість останніх до дії даної речовини (табл. 4).

Канцерогенну дію досліджуваних сполук було вивчено на щурах і мишах, репродуктивну токсичність – на щурах, ембріотоксичність, тератогенність – на щурах і кролях, мутагенну активність – в різних тест-системах на живих тваринах та культурах клітин.

В широкому спектрі дослідів in vitro (тест Еймса, тест на хромосомні аберації, позаплановий синтез ДНК та інші) та in vivo (мікронуклеарний тест) в жодної з досліджуваних речовин мутагенних властивостей виявлено не було [10, 11, 14, 17, 21, 25, 27].

Тіаметоксам у дозах, наближених до максимально переносимих, викликає збільшення частоти новоутворень печінки у мишей внаслідок видоспецифічної (у щурів та собак подібного ефекту не виявлено) негенотоксичної дії. Доведена пороговість цього ефекту [17, 21, 29]. Збільшення кількості аномалій та варіацій розвитку плодів, тератогенної активності та репродуктивної токсичності тіаметоксам не проявляв навіть у великих дозах [17, 21, 29].

За даними літератури [10, 13, 14, 26], ципродиніл та флудіоксоніл не проявляють канцерогенної активності (кількість, вид та ступінь вираженості новоутворень в піддослідних та контрольних групах достовірно не відрізнялись). Речовини не чинять негативного впливу на репродуктивну функ-

Таблиця 1

Параметри гострої токсичності досліджуваних пестицидів [20, 24, 15, 35]

Досліджуваний ефект, тривалість впливу	Вид тварин	Виявлений ефект, ступінь прояву (клас небезпечності, згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98):				
		Актара 25 WG, в.г.,	Світч 62,5 в.г.,	Форс 1,5 G, г	Нупрід 600 ТН	Тореро КС
ЛД$_{50}$, per os, одноразово, мг/кг	щури	>5000 (IV)	>2000 (IV)	2600 (♂) 2066 (♀) (IV)	2863 (IV)	>2000 (IV)
ЛД$_{50}$, на шкіру, одноразово, мг/кг	кролі	-	-	-	-	-
	щури	>5000 (IV)	>2000 (IV)	>2000 (IV)	> 2000 (IV)	> 4000 (IV)
ЛК$_{50}$, інгаляційно, 4 години, мг/м^3	щури	>5290 (III)	>2510 (II)	>2540 (II)	> 3490 (II)	>317^1 (II)
Подразнення слизових оболонок очей	кролі	відсутнє (IV)	слабке (III)	слабке (III)	слабке (III)	слабке (III)
Подразнення шкіри	кролі	відсутнє (IV)	Відсутнє (IV)	слабке (III)	слабке (III)	відсутнє (IV)
Сенсибілізуюча дія	мурчаки	відсутня (IV)	відсутня (IV)	відсутня (IV)	відсутня (IV)	слабке (III)
Клас небезпечності		III	II	II	II	II

Примітка до таблиць 1-4: ♂ – самці, ♀ – самки.

Таблиця 2

Параметри токсикометрії досліджуваних діючих речовин [1]

Досліджуваний ефект, тривалість впливу	Вид тварин	Виявлений ефект, ступінь прояву (клас небезпечності, згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98)						
		тіаметоксам	флудіоксоніл	імідаклоприд	ципроділ	тефлутрин	метамітрон	етофумізат
ЛД$_{50}$, per os, мг/кг одноразово	щури	>1563	>5000	424	>2000	21,8	1833	>2000
		IV	IV	III	IV	II	IV	IV
	миші	871	-	130	-	45,6 (♂) 56,5 (♀)	1450 (♂) 1463 (♀)	>2000
		IV	-	III	-	II	IV	IV
ЛД$_{50}$, на шкіру, мг/кг, одноразово	щури	>2000	>2000	>5000	>2000	177	>5000	>2000
		IV	IV	IV	IV	III	IV	IV
ЛК$_{50}$, інгаляційно, мг/м^3, 4 години	щури	>3720	>2600	69	> 1200	37	>3170	>160
		III	II	I	II	I	II	I
Подразнення слизових оболонок очей	кролі	відсутнє	слабке	відсутнє	слабке	слабке	відсутнє	відсутнє
		IV	III	IV	III	III	IV	IV
Подразнення шкіри	кролі	відсутнє	слабке	відсутнє	слабке	слабке	відсутнє	відсутнє
		IV	III	IV	III		IV	IV
Сенсибілізуюча дія	морські свинки	відсутня	слабка	відсутня	слабка	відсутня	відсутня	відсутня
		IV	III	IV	III	IV	IV	IV
Клас небезпечності		III	II	I	II	I	II	I

цію самців та самок щурів: індекси спарюванні, гестації, лактації та інші у піддослідних тварин не відрізнялись від контрольних значень), розвиток потомства (показники живонародження, виживання плодів, приріст маси тіла, відділення крайньої плоті у самців та відкриття піхви у самок у всіх тварин, в тому числі й контрольних, були аналогічними). Тератогенного впливу не виявлено (токсичний вплив на потомство було виявлено в концентраціях, токсичних для самок) [10, 13, 14, 26].

При дії імідаклоприду, тефлутрину, етофумізату та метамітрону змін репродуктивних параметрів: індексів спарювання, зачаття, запліднення, фертильності, гестації, лактації, перед- та постімплантаційних втрат, індексу живонарождення та інших у щурів не було [8, 12, 15, 23, 28, 30]; тератогенна та специфічна канцерогенна дія відсутні [8, 12, 23, 28].

За мутагенною та тератогенною дією [10, 11, 14, 17, 21, 25, 27] тіаметоксам, флудіоксоніл, ципродиніл, тефлутрин, імідаклоприд, метамітрон та етофумезат віднесено до IV класу небезпечності.

За канцерогенністю та репродуктивною токсичністю [10, 13, 14, 17, 21, 25, 26] – до III класу (не володіють вибірковим впливом).

Таблиця 3

Величини недіючих доз, встановлені в дослідах з вивчення субхронічної токсичності діючих речовин на тваринах різних видів [4, 7, 8, 10, 14, 17, 19, 20, 24, 25, 26]

Діюча речовина	Дослідження	Вид тварин	NOEL, мг/кг (мг/м^3)
Тіаметоксам	90-денний дослід (перорально)	щури	92,5 (♀), 1,7 (♂)
	13-тижневий дослід (перорально)	миші	1,9 (♀), 1,4(♂)
	13-тижневий дослід (перорально)	собаки	9,27 (♀), 8,23 (♂)
Флудіоксоніл	16-тижневий дослід (перорально)	собаки	17,2 (♀), 15,1 (♂)
	90-денний дослід (перорально)	щури	15,0
	21-денний дослід (дермально)	кролі	100,0
Ципродініл	14-денний дослід (перорально)	щури	<4,0 (♀), 20,0-100,0 (♂)
	28-денний дослід (перорально)	собаки	25,0
	21-денний дослід (дермально)	кролі	100,0
	90-денний дослід (перорально)	щури	0,7
Тефлутрин	21-денний дослід (дермально)	щури	1,0
	90-денний дослід (перорально)	щури	2,5
	90-денний дослід (перорально)	собаки	0,5
Імідаклоприд	14-тижневий дослід (перорально)	собаки	0,2
	16-тижневий дослід (перорально)	собаки	5,0
	90-денний дослід (перорально)	щури	14,0 (♀), 83,3 (♂)
	3-тижневий дослід (інгаляційно)	щури	0,46
Метамітрон	28-денний дослід (перорально)	щури	30
	90- денний дослід (перорально)	щури	23*
	90-денний дослід (перорально)	собаки	12,5
Етофумізат	28-денний дослід (перорально)	щури	10
	90-денний дослід (перорально)	щури	10
	90-денний дослід (перорально)	собаки	4,3 (♀), 4,5 (♂)

Таблиця 4

Дані досліджень хронічної токсичності та віддалених наслідків діючих речовин на тваринах різних видів [4, 7, 8, 10, 14, 17, 19, 20, 24, 25, 26]

Характер дії	Вид тварин	NOEL, мг/кг м.т.						
		тіаметоксам	флудіоксо-ніл	ципродініл	тефлутрин	імідаклоприд	метамітрон	етофумізат
Хронічна токсичність	собаки	4,05 (♂), 4,49 (♀)	5,5	65,6 (♂), 68,0 (♀)	0,5	15,0	100,0	-
	щури	21,0(♂), 50,3(♀)	50,0	2,7 (♂), 3,2 (♀)	3,2 (♂), 3,9 (♀)	5,7 (♂), 24,9 (♀)	250,0	50,0
	миші	2,63(♂), 3,68(♀)	150,0	212 (♂), 196 (♀)	-	65,5 (♂), 103,6 (♀)	28,0	50,0
Канцерогенна дія	миші	2,6	150,0	н.в.	>20,0	17,0	н.в.	н.в.
	щури	50,0	50,0	7,5	>20,0	15,0	н.в.	н.в.
Репродуктивна токсичність	щури	1,8	30,0	5,0	1,75	12,5	300,0	50,0
Ембріо-токсичність	щури	200,0	1000,0	200,0	3,0	30,0	<10,0	1500,0
	кролі	50,0	300,0	150,0	>12,0	24,0	75,0	30,0
Мутагенна активність	тест системи	відсутня						

Примітка: н.в. – не виявлено.

Згідно з рішенням Колегії євразійської економічної комісії, одним із основних критеріїв оцінки безпечного застосування агрохімікатів є їх токсиколого-гігієнічна оцінка [19].

ВИСНОВКИ

1. За лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю – препарати Світч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нупрід 600 ТН, Тореро КС та діючі

речовини флудіоксоніл, ципродиніл та метамітрон віднесено до II інтегрального класу небезпечності (помірно небезпечні), препарат Актара 25 WG, в.г. та сполука тіаметоксам – до III класу (небезпечні), діючі речовини імідаклоприд, тефлутрин, етофумезат – до I класу небезпечності (надзвичайно небезпечні).

