ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Науковий журнал

25 (25) січень 2020

Одеса
2020

ISSN 2306-7772

Науковий журнал

Південноукраїнський медичний науковий журнал

25 (25) січень 2020

Виходить тричі на рік.

Редактор, коректор – Мельбрун А. Я.
Верстка-дизайн – Калабухова С. Ю.

Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих у журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 19536-9336Р від 26.11.2012 р.
Засновник журналу: ГО «Південна фундація медицини»

© ГО «Південна фундація медицини», 2020
© Автори наукових статей, 2020
© Оформлення Ткаченко М. С., 2020

ЗМІСТ

Бандажевский Ю. И., Дубовая Н. Ф.
КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН И КАРДИОРЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА
ПРИ ИНКОРПОРАЦИИ РАДИОНУКЛИДОВ ^{137}CS У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ.....4

Боєва С. С., Слюсарев О. А., Ракша-Слюсарева О. А.,
Гоженко М. М., Зоря Д. С., Стрижак Н. В., Сєрих Н. А.
РОЗПОВСЮДЖЕННЯ HP ІНФЕКЦІЇ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ М. КРАМАТОРСЬКА
ТА РОЗПОДІЛ НА РІЗНІ ВІКОВІ ГРУПИ ЩОДО ЦІЄЇ ІНФЕКЦІЇ.....9

Видиборець С. В., Борисенко Д. О.
ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ФЕРИТИНУ
В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ УРОТЕЛІАЛЬНИМ РАКОМ
СЕЧОВОГО МІХУРА НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ
ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ.....13

Видиборець С. В.
ТРАНСФУЗІЇ ВІДМИТИХ ЕРИТРОЦИТІВ.....19

Видиборець С. В.
ГЕМОФІЛІЯ С (УРОДЖЕНИЙ ДЕФІЦИТ XI ФАКТОРА).....22

Вороняк М. І., Кокоруз М. В., Худзій С. С., Юрчишак І. М., Міляшкевич С. П., Шелеп Н. В.
ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ
ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ.....25

Гавриш І. М., Романуха В. В., Гринів О. І.
КОРЕКЦІЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ.....28

Єхалов В. В., Самойленко А. В., Романюта І. А.
ГУМОР ЯК СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО НАВЧАННЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ.....32

Загайкевич І. С.
ПРОБЛЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ, ПОРАНЕНИХ ТА ОСІБ
У КРИТИЧНИХ СТАНАХ ЯКІСНИМИ ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ
ПІД ЧАС ЇХ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ.....35

Ільницький Р. І., Добрянський Д. В., Кузьменко Н. М.
ІМУНОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ.....38

Левченко В. А., Гордійчук Л. І., Максим'як М. В., Солтисік Л. М., Свистун І. І.
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ І ДИСЛІПІДЕМІЙ
У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ
ПРОФЕСІЙНИХ ШКІДЛИВОСТЕЙ.....41

Леонов А. В.
БАКТЕРІАЛЬНА ТРАНСЛОКАЦІЯ ІЗ ТОНКОЇ КИШКИ.....46

Позняк Ю. В., Руденко Н. М., Лебідь І. Г., Байрамов Е. М.
КОМПЛЕКСНА ЕХОКАРДІОГРАФІЯ ТА ЇЇ МІСЦЕ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
З ЄДИНИМ ШЛУНОЧКОМ СЕРЦЯ.....50

Приймак С. Г., Приймак К. В.
ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ПЛОДА
В І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ.....54

Приймак С. Г., Приймак К. В.
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ПЛОДА В АНАМНЕЗІ.....57

Сикал І. М., Кандиба Л. І., Снопкова Л. В., Черепова В. І.
ДОЦІЛЬНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
У ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ.....60

Бандажевский Ю. И.
доктор медицинских наук, профессор,
председатель правления
Координационного аналитического центра
«Экология и здоровье»

Дубовая Н. Ф.
кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры общественного здоровья
Национальной медицинской академии последипломного
образования имени П. Л. Шупика

КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН И КАРДИОРЕСПИРАТОРНАЯ СИСТЕМА ПРИ ИНКОРПОРАЦИИ РАДИОНУКЛИДОВ ^{137}CS У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Аннотация: Статья посвящена исследованию корреляционных зависимостей между показателями, характеризующими состояние кальций–фосфорного обмена и кардиореспираторной системы при инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs в организме у детей, проживающих в Иванковском и Полесском районах Киевской области, прилегающих к Чернобыльской зоне отчуждения. Снижение дыхательной функции легких, уровня систолического артериального давления и уменьшение массы тела у детей, проживающих в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции, может быть связано с энергодефицитом кальций-транспортной системы и, как следствие, повреждением сократительного аппарата мышечных клеток, возникших при инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs.

Анотація: Стаття присвячена дослідженню кореляційних залежностей між показниками, що характеризують стан кальцій-фосфорного обміну і кардіореспіраторної системи при інкорпорації радіонуклідів ^{137}Cs в організмі у дітей, які мешкають в Іванківському та Поліському районах Київської області, прилеглих до Чорнобильської зони відчуження. Зниження дихальної функції легень, рівня систолічного артеріального тиску і зменшення маси тіла у дітей, які проживають в районах, постраждалих від аварії на Чорнобильській атомній електростанції, може бути пов'язано з енергодефіцитом кальцій-транспортної системи і, як наслідок, пошкодженням скорочувального апарату м'язових клітин, що виникли при інкорпорації радіонуклідів ^{137}Cs.

Summary: The article is devoted to the study of correlation dependencies between indicators characterizing the state of calcium – phosphorus metabolism and the cardiorespiratory system during the incorporation of ^{137}Cs radionuclides in the body in children living in the Ivankovsky and Polessky districts of the Kiev region adjacent to the Chernobyl exclusion zone. Decreased respiratory function of the lungs, systolic blood pressure and weight loss in children living in areas affected by the Chernobyl accident can be associated with energy deficiency of the calcium transport system and, as a result, damage to the contractile apparatus of muscle cells that occurred during incorporation of ^{137}Cs radionuclides.

Актуальность. Исследования, проведенные в Украине в 2013–2017 гг., в рамках проекта Европейской Комиссии «Оздоровительные и экологические программы, связанные с Чернобыльской зоной отчуждения. Подготовка, обучение и координация проектов по охране здоровья», показали интенсивное загрязнение почв радионуклидами ^{137}Cs и ^{90}Sr в Иванковском районе Киевской области, граничащим с Чернобыльской зоной отчуждения [1].

У детей, проживающих в этом районе, выявлены нарушения обмена веществ, связанные с функционированием фолатного цикла [2-5], что предопределяет исследование связи между состоянием кальций-фосфорного обмена и жизненно важных систем в условиях инкорпорации радионуклидов.

Целью исследования явилось определение у детей, проживающих на территории, пострадавшей от аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), связи между состоянием кальций-фосфорного обмена и кардиореспираторной системы при инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs в их организм.

Материал и методы исследования. Исследование было выполнено в Украине в рамках проекта Европейской комиссии «Оздоровительные и экологические программы, связанные с Чернобыльской зоной отчуждения. Подготовка, обучение и координация проектов по охране здоровья» .

Лабораторному, инструментальному и радиологическому обследованию были подвергнуты дети, постоянно проживающие в Иванковском и Полесском районах Киевской области, территория которых, согласно данных дозиметрической паспортизации населенных пунктов, до настоящего времени остается радиоактивно загрязненной после аварии на ЧАЭС (плотность загрязнения грунтов ^{137}Cs 0,17 – 1,9 Ки/км^2) [6].

Всего было обследовано 520 детей, в том числе 252 мальчиков (48,5%) и 268 девочек (51,5%), средний возраст которых составил – 14,0 ± 0,07 лет (95% ДИ 13,9 – 14,2 лет).

Все обследования детей были проведены с согласия их родителей, с соблюдением правил биоэтики в один и тот же день.

С целью определения содержания кальция общего (Са) и фосфора неорганического (Р) в сыворотке крови, у всех обследуемых детей, утром, натощак производился забор крови из локтевой вены.

Определение Са проводилось спектрометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Flexor E (производитель Vital Scientific, Нидерланды), с использованием реактивов фирмы Point Scientific, Inc. (США). Длина волны 650 нм.

Определение Р проводилось спектрометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Flexor E (производитель Vital Scientific, Нидерланды), с использованием реактивов фирмы Point Scientific, Inc. (США). Длина волны 340 нм.

Морфологические показатели детей изучались с соблюдением стандартных условий и использованием унифицированных антропометрических методик измерения массы и длины тела [7].

В данном исследовании был использован массо-ростовой индекс Рорера (ИР), являющийся критерием оценки состояния физического развития (ФР) и обмена веществ. ИР – это частное от деления массы тела в килограммах на длину тела в метрах, возведенную в куб – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста [8].

Для оценки состояния кардиореспираторной системы использовались следующие показатели: частота сердечных сокращений в 1 минуту (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), определялись автоматизированным способом с помощью монитора пациента (PM 9000, Penton Ltd.). При этом, рассчитывалось пульсовое давление (ПД) – разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), характеризующая состояние дыхательной системы, определялась с помощью спирометра [7].

Измерение удельной активности ^{137}Cs в детском организме проводилось, на протяжении 10 минут, на 3-х детекторном спектрометре излучения че-

Таблица 1

Показатели содержания Са в крови обследованных детей

Число детей	Группы обследованных детей					
	№ 1		№ 2		№ 3	
	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m
520	1	0,2 ± 0,2	507	97,5 ± 0,7	12	2,3 ±0 ,7

Примечание. Группа № 1 – содержание в крови Са > 2,6 ммоль/л; группа № 2 – дети с уровнем в крови Са от 2,13 до 2,6 ммоль/л; группа № 3 – уровень в крови Са < 2,13 ммоль/л.

Таблица 2

Показатели содержания Р в крови обследованных детей

Число детей	Группы обследованных детей*					
	№ 1		№ 2		№ 3	
	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m
520	323	62,1 ± 2,1	192	36,9 ± 2,1	5	0,96 ± 0,4

*Примечание. Группа № 1 – содержание в крови Р < 1,29 ммоль/л; группа № 2 – дети с уровнем в крови Р от 1,29 до 2,26 ммоль/л; группа № 3 – уровень в крови Р > 2,26 ммоль/л. * – установлены различия по критерию Стьюдента с высокой степенью достоверности между группами с различным уровнем содержания Р в крови детей (t_{1-2} = 8,49, p_{1-2} = 0,00001; t_{1-3} = 28,6, p_{1-3} = 0, 00001; t_{2-3} = 16,8, p_{2-3} = 0,00001).*

Таблица 3

Статистические характеристики анализированных показателей в группах детей с различным уровнем содержания Р в крови

Показатели	Группы обследованных детей			
	№ 1, Р < 1,29 ммоль/л		№ 2, Р = 1,29-2,26 ммоль/л	
	Ме	ИКР	Ме	ИКР
^{137}Cs, Бк/кг	1,65	1,53 – 1,90	1,69	1,53 – 1,89
Р, ммоль/л	0,88	0,59 – 1,11	1,51	1,39 – 1,67
Са, ммоль/л	2,34	2,28 – 2,39	2,33	2,27 – 2,39
ИР, у.е.	12,44	11,42 -13,7	11,95	11,16 – 13,21
САД, мм.рт.ст.	128,0	118,0 – 136,0	124,0	116,3 -133,0
ДАД, мм.рт.ст.	70,0	62,0 – 77,0	67,0	60,0 – 74,8
ПД, у.е.	57,0	49,0 – 67,0	56,5	49,3 – 68,8
ЧСС, ударов за 60 с	73,0	65,0 – 85,0	75,0	66,0 – 82,0
ЖЕЛ, мл	2300,0	1900,0 – 2800,0	2250,0	1900,0 – 2800,0

Таблица 4

Статистические различия значений анализируемых показателей в группах детей с различным уровнем содержания Р в крови

Показатель	Группы сравнения	Численность группы сравнения	Средний ранг	Значение U-критерия, уровень значимости p
^{137}Cs, Бк/кг	1	323	256,97	U = 30674,0; p = 0,838
	2	192	259,74	
Р, ммоль/л	1	323	162,00	U = 0,000; p = 0,0001
	2	192	419,50	
Са, ммоль/л	1	323	262,38	U = 29593,0; p = 0,386
	2	192	250,63	
ИР, у.е.	1	323	270,13	U = 27091,5; p = 0,016
	2	192	237,60	
САД, мм.рт.ст.	1	323	271,16	U = 26758,5; p = 0,009
	2	192	235,87	
ДАД, мм.рт.ст.	1	323	271,15	U = 26759,0; p = 0,009
	2	192	235,87	
ПД, у.е.	1	323	259,28	U = 30594,5; p = 0,800
	2	192	255,85	
ЧСС, ударов за 60 с	1	323	260,28	U = 30270,5; p = 0,651
	2	192	254,16	
ЖЕЛ, мл	1	323	258,08	U = 30983,5; p = 0,988
	2	192	257,87	

Примечание. Группа № 1 – Р < 1,29 ммоль/л; группа № 2 – Р = 1,29-2,26 ммоль/л.

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа между анализируемыми показателями у обследованных детей (n = 520)

Параметр	Коэффициент корреляции Спирмана, r_{xy}	Параметры								
		^{137}Cs	Р	Са	ЖЕЛ	ЧСС	САД	ДАД	ПД	ИР
^{137}Cs	r_{xy}	1,0	,023	,039	-,267**	-,045	-,316**	-,069	-,255**	-,397**
	знач. *p*	.	,609	,377	,000	,304	,000	,117	,000	,000
Р	r_{xy}	,023	1,0	-,107*	-,038	-,039	-,165**	-,163**	-,035	-,130**
	знач. *p*	,609	.	,014	,393	,372	,000	,000	,421	,003
Са	r_{xy}	,039	-,107*	1,0	,096*	,045	,160**	,110*	,068	-,011
	знач. *p*	,377	,014	.	,029	,301	,000	,012	,121	,807
ЖЕЛ	r_{xy}	-,267**	-,038	,096*	1,0	-,177**	,277**	,065	,210**	,130**
	знач. *p*	,000	,393	,029	.	,000	,000	,140	,000	,003
ЧСС	r_{xy}	-,045	-,039	,045	-,177**	1,0	,259**	,362**	-,003	,097*
	знач. *p*	,304	,372	,301	,000	.	,000	,000	,939	,026
САД	r_{xy}	-,316**	-,165**	,160**	,277**	,259**	1,0	,391**	,659**	,269**
	знач. *p*	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
ДАД	r_{xy}	-,069	-,163**	,110*	,065	,362**	,391**	1,0	-,364**	,124**
	знач. *p*	,117	,000	,012	,140	,000	,000	.	,000	,005
ПД	r_{xy}	-,255**	-,035	,068	,210**	-,003	,659**	-,364**	1,0	,169**
	знач. *p*	,000	,421	,121	,000	,939	,000	,000	.	,000
ИР	r_{xy}	-,397**	-,130**	-,011	,130**	,097*	,269**	,124**	,169**	1,0
	знач. *p*	,000	,003	,807	,003	,026	,000	,005	,000	.

*Примечание. * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).*

ловека «СИЧ-АКП-3», изготовленным в Украине ООО НПП «АТОМКОМПЛЕКСПРИБОР».

Для автоматической обработки спектров, расчета удельной активности радиоактивных элементов и сохранения полученной информации использовалось программное обеспечение прибора «AKWin».

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 (США). Для анализируемых показателей рассчитывались среднеарифметическая (M) ± стандартная ошибка средней (m), доверительный интервал среднего значения (95% ДИ), медиана (Me), интерквартильный размах (ИКР), минимальные и максимальные значения параметров, процентили. Была проведена проверка гипотезы о виде распределений (критерий Колмогорова-Смирнова). Все исследуемые параметры не соответствовали закону нормального распределения, в связи с чем, для сравнения значений был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценку статистической значимости показателей проводили, определив уровень значимости *p* с помощью статистической программы.

Для сравнения относительных показателей был использован t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принят за 0,05.

Связь между анализируемыми показателями, определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_{xy}). Силу корреляционной связи оценивали по традиционной шкале: слабая – от 0 до 0,299; средняя – от 0,3 до 0,699; сильная – от 0,7 до 1,0.

Результаты и обсуждение. Содержание Са в крови преобладающего большинства обследованных детей соответствовало референтным значениям (табл. 1). В тоже время, выявлена группа с содержанием Р в крови < 1,29 ммоль/л (табл. 2). В этой группе детей значения ИР, САД и ДАД были достоверно больше, чем в группе детей с уровнем Р в пределах референтного интервала – группа № 2 (табл. 3, 4).

Корреляционный анализ выявил обратные связи между значениями удельной активности ^{137}Cs и ЖЕЛ, ^{137}Cs и САД, ^{137}Cs и ПД, ^{137}Cs и ИР (табл. 5). Между значениями Р и Са, Р и САД, Р и ДАД, Р и ИР также установлена обратная связь. В тоже время между параметрами Са и ЖЕЛ, Са и САД, Са и ДАД выявлена прямая связь (табл. 5). Между значениями ИР, САД, ДАД и ЖЕЛ определялась прямая корреляционная связь, отражающая физиологические реакции растущего организма. Также можно характеризовать прямую связь значений ЧСС и САД, ЧСС и ДАД, ЧСС и ИР. Вполне логична, с точки зрения физиологических взаимоотношений, прямая связь между значениями Са и САД, ДАД, а также, обратная связь между значениями Са и Р.

Таким образом, при снижении содержания фосфора в крови, происходит увеличение значений ИР, САД и ДАД. Эту тенденцию подтверждает обратная корреляционная связь между ними.

Уменьшение содержания фосфора в крови, указывает на энергодефицит, и как следствие, нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы.

Аналогичная корреляционная зависимость выявлена между уровнем инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs в организм.

По мере увеличения содержания радионуклидов ^{137}Cs в организме детей происходит снижение дыхательной функции легких (уменьшение показателей ЖЕЛ), уровня САД, уменьшение массы тела. Радионуклиды ^{137}Cs инкорпорируются миокардом и мышечными клетками дыхательной системы (межреберные мышцы, мышцы диафрагмы и живота) [9], вызывая энергетический голод, связанный с повреждением энергообеспечивающих систем, включая митохондрии, структуры саркоплазматического ретикулума. Происходит угнетение процессов внутриклеточной репарации [10]. В этих условиях клетки начинают накапливать Ca^{2+}, так как не имеют энергетических ресурсов для его выведения.

Таким образом, энергодефицит в кальций-транспортной системе, возникающий при инкорпорации радиоцезия, приводит к повреждению сократительного аппарата кардиомиоцитов, следствием чего и является снижение САД.

Нарушение выведения Ca^{2+} из клетки напрямую зависит от состояния катионных насосов, которые связаны с креатинкиназной и гликолитической системами [11].

Высокая концентрация Ca^{2+} в клетках сердца приводит к нарушению сердечного ритма [10]. Обусловлено это тем, что в клетках проводящей системы сердца потенциал покоя низкий, а входной ток, ответственный за потенциал действия, является преимущественно кальциевым [12].

Среди детей подросткового возраста, проживающих в Иванковском и Полесском районах Киевской области, электрокардиографические изменения, в большей степени нарушения ритма сердечных сокращений, встречались в 85,0% случаев [13].

Эффект гипотензивного действия радионуклидов ^{137}Cs выявлялся у детей разного возраста.

В ранее проведенных нами исследованиях 1474 детей [14], составивших возрастные группы 6,0-11,11 (n = 755) и 12,0-18,0 лет (n = 719), также, выявлены обратные корреляционные связи между значениями удельной активности ^{137}Cs и значениями САД и ДАД.

Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости проведения исследований состояния жизненно важных функций человеческого организма, находящегося в условиях постоянного радиационного воздействия, вызванного аварией на Чернобыльской атомной электростанции.

Выводы. 1. В группе детей подросткового возраста, проживающих в районах, загрязненных радионуклидами спустя 30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции, в 97,5% случаев содержание в крови кальция соответствовало референтным значениям, тогда

как фосфора лишь в 36,9% случаев. При этом, в 62,1% случаев выявлена гипофосфатемия.

2. В группе детей с гипофосфатемией значения показателей физического развития, систолического и диастолического артериального давления были достоверно больше, чем в группе детей с уровнем фосфора в пределах референтного интервала.

3. В общей группе детей показатели содержания радионуклидов ^{137}Cs в организме и фосфора неорганического в крови имели обратную корреляционную связь с показателями физического развития, систолического и диастолического артериального развития, в то время, как показатели содержания в крови кальция общего имели с ними прямую связь.

4. Снижение дыхательной функции легких, уровня систолического артериального давления и уменьшение массы тела у детей, проживающих в районах, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции, может быть связано с энергодефицитом кальций-транспортной системы и, как следствие, повреждением сократительного аппарата мышечных клеток, возникших при инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs.

5. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения исследований состояния минерального обмена, и его связи с жизненно важными функциями у детей, проживающих в условиях радиационного воздействия, спустя 30 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kadun O. N. Ivankov and Polessky districts implementation of socio-medical project of the European commission «Health and environmental programs round the Chernobyl exclusion zone» / O. N. Kadun // Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu. I. Bandazhevsky. – Issue 6. – Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», – Dnipro: Serednyak T.K., 2017. – P. 4-11.

2. Бандажевский Ю. И. Гипергомоцистеинемия и B_{12}-фолиевый дефицит у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Ю. И. Бандажевский, Н. Ф. Дубовая // Педиатрия. Восточная Европа. – 2017. – Том. 5. – № 1. – С. 25-32.

3. Bandazheuski Yu. I. Genetic polymorphisms and the level blood homocysteine in children and their mothers from the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident / Yu. I. Bandazheuski, N. F. Dubova // Pediatrics. Eastern Europe. – 2017. – Volume 5, № 2. – P. 130-139.

4. Bandazhevsky Yu. I. Associations between thyroid hormones and homocysteine in children living in areas affected by the chernobyl nuclear power plant accident / Yu. I. Bandazhevsky, N. F. Dubovaya // Гігієна населених місць. – 2018. – Вип. 68. – С. 177-183.

5. Scientific and practical collection «Chernobyl: ecology and health / General adition by prof. Yu. I. Bandazhevsky. – Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», – Dnipro: Serednyak T. K., 2019. – Issue 9. – 70 p.

6. Загальнодозиметрична паспортизація та результати ЛВЛ-моніторингу в населених пунктах України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської катастрофи. Дані за 2011 р. Збірка 14. – К.: МОЗ України, НАМНУ України, МНС України, ДАЗВ, ДУ "ННЦРМ НАМН України", НД ІРЗ АТН України, 2012. – 99 с.

7. Івахно О. П. Методи оцінки фізичного розвитку і здоров'я дитячого населення : Навчальний посібник / О. П. Івахно, І. П. Козярін, Ю. В. Нємцева. – К.: НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2012. – 129 с.

8. Кашкевич Е. И. Экологические особенности физического развития детей и подростков Красноярского края: монография / Е. И. Кашкевич. – Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В. П. Астафьева, 2013. – 188 с.

9. Bandazhevsky Yu. I. Chronic Cs-137 incorporation in children's organs / Yu. I. Bandazhevsky // Swiss Medical Weekly. – 2003. – Vol. 133. – P. 488-490.

10. Бандажевский Ю. И. Радиоцезий и сердце (патофизиологические аспекты). – Минск: Белрад, 2001. – 60 с.

11. Меерсон Ф. З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца. Часть 1 // Кардиология. – 1993. – № 4. – С. 50-59. Часть 2 // Кардиология. – 1993. – № 5. – С. 58-64.

12. Бершова Т. В. Клеточные механизмы кальциевой регуляции сердечного ритма у детей с эктопическими аритмиями / Т. В. Бершова, М. И. Баканов, Л. А. Бокерия и др. // Вопросы медицинской химии. – 1994. – № 4. – С. 50-53.

13. Бандажевский Ю. И. Сравнительная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей из г. Минска и районов Украины, пострадавших от аварии на Чернобыльской атомной электростанции / Ю. И. Бандажевский, Г. С. Бандажевская, Н. Ф. Дубовая // Науково-практичний збірник «Чорнобиль: екологія і здоров'я»: під заг. ред. проф. Ю. І. Бандажевського. – Іванків: ПУ Координаційний аналітичний центр «Екологія і здоров'я», – Дніпропетровськ: Середняк Т. К., 2015. – Вип. 3. – С. 34-47.

14. Bandazhevsky Yu. I. Associations between ^{137}Cs radionuclides incorporated into the human body and blood pressure in children living in districts affected by the Chernobyl nuclear power plant accident / Yu. I. Bandazhevsky, N. F. Dubovaya // Collection of Scientific and Practical Articles «Chernobyl: ecology and health»: Under general editorship of Prof. Yu. I. Bandazhevsky. – Issue 9. – Ivankov: PI Coordination and Analytical Center «Ecology and health», – Dnipro: Serednyak T. K., 2019. – P. 42-47.

Боєва С. С.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Донецького національного медичного університету
Слюсарев О. А.
кандидат медичних наук, доцент,
завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Донецького національного медичного університету
Ракша-Слюсарева О. А.
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Донецького національного медичного університету
Гоженко М. М.
асистент кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та гістології
Донецького національного медичного університету
Зоря Д. С.
студентка V курсу медичного факультету
Донецького національного медичного університету
Стрижак Н. В.
асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Донецького національного медичного університету
Сєрих Н. А.
асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Донецького національного медичного університету

РОЗПОВСЮДЖЕННЯ HP ІНФЕКЦІЇ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ М. КРАМАТОРСЬКА ТА РОЗПОДІЛ НА РІЗНІ ВІКОВІ ГРУПИ ЩОДО ЦІЄЇ ІНФЕКЦІЇ

Анотація: У статті відображено рівень інфікованості HP серед мешканців м. Краматорська (Донецької області) різних вікових груп протягом 2016 – 2018 років за допомогою швидкого уреазного тесту – URE-HP тесту. Встановлено високий рівень контамінантності HP інфекцією серед населення м. Краматорська за той же період, при цьому спостерігалася тенденція до зростання показників позитивних HP тестів у 2018 р. Найвищі показники визначено серед осіб зрілого віку (30 – 44 роки), а найменші – у осіб старечого та похилого віку (60 років і старші).

Аннотация: В статье отображен уровень инфицированности HP среди жителей г. Краматорска (Донецкая область) разных возрастных групп в течение 2016 – 2018 годов с помощью быстрого уреазного теста – URE-HP теста. Установлен высокий уровень контаминантности HP инфекцией среди населения г. Краматорска за тот же период времени, при этом наблюдалась тенденция к росту показателей положительных HP тестов в 2018 году. Самые высокие показатели определены среди лиц зрелого возраста (30 – 44 года), а наименьшие – у лиц старческого и пожилого возраста (60 лет и старше).

Summary: The article displays the level of HP infection among residents of Kramatorsk city (Donetsk region) of various age groups during 2016 – 2018 using the quick urease test – the URE-HP test. A high level of contamination of HP infection among the population of Kramatorsk city over the same period of time was established; meanwhile there was an upward trend in positive HP tests in 2018. The highest rates were determined among people of mature age (30 – 44 years), and the lowest – among people of senile and elderly age (60 years and older).

Вступ. Хвороби органів травлення займають одне з провідних місць, як за частотою інвалідизації, так і за показником смертності. Актуальність даної проблеми пов'язана зі схильністю гастродуоденальної патології до хронічного рецидивуючого перебігу, який сприяє в подальшому інвалідизації як дитячого, так і дорослого населення. Найбільш розповсюдженою серед хронічних захворювань органів травлення є патологія шлунку та дванадцятипалої кишки (гастрит, гастродуоденіт, виразкова хвороба). Основними факторами розвитку хронічних запальних захворювань гастродуоденальної зони являються аліментарний, неврогенний, спадковий, імунологічний, алергічний, та все ж першочергове значення у формуванні запально-деструктивних захворювань надається специфічному інфекційному агенту – Helicobacter pylori (HP) [1].

В результаті впливу HP порушується місцевий імунітет, руйнується мікроекологічна структура шлунка та кишківника, замикається порочне коло запального процесу слизової оболонки органів травлення. Епідеміологічні дослідження, проведені в багатьох країнах свідчать, що 75-100% випадків виникнення хронічних гастритів, 70-80% – випадків виразкової хвороби шлунка, 80-100% – виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та 30-90% – невиразкової диспепсії обумовлені інфікуванням HP [2, 3].

В Україні число виявлених хворих на пептичну виразку перевищує 4 мільйони, а інфікованість дорослого населення HP сягає 80%. При цьому, за да-

ними українських дослідників, понад 80% усіх виразок дванадцятипалої кишки і 60% усіх виразок шлунка обумовлені HP інфекцією, яка є також кофактором у розвитку раку і лімфоми шлунка [4; 5].

Вважається, що даний мікроорганізм викликає найбільш поширену персистуючу бактеріальну інфекцію (інфікованість ним зустрічається в 60% населення земної кулі) [3; 4].

Пріоритетними методами діагностики HP, згідно V Маастрихтського консенсусу, відзначено: 13 С-уреазний дихальний тест, визначення антигена HP у фекаліях, швидкий уреазний тест і морфологічний метод. Підкреслюється важливість своєчасної діагностики та ерадикації HP для профілактики розвитку передракових змін та раку шлунка [6].