2. За мутагенною та тератогенною дією тіаметоксам, флудіоксоніл, ципродиніл, тефлутрин, імідаклоприд, метамітрон та етофумезат віднесено до IV класу небезпечності, за канцерогенністю та репродуктивною токсичністю – до III класу (не володіють вибірковим впливом).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоненко А.М. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. Київ, 2015. № 4 (72). С. 23-29.
2. Бурлака В.С. Ефективність раціонального застосування хімічних засобів захисту суниці проти білої плямистості // Збірник наукових праць Інституту біоенергетичних культур і цукрових буряків. 2012. Вип. 14. С. 148-152.
3. Державні санітарні норми і правила. «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» (ДСанПіН 8.8.1.002-98). Затв. Постановою головного державного санітарного лікаря України від 28.08.1998 № 2. 20 с.
4. Лапа О.М. Технологія вирощування та захисту ягідних культур. Київ: Колообіг, 2006. 99 с.
5. Отруєння інсектицидами. – Токсикологія – Медичний словник. URL: http://medterms.com.ua/blog/otruennja_insekticidami/2014-05-10-2168 (дата звернення 17.07.2017).
6. Токсикологическая характеристика основніх груп пестицидов *URL:* https://my-agro.com/harakteristika-pestitsidov (дата звернення: 11.07.2017 р.).
7. Черв'якова Л.М. Екотоксикологічна оцінка застосування пестицидів для захисту сільськогосподарських культур від шкідників і хвороб способом протруювання насіння // Захист і карантин рослин: міжвід. темат. наук. збірник. 2014. Вип. 60. С. 465-472.
8. Conclusion on pesticide peer review: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metamitron // EFSA Scientific Report. 2008. № 185. P. 1-95.
9. Consolidated text produced by the CONSLEG system of the Office for Official Publications of the European Communities CONSLEG: 1991L0414 — 01/01/2004 / Office for Official Publications of the European Communities directive (91/414/EEC). URL: http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/ bibliotheque/ 9541739570016697 174795609 53958 directive_91_414_CE.pdf (дата звернення 17.07.2017).
10. Cyprodinil: EPA: Pesticide Fact Sheet. URL: https://www3.epa.gov/ pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-288202_06-Apr-98.pdf (дата звернення: 19.05.2017).
11. Ethofumesate URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ ethofumesate#section=Top (дата звернення: 11.06.2017).
12. EXTOXNET: Extension Toxicology Network: Imidacloprid. URL: http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/haloxyfop-methylparathion/imidacloprid-ext.html (дата звернення: 19.07.2017).
13. FAO: Cyprodinil (511/TC). URL: http://www.fao.org/agriculture/crops/ core-themes/theme/pests/pm/jmps/ps/en/ (дата звернення 17.07.2017).
14. FAO: Fludioxonil (211). URL: http://www.fao.org/fileadmin/templates/ agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation04/FLUDIOXONIL.pdf (дата звернення: 17.07.2017).
15. FAO: Imidacloprid (206). URL: http://www.fao.org/fileadmin/templates/ agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation02/IMIDA_EVjjb.pdf (дата звернення 12.05.2017).
16. FAO: pirimiphos-methyl (239/TC). URL: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/ Pests_Pesticides/Specs/pirimphos_07.pdf (дата звернення: 12.05.2017).
17. FAO Thiamethoxam (637/TC). URL: http://www.fao.org/fileadmin/ templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Thiamethoxam2014.pdf (дата звернення: 18.07.2017).
18. Insecticides Syngenta: Actara 25 WG. URL: https://www.syngenta.co.ke › Crop protection › Insecticides (дата звернення: 03.05.2017)
19. Material safety data sheet URL: (дата звернення 11.05.2017).
20. MSDS Document 1 Syngenta Crop Protection, Inc URL: (дата звернення 11.05.2017).
21. National Library of Medicine: Thiamethoxam. URL: (дата звернення 17.07.2017).
22. National pesticide information. URL: http://npic.orst.edu/factsheets/ archive/imidacloprid.html (дата звернення 19.06.2017).
23. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethofumesate // EFSA Journal. 2016. Vol. 14, No. 1. P. 4374-4395.
24. Pesticide Petition Filing 4/99: Thiamethoxam. URL: (дата звернення 17.07.2017).
25. PPDB: Pesticide Properties Data Base. URL: http://rupest.ru (дата звернення 03.05.2017).
26. Reasoned opinion on the modification of the existing MRL for cyprodinil in celery // European Food Safety Authority (EFSA), EFSA Journal. Parma, Italy. 2015. Vol 13, No 3. P. 4046-4048.

27. Richard P. Pohanish Sittig's Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals. William Andrew Publishing. Norwich, NY. U.S.A. 2015. P. 543-547.
28. Tefluthrin. Pesticide Tolerance // U.S. Enviromental Protection Agency: Federal Register Environmental Documents. 1997. Vol. 62, No. 228. P. 62954-62961.
29. Thiamethoxam. URL: http://awhhe.am/wp-content/uploads/2014/02/ chemicals_eng/thiamethoxam.pdf (дата звернення: 19.06.2017).
30. TOXNET: Toxicology Data Network: Imidacloprid. URL: https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7373 (дата звернення: 19.06.2017).
31. TOXNET: Toxicology Data Network. Pirimiphos-methyl. URL: https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+6984 (дата звернення: 11.05.2017).

Отримано: 12.10.2017

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКА ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ ПЕСТИЦИДОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ В СИСТЕМЕ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ КЛУБНИКИ. ОБЗОР

Зинченко Т.И.

Национальный медицинский университ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Клубнику употребляют в основном свежей, именно потому токсикологическая оценка средств химической защиты клубники является обязательным условием их внедрения в практику.

Цель: токсикологическая характеристика современных пестицидов, которые используются в системе химической защиты клубники.

Материалы и методы. Препараты Актара 25 WG, в.г., Свитч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нуприд 600 ТН, Тореро КС на основе тиаметоксама, ципродинила, флудиоксонила, тефлутрина, имидаклоприда, метамитрона, этофумезата, токсикологическую оценку которых проводили по данным источников литературы и ресурсов Интернет.

Результаты. Проведен анализ литературных источников относительно токсических свойств препаратов и их действующих веществ, которые используются для защиты клубними, и установлены классы их безопасности в соответствии с гигиенической классификацией пестицидов.

Вывод. По лимитирующему критерию – острой ингаляционной токсичности – препараты Свитч 62,5 в.г., Форс 1,5 G, г, Нуприд 600 ТН, Тореро КС и действующие вещества флудиоксонил, ципродинил и метамитрон отнесены ко II интегральному класу опасности (умеренно опасные), препарат Актара 25 WG, в.г. и соединение тиаметоксам – к III классу (опасные), действующие вещества имидаклоприд, тефлутрин, этофумезат – к I классу опасности (чрезвычайно опасные).

Ключевые слова: клубника, класс опасности, пестициды, токсичность, лимитирующий критерий.

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MODERN PESTICIDES USED IN THE SYSTEM OF STRAWBERRIES CHEMICAL PROTECTION. REVIEW

Zinchenko T.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The strawberries are consumed mostly fresh, that is why the toxicological assessment of chemical protection formulations applied on strawberries is compulsory before its entering the market.

Objective: toxicological characteristics of modern pesticides used in the system of strawberries chemical protection.

Materials and methods. Aktara 25 WG, inc., Switch 62.5 WG, Force 1.5 G, G, Nuprid 600 TN, and Torero SC pesticide preparations containing thiamethoxam, cyprodinil, fludioxonil, tefluthrin, imidacloprid, methamitron, and ethofumezate were the materials of the toxicological evaluation conducted according to the data of literary and official Internet sources.

Results. A analysis of the literature on the toxic properties of the studied pesticides and its active ingredients used to protect strawberries has been carried out and the classes of hazard were established according to the current Ukrainian hygienic classification of pesticides.

Conclusion. Switch 62.5 WG, Force 1.5 G, G, Nuprid 600 TN, and Torero SC pesticide preparations and fludioxonil, cyprodinil and metamitron active ingredients are classified according to acute inhalation toxicity as limiting criterion to the second integral hazard class (moderately hazardous), and Aktara 25 WG, preparation and thiamethoxam – to third integral hazard class (hazardous), active substances imidacloprid, tefluthrin, ethofumezate – to the first integral hazard class (extremely hazardous).

Key words: strawberries, hazard class, pesticides, toxicity, limiting criterion.

УДК:616.316-073:57.088.6

ПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ. ОГЛЯД

Топчій Т.В., Топчій Д.В.
Національниймедичнийуніверситетімені О.О. Богомольця, Київ, Україна
topvet@ukr.net

Рецензенти: проф. Дорошенко С.І., проф. Ткаченко М.М.

Резюме. В сучасних умовах застосування методів променевої діагностики захворювань слинних залоз вимагає глибоких знань фізико-технічних основ і їх науково-методичних особливостей. Представлені відомості про діагностичні можливості деяких методів променевої діагностики. Аналогова сіалографія на певному етапі застосування дала клініцистам цінну інформацію. В діагностиці запальних захворювань відзначається переважання традиційної сіалографії. Її недоліки дозволяє усунути функціональна дигітальна субтракційна сіалографія. Цей метод вважають золотим стандартом для діагностики стану слинних проток. Комп'ютерно-томографічна сіалографія представляє найбільшу цінність для діагностики пухлин слинних залоз, дозволяє проводити диференційну діагностику між доброякісними і злоякісними пухлинами. Важливою перевагою сцинтиграфії слинних залоз, у порівнянні з іншими методами візуалізації, є те, що як секреторна функція, так і екскреторна фракція всіх чотирьох основних слинних залоз можуть одночасно кількісно оцінюватися за допомогою однієї ін'єкції. Метод ультразвукової діагностики дозволяє виявляти як пороки розвитку, так і запальні, дегенеративно-дистрофічні процеси, має деякі чіткі переваги в порівнянні з сіалографією, сцинтиграфією, комп'ютерною томографією, так як не використовується ні рентгенівське, ні магнітне поле, тривалість процедури скорочена, томографічною площиною можна легко маніпулювати, не заважають сторонні металеві тіла.

Висновок. Комплексне застосування променевих методів діагностики слинних залоз може стати джерелом точної і практично значимої інформації.

Ключові слова: сіалографія, дигітальна субтракційна сіалографія, комп'ютерна томографія, сонографія, сцинтиграфія

Дані літератури свідчать про високу частоту і поширеність захворювань слинних залоз, розпізнавання яких представляє серйозні труднощі. Незважаючи на те, що великі і малі слинні залози доступні візуальним оглядом та пальпації, помилки в діагностиці досягають 46 %. Труднощі в диференціальній діагностиці захворювань слинних залоз обумовлені тим, що багато захворювань мають однакову клінічну картину. Різноманіття захворювань слинних залоз і складності їх розпізнавання диктують необхідність використання нових методичних прийомів [13].