Діагностика HP повинна бути комплексною і включати як мінімум 2 тести по визначенню інфікування. На жаль, доводиться констатувати, що золотий стандарт – дихальний тест з сечовиною 13С для переважної більшості території України недоступний, а там, де він є, обладнання належить приватним закладам і за вартістю тест малодоступний для населення [7]. Крім того, на ринку України активно промотується неізотопний дихальний ХЕЛІК-тест російського виробництва (застосовується винятково у країнах СНД), валідація якого проводилась переважно у дослідженнях, що фінансувалися виробником, тому при всій привабливості досі вимагає незалежної перевірки. Серологічні тести, як відомо, придатні лише для первинної діагностики, стул-тест в Україні здебільшого доступний у варіанті офісного швидкого (хоча й моноклонального), що недостатньо узгоджується з рекомендаціями V Маастрихту [4; 8]. Окрім того, деякі настанови вказують на зниження чутливості стул-тесту, якщо він проводиться в амбулаторних умовах, і неохолоджені зразки феккалій якийсь час транспортуються до лабораторії. Більшість бактеріологічних лабораторій на даний момент не готові проводити виділення культури HP з визначенням чутливості до антибіотиків, а патоморфологічна діагностика (у потрібних масштабах) збільшила б навантаження на лабораторії патологоанатомічних відділень [9]. Виконання цих досліджень коштом пацієнтів в умовах недостатньої матеріальної забезпеченості населення різко погіршує комплаєнс.

Таким чином, проблема діагностики HP інфекції та її впливу на формування соматичних патологій є актуальною по всьому світі. Визначення рівня контамінантності HP населення грає велику роль у подальшій розробці методів лікування та профілактики HP – асоційованих захворювань.

Мета роботи. Визначити рівень інфікованості HP серед мешканців м. Краматорська (Донецької області) в різних вікових групах протягом 2016–2018 років за допомогою швидкого уреазного тесту – URE-HP тесту.

Матеріал і методи. Дослідження було проведено на базі ЛДЦ м. Краматорськ, в результаті якого, було обстежено 970 пацієнтів за період з 2016 по 2018 рік, віком від 7 до 75 років, що звернулися до лікувального закладу із певними функціональними чи органічними порушеннями верхніх відділів ШКТ.

Протягом 2016 року обстеження пройшли 352 пацієнта, що становило 36±0,31% від загальної кількості обстежуваних, 2017 року – 384, що складало 40±0,32% і 234 пацієнта протягом 2018 року, відсоткова частка яких дорівнювало 24±0,31%.

Усім пацієнтам після нічного голодування проводилася ФЕГДС в ендоскопічному кабінеті за допомогою ендоскопа "Toshiba".

При ендоскопічному обстеженні використовували місцеву анестезію глоткового кільця 10% розчином лідокаїну. Для верифікації результатів дослідження відбиралося 2 біоптати з антруму та тіла шлунка. Виділені біоптати слизової шлунка та ДПК обстежували на наявність уреази за допомогою швидкого уреазного тесту (ШУТ). З цією метою використовувався комерційний набір Ure Hp-test (Erba Lachema, Чехія). Тест виконувався при кімнатній температурі в ендоскопічному кабінеті. Для цього біоптати занурювали в планшети 0,2 мл з середовищем уреазного тесту. Оцінка результатів інтерпретувалася як позитивна при зміні кольору забарвлення лунки на фіолетовий або помаранчевий та негативна, якщо колір залишався незмінним [7].

Статистично експериментальні та розрахункові дані опрацьовувалися з використанням Microsoft Excel та спеціального пакету програм для обробки результатів біологічних експериментів.

Результати та їх обговорення. За результатами дослідження, загальна частка позитивних HP тестів сумарно за три роки становила 64±0,32%, що свідчило про високий рівень інфікованості населення протягом 2016–2018 років.

Показники позитивних уреазних тестів мали значні відмінності в групі хворих з функціональними чи органічними порушеннями верхніх відділів ШКТ за 2016, 2017 та 2018 роки.

Так, за 2016 рік частка позитивних уреазних тестів становила 65±0,53%, вона була більше ніж у 2017 році та складала 61±0,50% відповідно. А вже у 2018 році спостерігалася тенденція до зростання кількості виявлених епізодів і знаходилася на рівні 67±0,65%.

Важливим було дослідити рівень інфікованості населення HP- інфекцією в залежності від віку сумарно за три роки.

Загальну кількість обстежених пацієнтів із захворюваннями та функціональними розладами ШКТ було розділено на 5 вікових груп, згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

До першої групи – «шкільного віку» із віковим діапазоном від 7 до 15 років, ми віднесли 152 дитини, що скаржилися на певні диспептичні розлади та/або мали встановлені захворювання ШКТ, з них було підтверджено наявність HP у 97 дітей, що становило 10±0,32%, а непідтверджено HP у 55 дітей, що відповідало 6±0,33%. До другої групи – «молодого віку» (16-29 років) увійшло 311 пацієнтів, уреазно – позитивними з них виявилося 198 чоло-

Таблиця 1

Результати позитивних уреазних тестів в залежності від вікових груп населення м. Краматорська за 2016, 2017, 2018 роки

Вікові групи / Рік дослідження	1 група: 7–15 років (%)	2 група: 16–29 років (%)	3 група: 30–44 років (%)	4 група: 45-59 років (%)	5 група: 60 років і старші (%)
2016	26±0,65	25±0,66	35±0,66	11±0,66	3±0,65
2017	10±0,65	35±0,65	44±0,65	10±0,65	2±0,70
2018	9±0,80	38±0,79	49±0,79	3±0,77	1±0,99

вік, що склало 21±0,32%, а уреазно – негативними зафіксовано – 113 осіб, що дорівнювало 11±0,31%. Третя група – «зрілого віку» (30-44 років) була найбільш чисельною серед вікових категорій та становила 406 обстежуваних, інфікованими HP з них було 260, що становило 27±0,32% та 146 осіб – неінфікованими, відсоткова частка останніх була на рівні 15±0,32. 84 пацієнта – «середнього віку» (45-59 років) сформували четверту групу, серед них HP – позитивними виявилося 53 пацієнта, що становило 5±0,30%, HP – негативними в цій віковій групі виявлено 31 особину, що відповідало 3±0,31%. І до п'ятої вікової групи «похилого та старечого віку» увійшло 17 осіб (старші 60 років), які звернулися до ЛДЦ зі скаргами на певні функціональні чи соматичні розлади, з них 12 осіб визначено інфікованими HP, а 5 чоловік підтверджено як неінфікованими HP, що становило 1±0,12% та 1±0,32%, відповідно (див. табл. 1).

Рівень контамінантності HP – інфекцією серед школярів (7-15 років 1група) становив 16±0,40% та з віком він поступово зростав, а відтак вже у молодому віці (16–29 років) цей рівень відповідав 32±0,40% і у зрілому підвищувався до 42±0,40% (30-44 років). Даний факт підтверджується багатьма літературними джерелами та пов'язується із збільшенням соціальної активності особи з віком, рівня урбанізації та ін. [2; 3; 6; 9; 10].

Зазначимо, що рівень позитивних уреазних тестів серед обстежуваних зрілого (45-59 років), похилого та старечого віку (60 років і старші) знижувався та складав 8±0,38% та 2±0,40% відповідно. Тож, поступове зменшення контамінантності HP інфекції серед обстежуваних середнього, а особливо похилого та старечого віку, можна пов'язати із низькою частотою проведення обстежень у даної групи людей на предмет інфікування HP, порівняно з пацієнтами молодого та зрілого віку. В той же час у літніх людей, а також у хворих на хронічний гастрит, гелікобактерна інфекція, ймовірно, може самостійно зникати, оскільки з віком або з давністю захворювання гастритом слизова оболонка шлунку стає дедалі атрофічною, тоншою і менш придатною для колонізації бактерією. Проте даний факт не виключає зростання хелікобактер – асоційованих захворювань, а скоріш навпаки, свідчить про їх зростання [2; 9].

Порівнюючи результати в групі пацієнтів зрілого віку (30-44 років), спостерігалася тенденція до зростання позитивних результатів на 9% за 2017 рік, на 14% за 2018, а серед досліджуваних молодого віку (16–29 років) на 10% за 2017 рік та на 13% за 2018 рік, порівняно із такими за 2016.

Показники у наступних вікових групах, навпаки, з роками знижувалися. Тож, позитивні результати HP – тестів серед пацієнтів середнього віку (45-59 років) у 2017 році зменшилися на 1%, що було несуттєвим та на 8% за 2018 р., порівняно із такими за 2016 рік. При порівнянні позитивних результатів HP – тестів серед пацієнтів похилого віку (60 років і старше) 2016 із 2017 та 2018 роки показники суттєво не відрізнялися. Відсоткові показники позитивних результатів серед дітей шкільного віку (7-15 років) зменшилися на 16% у 2017 та на 17% у 2018 роках, порівняно із відповідними результатами 2016 року (табл. 1).

Дану тенденцію до зниження рівня прояву HP серед дітей шкільного віку за останні роки (2017, 2018 р.), можна пов'язати з настороженістю лікарів щодо даної інфекції, доступністю її діагностики і успішною ерадикацією HP, розповсюдженням інформації серед населення стосовно HP. Все це сприяє зменшенню рівня персистенції та можливості розповсюдження інфекції у популяції [2; 5].

Висновки:

1. Визначено високий рівень контамінантності HP інфекцією серед населення м. Краматорська за 2016–2018 роки.

2. Відзначена тенденція до зростання показників позитивних HP тестів за 2018 р.

3. Найвищі показники HP інфекції зареєстровані серед осіб зрілого віку (30-44 роки), найменші – у осіб старечого та похилого віку (60 років і старші).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2016;150:1113-1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro. 2016.01.028.

2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // РЖГГК. 2012. 22 (1): 87–89.

3. Tonkic A. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori Infection / A. Tonkic, M. Tonkic, P. Lehours, F. Megraud // Helicobacter. – 2012. – Vol. 7. – P. 1-8.

4. Шептулин А. А. Инфекция Helicobacter Pylori: что еще, кроме заболеваний желудка? // Клиническая медицина. 2014; 5: 33–39.

5. Шептулин А. А. Хронический гастрит и функциональная диспепсия: есть ли выход из тупика? / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроентерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 84-88.

6. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288

7. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. Microb Ecol. 2013;65:763-72. doi:10.1007/ s00248-013-0192-5.

8. Методы диагностики хеликобактериоза (2008) Под ред. Козлова А.В., Новиковой В.П. (С>Пб.). «Диалектика». 88 с.

9. Calvet X. Diagnosis and Epidemiology of Helicobacter pylori Infection / X. Calvet, M.-J. R. Lazaro, P. Lehours, F. Megraud // Helicobacter. – 2013. – № 18 (Suppl. 1). P. 5–11.

10. O`Connor A., O`Morain C., Ford A. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. Nature reviews // Gastroenterology and Hepatology. 2017; 14: 230–240. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.195.

Видиборець С. В.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри гематології і трансфузіології
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

Борисенко Д. О.
аспірант кафедри гематології і трансфузіології
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ФЕРИТИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ УРОТЕЛІАЛЬНИМ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ

Анотація: В статті викладено відомості про білок, що відповідає за депо заліза в організмі – феритин. Продемонстровано його фізіологична роль і клінічне значення. Визначали вміст заліза в сироватці (СЗ) крові і показник загальної залізозв'язуючої здатності сироватки (ЗЗС) батофенантроліновим методом. Показник ненасиченої залізозв'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) вираховували як різницю між ЗЗС і СЗ. Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗС. Вміст трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗС, феритину (ФН) – радіометричним методом. Продемонстровано динаміку змін вмісту феритину при анемії злоякісного новоутворення у пацієнтів із раком сечового міхура. Зроблено висновок про важливість даного показника для лабораторної діагностики залізодефіцитних станів і анемії злоякісного новоутворення.

Аннотация: В статье изложены сведения о белке, отражающем депо железа в организме – ферритине. Показана его физиологическая роль и клиническое значение. Определяли содержание железа в сыворотке (СЖ) крови и показатель общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) батофенантролиновой методикой. Показатель ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки (НЖСС) вычисляли как разницу между ОЖСС и СЖ. Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) определяли как соотношение содержания СЖ к ОЖСС. Содержание трансферрина (ТФ) определяли по показателю ОЖСС, ферритина (ФН) – радиометрическим методом. Продемонстрирована динамика содержания ферритина при анемии злокачественного новообразования у пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря. Сделан вывод о важности данного показателя для лабораторной диагностики железодефицитных состояний и анемии злокачественного новообразования.

Summary: In the article the items of information about the ferritin – protein – depot of iron in body are given. Its physiological role and clinical importance is displayed. The content of iron in the blood whey (SZH) and index of general iron-binding ability of the whey (OZHSS) were determined by batofenantrolin method. The index of the unsaturated iron-binding ability of the whey (NZHSS) was calculated as a difference between OZHSS and SZH. The coefficient of saturation of transferrin by iron (KNTZH) was determined as correlation of maintenance of SZH to OZHSS. The contents of transferrin (TF) was determined on the index of OZHSS, ferritin (FN) by a radiometric method. Dynamics of the contents of the ferritin of the patients with anemia of malignant growth in patients with urothelial cancer of the urinary bladder. The conclusion about importance of the given parameter for laboratory diagnostics of iron deficiency condition and anemia of malignant growth is made.

Актуальність. Основною функцією феритину (ФН) вважають зв'язування і накопичення (депонування) заліза в фізіологічно доступній, нетоксичній для організму формі [1]. Ця функція ФН є добре вивченою. Вона забезпечує, у разі потреби, мобілізацію заліза для синтезу гемоглобіну, інших геммістких і негемових залізомістких сполук. Основну залізодепонуючу функцію в організмі виконує ФН печінки. ФН слизової оболонки тонкого кишечника відповідає за перенесення заліза, що всмокталося, в ентероцити, і далі – до трансферина (ТФ) плазми. ФН системи фагоцитуючих макрофагів абсорбує залізо, що вивільняється після деструкції еритроцитів і залізомістких сполук, для процесів його реутилізації. ФН еритроїдних клітин-попередниць забезпечує адекватне поступання заліза для потреб гемопоезу. ФН селезінки виконує депонуючу роль і забезпечує віддачу заліза трансферину плазми [2]. Синтезується ФН клітинами печінки, селезінки, кісткового мозку, тонкого кишковика, підшлункової залози, нирок, легень, щитовидної залози, плаценти а також лейкоцитами. Синтезований в різних органах ФН використовується ними для забезпечення функцій, однак, в невеликих кількостях він поступає в плазму крові. У стані фізіологічної рівноваги рівень ФН в плазмі корелює із запасами заліза в організмі [3]. Установлено, що в сироватці крові дорослої людини 1 мкг/л ФН в нормі відповідає близько 8 мг депонованого заліза. У здорових дорослих осіб рівень ФН в сироватці крові залежить від статі і, в меншій мірі, від віку [1; 2]. У жінок репродуктивного віку рівень ФН в сироватці крові складає 10-90 мкг/л, а у чоловіків – 30 -200 мкг/л [1]. В постменопаузі рівень ФН у жінок зрівнюється із показниками у чоловіків аналогічного віку. У дітей впродовж перших трьох місяців після народження рівень ФН в сироватці крові зростає, а після 6 місяців і до статевого дозрівання не змінюється, варіюючи в діапазоні 8-84 мкг/л [1; 2]. Існують добові ритми зміни рівня ФН у сироватці крові.

Наразі активно досліджується проблема анемії злоякісного новоутворення (АЗН), а саму нозологічну форму даної анемії внесено до рубри-

кації Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) під шифром D63.0 [4].

Рак сечового міхура відносять до десяти найпоширеніших захворювань сечовидільної системи непластичного характеру, а з огляду на поширеність, він поступається тільки раку передміхурової залози [5]. Серед усього населення України показник захворюваності на злоякісні новоутворення сечового міхура в 2012-2018 рр. коливався від 9,7 до 11,4 на 100 тис населення. А серед чоловічого населення України даний показник був суттєво вищим і коливався в межах від 17,1 до 19,8 на 100 тис населення [6]. Уротеліальний РСМ (УРСМ) є найпоширенішою непластичною формою даного органа і у відсотковому відношення сягає до 90%. У трьох четвертих випадків УРМП виявляють на стадіях Та і Т1 (неінвазивні стадії), але як відмічають клініцисти, результати проведеного лікування на неінвазивних стадіях не завжди дають очікувані результати. Для діагностики і прогнозу існує значна кількість методів і алгоритмів, але вони потребують подальшого удосконалення [7]. Наразі розроблено Рекомендації Європейського товариства онкологів (2018) щодо ведення пацієнтів із АЗН [8]. У доступній літературі ми не зустріли робіт узагальнюючого і дослідницького характеру, де б висвітлювалися питання взаємозв'язку порушень обміну ФН та виникнення і розвитку АЗН при пухлинному процесі у пацієнтів з УРСМ, що і спонукало нас до проведення відповідних досліджень.

Мета дослідження – вивчити показники периферичної крові, параметри обміну заліза в плазмі крові у пацієнтів із АЗН при УРСМ, простежити взаємозв'язок їх змін із показниками ФН в плазмі крові, оцінити можливе діагностичне і прогностичне значення виявлених змін.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом для дослідження служила кров 96 пацієнтів (64 чоловіків і 32 жінок) із раком сечового міхура, серед яких було 39 пацієнтів (28 чоловіків та 11 жінок), перебіг основного захворювання у яких не супроводжувався наявністю анемії (перша (I) група спостереження) та 57 пацієнтів (36 чоловіків та 21 жінок), перебіг основного захворювання у яких обтяжувався АЗН (друга (II) група спостереження). Окремо обстежили 45 пацієнтів (19 чоловіків і 26 жінок) із залізодефіцитною анемією (ЗДА), причиною розвитку якої були хронічні крововтрати (третя (III) група спостереження). Вік обстежених від 22 до 69 років. Усі пацієнти були обстежені після верифікації діагнозу і до початку призначення будь-якого лікування.

Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10–12 г/дл; середньо тяжкий – 8–10 г/дл; тяжкий – 6,5–8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Легкий ступінь тяжкості перебігу АЗН діагностували у 29 хворих, середній – у 12, тяжкий – у 10 осіб, такий, що загрожує життю – у 6. У пацієнтів із ЗДА, відповідно, легкий у 19, середній у 14, тяжкий у 7 і такий, що загрожує життю – у 5 осіб.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 2012 р).

Контрольну групу склали 50 здорових первинних донорів, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання. Всі донори обстежені в ДУ «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Визначали вміст заліза в сироватці (СЗ) крові і показник загальної залізозв'язуючої здатності сироватки (ЗЗС) батофенантроліновим методом. Показник ненасиченої залізозв'язуючої здатності сироватки (НЗЗС) вираховували як різницю між ЗЗС і СЗ. Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТЗ) визначали як співвідношення вмісту СЗ до ЗЗС. Вміст трансферину (ТФ) визначали за показником ЗЗС, феритину (ФН) – радіометричним методом.

У пацієнтів із УРМП проводили ретельне гістологічне дослідження препаратів, при цьому враховували характер меж пухлини з оточуючими тканинами, виразність інфільтрації, наявність пухлинних клітин у судинах, число мітозів, в тому числі атипових. Окрім означеного, визначали в пухлинах клітинні елементи різного ступеню зрілості (в%) – низько диференційовані (НД), помірно диференційовані (ПД), високо диференційовані (ВД) клітини. За загально прийнятими критеріями оцінювали ступінь злоякісності та гістологічний тип пухлини.

Результати досліджень статистично опрацьовані за відповідними програмами [9]. Достовірність різниці оцінювали, використовуючи коефіцієнт відмінності Ст'юдента ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення. Як показав аналіз результатів дослідження периферичної крові у обстежених, концентрації гемоглобіну у пацієнтів II і III груп був достовірно меншим, ніж у контрольній та I групах ($p<0,001$). У контрольній групі цей показник, у середньому, становив 142,72±4,60 г/л. При цьому у чоловіків він стано-

вив 146,72±4,60 г/л, при індивідуальних коливаннях від 135 до 164 г/л, а у жінок – 131,06±3,77 г/л, при індивідуальних коливаннях від 125 до 147 г/л. Показник концентрації гемоглобіну у чоловіків був вищим, ніж у жінок (p<0,001), в той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника концентрації гемоглобіну залежно від статі (p>0,05).

Показник кількості еритроцитів у контрольній групі, у середньому, становив $4,76±0,15×10^{12}$/л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $4,86±0,15×10^{12}$/л, а у жінок – $4,38±0,13×10^{12}$/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 4,4 до $5,0×10^{12}$/л, а у жінок – від 4,2 до $4,7×10^{12}$/л. Кількість еритроцитів у чоловіків контрольної групи була більша, ніж у жінок (p<0,001). У той же час у пацієнтів II і III груп ми не встановили достовірних відмінностей показника кількості еритроцитів залежно від статі (p>0,05).

Показник кількості лейкоцитів у чоловіків контрольної групи, у середньому, становила $5,85±1,24×10^9$/л, при індивідуальних коливаннях від 3,9 до $7,3×10^9$/л, а у жінок – $5,83±1,32×10^9$/л, при індивідуальних коливаннях від 3,8 до $8,3×10^9$/л. Ми не встановили достовірних відмінностей даного показника у групах обстежених поріняно із контролем, як і відмінностей залежно від статі (p>0,05).

Кількість тромбоцитів у контрольній групі, у середньому, становила $203,40±13,94×10^9$/л. При цьому даний показник у чоловіків, у середньому, становив $204,38±15,23×10^9$/л, а у жінок – $201,67±11,51×10^9$/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 180 до $230×10^9$/л, а у жінок – від 190 до $220×10^9$/л. Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був вищим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем (p<0,001). Даний факт, можливо, підтверджує думку про наявність явних чи прихованих кровотеч у пацієнтів II і III груп із компенсаторним посиленням кровотворення у мієлоцитарному паростку, зокрема, тромбоцитопоезу

Показник кількості ретикулоцитів у контрольній групі, в середньому, становив 0,88±0,05‰, у чоловіків – 0,87±0,05, а у жінок – 0,88±0,04‰. Нами встановлено, що у пацієнтів II групи даний показник був достовірно нижчим, ніж у контрольній, I і

Таблиця 1

Основні показники обміну заліза у обстежених (M±m)

Показник, одиниця виміру	Групи обстежених, кількість (n)				Достовірність різниці (p)
	Контрольна (n=50)	Перша (I) (n=39)	Друга (II) (n=57)	Третя (III) (n=45)	
ЗС, мкмоль/л	20,04±2,03	20,75±1,94	15,77±1,53	8,47±0,69	p_1>0,05 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
ЗЗЗС, мкмоль/л	57,25±2,49	56,52±2,37	68,55±2,20	88,75±2,01	p_1>0,05 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
НЗЗС, мкмоль/л	37,21±4,31	36,77±4,07	39,78±3,53	80,28±1,19	p_1>0,05 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
НТЗ, %	35,18±4,90	36,88±4,74	32,17±3,63	9,54±0,43	p_1>0,05 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
ТФ сироватки, г/л	3,23±0,10	2,90±0,09	2,78±0,09	4,02±0,23	p_1<0,05 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001
ФН сироватки, мкг/л	43,92±7,75	86,91±9,14	134,19±11,11	8,03± 1,98	p_1<0,05 p_2<0,001 p_3<0,001 p_4<0,001 p_5<0,001

Примітка: p_1 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і I групи; p_2 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і II групи; p_3 – достовірність різниці між показниками контрольної групи і III групи; p_4 – достовірність різниці між показниками у I і II групах; p_5 – достовірність різниці між показниками у II і III групах.

III групах обстежених (p<0,001), що можна, на наш погляд, пояснити пригніченням еритропоезу у пацієнтів із АЗН дією гуморальних чинників та інтоксикаційним синдромом.

Показник МСН у контрольній групі, в цілому, становив (30,63±0,25) пг, при коливанні показника від 27 до 33 пг. У жінок даний показник, в середньому, складав (29,40±0,42) пг, при індивідуальних коливаннях від 27 до 31 пг, а у чоловіків, відповідно – (31,13±0,24) пг, при індивідуальних коливаннях від 28 до 33 пг. Достовірних відмінностей показника МСН у обстежених цієї групи залежно від статі не виявлено (p>0,05). Порівняльний аналіз даного показника показав, що він був нижчим у пацієнтів II і III груп порівняно із контролем (p<0,001). Даний факт свідчить про наявність порушень синтезу гемоглобіну і дефіциту заліза у пацієнтів II і III груп. Можна припустити, що у III групі обстежених він виникає за рахунок хронічних крововтрат, а у пацієнтів II групи, очевидно, за рахунок підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів і гепсидину.

Показник MCV у контрольній групі, в цілому, становив (93,41±0,91) fl, при коливанні показника від від 84 до 97 fl. У жінок означений показник, в середньому, складав (94,22±1,69) fl при індивідуальних коливаннях від 89 до 97 fl, а у чоловіків, відповідно – (92,29±1,01) fl, при індивідуальних коливаннях від 84 до 96 fl. Достовірних відмінностей показника MCV у I групі, порівняно з контрольною, нами не виявлено (p>0,05), в той же час встановили зниження показника у пацієнтів II і III груп (p<0,001).

Показник МСНС у контрольній групі, в цілому, становив (34,38±0,23)%, при коливанні показника від 33 до 35%. У жінок показник МСНС, в середньому, складав (34,35±0,31)% при індивідуальних коливаннях від 33 до 35%, а у чоловіків, в середньому, – (34,41±0,41)%, при індивідуальних коливаннях показника від 33 до 35%. Достовірних відмінностей показника МСНС у пацієнтів I групи порівняно із контрольною, нами не виявлено (p>0,05). Ми встановили зниження показника МСНС у пацієнтів II і III груп (p<0,001), що відображає наявність порушень обміну заліза і процесів еритропоезу та синтезу гемоглобіну.

Щодо основних показників обміну заліза у обстежених, дані наведені в табл. 1.

Із наведених у табл. 1 даних видно, що вміст ЗС у групі контролю, у середньому, становив 20,04±2,03 мкмоль/л. Даний показник у обстежених чоловіків, у середньому, становив 20,75±1,94 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 17,30 до 24,60 мкмоль/л, а у жінок – 18,77±1,53 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 16,40 до 21,30 мкмоль/л. Вміст ЗС у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок (p<0,01). Із результатів нашого дослідження видно, що у пацієнтів II і III груп мало місце достовірне зниження показника вмісту ЗС (p<0,001).

Показник ЗЗЗС у контрольній групі, у середньому, становив 57,25±2,49 мкмоль/л. У чоловіків, у середньому, становив 56,52±2,37 мкмоль/л, а у жінок – 58,55±2,20 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 52,05 до 61,03 мкмоль/л, а у жінок – від 54,87 до 62,05 мкмоль/л. Показник

Таблиця 2

Показник вмісту феритину у сироватці крові хворих на УРСМ із супутньою АЗН залежно від ступеню виразності анемії (M±

Групи обстежених, (n)		Достовірність різниці (p)
Контрольна (n=50)	**УРСМ із супутньою АЗН (n=57)**	
43,92±7,75	**легкий перебіг анемії (n=29)** 88,98±11,15	p_1< 0,05 p_2> 0,05 p_4> 0,05 p_5< 0,05 p_6< 0,001
	анемія середнього ступеня важкості (n=12) 122,89±15,87	p_1< 0,05 p_2< 0,05 p_3> 0,05 p_5< 0,05 p_6< 0,01
	тяжкий перебіг анемії (n=10) 134,19±14,19	p_1< 0,05 p_2< 0,05 p_3< 0,05 p_4< 0,05 p_6< 0,01
	анемія, що загрожує життю (n=6) 143,28±7,11	p_1< 0,01 p_2< 0,01 p_3< 0,05 p_4< 0,01 p_5< 0,01

Примітка: p_1 – достовірність різниці порівняно із контрольною групою; p_2 – достовірність різниці із пацієнтами II групи; p_3 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали легкий перебіг анемії; p_4 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали середній перебіг анемії; p_5 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали тяжкий перебіг анемії; p_6 – достовірність різниці із пацієнтами, які мали перебіг анемії, що загрожує життю.

ЗЗЗС у жінок контрольної групи був більшим, ніж у чоловіків (p<0,01). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник ЗЗЗС був достовірно нижчим, що відображає наявність порушень обміну заліза (p<0,001).

Показник НЗЗС у чоловіків контрольної групи, у середньому, становив 35,77±4,07 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 28,05 до 43,37 мкмоль/л, а у жінок – 39,78±3,53 мкмоль/л, при індивідуальних коливаннях від 34,18 до 45,65 мкмоль/л. В цілому у групі контролю показник НЗЗС становив 37,21±4,31 мкмоль/л, у жінок він був вищим, ніж у чоловіків (p<0,01). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп показник НЗЗС був достовірно більшим, що відображає наявність порушень обміну заліза (p<0,001).

Показник НТЗ у групі контролю, у середньому, становив 35,18±4,90%. У чоловіків даний показник, у середньому, становив 36,88±4,74%, а у жінок – 32,17±3,63%, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 28,60 до 46,10%, а у жінок – від 26,40 до 38,30%. Показник НТЗ у чоловіків контрольної групи був більшим, ніж у жінок (p<0,01). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп показник НТЗ був достовірно нижчим, що підтверджує наявність порушень обміну заліза (p<0,001).

Вміст ТФ у сироватці крові в контрольній групі, у середньому, становив 3,23±0,10 г/л. У чоловіків даний показник, у середньому, становив 3,20±0,09 г/л, а у жінок – 3,28±0,09 г/л, при індивідуальних коливаннях у чоловіків – від 2,23 до 3,38 г/л, а у жінок – від 2,24 до 3,42 г/л. Вміст ТФ у сироватці крові у жінок контрольної групи був більший, ніж у чоловіків (p<0,01). Як показав аналіз отриманих нами результатів, у пацієнтів II і III груп зміни показника ТФ, порівняно із контролем, мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно меншим, а у пацієнтів III групи достовірно більшим (p<0,001). Такий характер змін свідчить про порушення синтезу і обміну ТФ в умовах пухлинної інтоксикації.