Ціль: узагальнення даних літератури щодо можливостей використання променевих методів для діагностики захворювань слинних залоз.

Сіалографія – це метод рентгенологічного дослідження слинних залоз, який полягає в наповненні слинних проток рентгеноконтрастною речовиною. Вперше сіалографію виконав на трупі Шарпей в 1904 році, вводячи в протоки ртуть, а в 1913 році Арселін виконав це дослідження на живій людині, вводячи вісмут. Пізніше стали широко використовувати масляні йодовані препарати. Прийнято вважати, що масляні контрастні речовини мають протизапальну властивість внаслідок дезинфікуючої дії йоду.

Однак, спостереження показують, що нерідко після введення йодоліполу загострюється перебіг запального процесу в залозі. На рентгенограмах подібних випадків, зроблених через довгий період після сіалографії, визначаються ділянки скупчення рентгеноконтрастної речовини. У зв'язку з подібними спостереженнями дослідники вважали, що масляні препарати дуже повільно виводились з проток, зберігались в ектазованих ділянках на протязі довгого часу, що не тільки звужує діагностичні можливості методу, але може загострити запальний процес в паренхімі залози, особливо при порушенні слиновидільної функції [2].

З метою запобігання описаних ускладнень широке застосування майже вже півстоліття знайшли водорозчинні контрастні речовини, такі, як верографін, урографін,йодамід, уротраст-370, тріомтраст та інші, використання яких виключає виникнення перерахованих ускладнень. Але не всі дослідники, вивчаючи результати застосування, сприйняли їх за кращі [11]. До теперішнього часу немає єдиної думки з цього питання.

Розроблені діагностичні критерії для різних форм хронічних запальних захворювань привушних залоз. Встановлено, що для паренхіматозного паротиту характерно наявність кулястих скупчень контрастної речовини, рівномірно розподілених навколо вивідних протоків залози [2]. Контури вивідних проток 1-2 порядків не змінені. Відмічається зниження екскреторної функції, що проявляється в затримці контрасту в залозі. У пізні періоди захворювання тінь ацинусів паренхіми іноді не визначається.

Інтерстиціальний паротит характеризується відсутністю заповнення ацинусів на тлі незмінених абодекілька звужених проток, також відзначено зниження екскреторної функції залоз. Для лімфаденітів привушно-жувальної області характерна відсутність заповнення паренхіми залози в ділянках запаленого лімфатичного вузла без відтискування протоки, що зустрічається при доброякісних утвореннях[2].

Компресія протоки і паренхіми пов'язана із залученням в патологічний процес тканини залози, яка оточує лімфатичні вузли, і розвитком періаденіту. Після усунення явищ гострого запалення сіалогоафічна картина нормалізується, якщо відсутнє ускладнення процесу лімфогенним паротитом. Інтерпретація аналогових сіалограм у зв'язку з накладенням кісткових структур може бути неточною. Значним недоліком цього дослідження є статичність зображення.

Сіалографічна картина при судинних пухлинах слинної залози відрізняється такою при інших доброякісних новоутвореннях в основному тим, що не виникає чітко відокремлений дефект наповнення протоків і ацинусів залоз [2].

Рентгеноконтрастна речовина розташовується в окремих ділянках залоз у вигляді хлоп'єподібних структур (в ділянках збереженої паренхіми залоз). Сіалограми злоякісних новоутворень слинних залоз характеризуються симптомами, обумовленими руйнуванням всіх залозистих структур в процесі інфільтративного росту пухлини. Типовим є обрив, фрагментація вивідних протоків, заповнення рентгеноконтрастною речовиною збережених ділянок паренхіми, наявність вогнищ рентгеноконтрастної речовини в ділянках руйнування тканини залози. Указані зміни спостерігаються переважно в паренхімі, що оточує периферію пухлини. Крім того, пухлина також дає дефект наповнення, що відповідає її топографії та розміру. Різко страждає функція залоз, про що свідчить ретенція контраста [4].

Таким чином, можна сказати, що аналогова сіалографія на певному етапі застосування дала клініцистам цінну інформацію. Але основними недоліками методу були статичність зображення, накладання гілки щелепи, які заважали чітко диференціювати деякі патологічні зміни, неможливість характеризувати функціональні особливості залози. Для оцінки екскреторної функції можливо було б виконувати ще декілька рентгенограм, але це зайве променеве навантаження на хворого. Покращити зображення стало можливим виконуючи рентгенограми в спеціальних косих проекціях або ортопантомосіалографію. Але ці методики не прижились в клініці.

Велика дискусія велась стосовно методики введення контрастної речовини. В цьому питанні автори вказують різні підходи щодо тиску, під яким вводиться препарат. Одні авторивважають, що водорозчинні препарати вводяться під тиском 150 мм рт.ст, а масляні 300 мм рт.ст. [1]. Також серед дослідників багатьох країн на сторінках медичної преси проводилось обговорення про техніку введення речовин [25].

Заслуговує на увагу можливість використання електрорентгеносіалографіі слинних залоз. Дослідники, використовуючи даний метод з метою розширення діагностичних можливостей сіалографії, зазначають, що електрорентгенографічне зображення контрастованих проток відрізняється від звичайного рентгенологічного особливо вираженою контрастністю і передачею великої кількості найдрібніших деталей [18]. Хоча автор не наводить переконливих даних, що дозволяють практично істотно розширити діагностичні можливостісіалографіі.

Починаючи з 70-х років минулого століття, контрастне дослідження слинних залоз почали виконувати на цифровому ангіографі.

Функціональна субтракційна сіалографія, на думку авторів, дозволяє розширити можливості традиційної сіалографії за рахунок усунення накладення кісткових структур на зображення залози на рентгенограмі [17]. Такої ж думки дотримуються інші дослідники [22,23], вважаючи цей метод золотим стандартом для діагностики стану слинних проток. Висока інформативність методу забезпечується можливістю введення максимальної кількості контрастної речовини під флюороскопічним контролем. Спостереження за просуванням контрастної речовини дає деякі діагностичні ознаки захворювань. А можливість спостерігати евакуацію його означає, що метод є функціональним. Це значно відрізняє його від статичної сіалографії. Однак, обґрунтовуючи переваги запропонованого методу, автори недостатньо аргументовано вважають, що метод серійно-функціональної сіалографіїне дозволяє індивідуалізувати дозу контрастної речовини, оскільки немає критеріїв повноти заповнення проток і паренхіми залози за рахунок відсутності розпираючого болю.

Дигітальна субтракційна сіалографія розглядається як найкращий діагностичний метод для візуалізації детальної анатомії слинних проток. Вона дозволяє візуалізувати головний проток, разом з його гілками, від первинних, до четвертинних.

Метод функціональної дигітальноїсубтракційної сіалографії найбільш ефективний для діагностики не рентгеноконтрастних каменів з протокової системи залози, які проявляють себе у вигляді дефектів наповнення в просвіті протоки або поза, а також є провідним способом диференціальної діагностики хронічних запальних процесів, яка заснована на тимчасових параметрах евакуації контрастні речовини [7,16].

Велика увага приділяється особливостям променевої діагностики пухлин слинних залоз і лімфаденітів привушно-жувальної області. Ряд авторів, використовуючи для диференціальної діагностики комп'ютерну томографію, ехосіалографію і сканування слинних залоз, запропонували схему обстеження хворого [12]. Вона включає, крім традиційних методів клінічного обстеження хворого, характеристику «улюблених» локалізацій пухлин:

- плеоморфна аденома – позадущелепна область з розповсюдженням в область глоточного відростка залози;
- мукоепідермоідна пухлина – будь-який відділ залози, можлива флюктуація і спаяність зі шкірою, відсутність чітких меж.

Для визначення пошireності пухлини можливо проведення контрастної сіалографії. При цьому на рентгенограмі структура протоків не змінюється, а пухлина виявляється у вигляді дефекту наповнення протоків і тканини залози (симптом «м'яча у руці»).

Поряд із сіалографією в останні роки все ширше в практику входить метод комп'ютерної томографії, а також поєднання її з сіалографією, або з внутрішньовенним уведенням контрасту для підсилення, що дозволяє охарактеризувати привушну слинну залозу, парафарінгеальну клітковину, крилоподібний м'яз а також внутрішню сонну артерію.

Комп'ютерно-томографічна сіалографія (КТ-сіалографія) найбільшу діагностичну цінність представляє для діагностики пухлин слинних залоз. Можливо визначити внутрішньо або позазалозисте розташування пухлини і відношення її до лицевого нерва. Лімфатичні вузли при лімфаденіті методом КТ-сіалографії діагностуються по відсутності змін в оточуючій залозистій тканини, наявності множинних, чітко обмежених утворень з щільністю, що перевищує щільність жирової тканини і типовою локалізацією. КТ-сіалогафія дозволяє з певною ймовірністю розрізняти доброякісні і злоякісні пухлини. Доброякісні-одиночні та дольчасті пухлини, як правило, чітко відокремлені, а у злоякісних можуть бути менш чіткі контури та ознаки інвазії.

На думку деяких авторів, КТ-сіалографія є найкращим методом виявлення сіалолітіазу. Діагностика слинокам'яної хвороби, сіалоаденіта і сіалоза за допомогою КТ-сіалографії оцінюється більшістю авторів досить скептично,так як КТ вимагає введення контрастної речовини та передбачає значний вплив іонізуючого випромінювання на органи, що мають високу радіочутливість (щитоподібну залозу та лінзу очей). В діагностиці запальних захворювань відзначається перевага традиційної сіалографії. КТ-сіалографія дозволяє виявити множинні дефекти наповнення в залозі з невеликою роздільною здатністю в порівнянні з сіалографією. Цей метод дозволяє одночасно візуалізувати залозисту тканину і великі протоки. Однак КТ-сіалографія не може візуалізувати вторинні та третинні гілки [28].

Сцинтиграфія слинних залоз є ефективним методом діагностики, що дозволяє отримати достовірні данні про структуру слинних залоз, оцінити слиновидільну функцію залоз і на підставі отриманих результатів провести диференційну діагностику захворювань [17].

Ще в 1937 році був відкритий виявили 43 елемент періодичної таблиці [30], назва якого «технецій» походить від грецького «штучний», відображаючи відкриття елемента шляхом синтезу.