Показник вмісту ФН у сироватці крові обстежених контрольної групи чоловіків, у середньому, становив 24,91±2,14 мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 20,64 до 30,12 мкг/л, а у жінок – 19,19±1,41 мкг/л, при індивідуальних коливаннях від 17,15 до 21,82 мкг/л. В цілому, у контрольній групі вміст ФН становив 22,85±3,36 мкг/л. Показник вмісту ФН у сироватці крові чоловіків даної групи був більший, ніж у жінок (p<0,001). Нами встановлено, що у пацієнтів II і III груп зміни показника ФН, порівняно із контролем, також мали різнонаправлений характер, у пацієнтів II групи він достовірно більшим, а у пацієнтів III групи достовірно меншим (p<0,001). Такий характер змін обумовлений тим, що ФН є білком гострої фази і в умовах пухлинної інтоксикації його рівень закономірно зростає.

Цілком закономірно, що аналізуючи отримані дані, ми вважали за необхідне дослідити як змінюється показник ФН у хворих на УРСМ із супутньою АЗН, залежно від виразності анемічного синдрому. Дані представлені у табл. 2.

Як видно із наведених у табл. 2 даних, у хворих на УРСМ із супутньою АЗН, показник вмісту ФН у сироватці крові збільшується пропорційно зростанню ступеня тяжкості перебігу анемії. Тобто, ступінь перебігу анемії, що загрожує життю при АЗН у пацієнтів із УРСМ супроводжується найвиразнішим збільшенням вмісту ФН у сироватці крові, що очевидно, є відображенням особливостей його обміну при пухлинному процесі.

У клінічній практиці показник вмісту ФН широко використовують для оцінки депонування заліза. Загальновідомо, що зменшення рівня ФН в сироватці крові є ранньою ознакою латентного дефіцита заліза. У комплексі із змінами інших параметрів заліза він може свідчити за наявність ЗДА. Різке зростання ФН в сироватці крові може свідчити за гемохроматоз чи посттрансфузійний гемосидероз. Нормальний рівень ФН в сироватці при наявності сидеропенічного і анемічного синдромів може свідчити про порушення процесів утилізації заліза в еритроїдних клітинах-попередницях [1].

Останнім часом виявлені інші фізіологічні функції ФН, які безпосередньо не пов'язані з обміном заліза. ФН може здійснювати цитотоксичний ефект по відношенню до ряду клітин, насамперед, мієлоїдних попередниць гранулоцитів, моноцитів. Встановлено, що процеси мієлосупресії скорельовані з активізацією синтезу Н-субодиниць на рівні геному. Н-ФН здатний здійснювати блокування проліферації, як мієлоїдних так і лімфоїдних клітин. Існує думка, що цей процес може мати захисне значення для упередження злоякісного росту. Механізм пригнічення ФН проліферації клітин пов'язують з його ферооксидазними властивостями. Процес окислення заліза з Fe^{2+} до Fe^{3+} супроводжується перенесенням електрона на молекулярний кисень, утворенням різних радикалів кисню, які є цитотоксичними агентами. Інгібірування проліферації відбувається на рівні S-фази клітинного циклу. Цікаво, що ФН супресує нормальні мієлоїдні клітини-попередниці і не супресує клітини-попередниці хворих на лейкози. L-субодиниці ФН не мають ферооксидазних і мієлосупресорних властивостей. Їм приписують функції стабілізаторів структури ФН [1. Показник вмісту ФН у сироватці крові є важливим лабораторним діагностичним критерієм в сучасній клінічній практиці, який відображає стан депонованого фонду заліза в організмі. ФН є гострофазовим білком, його визначення має як діагностичне, так і диференційно-діагностичне значення при дослідженні порушень метаболізму заліза, зокрема, при АЗН у пацієнтів із УРСМ, та ЗДА, оскільки зміни ФН у сироватці крові при цих захворюваннях мають різноспрямований характер.

2. Нові дані відносно функцій ФН та його участі у метаболізмі свідчать про те, що визначення його параметрів при різних захворюваннях є перспективним напрямком лабораторних досліджень в онкологічній і гематологічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Green J. P. Wintrobe's clinical hematology / J. P. Green, D. A. Arber, B. Glader. – Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2014. – 2278 p.
2. Wick M. Ferritin in iron metabolism: Diagnosis of anemias. 2 nd ed. / M. Wick, W. Pinggera, P. Lehmann. – Wien, New York: Springer, 1995. – 113 p.
3. Urushizaki I. Trends in research of iron binding proteins / I. Urushizaki // Acta haematol. Jap. – 1986. – Vol. 49, № 8. – P. 1620–1626.
4. Андрияка А. А. Анемия злокачественного новообразования: особенности ведения пациентов / А. А. Андрияка // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 223–229.
5. Титов Е. В. Современные методы диагностики и прогноза уротелиальных раков мочевого пузыря / Е. В. Титов // Проблеми безперервної медичної освіти і науки. – 2018. – №2(29). – С. 86–91.
6. Злоякісні новоутворення в Україні (аналітично-статистичний довідник) // Практична онкологія. – 2019. Т. 2, № 2. – С. 59–118.
7. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Федоренко З. П., Колеснік О. О., Гулак Л. О. [та співав.] // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – Вип. 20. – ПП Поліум, 2019. – 102 с.
8. Available at: http;//www.esmo.org.
9. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований: монография / А. А. Халафян // М: Б.и,. – 2014. – 320 с.

Видиборець С. В.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри гематології і трансфузіології
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

ТРАНСФУЗІЇ ВІДМИТИХ ЕРИТРОЦИТІВ

Анотація: У лекції викладено об'єктивні показання і противопоказання до трансфузій відмитих еритроцитів. Відмиті еритроцити вибірково показані для переливання під час хірургічних операцій, при захворюваннях нирок, печінки, імунних захворюваннях. Актуальність вибіркової трансфузії відмитих еритроцитів клінічно обгрунтована і дозволяє значно знизить ризик виникнення імунних посттрансфузійних реакцій і ускладнень. Наведено рекомендації щодо об'єму, доз і термінів введення відмитих еритроцитів при анемічних станах, що найчастіше зустрічаються.

Аннотация: В лекции изложены объективные показания и противопоказания к трансфузии отмытых эритроцитов. Отмытые эритроциты избирательно показаны для переливания во время хирургических операций, при заболеваниях почек, печени, иммунных заболеваниях. Актуальность избирательной трансфузии отмытых эритроцитов клинически обоснована и позволяет значительно снизить риск возникновения иммунных посттрансфузионных реакций и осложнений. Приведены рекомендации объема, доз и сроков введения отмытых эритроцитов при наиболее часто встречающихся анемических состояниях.

Summary: Objective indications and contraindications to transfusion of erythrocytes, especially washed are presented. Washed erythrocytes are selectively indicated for transfusion in the course of operations, for renal, hepatic, some other immune diseases. The role of selective transfusion of washed erythrocytes is clinically validated. Such transfusion significantly reduces the risk of immune posttransfusion reactions and complications. Volumes, doses and time of administration of washed erythrocytes are recommended in most common anemic conditions.

Актуальність. Загальний своєчасний доступ до безпечних продуктів крові гарантованої якості і ефективності та оптимальне їх клінічне використання мають істотне значення для зміцнення системи охорони здоров'я України. Досягнення самодостатності в забезпечені якісною і безпечною донорською кров'ю є метою в реалізації Угоди про асоціацію між Україною і Європейським Союзом та для дотримання Рекомендацій ВООЗ і ЄС. Безпечні і стабільні запаси донорської крові більшість країн створюють на основі добровільного безоплатного донорства та добре організованої і ефективної національної служби крові [1; 2].

Оцінку самозабезпеченості донорською кров'ю Європейський Директорат з якості охорони лікарських і здоров'я засобів (EPQM) проводить щорічно по наступних розділах: донорство, заготовлення крові та її компонентів, результати скринінгу на інфекції, вірусна інактивація компонентів крові, haemovigilance, система управління якістю та інше. Для порівняльного аналізу різних країн фахівці використовують відносні величини інтенсивності у вигляді індексів: на 1000 населення, питома вага в структурі, на 100 тис. донацій, на 100 тис. компонентів, що перелиті та інше [3-5].

Так, в 2013 р. питома вага донорів в середньому у країнах ЄС становила 2,4% від населення та 24 донори на 1000 населення, рівнем самодостатності продуктів крові вважається 30 і більше донорів. Показник 10 донорів на 1000 населення оцінювали як такий, що створює проблеми із забезпеченням кров'ю (брак). Кількість донацій крові дорівнювала 36 на 1000 населення [6]. Відповідні показники в Україні в 2013 р. становили: донорів на 1000 нас. – 14,5 або 1,4% від населення, донацій крові – 16,7 на 1000 населення, а в 2015 р. – 9,64 донорів та 11,4 донацій крові [7].

За побудовою технологічних процесів і загальною органограмою, установи служби крові схожі на підприємства з виходом готової продукції для людини: компоненти крові з 18 найменувань та наявна система управління якістю. Тому оцінку ефективності роботи установи можливо проводити за схожими для підприємств показниками [8]. Розрахунок економічної ефективності в умовах обмежених ресурсів і пошуку нових форм організації регіональних моделей служби крові (СК) має бути пов'язаний з пошуком найбільш економічного використання наявних ресурсів.

Клінічний досвід показує, що численні трансфузії еритроцитної маси, яка містить у невеликих кількостях домішки плазми, лейкоцитів і тромбоцитів, можуть викликати внаслідок алоімунізації негемолітичні посттрансфузійні реакції [9]. Останні, як правило, обумовлені присутніми в трансфузійному середнику лейкоцитами [10; 11]. З огляду на зазначене, для трансфузій необхідно застосовувати найбільше збіднену на лейкоцити, еритроцитну масу. Застосування для трансфузій відмитих еритроцитів (ВЕ) має певні переваги, особливо при тривалому лікуванні анемічного синдрому, зокрема у гематологічних і онкологічних хворих [9–10]. Оскільки в науковій і спеціальній літературі дані стосовно методів отримання ВЕ, зберігання, показань і протипоказань до клінічного застосування, доз, способів введення мають фрагментарний характер, ми вирішили виконати дану роботу.

Мета роботи – систематизувати та узагальнити дані літератури щодо методів отримання ВЕ, зберігання, показань і протипоказань до клінічного застосування, доз, способів введення з метою інформування широкого кола лікарів щодо даної проблеми.

Матеріали і методи. Результати досліджень знаходили в базах даних Scopus, JAMA, Scolar,

NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 2005–2019 рр. за ключовими словами, що мають відношення до отримання, зберігання, показань та протипоказань до трансфузій відмитих еритроцитів. Автором були використані наступні методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

Результати та їх обговорення. Для запобігання алосенсибілізації при тривалому проведенні трансфузійної терапії застосовують спеціальні лейкоцитарні і тромбоцитарні фільтри. Їх використання забезпечує проведення гемотрансфузій еритроцитної маси без супутніх посттрансфузійних реакцій навіть у алоімунізованих реципієнтів [12; 13]. Однак, зважаючи на їх вартість, не завжди є можливість їх застосовувати, особливо при необхідності чисельних трансфузій, тому проблема отримання трансфузійного середника – ВЕ не втратила своєї актуальності [14–16].

Для отримання ВЕ можна використати еритроцитну масу збіднену на лейкоцити і тромбоцити (ЕМОЛТ), свіжозаготовлену (до 6 годин) консервовану кров або нативну еритроцитну масу з терміном зберігання до 7 днів при температурі 4–6°С [6; 9; 11]. Зупинимося на способах отримання ВЕ: метод серійного центрифугування консервованої крові з наступним вилученням плазми разом із лейкотромбоцитарним прошарком і наступним повторним відмиванням еритроцитів 0,9% розчином хлориду натрію; метод прискореної седиментації еритроцитів при розведенні великими об'ємами з наступним вилученням плазми разом з лейкоцитами і тромбоцитами; застосуванням колоїдних осаджувачів для седиментації еритроцитів, вилучення плазми, збагаченої лейкоцитами і тромбоцитами; методом кріоконсервування еритроцитів із наступним їх відмиванням; шляхом фільтрації еритроцитної маси (після вилучення із неї лейкотромбоцитарного прошарку) через спеціальні фільтри.

Найчастіше застосовують в клінічній практиці метод серійного центрифугування консервованої крові з наступним вилученням плазми разом із лейкотромбоцитарним прошарком і наступним повторним відмиванням еритроцитів 0,9% розчином хлориду натрію. В результаті центрифугування при 1250 g впродовж 20 хв. проводять вилучення лейкотромбоцитарного прошарку з верхньою частиною дотичного до нього прошарку еритроцитів. Удається вилучить до 90% тромбоцитів і від 55 до 95% лейкоцитів (гематокрит 0,95%). Наступні двох-чи трикратні процедури центрифугування при 2400 g впродовж 5 хв із доведеним до початкового рівня 0,9% розчином хлориду натрію з вилученням над осадової рідини, дозволяють вилучити тромбоцити повністю, а лейкоцити – до 95%, остаточний вміст яких не перевищує $0,5 \cdot 10^6$ клітин в 1 мл. Окрім того, при приготуванні ВЕ із трансфузійного середника видаляються вільний гемоглобін, калій, строма зруйнованих клітин і гемоконсервант.

Середній об'єм 1 дози ВЕ становить близько 150 мл.

Зберігають ВЕ не більше 24 годин в холодильнику при температурі 4–6°С. Термін життєздатності відмитих еритроцитів значно скорочується. В них відбувається цілий ряд біохімічних, морфологічних, фізико-хімічних і реологічних змін, пов'язаних, в основному, з обмінними процесами. Еритроцит під час зберігання втрачає до 50–70% АТФ, із нього виходять іони K^+. По мірі 24 годин зберігання еритроцит втрачає здатність до аглютинабельності. В ньому відбувається значне зменшення вмісту 2,3-ДФГ, від якого залежить провідна роль у підтриманні киснево-транспортної функції еритроцитів. 2,3-ДФГ є активним регулятором спорідненості гемоглобіну до кисню і віддачі кисню тканинам. При низькій концентрації 2,3-ДФГ в еритроциті спорідненість гемоглобіну до кисню підвищується, що затрудняє віддачу кисню в тканини. Чим слабше гемоглобін зв'язаний з киснем, тим швидше він вивільняється і утилізується тканинами. Наведене вище говорить про те, що ВЕ мають бути застосовані в самі короткі терміни після процедури відмивання [12; 13].

Абсолютними протипоказаннями до застосування ВЕ є набряк легень, серцева недостатність, наявність ознак синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС).

Відносними протипоказаннями до проведення трансфузійної терапії ВЕ можуть бути: гострий нефрит з виразною гіпертензією, важка серцево-судинна недостатність, різкі зміни сітківки очного дна, підгострий септичний ендокардит, злоякісна гіпертензія.