У 1960 році було зроблено припущення, що технецій-99m може застосовуватись в медицині [32]. Незабаром після цього був введений ізотоп 99m Tc-пертехнетат для сканування мозку і щитоподібної залози. Здатність слинних залоз концентрувати 99m Tc-пертехнетат була визнана з перших днів сканування мозку. Однак це явище спочатку вважалося неприємним, оскільки воно заважало правильній інтерпретації мозкових структур. Незабаром з'ясувалося, що активна концентрація 99mTc-пертехнетата дає можливість досліджувати різні захворювання також і слинних залоз.

Пізніше Richards писав: «Технецій-99m повинен бути корисним інструментом дослідження; він поєднує в собі короткий період напіврозпаду та унікальні радіаційні характеристики. Відсутність бета-випромінювання зменшує кількість пошкоджень біологічних систем, які зазвичай пов'язані з радіоізотопами».

У 1965 році були оприлюднені радіонуклідні дослідження слинних залоз [20, 21]. У наступні роки в світовій літературі з'явилася велика кількість публікацій з цього питання. Цей потік показав жвавий інтерес до нового методу в той час, коли з практичної точки зору для оцінки слинних залоз була доступна тільки проста рентгенографія і сіалографія.

За перші двадцять років після опублікування першої роботи з'явилося чимало досліджень, присвячених можливостям радіонуклідної діагностики різних патологічних станів [21].

При деяких видах патологічних змін в слинних залозах неможливо провести кількісний аналіз секреції слинної залози у зв'язку з підвищеною в'язкістю секрету. В цьому випадку єдиним об'єктивним методом дослідження стала радіонуклідна методика – радіосіалографія, розроблена вперше у 1961 році. У таких випадках були застосовані методики сканування і сцинтиграфії слинних залоз, за допомогою яких можна не тільки оцінити функціональну здатність паренхіми, а й судити про морфологічні зміни в ній.

На відміну від інших досліджень, сцинтиграфія – перш за все, функціональний тест, хоча цей метод також надає деяку інформацію про морфологію та топографію основних слинних залоз. Дослідження проводиться за допомогою гамма-камери після внутрішньовенного введення 99mTc-пертехнетату активністю 1,5 МБк/кг, який селективно концентрується і секретується слинними залозами. Послідовні аналогові зображення, як правило, виконуються від 60 до 90 хвилин, що дозволяє безперервно здійснювати візуальний моніторинг.

Однак прискорення екскреції пертехнетату пероральним введенням лимонної кислоти або підшкірною ін'єкцією 0,25 мг парасимпатоміметичного засобу карбахол (карбамілхолін хлорид) через 10 або 20 хвилин після введення пертехнетату скорочує час дослідження до 30 або 40 хвилин [24, 26].

Радіаційне опромінення становить близько 1 мЗв і може вважатися низьким у порівнянні з іншими радіологічними процедурами з випромінюванням до 30 мЗв для спіральної КТ.

Диференційна діагностика різних нозологічних форм запальних захворювань привушно-жувальної області заснована на результатах, отриманих за допомогою данних сцинтиграфії і виявлення патогномонічних ознак.

Є дані, що сцинтиграфічні результати при запальних захворюваннях слинних залоз залежать від активності процесу. Гострий сіалоаденіт зазвичай проявляється підвищенням концентрації пертехнетату в збільшеній залозі внаслідок гіперемії та затримки або відсутності ізотопного виділення через стиснення системи протоків при набряку. Хронічний сіалоаденит часто призводить до втрати здатності концентрувати пертехнетат внаслідок пошкодження паренхіми та розвитку інтерстиціального фіброзу.

Засвоєння пертехнетату в захворюваній залозі може варіювати в залежності від тяжкості і тривалості запалення. Проте, більшість інфекцій слинних залоз, за данними багатьох дослідників, можна легко діагностувати на підставі анамнезу та клінічних спостережень, так що сцинтиграфія взагалі не є необхідною для діагностики. Адже у разі рецидиву інфекції для оцінки стану залози метод може бути корисним для співставлення з клінічними ознаками.

Припускається, що у пацієнтів із сіалолітіазом сцинтиграфія може використовуватися як передопераційний тест для визначення типу лікування [20].

Помітно зменшене або відсутнє поглинання пертехнетату у залучених залозахвкаже на необхідність видалення залози, тоді як у випадку нормального або трохи зниженого поглинання пертехнетату хірургічне видалення залози не показано [30, 31].

При сцинтиграфії привушних залоз спостерігали однакові діагностичні ознаки, незалежно від клінічної форми паротиту:

1. зниження накопичення препарату в залозі, що свідчить про руйнування її паренхіми, а також лімфоїдної та волокнистої сполучної тканини;
2. збільшення залози в розмірах;
3. нерівномірність накопичення препарату;
4. відносне зниження швидкості захоплення препарату;
5. зниження показника секреції – екскреції.

Для лімфаденітів привушно-жувальної області відзначено підвищене накопичення індикатора в зоні розташування патологічного вогнища і зниження екскреції при збереженні нормальних показників морфології і функції залози. Це, можливо, пов'язано з компресією залози та її вивідних проток з боку збільшеного лімфатичного вузла.

При синдромі Шегрена спостерігається різке зниження накопичення препарату в залозі, а також секреторної і екскреторної функції привушних залоз. Ці спостереження підтверджені результатами досліджень, де з метою підвищення ефективності та інформативності променевих методів діагностики, проводились рентгенологічні та морфологічні паралелі при захворюваннях слинних залоз [6, 10]. Статистичну сцинтиграму піддавали якісному аналізу, а по кривій гістограми визначали діагностичні індекси. Проводилось контрастне рентгенологічне дослідження [15], а також пункційна або інцизійна біопсія для морфологічного аналізу. Отримані результати свідчать про високу інформативність поєднання використаних діагностичних методів та їх взаємодоповнюваність.

Однак, доводиться визнати, що радіологічна семіотика хронічних запальних захворювань слинних залоз залишається неопрацьованою, так як не уточнені типи патологічних пошкоджень, не прийнята єдина класифікація, не уніфікована методика дослідження. Для хронічних сіалоаденітів у початковій стадії захворювання збільшення розмірів (площі), що спостерігається іноді, не є достовірною радіологічною ознакою [17].

Підвищення захоплення препарату після навантаження може бути за рахунок: 1. компенсаторної реакції залози; 2. концентрація препарату на 25-30 хвилині після введення препарату знаходиться в прямій залежності від кількості і розмірів порожнин в паренхімі на сіалограмі; 3. можливо, що радіоактивна слина в «порожнинах» повністю не виділяється в рот після навантаження.

Рубцеві зміни в паренхімі залози здатні посилювати ефект накопичення препарату при тривалому рецидивуючомуперебігу хронічних паротитів. Деякі дослідники вважають характерною ознакою хронічного сіалоаденіту рівномірне зменшення накопичення препарату з подальшою високою концентрацією. Зниження концентраційної функції пов'язано з дефіцитом функціонуючої паренхіми [15].

У пацієнтів із хронічним обструктивним паротитом сцинтиграфія слинної залози 99mTc-pertechnetate показала зниження екскреції уражених залоз, тоді як поглинання було майже нормальним

[33, 34]. Серед пацієнтів із сіалолітіазом сцинтиграфія слинної залози 99mTc-pertechnetate показала зниження екскреції уражених залоз і зниження поглинання. У пацієнтів з синдромом Шегрена виявлялось зменшення як екскреції, так і поглинання 4 залозами [29].

Для ряду різних за генезом непухлинних захворювань привушних залоз характерно рецидивуюче припухання залози, що часто буває єдиним клінічним симптомом. Якісний аналіз сцинтиграм хворих із сіалозами підтверджується відповідними клінічними та рентгенологічними проявами захворювання – збільшення привушних залоз у розмірах. Кількісний аналіз сцинтиграми характеризується варіабельністю в накопиченні індикатора і збільшенням індексу екскреції, що можна пояснити надмірною секрецією слини, а морфологічно – збільшенням ацинусів залози.

Підтверджена можливість підвищення накопичення препарату в залозі за рахунок здавлення тканини залози патологічними процесами, розміщеними в оточуючих тканинах і пов'язаним з цим вторинним порушенням процесу екскреції.

Слід відзначити, що важливою перевагою сцинтиграфії слинних залоз, у порівнянні з іншими методами візуалізації, є те, що як секреторна функція, так і екскреторна фракція всіх чотирьох основних слинних залоз (тобто привушних і підщелепних залоз) можуть одночасно кількісно оцінюватися за допомогою однієї внутрішньовенної ін'єкції.

Результати сцинтиграфічних досліджень створили можливість провести диференціальну діагностику з уточненням діагнозу. Автори виділяють наступні критерії діагностики:

1. сцинтиграфія незмінених привушних залоз: чітко відрізняються від оточуючих тканин, рівні контури залози, овальна форма, концентрація препарату розподілена переважно в центрі залози, функція обох залоз рівноцінна;
2. для хронічного паренхіматозного паротиту характерні: підвищення радіоактивності перед навантаженням, нерівномірність розподілення препарату, зниження рефлекторного слиновиділення, зниження радіоактивності після навантаження;
3. для хронічного інтерстиціального паротиту характерні: збільшення площі залози, порушення функції залози, рівномірне розподілення препарату, порушення спонтанного і рефлекторного слиновиділення.

Препарат 99mTc-пертехнетат може бути використаний для оцінки змін екскреції та поглинання основними слинними залозами, де ефекти після опромінення голови та шиї, а також лікування радіойодом пов'язані з пошкодженням паренхіми залози та зменшеною здатністю затримувати 99mTc-пертехнетат [3].

Також 99mTc-пертехнетатактивно концентрується і секретується клітинами слинних залоз, хоча він не засвоюється більшістю неопластичних уражень, отже останні з'являються як холодні плями. Пухлина Вартіна є виключенням із правила і постає як гаряча точка [32].

Зниження накопичення в підщелепній залозі і зниження секреції в протилежній залозі були високочутливими показниками захворювання слинної залози при синдромі Шегрена. Сіалографічні дослідження корелюють із сцинтиграфічними параметрами [19].

Вважають, що сцинтиграфія слинних залоз відіграє значну роль в оцінці дисфункції слинних залоз при різних патологічних станах. Так, вивчення функціонального стану слинних залоз у хворих діабетом типу 2, у хворих похилого віку, а також при прийомі різних лікарських препаратів стало актуальною проблемою.

Таким чином, отримані дані свідчать, що сцинтиграфія слинних залоз є важливим допоміжним діагностичним методом, що дає цінну інформацію про морфологічні особливості патологічного процесу, а також про функціональну здатність залози. За даними більшості авторів, 99m Tc-пертехнетат є ідеальним ізотопом для візуалізації. Через його короткий періоднапіввиведення цей ізотоп може використовуватися, не викликаючи радіаційних ризиків для пацієнтів.