Показаннями до трансфузії ВЕ (у разі відсутності спеціальних антилейкоцитарних і антитромбоцитарних фільтрів) є важкі анемічні стани при захворюваннях печінки, нирок, легень, серця, травного тракту, коли показник вмісту гемоглобіну зменшується нижче 70 г/л, а показник гематокриту нижче 0,3 (30%). Показаннями до трансфузії ВЕ також є гострі постгеморагічні анемії, що супроводжують важкі травми з кровотечами, масивні шлунково-кишкові кровотечі, значні крововтрати під час оперативних втручань, пологів тощо, а також анемії при інтоксикаціях, опіках, гнійно-септичних ускладненнях. Окремо слід підкреслити необхідність трансфузій ВЕ при анеміях, що супроводжують захворювання кровотворної системи (гострі і хронічні лейкемії, апластичні анемії, множинна мієлома, лімфоми тощо), злоякісні новоутворення, а також при анеміях у поєднанні із схильністю до гіперкоагуляції.

Трансфузії ВЕ показані при небезпеці посттрансфузійних не гемолітичних реакцій внаслідок алоімунізації антигенами лейкоцитів, тромбоцитів, білків плазми крові після попередніх гемотрансфузій, а також у разі існування ризику виникнення метаболічних розладів (захворювання печінки, нирок, синдром масивних трансфузій тощо). ВЕ майже не містять мікроагрегатів, тому їх трансфузії можна рекомендувати в ситуаціях, коли є загроза посттрансфузійної легеневої недостатності – легеневого дистрес-синдрому [11].

Показаннями до трансфузії ВЕ також є: синдром гомологічної крові (як елемент комплексної терапії); сенсибілізація повторними гемотрансфузіями або попередніми вагітностями; заміщення крововтрати у пацієнтів-алергіків з метою запобігання анафілактичним реакціям [9-10].

При лікуванні анемічних станів у сенсибілізованих пацієнтів з патологією органів дихання доцільно застосовувати трансфузії ВЕ в разовій дозі 150 – 300 мл, а при необхідності повторних трансфузій – із інтервалом 2–5 днів.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю і вираженою анемією рекомендують трансфузії ВЕ в разові дозі 150–250 мл з інтервалами в 2–3 дні.

У деяких випадках трансфузії ВЕ призначають пацієнтам із анемічним синдромом при «великих» колагенозах, зокрема, системному червоному вовчаку. Разові дози, кратність введення і інтервали між трансфузіями визначають індивідуально, залежно від клінічної ситуації.

Трансфузії ВЕ, як і інших еритроцитвмісних середників, здійснюють в одну із виражених поверхневих вен кінцівок, частіше в ділянці ліктьового згину. Можливе переливання і в центральний катетер. Трансфузії здійснюють через стандартну систему для переливання крові однократного застосування. Наявність в них фільтрів дозволяє запобігти потраплянню в капілярне русло мікроагрегатів, що можуть утворюватися як при центрифугуванні, так і при зберіганні. Лимонна кислота і цитрат натрію, що входять до складу гемоконсерванту, утворюють комплексні недисоційовані сполуки з катіонами кальцію і залишаються в середнику навіть після відмивання, дозволяють зберігати ВЕ у придатному для трансфузії стані. Через 20–30 хв. після вливання не менше 90% цитрату виводиться із організму.

Перед трансфузією ВЕ визначають групову належність ВЕ у контейнері та реципієнта, а також сумісність еритроцитів з плазмою реципієнта. На самому початку трансфузії ВЕ проводять біологічну пробу.

Висновки. Трансфузії ВЕ проводять при анемічних станах з показниками гематокриту менше 0,3 (30%) і зниженням показника вмісту гемоглобіну понад 70 г/л. однократні чи повторні трансфузії ВЕ в дозах 150–400 мл (на курс 1200–1400 мл) з інтервалами між трансфузіями 2–5 днів спричиняють виразний позитивний клінічний ефект. Трансфузії ВЕ не супроводжуються розвитком реакцій, особливо у пацієнтів із наявністю антилейкоцитарних, антитромбоцитарних і протибілкових антитіл.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Наличие, безопасность и качество продуктов крови. Доклад Секретариата ВОЗ. Документ ЕВ 126/210/REC/2. Шестдесят третья сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения. 25 марта 2010 г. А 63/20. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.who.int/bloodproducts/ref-materialis.
2. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом Співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.kmu.gov.ua/kmu/docs/EA.
3. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2013, Report. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.edqm.eu/sites/default/filees/the_colection_testing_and_use_of_blood_and_blood_components_in_Europe_2013_report.
4. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Recommendation No. R (95) 15. – 19th edition. – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: Strasbourg, 2017. – 540 p.
5. Organisation for Economic Co-Operation and Development. November, 2009 Report. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.oecd.org/16/0,3343,en_2649_34631_2085200_1_1_1,00.
6. Менеджмент якості в службі крові: навчальний посібник [текст] / за заг. ред. проф. С. Видиборця, к. мед. н. О. Сергієнка, Дж. Стенлі. – Видання друге. – К. – Вашингтон, 2017. – 308 с.
7. Перехрестенко П. М. Діяльність закладів служби крові України у 2016 році: довідник [текст] / Перехрестенко П. М., Тимченко А. С., Малигон О. І., Ярошевський В. С., Яворський В. В., Самусь В. М., Аладьєва О. М., Любич В. В. – К.: ТОВ «ДІА», 2017. – 76 с.
8. Донсков С. И. Группы крови человека: руководство по иммуносерологии [текст] / С. И. Донсков, Н. А. Мороков. – М.: ИП Скороходов В. А., 2011. – 1016 с.
9. Клінічна трансфузіологія. Частина І. Антигенні властивості крові: навчальний посібник [текст] / за заг. ред. В. П. Польового, В. Д. Фундюра, М. Д. Желби, В. В. Загороднього. – Чернівці: Видавництво БДМУ, 2014. – 404 с.
10. Рагимов А. А. Трансфузиология в реаниматологии [текст] / А. А. Рагимов, А. А. Еременко, Ю. В. Никифоров. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. – 784 с.
11. Трансфузиология: национальное руководство [текст] / под. ред. проф. А. А. Рагимова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1184 с.
12. AABB Technical Manual / Ed. Fung Mark K. – 18th edition. – AABB Press: Bethesda, Maryland, 2014. – 1044 p.
13. AABB Standards for Blood Banks and Transfusion services. – 30th edition. – AABB Press: Bethesda, Maryland, 2016. – 120 p.
14. Орлик В. В. Компонентна гемотерапія – сучасний етап розвитку клінічної трансфузіології / В. В. Орлик, Б. О. Кондрацький, О. М. Тушницький // III Міжнародний конгрес з інфузійної терапії. Київ, 06.10.2016 – 07.10.16 р.: мат. конгресу. – К.: Б.в., 2016. – С. 125–126.
15. Орлик В. В. Розморожені відмиті еритроцити і їх місце в компонентній гемотерапії / В. В. Орлик, О. М. Тушницький, М. Й. Винарчик // III Міжнародний конгрес з інфузійної терапії. Київ, 06.10.2016 – 07.10.16 р.: мат. конгресу. – К.: Б.в., 2016. – С. 126–127.
16. Слабкий Г. О. Організація проведення аудиту використання компонентів і препаратів крові: методичні рекомендації (124.16/222.16) / Г. О. Слабкий, В. Й. Шатило, А. М. Чугрієв. – К.: МОЗ України, 2016. – 33 с.

Видиборець С. В.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри гематології і трансфузіології
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

ГЕМОФІЛІЯ С (УРОДЖЕНИЙ ДЕФІЦИТ XI ФАКТОРА)

Анотація: Вроджений дефіцит XI фактора (гемофілія С) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується виникненням кровотеч, в основному, після травм та оперативних втручань. У лекції представлені сучасні дані про патогенез, генетику, діагностику, клініку та лікування вродженого дефіциту XI фактору згортання крові.

Аннотация: Врожденный дефицит XI фактора (гемофилия С) – редко встречающееся аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется возникновением кровотечений, в основном, после травм и оперативных вмешательств. В лекции представлены современные данные о патогенезе, генетике, диагностике, клинике и лечении врожденного дефицита XI фактора свертывания крови.

Summary: Inherited factor XI deficiency (haemophilia C) is an uncommon autosomal recessive disorder, which is associated with a bleeding tendency that usually manifests after trauma or surgery. In this lecture there are presented current views at pathogenesis, genetics, diagnosis, clinical manifestations and management of factor XI deficiency.

Актуальність. Коагуляційний фактор XI (фактор Розенталя) – компонент системи гемостазу, що бере участь у активації основного проферменту внутрішнього теназного комплексу – коагуляційного фактора IX (фактор Крістмаса). Генетичні дефекти, що обумовлюють дефіцит коагуляційного фактора XI, називають гемофілією С, а також використовують епонім «хвороба Розенталя» в честь дослідника, який вперше описав дане захворювання. Слід відмітити, що гемофілія С – рідкісне захворювання.

Мета роботи – систематизувати та узагальнити дані літератури щодо рідкісної форми гемофілії – гемофілії С, з метою інформування широкого кола лікарів щодо даної проблеми.

Матеріали і методи. Результати досліджень знаходили в базах даних Scopus, JAMA, Scolar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 1953-2019 рр. за ключовими словами, що мають відношення до захворювання, що виникає внаслідок дефіциту коагуляційного фактора XI (гемофілія С). Автором були використані наступні методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

Результати та їх обговорення.

Історія вивчення. Захворювання вперше було виявлено і описано як окреме захворювання системи згортання крові Р. Розенталем у трьох членів однієї сім'ї із США [1]. Автор звернув увагу на особливості геморагічного синдрому у означених пацієнтів і назвав відсутній коагуляційний фактор плазмовим попередником тромбопластину. Пізніше захворювання, при якому успадковується дефіцит цього прокоагулянта, було названо гемофілією С, оскільки в середині минулого століття очікувалось, що з часом будуть виявлені і інші варіанти гемофілій. З часом було встановлено, що коагуляційний фактор XI не є попередником тромбопластину. У 1986 році було опубліковано роботу, де було представлено нуклеотидну послідовність людського коагуляційного фактору XI [2]. Ген фактору XI знаходиться на фрагменті q 35 хромосоми 4 [3].

Поширеність у світі. У різних країнах і етнічних групах поширеність гемофілії С не однакова. Необхідно враховувати, що значна кількість осіб з дефіцитом фактору XI не виявляється і до статистики не включається, оскільки перебіг захворювання у них або безсимптомний, або з мінімальними геморагіями. Гемофілія С відрізняється від гемофілії А (дефіцит VIII фактору) та гемофілії В (дефіцит IX фактору) відсутністю кровотеч у суглоби та м'язи і зустрічається як в чоловіків, так і в жінок. При гемофілії С ризик виникнення кровотеч не завжди залежить від рівня фактору і лікувальна тактика значно складніша, ніж при гемофілії А чи В. Тяжкий дефіцит фактору визначається при рівні його активності менше 15–20 одиниць в децилітрі. У пацієнтів з частковим дефіцитом рівень фактору складає близько 20–60 од/дл. Приблизно у 30–50% пацієнтів з частковим дефіцитом зустрічаються значні кровотечі, але наперед ідентифікувати таких пацієнтів досить важко. У більшості пацієнтів з частковим дефіцитом відсутні спонтанні кровотечі, але існує великий ризик виникнення кровотеч після хірургічних втручань чи травм. До того ж, у дітей до 6-місячного віку спостерігаються низькі рівні XI фактору. Після 6 місяців життя рівень XI фактору не змінюється з віком. Найчастіше кровотечі при дефіциті XI фактору виникають після хірургічних втручань чи травм в тих областях, де знаходяться слизові оболонки, в яких спостерігається висока фібринолітична активність (сечостатевий тракт, ротова порожнина – після видалення зубів чи тонзилектомії).

Захворювання частіше виявляють у євреїв-ашкеназі, ніж у інших етнічних групах [4-6]. За даними U. Selingsohn (1979) частота виявлення гомозигот складає 1 на 190 мешканців Ізраїлю, а гетерозиготи зустрічаються у кожного дев'ятого жителя цієї країни. Саме цьому гемофілія С є найбільш частим геморагічним захворюванням у означеній етнічній групі, досягаючи 10% [7].

Поширеність гемофілії С серед населення США становить 1 випадок на 551923 мешканців. Частота глибокого дефіциту коагуляційного факто-

ра XI майже у 2 рази менше і складає 1 випадок на 1 млн новонароджених [8].

У країнах де лабораторна діагностика геморагічних діатезів розвинута недостатньо, навіть про приблизну поширеність гемофілії С, зокрема, і в Україні, судити неможливо, особливо з огляду на факт, що малосимптомні варіанти цього захворювання можуть зустрічатися часто. Поширеність гемофілії С серед хворих на цей недуг чоловіків складає 47%, а жінок – 53% [9–11].

Класифікація. Розроблено класифікацію, згідно якої розрізняють три генетичні типи гемофілії С. При першому типі генетична аномалія локалізована в останньому інтроні гена F11, при другому типі мутації виявляють в 5 екзоні, а при третьому – в 9-му. Найбільш поширеними вважаються другий і третій генетичні типи захворювання [3; 12–14].

Клінічна картина. У пацієнтів з гемофілією С кровотечі виникають після хірургічних втручань чи травм [12; 13]. У осіб з рівнем фактору менше 15–20 од/дл великий ризик розвитку значних кровотеч після хірургічних втручань чи травм. При гемофілії С має місце парадоксальна клінічна картина: у деяких пацієнтів з тяжкою формою дефіциту не спостерігаються кровотечі, в той час, як деякі пацієнти з частковим дефіцитом фактору характеризуються значними кровотечами. В літературі описані незвичайні спонтанні кровотечі при гемофілії С (масивний гемоторакс, внутрішньочерепні крововиливи, субарахноідальні крововиливи, епідуральна гематома з синдромом Brown-Sequard). В цих випадках інші патологічні чинники впливали на розвиток кровотеч, оскільки спонтанні кровотечі не характерні для дефіциту XI фактору [15]. Гематурія та спонтанні гемартрози зустрічаються рідко. У жінок характерні меноррагії та кровотечі в післяпологовому періоді [3; 9].

Скарги у пацієнтів та клінічні ознаки захворювання проявляються тільки при виникненні кровотеч. При значних кровотечах характерними ознаками є блідість, втома, тахікардія. Можлива підозра на наявність у пацієнта дефіциту XI фактору може виникати при подовженому АЧТЧ, особливо при позитивному сімейному анамнезі про наявність кровотеч як у чоловіків, так і у жінок. Набутий дефіцит XI фактору може розвиватися у пацієнтів, хворих на системний червоний вовчок, а також при інших імунних захворюваннях, при яких утворюється інгібітор до протеіну [11; 16].

Діагностика. При встановленні діагнозу необхідно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як гемофілія А та В, хвороба Віллебрандта, аномалії функції тромбоцитів, дефіцит інших факторів згортання крові, комбіновані дефіцити факторів, рідкісні варіанти коагулопатій [3; 9; 14; 17].