З 1942 року в медичній діагностиці використовується ультразвук. Тоді за допомогою ультразвуку було виявлено туберкульоз мозку і шлуночків. Для цього розташували датчики з обох сторін голови і вимірювали передачу ультразвукового пучка. В даний час ультразвукова діагностика отримала широке поширення. В основному при розпізнаванні патологічних змін органів і тканин використовують ультразвук частотою від от 2 до 29 МГц. Звукові хвилі такої частоти мають здатність проходити через тканини організму, відбиваючись від усіх поверхонь, що лежать на кордоні тканин різного складу і щільності. Ультразвукове дослідження є адекватним методом для вивчення індивідуальної анатомічної мінливості слинних залоз, особливостей їх топографії. Однак для наукових цілей необхідна апаратура для ультразвукового сканування з наявністю високочастотного датчика.

Ультразвукові дослідження щелепно-лицевої області виконуються значно рідше. Це пов'язано з консервативним підходом стоматологів та щелепно-лицевих хірургів, які і досі вважають основним діагностичним методом рентгенологічне дослідження, а це не дозволяє отримати достатній досвід досліджень даної області.

Однак, віддаючи данину історії розвитку ультразвукової діагностики, необхідно згадати, що об'єктом найперших (тоді ще одновимірних – в А-ре жимі) ехографічних досліджень були привушні залози [27].

УЗД м'яких тканин обличчя і шиї в його сучасному варіанті не вимагає застосування будь-яких спеціальних ультразвукових сканерів або датчиків і може бути виконано на обладнанні, призначеному для дослідження периферичних структур: цілком достатніми є лінійні датчики з частотою коливань 5-15 МГц. Глибина сканування до 10 см. Через шкірна ехографія має досить високу інформативність і в основному задовольняє запити клініцистів: з використанням зовнішніх датчиків практично всі відділи обличчя і шиї (включаючи тіло і корінь язика) доступні ехографічному дослідженню. Недоступними є лише верхні відділи навкологлоткового простору і крилощелепний простір.

Вікових обмежень та спеціальної підготовки пацієнта до проведення ехографічного дослідження не потрібно.

Метод ультразвукової діагностики дозволяє виявляти як вади розвитку, так і запальні, дегенеративно-дистрофічні, пухлинні та інші захворювання щелепно-лицевої області.

Пацієнтам із захворюваннями великих слинних залоз і наявністю алергологічного анамнезу, із протипоказаннями до проведення рентгенологічного обстеження з введенням йодвмістовного контрастного препарату, рекомендується УЗ-сіалографія з внутрішньопротоковим введенням фізіологічного розчину. При правильному виконанні методики штучне контрастування і розширення протокової системи слинної залози дозволяє без застосування променевого навантаження достовірно візуалізувати протоки, простежити їх хід, діагностувати патологічні зміни, візуалізувати додаткові включення, точно охарактеризувати їх, оцінити стан навколишніх м'яких структур та зв'язок з ними без застосування інших методів обстеження [4].

Однією з найважливіших переваг методу є можливість характеризувати стан лімфатичних вузлів (розміри, форму, характер контурів, включення та інші ознаки).

У нормі привушні залози мають довжину 40- 50 мм, підщелепні – 28-38 мм, під'язикові –15-30 мм. Нормальні слинні залози мають однорідну ехогенність. Края слинних залоз, що не зазнали патологічних змін – рівні, чітко візуалізуються, мають однорідну гіперехогенну, дрібнозернисту структуру [27]. Вивідні протоки не завжди визначаються. Нечіткі обриси органів свідчать про абсцедування.

Збільшення обсягу парних органів сигналізує про запальний процес. При гострому запаленні слинні залози збільшені та гіпоехоактивні. Вони можуть бути неоднорідними, містити кілька невеликих, овальних, гіпоехогенних ділянок; збільшені лімфатичні вузли з підвищеним центральним кровотоком можуть спостерігатися при гострому запаленні слинних залоз [9].

У структурі запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки запальні ураження лімфатичних вузлів є одним з чільних місць. Ехографічне дослідження дозволяє достовірно відрізнити реактивну (запальну) гіперплазію лімфатичних вузлів від їхнього справжнього запалення – лімфаденіту.

При УЗ-діагностиці гострого лімфаденіту розміри лімфовузла збільшувались, ехогенність знижувалась, відзначалось посилення судинного малюнку [5]. В стадії періаденіту характерною ознакою виявився гіпоехогенний прошарок інфільтрату навколо лімфовузла, внутрішня структура визначалася нечіткою або відсутньою. При обмеженому абсцедуванні структура лімфовузла була неоднорідною. Порушення цілості капсули лімфовузла та виявлення в інфільтраті гіпоехогенних зон свідчили про розвиток аденофлегмони. У всіх пацієнтів здійснювався динамічний ультразвуковий контроль в процесі лікування лімфаденітів [5].

Хронічний лімфаденіт характеризується ущільненням капсул, зниженням ехогенності, неоднорідною структурою з ехогенними включеннями. Відмічають скудну васкуляризацію в проекції воріт, або кровоток не визначається [5]. При усуненні запального процесу розміри лімфовузла збільшувались, кора потовщувалась із зниженням ехогенності. Хронічний гіперпластичний лімфаденіт характеризувався різким збільшенням розмірів лімфовузла, зниженням ехогенності та деформацією області воріт. При допплерівському дослідженні васкуляризація визначалася без особливостей або відзначалося її посилення [5].

Основними ознаками паренхіматозного сіаладеніту являються: збільшення розмірів слинних залоз, неоднорідна структура, наявність в паренхімі залози множинних гіпоехогенних ділянок розмірами 2-10 мм і більше, що відображають сіалоектазії в протоках; додатковими ознаками є потовщення капсули залози, наявність лінійних гіперехогенних елементів і помірного розширення головного протока. Наявність у хворого хронічного паренхіматозного сіалоденіту викликає збільшення розмірів, зниження ехогенности та неоднорідності структури залоз з помірно підвищеним судинним малюнком. При протоковій формі хронічного сіалоденіту (сіалодохіті) відзначаються зміни протоки у вигляді їх розширення, ущільнення стінки.

Ультрасонографічні особливості рецидивуючого паротиту в дитячому віці характеризуються гіпоехогенними ареолами діаметром 2-4 мм з чітко вираженими полями і дилатацією проток. Ця картина характерна для хронічногорецидивуючого паротиту, але вона не є специфічною. Для цих пацієнтів може бути рекомендована рентгенологічна сіалографія.

У порівнянні з іншими процедурами зображень, такими як сіалографія, комп'ютерна томографія, ультразвук має деякі чіткі переваги. Так, при ультрасонографії не утворюється ні рентгенівське, ні магнітне поле, тривалість процедури скорочена, при порівнянні з КТ, МРТ томографічна площина може легко маніпулюватися, не заважають сторонні металеві тіла.

Використання ультразвукового дослідження для діагностики новоутворень привушних залоз в комплексі з клінічними обстеженнями дозволяє правильно діагностувати доброякісні новоутворення у 92 % випадків, злоякісні – у 94 %. Найбільш інформативний метод в діагностиці кіст привушних залоз – до 100 % спостережень. Діагностика запальних процесів привушних залоз, за даними багатьох авторів, неефективна.

Пропонується використання комплексної рентгено-ультразвукової діагностики патології привушних залоз. Використовуючи запропонований метод для діагностики хронічних сіалоаденітів, автори відзначають перебудову структури паренхіми за рахунок ділянок підвищеної ехогенності, як наслідок фіброзних змін в залозі. Загострення запального процесу супроводжується збільшенням розмірів залози і появою в паренхімі ділянок зниженої щільності без чітких контурів. Однак, автори, підбиваючи підсумки проведеного дослідження, відзначають значну інформативність традиційної сіалографії для детального аналізу структури залози.

Для пухлини характерним є зміна внутрішньої структури слинних залоз – вона стає неоднорідною, з'являються осередки проростання судин [13].

Фіксування сканером розширених проток може свідчити про обструктивне захворювання, при якому потрапляння слини в ротову порожнину утруднено.Ультразвук є досить надійним способом виявлення слинних каменів.

З'ясовано, що конкременти розмірами 0,1-0,2 см завжди мали акустичну затінку [5]. Тривале існування конкременту в протоці викликає його розширення, від незначного до «бухтоподібного». Рецидивуючий перебіг хвороби приводить до зниження ехогенності паренхіми залоз, контури визуалізуються нерівними, підкресленими, визначається фрагментарне або дифузне ущільнення стінки протоки. При загостренні захворювання залоза збільшується в розмірах, протока розширюється. У деяких хворих відзначається посилення кровопостачання паренхіми залоз, що свідчить про розвиток інфекційного процесу. При абсцедуванні, за даними автора, залоза візуалізується, збільшена в розмірах, з нечіткими контурами, з ознаками набряку капсули, паренхіма визначається фрагментарно, з ділянками зниженої ехогенності [5].

При гострих обструктивних випадках залоза збільшена, і вивідні протоки, що знаходяться ближче до каменя, можуть бути помітно розширені.

Таким чином, аналіз літератури, присвяченій променевому дослідженні слинних залоз, дає можливість узагальнити такі положення:

Комп'ютерна сіалографія дозволяє диференціювати збільшені лімфатичні вузли і пухлини слинних залоз, злоякісні пухлини останніх від доброякісних,а також охарактеризувати великі протоки [8, 17].

УЗ-сіалографія з внутрішньопротоковим введенням фізіологічного розчину дозволяє візуалізувати протоки, діагностувати наявність слинних каменів, стан лімфатичних вузлів, спостерігати за розвитком запального процесу, а також діагностувати пухлинні захворювання [5, 9]. В США,Європі, Японії сонографія є дієвою альтернативою іншим методам променевого дослідження.

Важливою перевагою сцинтиграфії слинних залоз є те, що як секреторна, так і екскреторна фракція всіх чотирьох основних слинних залоз (тобто привушних і підщелепних) можуть одночасно кількісно оцінюватися за допомогою однієї внутрішньовенної ін'єкції, і допомагають характеризувати відновлення функцій в процесі лікування [14, 29, 32].

ВИСНОВОК

Метод променевої діагностики слинних залоз має високу інформативність. Але недостатня забезпеченість лікувальних закладів сучасною апаратурою заважає розробці комплексних методів дослідження, створенню діагностичних алгоритмів, які залежатимуть від клінічної картини захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що не може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела финансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки, від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Александрова Э.А., Колесов В.С., Бабич Н.И. Применение водорастворимых рентгеноконтрастных веществ // Стоматология. 1972. № 6. С.41-43.
2. Бабич Н.И. Сиалография водорастворимыми рентгеноконтрастными веществами в диагностике заболеваний слюнных желез: Автореф. дис… канд. мед. наук (14.00.21) / НМУ ім. О.О. Богомольця. – К., 1984.21 с.
3. Богуславскі Х.Х. та ін. Кількісна сцинтиграфія слинної залози – рекомендоване обстеження до та після радіойодотерапії // Нуклеармедицин.- 1997. № 36 (3). С. 103-109.

4. Бычков Д.В., Батороев Ю.К., Вязьмин А.Я. Проблемы дооперационной диагностики опухолей слюнных желез// Сибирский медицинский журнал. 2011. № 6. С. 33-36.
5. Выклюк М.В. Ультразвуковое исследование при заболеваниях челюстно-лицевой области у взрослых и детей: Автореф. Дисдокт. мед. наук. 14.01.13. Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. М. 2010. 49 с.
6. Добровольская Л.П. Возможности сиалосцинтиграфии в дифференциальной диагностике симптоматических сиалопатий и хронических неспецифических паротитов // Материалы VII съезда рентгенологов и радиологов УССР. Одесса. 1983. С. 258-259.
7. Дрейг Н.А., Браун Дж.Е. Конусовий промінь обчислена сіалографія сиалолітів // Дентомаксиллофаціальна радіологія. 2009. № 38. С. 301-305.
8. Дьякова С.В. и др. Особенности опухолей околоушных слюнных желез и лимфаденитов околоушно-жевательной области у детей // Заболевания челюстно-лицевой системы и их профилактика. Сб. Научных трудов. Таллин. 1986. С. 112-114.
9. Коваленко В.С. Особенности клинического течения, диагностики и лечения неєпидемических сиалоаденитов. Автор. дис. д-ра мед.наук (14.00.21)/ НМУ ім. О.О. Богомольця. К., 1970. 49 с.
10. Колесов В.С. Хронические сиаладениты, сиалозы, синдромы с поражением слюнных желез. Автореф. дис. докт.мед.наук (14.00.21) / НМУ ім. О.О. Богомольця. К., 1987. 44 с.
11. Литвин В.О. Дигитальная сиалография в диагностике слюннокаменной болезни. Дис. канд. мед. наук: (14.01.14,14.01.13)/ Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. М., 2010. 106 с.
12. Лугинов Н.В. Компьютерная томография слюнных желез. Автореферат дис. канд. мед. наук (14.00.19)/ Московская Медицинская Академииим. И. М. Сеченова. М., 1996. 22 с.
13. Макєєва Ю.В., Ковалишин В.І., Ященко А.М. Морфофункціональні особливості підщелепних слинних залоз при зміні функції щитовидної залози // Новини стоматології. Український стоматологічний журнал. 1995. № 3(4).С. 31-34.
14. Нозаки Х. та ін. Ультрасонографічні особливості рецидивуючих паротитів у дитинстві // PediatrRadiol. 1994. № 24. С. 98-100.
15. Солнцев А.М., Колесов В.С., Колесова Н.А. Заболевания слюнных желез // Киев. Здоров'я. 1991. 312 с.
16. Щипский А.В., Афанасьев В.В. Цифровая сиалография как источник прецизионной информации о состоянии слюнных желез и основа для планирования хирургического лечения // Вісник проблем біології і медицини. 2014. Вип. 2. Том 2. С. 248-254.
17. Юдин Л.А., Доценко А.Н. Функции околоушных и подчелюстных слюнных желез при хроническом паренхиматозном паротите по данным сиалосцинтиграфии // Стоматология. 1991. №4. С. 37-41.
18. Язуиявичус Л.А. Электрорентгеносиалография в динамике заболеваний больших слюнных желез // Стоматология. 1987. №3. С. 39-41.
19. Aung W.etal. Sjцgren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography // Nucl Med. 2000. Vol. 41, No. 2. P. 257-262.
20. Borner W., Griinberg K., Moll E.Dieszintigraphische Darstellungder Kopfspeicheldrusenmit Technetium 99 // Med Welt. 1965. No. 42. P. 2378-2380.
21. Borner W. Szintigraphische Darstellungder Kopfspeicheldrsen// MedKlin. 1971. No. 66. P. 1496-1501.
22. Brands T. Dierontgenologicshe Untersuchungen der speichel drusenunter besonderer Berucksichtigung der gezielten fraktionierten Sialographie // Z. Laryng Rhinol. 1969. Vol. 48, No. 2. P.124-132.
23. Buckenham T.M.et al. Digitalsialography: imaging and intervention // Br J Radiol. 1994. Vol. 67, No. 798. P. 524-529.
24. Busemann-Sokole E., Vanden Akker H.P., Vanaei Schoot J.B. Sequential salivary gland scintigraphyusing technetium-99 m and carbachol: a clinical test // In Medical Radionuclide Imaging. Vien. 1977. Vol. 2. P. 363-369.
25. Drage N.A. et al. Interventional radiology intheremoval of calculi// Radiology. 2000. Vol. 214. №1. P. 139-142.
26. Greyson N.D., Noyek A.M. Radio nuclide salivary scanning // J Otolaryngol. 1982.P. 1-47.
27. Howry D.H. and Bliss W.R. Ultrasonic Visualization of Soft Tissue Structures of Body// Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1952. P. 579-592.
28. Jдger L.et al. Sialolithiasis: MR Sialography of the Submandibular Duct – An Alternative to Conventional Sialography and US? // Radiology. 2000. Vol. 216. No. 3. P. 665-671.
29. Kagami H. et al. Assessment of the effects of aging and medication on salivary gland function in patients with xerostomia using 99mTC-scintigraphy // J Med Sci. 1995.Vol. 58, No. 3-4. P. 149-155.
30. Perrier C., Segrи E. Radioactive Isotopes of Element 43 // Nature. 1937. Vol. 140. P. 193-194.
31. Rastogi R. et al. Salivary gland imaging// Indian J Radiol Imaging. 2012. Vol. 22. No. 4. P. 325-333.
32. Richards P. A survey of the production at Brookhaven National Laboratory of radioisotopes for medical research // In: V Congresso Nucleare. Vol. 2. Rome, Comitato Nazionale Ricerche Nucleari. I960. P. 225-244.
33. Wu C.B. et al. The diagnostic value of technetium 99 m pertechnetatesalivary glands cintigraphy in patient with certains a livary gland diseases // J Oral Maxillofac Surg. 2015. Vol. 73.No. 3. P.443-450.
34. Yousem D.M., Kraut M.A., Chalian A.A. Major Salivary Gland // Imaging. Radiology. 2000. Vol. 216. No. 1. P. 19-29.

Отримано: 06.11. 2017

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ. ОБЗОР

ТопчийТ.В., ТопчийД.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В современных условиях применение методов лучевой диагностики заболеваний слюнных желез требует глубоких знаний физико-технических основ и их научно-методических особенностей. Представлены сведения о диагностических возможностях некоторых методов лучевой диагностики. Аналоговая сиалография на определенном этапе применения дала клиницистам ценную информацию. В диагностике воспалительных заболеваний отмечается преобладание традиционной сиалография. Ее недостатки позволяет устранить функциональная дигитальная субтракционная сиалография. Этот метод считают золотым стандартом диагностики состояния слюнных протоков. Компьютерно-томографическая сиалография представляет наибольшую ценность для диагностики опухолей слюнных желез, позволяет проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными опухолями. Важным преимуществом сцинтиграфии слюнных желез, по сравнению с другими методами визуализации, является то, что как секреторная функция, так и экскреторная фракция всех четырех основных слюнных желез могут одновременно количественно оцениваться с помощью одной инъекции. Метод ультразвуковой диагностики позволяет выявлять как пороки развития, так и воспалительные, дегенеративно-дистрофические процессы, имеет некоторые преимущества по сравнению с сиалографией, сцинтиграфией, компьютерной томографией, так как не используется ни рентгеновское, ни магнитное поле, продолжительность процедуры сокращена, томографической плоскостью можно легко манипулировать, не мешают посторонние металлические тела.

Вывод. Комплексное применение лучевых методов диагностики, разработка алгоритмов диагностики слюнных желез может стать источником точной и практически значимой информации.

Ключевые слова: сиалография, дигитальная субтракционная сиалография, компьютерная томография, сонография, сцинтиграфия.

RADIATION METHODS FOR DIAGNOSIS OF SALIVARY GLAND DISEASES.REVIEW

Topchiy T.V., Topchiy D.V.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resume. In modern conditions, the application of radiodiagnosis of salivary gland diseases requires a profound knowledge of the physical and technical bases and their scientific and methodological peculiarities. There are presented information on the history of discovery and diagnostic capabilities of some methods of radiation diagnosis. Analogue sialography at a certain stage of the application gave clinicians valuable information. In the diagnosis of inflammatory diseases, there is a predominance of traditional sialogram. The functional digital subtraction sialography allow us to eliminate traditional sialogram disadvantages. This method is considered the gold standard for the diagnosis of salivary ducts. Computer tomographic sialography is the most valuable for the diagnosis of salivary gland tumors, allows differential diagnosis between benign and malignant tumors. An important advantage of salivary gland scintigraphy in comparison with other imaging methods is that both the secretory function and the excretory fraction of all four major salivary glands. Glands can be simultaneously quantified using a single injection. The method of ultrasound diagnostics allows to detect both malformations and inflammatory, degenerative-dystrophic processes, has some clear advantages in comparison with sialography, scintigraphy, computed tomography, since neither x-ray nor magnetic field is used, the duration of the procedure is shortened, the tomographic plane can be easily manipulated, metal bodies do not interfere.

Conclusion. Complex application of radiation diagnostic methods, development of algorithms for the diagnosis of salivary glands can become a source of accurate and practically meaningful information.

Key words: sialogram, digital subtraction sialography, computed tomography, sonography, scintigraphy.

УДК 616.36-008.64-036.11-085.37

КУПИРОВАНИЕ ФУЛЬМИНАНТНОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПРИ ПОМОЩИ ИММУНОГЛОБУЛИНА ВНУТРИВЕННО: ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

[1]Мальцев Д.В., [2]Музыка Д.П.