Лабораторні дослідженя, які необхідно проводити при підозрі на дефіцит XI фактору: загальний аналіз крові, визначення рівня XI фактору, визначення протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) і тромбінового часу (ТЧ). При дефіциті фактору АЧТЧ подовжений (але залежить від чутливості реагентів та тест-систем) при нормальних значеннях ПЧ та ТЧ, оцінка значень інших факторів згортання крові. Для діагностики захворювання проведення інструментальних досліджень не показано, але в них виникає необхідність при виникненні кровотеч. Генетичний аналіз для визначення мутацій фактору XI допомагає встановити, яка мутація стала причиною розвитку дефіциту [3; 14].

Лікування. Лікування пацієнтів з дефіцитом XI фактору є досить складною проблемою [18]. У пацієнтів з важкою формою дефіциту XI фактору великий ризик розвитку кровотеч при хірургічних втручаннях. Кровотечі можуть виникати при операційному розрізі, чи через декілька годин після операції. Найбільший ризик кровотеч при виконанні операційних втручань в областях з високою фібрінолітичною активністю, в інших місцях ризик кровотеч значно менший. Таким чином, пацієнти з тяжкою формою гемофілії С обов'язково потребують проведення замісної терапії до операційного втручання, навіть коли в них були відсутні кровотечі при попередніх операціях. У пацієнтів з частковим дефіцитом XI фактору також можуть виникати кровотечі, як і при тяжкій формі захворювання, план замісної терапії у них залежить від сімейного анамнезу та місця проведення операційного втручання.

Основний принцип терапії – проведення замісної терапії та використання інших лікарських засобів, таких як фібринний клей та антифібрінолітики.

Свіжозаморожена плазма (СЗП) – це перший препарат, який застосовували при лікуванні гемофілії С. Це препарат вибору при відсутності концентрату XI фактору. Основною перевагою застосування СЗП є її доступність. Недоліки застосування СЗП: необхідність застосування великих об'ємів для контролю кровотечі; потенційна можливість трансмісії інфекційних агентів; можливість розвитку алергічних реакцій. Дози СЗП: 15–20 мл/кг внутрішньовенно, потім 3–6 мл/кг кожні 12 годин до досягнення гемостазу. Підтримувати рівень XI фактору 30–40 одиниць/дл протягом 7 днів після операційного втручання. В дитячому віці застосовуються такі дози, як для дорослих. При замісній терапії СЗП введення інших препаратів в цю вену протипоказано. При алергічних реакціях замісну терапію необхідно проводити під прикриттям антигістамінних препаратів та кортикостероїдів) [3; 10; 12].

Концентрат XI фактору – ідеальний препарат для проведення замісної терапії у пацієнтів з гемофілією С. Безпечність трансфузійної терапії концентратом XI фактору знижена до нуля в плані передачі пацієнтам транфузійно-трансмісивних вірусів [14]. Концентрат XI фактору доступний в Європі, але не зареєстрований в Україні. Стандартна доза складає 30 од/кг маси тіла пацієнта. Перевищення дози протипоказано із-за ризику розвитку тромботичних ускладнень.

Антифібрінолітичні препарати широко застосовуються при дефіциті XI фактору згортання

крові, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації із свіжозамороженою плазмою. У пацієнтів з гемофілією С перед проведенням планових операцій, протягом яких планується застосування плазми, необхідно проведення лабораторних досліджень на наявність інгібітора до XI фактора згортання крові. Установлено, що пацієнти з дефіцитом XI фактора і наявністю інгібітора чи пацієнти з тяжким дефіцитом фактора і наявністю мутації гену типу II/II можуть бути успішно проліковані низькими дозами рекомбінантного VIIa фактора згортання крові (20–30–45 мг/кг – 1) [19].

Установити ризик виникнення кровотеч при хірургічних втручаннях у пацієнтів з дефіцитом XI фактору досить важко, оскільки кровотечі можуть виникати при різних за тяжкістю формах захворювання. Тому, перед операційним втручанням таким пацієнтам рекомендується застосування свіжозамороженої плазми, якщо ризик розвитку значних кровотеч неможливо спрогнозувати [5; 12; 13].

Прогноз. У більшості випадків гемофілії С прогноз сприятливий. Оприлюднені дані, що при недостатності фактора XI рідше спостерігаються ішемічні інсульти [20; 21].

Висновки. Захворювання на гемофілію С частіше виявляють у євреїв-ашкеназі, ніж у інших етнічних групах. У пацієнтів з гемофілією С кровотечі виникають після хірургічних втручань чи травм (маніфестація захворювання). При підозрі на дефіцит XI фактору необхідно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як гемофілія А та В, хвороба Віллебрандта, аномалії функції тромбоцитів, дефіцит інших факторів згортання крові, комбіновані дефіцити факторів, рідкісні варіанти коагулопатій. Лікування пацієнтів з дефіцитом XI фактору є досить складною проблемою.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Rosenthal R. L. New hemophphilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor / R. L. Rosenthal, O. H. Dreskin, N. Rosenthal // Proc. Soc. ExP. Biol. Med. – 1953. – Vol. 82. – P. 171–174.
2. Fujikawa K. Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein / K. Fujikawa, D. W. Chung, L. E. Hendrickson, E. W. Davie // Biochemistry. – 1986. – Vol. 25. – P. 2417–2424.
3. Мамаев А. Н. Коагулопатии: руководство / А. Н. Мамаев // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
4. Asakai R. Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in Ashkenazi Jews a bleeding disorder that can result from three types of point mutations / R. Asakai, D. W. Chung, O. D. Ratnoff, E. W. Davie // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86, № 20. – P. 7667—7671.
5. Bolton-Maggs P. H. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation / Bolton-Maggs P. H., Perry D. J., Chalmers E. A., Parapia L. A., Wilde J. T., Williams M. D. // Haemophilia. – 2004. – Vol. 10, №5. – P. 593–628.
6. Kadir R. A. Screening for factor XI deficiency amongst pregnant women of Ashkenasi Jewis origin / R. A. Kadir, C. E. Kingman, C. Chi // Haemophilia. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 625–628.
7. Selingsohn U. Factor XI (PTA) deficiency / In: Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews. – New York: Raven Press, 1979. – P. 141–148.
8. Imanaka Y. Identification and characterization of mutations in factor XI gene of non-Jewish factor XI deficient patients / Imanaka Y., McVey J. H, Nichimura T. et al. // Thromb Haemost. – 1993. – Vol. 69. – P. 752–760.
9. Видиборець С. В. Основи клінічної гемостазіології: навчальний посібник / Видиборець С. В., Мороз Г. І., Гайдукова С. М., Сергієнко О. В., Попович Ю. Ю. // К.: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2012. – 192 с.
10. Мороз Г. І. Вроджений дефіцит XI фактору згортання крові / Г. І. Мороз, С. В. Видиборець, Л. О. Ковалкіна // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2010. – Т.11, № 3. – С. 22–24
11. Stasyshyn A.V. Hemophilia, aggravated by the inhibitor / In: Molecular pathology in proteins // Edit. D.I. Zabolotny. – New York: Nova Science Publishers, Inc. – 2009. – 191 p.
12. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
13. Детская гематология: практические рекомендации / под ред. А. Г. Румянцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2015. – 656 с.
14. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярне механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник // Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
15. Gomez K. Factor XI deficiency / K. Gomez, P. Bolton-Maggs // Haemophilia. – 2008. – Vol. 14. – № 6. – P. 1183–1189.
16. Стасишин О. В. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу і шляхи оптимізації діагностики, лікування та профілактики появи інгібітору у хворих на гемофілію: Автореф. дис. … д. мед. н. 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України. – К., 2018. – 48 с.
17. Blat Y. A renaissance for the contact system in blood coagulation? / Y. Blat, D. Seiffert // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99, № 3. – P. 457–460.
18. Berntorp E. Modern haemophilia care / E. Berntorp, A. D. Shapiro // Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9824. – P. 1447–1456.
19. Kenet G. Lower doses of rFVII therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and ingibitors / Kenet G., Lubetsky A., Luboshitz J. et al. // Haemophilia. – 2009. – Vol. 15. – P. 1065–1073.
20. Salomon O. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency / O. Salomon, D.M. Steinberg, N. Koren-Morag et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 8. – P. 4113–4117.
21. Srivastava A. Guidelines for the management of hemophilia / A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten // Haemophilia. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. e1–e47.

Вороняк М. І.
кандидат біологічних наук, старший науковий співробтник,
завідувач лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України»

Кокоруз М. В.
молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України»

Худзій С. С.
молодший науковий співробітник лабораторії молекулярної генетики
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України»

Юрчишак І. М., Міляшкевич С. П., Шелеп Н. В.
лікарі-гематологи консультативної поліклініки
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України»

ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ

Анотація: В роботі висвітлено механізми розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії, показано роль препаратів інгібіторів тирозинкіназ при терапії даного захворювання й обґрунтовано важливість проведення моніторингу залишкової хвороби для контролю процесу лікування.

Аннотация: В работе освещены механизмы развития хронической миелоидной лейкемии, показана роль препаратов ингибиторов тирозинкиназ при терапии данного заболевания и обоснована важность проведения мониторинга остаточной болезни в контроле процесса лечения.

Summary: The mechanisms of development of chronic myeloid leukemia, the role of drugs of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of this disease and the importance of monitoring residual disease in the control of the treatment process have been highlighted in this article.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – це клональний мієлопроліферативний розлад, що виникає в пулі найбільш ранніх поліпотентних гемопоетичних стовбурових клітин. ХМЛ характеризується унікальною цитогенетичною аномалією за участю довгих плечей хромосом 9 і 22, транслокація t(9;22)(q34;q11), з утворенням, так званої, Філадельфійської хромосоми (Ph-хромосома), яка виявляється в більшості (до 95%) хворих. При цьому відбувається злиття гена ABL, розташованого на хромосомі 9, з геном BCR, розташованому на хромосомі 22 з утворення химерного гена BCR-ABL [1; 2; 3; 4].

Химерний білок BCR-ABL1, який синтезується внаслідок активації гена BCR-ABL, є постійно активованою тирозинкіназою. В нормі активність тирозинкінази ABL1 в клітині регулюється іншими молекулами, але внаслідок перебудови вона підпадає під вплив сильного промотору з втратою регуляторних функцій. Саме це приводить до неконтрольованої проліферації клітин і розвитку неопластичних процесів [3; 4].

Після того, як стало зрозуміло, що саме білок BCR-ABL спричиняє розвиток захворювання, почалося створення, так званих, таргетних препаратів, тобто специфічних препаратів цілеспрямованої дії – інгібіторів BCR-ABL-тирозинкінази (ІТК).

Створення першого з них – іматинібу, стало революційною подією в галузі цілеспрямованої протипухлинної терапії. З моменту введення іматинібу в 2000 році щорічна смертність від ХМЛ зменшилась з 10% − 20% до 1% − 2%, покращивши 10-річну виживаність приблизно від 20% до 80% − 90%. Але так як щорічно виявляються первинні хворі (1–2 випадки на 100000 населення), то кількість хворих на ХМЛ невпинно збільшується. Так у США, в 2000 р. налічувалося 25–30 000 таких хворих, в 2017 р. приблизно 80–100000, і їх кількість досягне плато близько 180 000 випадків до 2030 року [2].

Метою терапії ХМЛ іматинібом є пригнічення і максимальна ерадикація Ph^+-клону. Залежно від ступеня відповіді на терапію пацієнтів поділяють на: з оптимальною відповіддю – 75%, субоптимальною відповіддю – 10−15% і з відсутністю відповіді. У пацієнтів з хорошою відповіддю вдається домогтися повної ерадикації Ph^+-клону. Пацієнти з недостатньою відповіддю вимагають до себе особливої уваги у зв'язку з необхідністю виявлення точної причини такої відповіді. Проблема пацієнтів з рецидивом – це поява резистентних клонів клітин, які несуть або генетичні мутації, або додаткові хромосомні аберації. Саме ця категорія хворих має найвищий ризик прогресування ХМЛ.

Виникнення стійкості до ІТК є наслідком взаємодії багатьох факторів. Ці фактори включають в себе схему лікування, фармакодинаміку ІТК, генетичні зміни, мутації BCR-ABL кіназного домену. Найбільш широко обговорюється вплив мутацій химерного гена BCR-ABL на розвиток резистентності. Частота мутацій в гені BCR-ABL

в різних групах хворих коливається від 15 до 90%. Ці мутації роблять тирозинкіназу нечутливою до дії іматинібу, при цьому зберігається трансформуюча активність ферменту. Припускається, що виникнення мутацій викликає зміну конформації химерного білка тирозинкінази, внаслідок чого ускладнюється зв'язування іматинібу з аденозинтрифосфатною кишенею білка.

Одним з маркерів геномної нестабільності при ХМЛ виступає наявність точкових мутацій в гені BCR-ABL. Точкова мутація – це заміна одного нуклеотиду, що викликає зміну нуклеотидної послідовності гена. Ця подія здатна привести до заміни окремих амінокислот при синтезі білка, так як кожна амінокислота кодується визначеною послідовністю (кодоном) нуклеотидів. Оскільки BCR-ABL-тирозинкіназа – білок з трьохмірною просторовою структурою, взаємодія між окремими ділянками молекули визначає її конформацію. З цієї точки зору, заміна окремих амінокислот кіназного домену BCR-ABL, здатна змінити цю структуру, а, отже, може значимо вплинути на зміну аффінності до ІТК і, в кінцевому підсумку, на зниження ефективності терапії, селекцію резистентних мутантних клонів і прогресію захворювання. Крім того, може змінюватися фосфорилююча активність мутантної тирозинкінази, активуються додаткові сигнальні шляхи. На теперішній час у хворих на ХМЛ з резистентністю до іматинібу в гені BCR-ABL виявлено понад 90 видів точкових мутацій [5].

Крім точкових мутацій, що призводять до одинарних амінокислотних замін, виявлені мутації, що призводять до більш суттєвих змін структури білка BCR-ABL: делеція 81 п.н. 3'-кінця екзону а4, інсерція Ins 98-72 п.н. (вбудовування фрагмента довжиною 35 п.н. між екзонами 8 і 9), del ex7 (делеція екзону 7 зі складу мРНК BCR-ABL, а також мутація G425Stop, що приводить до появи стоп-кодону в середній частині гена BCR-ABL. Ці мутації призводять до появи вкорочених молекул білка BCR-ABL, стійких до дії препаратів ІТК [6].

На сьогоднішній день розроблені препарати ІТК 2-го покоління, більш ефективні в порівнянні з іматинібом – нілотиніб, дазатиніб, бозутиніб та препарат третього покоління понатиніб. Застосування цих препаратів дозволяє подолати проблеми резистентності і непереносимості іматинібу у ряду хворих, проте в деяких випадках навіть ці нові препарати не покращують відповідь на лікування і є неефективними. В літературі з'явилися, так звані, кольорові таблиці, в яких представлено резистентність відповідно до інгібуючої дії певного ІТК на різні види мутацій кіназного домена гена BCR-ABL [7]. Таким чином, мутації, що виникають в гені BCR-ABL відіграють значну роль в протіканні захворювання і визначення їх типу слід враховувати при виборі стратегії лікування ХМЛ.