[1]Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

[2] КУ «Областная инфекционная клиническая больница» ЗОР, Запорожье, Украина

dmaltsev@ukr.net

Рецензенти: проф. Бичкова Н.Г., проф. Натрус Л.В.

Резюме. В гепатологии иммуноглобулин внутривенно апробировался по ряду направлений, однако доказательная база эффективности отличается при каждой нозологии и часто недостаточна для рутинного использования препарата. Тем не менее, иммуноглобулинотерапия может быть полезной гепатологу при ведении тяжелых, нестандартных клинических случаев в рамках персонифицированного лечения, в связи с чем специалисты должны быть хорошо информированы о современном опыте применения иммунотерапии по различным гепатологическим показаниям.

В данной статье приведено описание клинического случая фульминантного вирусного гепатита В с острой печеночной недостаточностью и энцефалопатией, при котором спасти жизнь пациентке удалось только после добавления к стандартной схеме терапии внутривенного введения иммуноглобулина.

Ключевые слова: вирусный гепатит, острая печеночная недостаточность, иммуноглобулин внутривенно.

Актуальность. Внутривенный (в/в) иммуноглобулин – высокоактивный биологический препарат с полимодальным терапевтическим воздействием, применяемый ныне в клинической практике по многим показаниям, включая заместительную терапию при первичных и вторичных гуморальных иммунодефицитах и иммуномодуляцию при некоторых аутоиммунных и иммуновоспалительных болезнях человека. В гепатологии препарат апробировался по ряду направлений, однако доказательная база эффективности отличается при каждой нозологии и часто недостаточна для рутинного использования препарата. Тем не менее, иммуноглобулинотерапия может быть полезной гепатологу при ведении тяжелых, нестандартных клинических случаев в рамках персонифицированного лечения, в связи с чем специалисты должны быть хорошо информированы о современном опыте применения иммунотерапии по различным гепатологическим показаниям.

На данный момент нормальный в/в иммуноглобулин прошел клинические испытания как средство профилактики инфекционных и иммунозависимых осложнений у реципиентов аллогенной печени [19, 20], а специфический иммуноглобулин против вируса гепатита В – в качестве агента, обеспечивающего предотвращение заражения инфекцией в группах риска, в частности – для профилактики реинфекции пересаженной печени у пациентов с хроническим гепатитом В [7] и трансплацентарного заражения плода у инфицированных вирусом гепатита В беременных [21].

Продемонстрировано, что пациенты с гуморальными первичными иммунодефицитами, получающие долгосрочную заместительную в/в иммуноглобулинотерапию, защищены от заражения вирусным гепатитом В ввиду наличия защитных сывороточных титров специфических антител, полученных из крови иммунизированных доноров [9]. В экспериментальном исследовании показано прямое нейтрализующее воздействие антител из препарата нормального иммуноглобулина по отношению к поверхностным антигенам вируса гепатита В человека [22].

Проведено мультицентровое клиническое исследование, в котором подтвердили эффективность и безопасность в/в иммуноглобулинотерапии при гигантоклеточном гепатите с картиной гемолитической анемии [13].

Результаты сообщений о клинических случаях указывают на пользу от применения в/в иммуноглобулина в комплексной терапии гепатитов, вызванных оппортунистическими вирусами, у иммунноскомпрометированных пациентов, в частности – при инфекции печени, обусловленной вирусами простого герпеса [6], аденовирусом [10], парвовирусом В19 [3].

Кроме того, иммунотерапия должна применяться для купирования аутоиммунных осложнений вирусных гепатитов, при которых доказана ее эффективность, как показано на примере синдрома Гийена-Барре, развившегося как осложнение хронического вирусного гепатита Е [5]. В соответствии с этим, с успехом использовали нормальный в/в иммуноглобулин для лечения аутоиммунной тромбоцитопении при остром вирусном гепатите А [18]; с целью терапии рассеянного энцефаломиелита при хроническом гепатите В [17]; в случае миастении гравис, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом Е [2].

В/в иммуноглобулин может применяться для купирования некоторых осложнений, которые связаны с препаратами, используемыми для лечения вирусных гепатитов. Так, есть сообщение об успешном лечении при помощи в/в иммуноглобулина аутоиммунного полимиозита и дилятационной кардиомиопатии, развившихся как осложнение терапии рекомбинантным интерфероном-альфа у пациента с вирусным гепатитом В [11]. Также купировали тяжелую иммунно-опосредованную тромбоцитопению с геморрагическим синдромом у ребенка после введения вакцины против гепатита В [15].

Иммуноглобулин следует назначить, если гепатит развился у пациента с гуморальным иммунодефицитом, при котором показана заместительная иммуноглобулинотерапия. Так, есть сообщение о быстром купировании тяжелого резистентного хронического активного гепатита у пациента с агаммаглобулинемией после добавления к схеме терапии в/в иммуноглобулина как средства иммунозаместительного лечения [1]. Поэтому рациональная оценка иммунного статуса может быть ключом к изысканию рациональных показаний к применению иммунотерапии в сложных, нестандартных клинических случаях.

В/в иммуноглобулин может быть полезен при лечении острой недостаточности печени ввиду противоинфекционных, антивоспалительных, дезинтоксикационных и иммуномодулирующих эффектов препарата. Так, иммунотерапию на данный момент используют для лечения острой печеночной недостаточности, развившейся при неонатальном гемохроматозе [8], HELLP-синдроме [16], гемофагоцитарном синдроме [14] и тяжелой гиперчувствительности к антиконвульсантам, именуемой синдромом DIHS/DRESS [12].

Цель: информировать об успешном применении препарата нормального в/в иммуноглобулина человека при острой печеночной недостаточности и связанной с этим энцефалопатии у пациентки с фульминантным вирусным гепатитом В.

Пациентка У., 1988 г.р.

Находилась на стационарном лечении в областной инфекционной клинической больнице (ОИКБ) с 03.09.13 по 22.10.13.

Диагноз: вирусный гепатит В, фульминантная форма, тяжелое течение. Острая печеночная энцефалопатия. Кома 1 степени.

Анамнез. Заболела остро 30.08.13 с появления слабости, дискомфорта в эпигастрии, подъема температуры до 38,4 – 39,3°С. 31.08. Состояние пациентки ухудшилось, а уже 01.09 была вызвана бригада скорой медицинской помощи, и больная госпитализирована в хирургическое отделение 5 городской больницы с диагнозом «хронический гастрит, стадия обострения». Желтуха появилась со 2.09.13 на фоне нормализации температуры.

Выполнены обследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: хронический бескаменный холецистит; фиброгастродуоденоскопия: эрозивный дуоденит. Биохимия крови: билирубин 132 мкмоль/д, АЛТ 4,85 Ед, ПТИ 73 %. Экспресс диагностика выявила общую вариабельную гипогаммаглобулинемию. Обнаружены Anti-HAV IgG. Больная с подозрением на вирусный гепатит А переведена в ОИКБ.

Больная госпитализирована в отделение острых вирусных гепатитов ОИКБ 3.09.13 с диагнозом: «вирусный гепатит острый, желтушная форма, средней тяжести». 4.09.13 она переведена в отделение интенсивной терапии, учитывая отрицательную лабораторную динамику: развитие гипокоагуляции. Уровень протромбинового индекса (ПТИ) колебался от 49 до 51 %. Концентрация фибриногена была на уровне 1,8-2,2 г/л, а билирубина – 215,8-221,0 мкмоль/л. Содержание аланинтрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови составило 4,52 ммоль/ч·л, но в разведении 1:10 было на уровне 40-42 Ед. В общем анализе крови отмечалась умеренная лейкопения на уровне (3,3-3,6)·10^9/л. На момент перевода признаков печеночной энцефалопатии не было. Выполнено исследование крови на маркеры гепатита В методом иммуноферментного анализа: HbsAg положительные, AntiBcor IgM положительные. AntiHAV IgM отрицательные, AntiHCV суммарные отрицательные. Таким образом, диагноз острого вирусного гепатита В был подтвержден данными лабораторного иммуноморфологического исследования.

Признаки печеночной энцефалопатии появились 5.09.13 в виде сонливости, слабости, снижения памяти, головной боли. 6.09.13 сознание угнетается до уровня сопора, больная переводится превентивно на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Диагноз изменили следующим образом: «вирусный гепатит В, фульминантная форма, острая печеночная энцефалопатия (отек мозга), острая печеночная недостаточность, ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови)».

7.09.13 и 8.0913 состояние пациентки прогрессивно ухудшалось и расценивалось как крайне тяжелое. Уровень сознания – кома 1 степени: до 7-8 баллов по шкале комы Глазго.

9.09.13 проведен консилиум, на котором констатировано прогрессирование печеночной недостаточности, состояние расценено как прогрессивно ухудшающееся, несмотря на проводимую стандарт-

Таблица

Динамика результатов биохимических тестов пациентки

Дата	Билирубин, мкмоль/л	АЛТ, ммоль/ч·л	Тимоловая проба, Ед.	ПТИ, %	Фибриноген, г/л
8.09.13	231,6	5,32/21	9,3	83	1,88
9.09.13	194,7	5,58/18	10,2	65	1,88
10.09.13	165,8	4,58/10	10,2	86	1,88
11.09.13	147	2,92/8	10,6	100	2,6
12.09.13	226	4,12/8	9,7	83	2,6
13.09.13	254	3,7/5	10,2	93	2,6
17.09.13	363	2,79/3	14,2	88	3,55
21.09.13	315,8	2,3/2	11,8	100	2,2
24.09.13	263,2	3,32/-	5,7	100	2,2

ную терапию, которая включала следующие компоненты:

1. глюкокортикоиды 10 мг/кг/сут по преднизолону;
2. гепа мерц 80 мл/сут;
3. гемостатическая терапия: гордокс микроструйно на постоянном введении 20-40 тыс ед/час + этамзилат + викасол;
4. гастропротективная терапия: ранитин в/в + альмагель внутрь;
5. лактулоза до 100 мл/сут;
6. инфузионная терапия: кристаллоиды + гдюкозо-инсулиновая смесь + коллоиды;
7. энтеросорбция: атоксил;
8. диуретики: фуросемид, верошпирон;
9. противовирусная терапия: зеффикс 150 мг/сут;
10. энтеральное питание;
11. продленная инвазивная ИВЛ;
12. антибиотикотерапия: ампициллин, цефтазидим.

Ввиду прогрессивного ухудшения состояния и угрозы смерти, с целью подавления предполагаемых иммуновоспалительного и аутоиммунного компонентов патогенеза острой печеночной недостаточности было принято решение о в/в введении препарата нормального иммуноглобулина человека.

Методика введения в/в иммуноглобулина состояла в медленной 24-часовой инфузии 500 мл 5 % препарата (10 флаконов по 50 мл). Осложнений во время такой инфузии препарата не отмечено.

Введение препарата окончено 10.09.13 в 12 часов, и уже спустя 48 часов глубина печеночной энцефалопатии уменьшилась до оглушения; больная экстубирована 12.09.13 в 8 часов 30 минут в связи с улучшением деятельности мозга и общего состояния.

Динамика результатов биохимических тестов приведена в таблице.

Проведенная комплексная терапия фульминатного острого вирусного гепатита В, дополненная в/в нормальным иммуноглобулином человека в рамках персонифицированного лечения по жизненным показаниям, оказалась более эффективной, чем используемая ранее стандартная схема терапии. Эффект выражался клинически в виде купирования явлений печеночной энцефалопатии. Причем имело место стойкое устранение симптомов, так как дальнейшего прогрессирования острой печёночной энцефалопатии не отмечено, а пациентка все оставшееся время в стационаре находилась в ясном сознании. По нашему мнению, именно добавление в/в иммуноглобулина было переломным моментом при ведении этой пациентки.

В контексте настоящего клинического сообщения интерес представляют результаты исследования Galal N.M. [4]. В/в иммуноглобулин применяли в реанимационной практике по жизненным показаниям в случае неэффективности альтернативных лечебных вмешательств, однако – при патогенетической обоснованности иммунотерапии. Болезни нервной системы отмечались в 35 %, специфическая неонатологическая патология в 16 %, гематологические расстройства в 11 %, аутоиммунные синдромы в 11 %, иммунодефицитные болезни в 11 %, инфекционные поражения в 9 % и кардиологические болезни в 6,5 % случаев. Доказательная база применения иммуноглобулина находилась на уровне Ia/Ib в 62 % случаях, тогда как в остальных 38 % случаев доказательность назначения иммунотерапии не превышала уровней II и III. Выбор иммуноглобулина был обусловлен неэффективностью традиционных терапевтических подходов с высшей доказательной базой в 46,5 %, отсутствием альтернативных терапевтических подходов в 15,5 % и необходимостью достижения ургентного ответа в 38 % случаев. Было засвидетельствовано высокую эффективность иммунотерапии при малом количестве побочных эффектов. Такие сообщения и исследования весьма полезны для поиска дополнительных показаний для назначения в/в иммуноглобулина, которые в дальнейшем могут быть предметом контролируемых клинических испытаний.

ВЫВОД

По нашему мнению, именно добавление иммуноглобулина внутривенно (на фоне стандартной терапии) было переломным положительным моментом при ведении пациентки с фульминантным острым вирусным гепатитом В. Эффект выражался клинически в виде купирования явлений печеночной энцефалопатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bejaoui M,. Gharbi A., Bouguerra A. et al. Successful treatment of chronic active hepatitis with high-dose intravenous immunoglobulins in agammaglobulinemia // Arch. Pediatr. 1994. Vol. 1, No. 2. – P. 158-161.
2. Belbezier A., Deroux A., Sarrot-Reynauld F. et al. Myasthenia gravis associated with acute hepatitis E infection in immunocompetent woman // Emerg. Infect. Dis. 2014. Vol. 20, No. 5. – P. 908-910.
3. Cao Y.H., Zhang G.Y., Zhang G.C. Successful treatment with high-dose intravenous immunoglobulin for parvovirus b19 infection associated with acute fulminant hepatitis in a chinese child // Clin. Pediatr. (Phila). 2009. Vol. 48, No. 6. – P. 674-676.
4. Galal N.M. Pattern of intravenous immunoglobulins (IVIG) use in a pediatric intensive care facility in a resource limited setting // Afr. Health Sci. 2013. Vol. 13, No. 2. – P. 261-265.
5. Higuchi M.A., Fukae J., Tsugawa J. et al. Dysgeusia in a Patient with Guillain-Barrй Syndrome Associated with Acute Hepatitis E: A Case Report and Literature Review // Intern. Med. 2015. Vol. 54, No. 12. – P. 1543-1546.
6. Hirschi S., Biondini D., Ohana M. et al. Herpes simplex virus 2 hepatitis in a lung transplant recipient: a diagnostic challenge // Transpl. Infect. Dis. 2015. Vol. 17, No. 6. – P. 904-908.
7. Hulstaert E., Verhelst X., Geerts A., Van Vlierberghe H. Intramuscular hepatitis B immunoglobulins for reinfection control after liver transplantation: a cost-saving alternative // J. Comp. Eff. Res. 2015. Vol. 8. P. 1-7.
8. Jimenez-Rivera C., Gupta A., Feberova J. et al. Successful treatment of neonatal hemochromatosis as gestational alloimmune liver disease with intravenous immunoglobulin // J. Neonatal. Perinatal. Med. 2014. Vol. 7, No. 4. P. 301-304.
9. Joanna G., Slawomir Z., Barbara R., Barbara R. Does the proper intravenous immunoglobulin substitution in primary immunodeficiency protect against HBV infections?: a description of a case series // Med. Microbiol. Immunol. 2008. Vol. 197, No. 3. – P. 325-328.
10. Kerensky T., Hasan A., Schain D. et al. Histopathologic resolution of adult liver transplantation adenovirus hepatitis with cidofovir and intravenous immunoglobulin: a case report // Transplant. Proc. 2013. Vol. 45, 1. P. 293-296.
11. Lee S.W., Kim K.C., Oh D.H. et al. A case of polymyositis with dilated cardiomyopathy associated with interferon alpha treatment for hepatitis B // J. Korean. Med. Sci. 2002. Vol. 17, No. 1. P. 141-143.
12. Li A.M., Nelson E.A., Hon E.K. et al. Hepatic failure in a child with anti-epileptic hypersensitivity syndrome // J. Paediatr. Child. Health. 2005. Vol. 41, No. 4. P. 218-220.
13. Marsalli G., Nastasio S., Sciveres M. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: A multicenter study // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2016. Vol. 40, No. 1. P. 83-89.
14. Pйrard L., Costedoat-Chalumeau N., Limal N. et al. Hemophagocytic syndrome in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus, complicated with preeclampsia and cerebral hemorrhage // Ann. Hematol. 2007. Vol. 86, No. 7. P. 541-544.
15. Polat A., Akca H/, Dagdeviren E. Severe thrombocytopenia after hepatitis B vaccine in an infant from Turkey // Vaccine. 2008. Vol. 26, No. 51. P. 6495-6496.
16. Pourrat O., Ducroz B., Magnin G. Intravenous immunoglobulins in postpartum, persistently severe HELLP syndrome: a safe alternative to plasma exchange? // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 166, No. 2. P. 766.
17. Santos-Garcнa D., Arias-Rivas S., Dapena D, Arias M. Past hepatitis B virus infection and demyelinating multiphasic disease: casual or causal relationship? // Neurologia. 2007. Vol. 22, No. 8. P. 542-546.
18. Smнљkovб D., Blechovб Z., Polaneckб L. et al. Immune thrombocytopenia as a complication of acute infectious diseases – case reports // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. 2013. Vol. 19, No. 1. P. 15-18.
19. Urbani L., Mazzoni A., De Simone P. et al. Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible livertransplant recipient // Transpl. Int. 2007. Vol. 20, No. 5. P. 467-470.
20. Yi N.J., Lee K.W., Kong S.Y. et al. Outcome of various treatments for posttransplant hepatitis B virus recurrence // World J. Surg. 2013. Vol. 37, No. 4. P. 812-819.
21. Zhang L., Ko S., Lv J. et al. Perinatal hepatitis B prevention program in Shandong Province, China. Evaluation and progress // Hum. Vaccin. Immunother. 2014. Vol. 10, No. 9. P. 2755-2760.
22. Zubkova N.V., Anastasiev V.V, Moiseeva M.A., Zubov S.V. Neutralization of hepatitis B virus surface antigen with immunoglobulin preparations // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2006. Vol. 2. P. 50-53.

Отримано 21.07.2017

КУПІРУВАННЯ ФУЛЬМИНАНТНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ *B* З ГОСТРОЮ ПЕЧІНКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ ІМУНОГЛОБУЛІНУ ВНУТРІШНЬОВЕННО: ПРЕЗЕНТАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

[1]Мальцев Д.В., [2]Музика Д.П.

[1] Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
[2] КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, Запоріжжя, Україна

Резюме. В гепатології імуноглобулін внутрішньовенно апробувався по ряду напрямків, однак доказова база ефективності відрізняється при різних нозологіях і часто недостатня для рутинного застосування препарату. Проте імуноглобулінотерапія може бути корисною для гепатолога при веденні важких, нестандартних клінічних випадків в рамках персоніфікованого лікування, в зв'язку з чим фахівці повинні бути добре поінформовані щодо сучасного досвіду застосування імунотерапії за різними гепатологічними показаннями.

У даній статті наведено опис клінічного випадку фульмінантного вірусного гепатиту В з гострою печінковою недостатністю і енцефалопатією, при якому врятувати життя пацієнтці вдалося тільки після додавання до стандартної схеми терапії препарату імуноглобуліну внутрішньовенно.

Ключові слова: вірусний гепатит, гостра печінкова недостатність, імуноглобулін внутрішньовенно.

TREATMENT OF FULMINANT VIRAL HEPATITIS *B* WITH ACUTE HEPATIC ENCEPHALOPATHY WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN: PRESENTATION OF A CLINICAL CASE

[1] Maltsev D.V., [2]Muzyca D.P.

[1] Institute of Experimental and Clinical Medicine NMU O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine
[2] KU "Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases" ZOR, Zaporozhye, Ukraine

Abstract. At hepatology intravenous immunoglobulin was tested in several areas, but the evidence base of effectiveness is different at each nosology and often insufficient for routine use of the drug. However, immunoglobulin therapy may be useful for hepatologist in the management of severe, unusual clinical cases in the framework of a personalized treatment, in connection with which specialist should be well informed about the current experience of using immunotherapy for various hepatological indications.

This article describes clinical case of fulminant viral hepatitis B with acute liver failure and encephalopathy in which managed to save the life of the patient only after the addition to the standard treatment regimen intravenous immunoglobulin.

Key words: viral hepatitis, acute liver failure, intravenous immunoglobulin.