В даний час розроблені і протестовані й інші молекули – ІТК, які поки що не увійшли до загальної клінічної практики. Зокрема, це: бафетиніб, ребастиніб, тозасертиб, данусертіб, радотиніб, асціміниб. Синтезовані й вивчаються також препарати ІТК такі як: HG-7-85-01, GNF-2 і -5, і 1,3,4 похідні тіадіазолу. Поряд з вдосконаленням препаратів ІТК створюються принципово нові лікувальні препарати (зокрема алостеричний інгібітор BCR-ABL – асцитініб та інгібітор синтезу білків сінрібо. Крім того, дуже ймовірно, що нові сполуки, сконструйовані in silico, тобто за допомогою комп'ютерного моделювання, можуть призвести до створення нових, ще більше ефективних препаратів для терапії ХМЛ [8, 9, 10,11, 12].

При цьому зростає роль діагностики та моніторингу протікання захворювання та ефективності терапії.

Найбільш чутливим методом діагностики ХМЛ є полімеразна ланцюгова реакція. Для встановлення типу транскрипту химерного BCR-ABL гена (продукуються білки з різними молекулярними масами – p230 BCR-ABL, p210 BCR-ABL, p190 BCR-ABL чи інший) проводиться мультиплексний електрофоретичний аналіз. Тільки після встановлення типу мутованого гена, проводиться кількісна ПЛР в режимі реального часу. Велика молекулярна відповідь (МВ) визначається як тисячократне зниження кількості транскриптів BCR-ABL в порівнянні з вихідним (до початку терапії). Повною молекулярною відповіддю (ПМВ) вважають випадки, коли BCR-ABL-транскрипти не виявляються. На даний час, згідно з рекомендаціями EUTOS, не використовується термін повної молекулярної відповіді, а вживається «глибока молекулярна відповідь» – спостерігається зниження транскриптів BCR-ABL, більше ніж в 10000 разів, що відповідає ≥4-log. Сучасне визначення глибокої молекулярної відповіді є наступним:

MB^4 (≥ 4-log зменшення від базової лінії IRIS): а) викривальне захворювання ≤ 0,01 % $BCR\text{-}ABL^{IS}$ або б) невикривальне захворювання – не виявлено жодної копії гена $BCR\text{-}ABL^{IS}$ на 10 000–31 999 ABL1 транскриптів;

$MB^{4,5}$ (≥ 4,5-log): а) викривальне захворювання ≤0,0032% $BCR\text{-}ABL^{IS}$ або б) невикривальне захворювання – не виявлено жодної копії гена $BCR\text{-}ABL^{IS}$ на 32 000–99 999 ABL1 транскриптів;

MB^5 (≥ 5-log): а) викривальне захворювання ≤ 0,001 % $BCR\text{-}ABL^{IS}$ або б) невикривальне захворювання – не виявлено жодної копії гена $BCR\text{-}ABL^{IS}$ на ≥ 100 000 ABL1 транскриптів [13; 14; 15].

Висока ефективність лікування ІТК при ХМЛ викликала необхідність точних методів моніторингу реакції на рівнях нижче знакового рівня повної цитогенетичної відповіді. Метод кількісного визначення транскриптів BCR-ABL виявився найбільш чутливим методом, що широко використовується у лабораторній діагностиці і має прогностичний вплив щодо виживання без прогресування.

Метод ПЛР застосовується як для діагностики ХМЛ, так і для моніторингу мінімальної залишкової хвороби в процесі терапії. Чутливість цього методу висока і дозволяє виявити одну єдину клітину зі специфічною ДНК або РНК серед 10^4–10^5 клітин. Молекулярний моніторинг за допомогою кількісної ПЛР в реальному часі використовуєть-

ся для оцінки відповіді на лікування у пацієнтів з ХМЛ. Це особливо важливо при терапії ІТК, у випадку, якщо резидуальна кількість лейкемічних клітин нижче рівня чутливості цитогенетичного дослідження. Запровадження цього методу дозволяє визначити наявність саме тих транскриптів гена BCR-ABL (b2a2, b3a2), які реагують на ІТК, що дає змогу підібрати конкретний препарат. Подальший моніторинг залишкової хвороби (кожні 3 або 6 місяців контролює ефективність терапії ІТК, виникнення вторинних мутацій).

З кожним роком все більш зрозумілими стають механізми виникнення та протікання ХМЛ, вдосконалюються методи лікування. При цьому зростає і роль діагностики та моніторингу процесу лікування. Саме своєчасний моніторинг молекулярної відповіді та продумана корекція терапії ІТК у разі невдачі є єдиним способом мінімізувати ризик прогресування захворювання. Навіть у пацієнтів, які осягли глибоку молекулярну відповідь на терапію ІТК, повідомлялося, що лейкемічні стовбурові клітини зберігаються, які можуть спричинити рецидиви захворювання в разі припинення лікування. Тому, кількісний метод ПЛР в реальному часі відіграє при цьому фундаментальну роль.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Bavaro L. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update/Bavaro L., Martelli M., Cavo M et.all // Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 6141. P. 1–23.
2. Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring / Jabbour E, Kantarjian H. // Am J Hematol. 2018 Mar; 93(3):442-459.
3. Yu S. A review of the challenge in measuring and standartizing *BCR-ABL1/* Yu S., Cui M, He X et al // Clin Chem Lab Med 2017; 55(10): 1465–1473.
4. Глузман Д.Ф. Діагностика мієлоїдних новоутворень і гострих лейкозів./ Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Телегєєв Г.Д. та ін. / Київ, 2016. 124 с.
5. Bixby D. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance / Bixby D., Talpaz M. *//* Am. Soc. of Hematol. Ed. Book. New Orleans, 2009: 461–76.
6. Мисюрин А.В. Частота встречаемости мутаций киназного домена гена *BCR-ABL* у больных хроническим миелолейкозом, резистентных к терапии иматинибом/ Мисюрин А.В., Мисюрина Е.Н., Тихонова В.В./ / Российский биотерапевтический журнал 4'2016. Том 15, 4. С. 102–109.
7. Nicolini FE. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. / Nicolini FE, Basak GW, Kim DW // Cancer. 2017 Aug 1;123(15):2875-2880. doi: 10.1002/cncr.30558. Epub 2017 Apr 7.
8. Yakhni M. Homoharringtonine, an approved anti-leukemia drug, suppresses triple negative breast cancer growth through a rapid reduction of anti-apoptotic protein abundance / Mohamad Yakhni, Arnaud Briat, Abderrahim El Guerrab // Am J Cancer Res 2019;9(5):1043-1060.
9. Вороняк М.І. Інгібітори тирозинкіназ при хронічній мієлоїдній лейкемії / Вороняк М.І. // Медичний форум. 2019. № 16 (16). С. 24–27.
10. Rivera-Torres J. Src Tyrosine Kinase Inhibitors: New Perspectives on Their Immune, Antiviral, and Senotherapeutic Potential / Rivera-Torres J and San José E. // Frontiers in Pharmacology. September 2019. Volume 10. Article 1011 :1-7.
11. Westerweel P. New Approaches and TreatmentCombinations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia / Westerweel P., Boekhorst P.,[2] Mark-David Levin,Jan J. Cornelissen // Front Oncol. 2019; 9: 665.
12. García-Gutiérrez V. Tyrosine Kinase Inhibitors Available for Chronic Myeloid Leukemia: García-Gutiérrez V. and Hernández-Boluda J.C. // Efficacy and Safety / Frontiers in Oncology / July 2019. Volume 9. Article 603. P. 1–10.
13. Izzo B. Monitoring Chronic Myeloid Leukemia: How Molecular Tools May Drive Therapeutic Approaches. // Izzo B., Gottardi E. Errichiello S. // Frontiers in Oncology / September 2019. Volume 9. Article 833: 1-12.
14. Chauhan R. Laboratory Monitoring of Chronic Myeloid Leukemia in Patients on Tyrosine Kinase Inhibitors/ Chauhan R, Sazawal S., Pati H. // Indian J Hematol Blood Transfus (Apr-June 2018) 34(2):197–203.
15. Soverini S. Best Practices in ChronicMyeloid Leukemia Monitoring And Management / Soverini S., Benedittis C., Mabcini M. et, all. // The Oncologist 2016;21:626–633.

Гавриш І. М.
кандидат медичних наук,
асистент кафедри терапії і сімейної медицини
Івано-Франківського національного медичного університету
Романуха В. В.
кандидат медичних наук,
асистент кафедри терапії і сімейної медицини
Івано-Франківського національного медичного університету
Гринів О. І.
асистент кафедри терапії і сімейної медицини
Івано-Франківського національного медичного університету

КОРЕКЦІЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Анотація: Обстежено 75 хворих на ЦП у поєднанні з дисбіозом кишечника, проведено оцінку клінічних проявів ПЕ, нейропсихометричних тестів, ступенів дисбіозу кишечника та включено до комплексного лікування препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти. Включення до комплексного лікування даних препаратів призводило до вірогідно кращої редукції суб'єктивних проявів ЦП, суттєвого внормування мікробіоценозу кишечника, регресу печінкової енцефалопатії.

Аннотация: Было обследовано 75 больных циррозом печени в сочетании с дисбиозом кишечника, проведена оценка клинических проявлений печеночной энцефалопатии, нейропсихометричних тестов, степеней дисбиоза кишечника и включено в комплексное лечение препарат лакто- и бифидобактерий и гидрогеля метилкремниевой кислоты. Включение в комплексное лечение данных препаратов приводило к достоверно лучшей редукции субъективных проявлений цирроза печени, существенной нормализации микробиоценоза кишечника, регресса печеночной энцефалопатии.

Summary: Were examined 75 patients with liver cirrhosis combined with intestinal dysbiosis, were assessed the clinical manifestations of hepatic encephalopathy, neuropsychometric tests, degrees of intestinal dysbiosis and included in the comprehensive treatment of medication of Lactobacillus and Bifidobacterium and Methylsiliconic acid hydrogel. Inclusion in the complex treatment of these drugs resulted in significantly better reduction subjective signs of liver cirrhosis, significant normalization of intestinal microbiota, regression of hepatic encephalopathy.

Постановка проблеми. Як і в Україні, так і в усьому світі спостерігається тенденція до росту захворювань печінки, їх прогресуючого перебігу з формуванням цирозу печінки (ЦП). Цироз печінки разом з хронічним гепатитом (ХГ) займають 2-4-те місця серед причин госпіталізації та втрати працездатності у віці 20-60 років. В Україні за останні 10 років захворюваність на ЦП зросла на 75,6%, поширеність ЦП – на 59,6% [5; 8; 12]. Одним із найбільш частих ускладнень ЦП є печінкова енцефалопатія (ПЕ), симптомокомплекс зворотних нейропсихічних порушень, що виникає при гепатоцелюлярній недостатності і/або портокавальному шунтуванні, основними клінічними проявами якого є зміни особистості, розлади інтелекту і мови, розвиток тривожно-депресивних станів, порушення свідомості і сну, а у важких випадках – кома і смерть хворого [14]. Щорічно більше 20% хворих на ЦП вперше відмічають маніфестацію ПЕ, яка в 35-40% випадків характеризується розгорнутою клінічною симптоматикою, нерідко з летальним закінченням. Виживання хворих протягом першого року після маніфестації клінічно вираженої ПЕ досягає лише 42%, прогресивно зменшуючись протягом наступних 3-х років до 21%.

Аналіз останніх досліджень. Домінуючу роль у розвитку ПЕ займає аміак та меркаптани. Аміак утворюється у товстій кишці із продуктів білкового розпаду під дією амонієгенної мікрофлори, поступає по ворітній вені у печінку, де в нормі більша його частина включається в орнітиновий цикл, кінцевим продуктом якого є сечовина. Аміак, що не включився в цикл сечовини, захоплюється перивенозними гепатоцитами, в яких із різних аміно- і кетокислот і аміака під дією глутамінсинтетази утворюється глутамін. Ці два механізми служать для запобігання попадання токсичного аміака у системний кровотік [2; 11]. При печінковій енцефалопатії швидкість метаболізму аміака та інших токсинів у печінці значно знижується. Крім того, аміак попадає у загальний кровотік по портокавальних анастомозах, при цьому він виключається із печінкового метаболізму. Неіонізований аміак в астроцитах під дією глутамін-синтетази сприяє збільшення пулу глутаміну – осмотично активної речовини, зміна концентрації якої призводить до розвитку набряку глії, набряку головного мозку і – розвитку симпатокомплексу ПЕ [7; 13; 16]. Аміак посилює проникність гематоенцефалічного бар'єру, підвищуючи концентрацію ароматичних амінокисл в тканинах головного мозку, зокрема триптофану, що приводить до синтезу несправжніх нейротрансмітерів, які заміщують справжні нейромедіатори (допамін, норадреналін) і тим самим перешкоджають нормальній нейропередачі. Зниження синтезу фізіологічних допаміну та норадреналіну призводить до неадекватної нейротрансмісії та розвитку ПЕ. Несправжні нейротрансмітери можуть синтезуватися не тільки у ЦНС. Їх джерелом також є мікрофлора кишечника, і при печінково-клітинній недостатності або портосистемних шунтах вони попадають у ЦНС, стаючи причиною ПЕ [15].

Отже, незважаючи на сучасні досягнення гепатології, проблеми своєчасної діагностики й оптимізації лікування початкових проявів ПЕ, як і раніше, залишаються надзвичайно актуальними. У цьому аспекті визначений інтерес являє комплексний та своєчасний підхід до діагностики ПЕ вже на початкових етапах її формування з метою профілактики прогресування уражень ЦНС із використанням психометричних тестів. Також, важливе значення має включення в комплексне медикаментозне лікування хворих на ЦП ефективних засобів детоксикації з урахуванням основних патогенетичних механізмів формування ПЕ [10].

Мета дослідження. Корекція печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника шляхом застосування препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти.

Аналіз отриманих результатів дослідження. Нами було обстежено 75 хворих на ЦП алкогольної та вірусної етіології та 15 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Обстежені були пацієнтами спеціалізованого гастроентерологічного відділення МКЛ № 1 м. Івано-Франківськ. За статтю всі обстежені хворі розподілялися наступним чином: 18 хворих були жінки (24%) та 57 хворих – чоловіки (76%). Співвідношення жінок до чоловіків становить 1:3,2. Отже, серед обстежених суттєво переважали чоловіки. Вік хворих коливався від 33 до 73 роки, в середньому складав 53,79±0,87 роки, при цьому переважали пацієнти працездатного віку, що підкреслює не тільки медичне, а й соціальне значення проблеми діагностики і лікування ЦП. Тривалість захворювання коливалася від 1 до 10 років (середня тривалість 4,37±2,35). Всім пацієнтам, включеним у дослідження, після ознайомлення і підписання ними інформованої згоди проводилося загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. У діагностиці ЦП використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів у Лос-Анджелесі в 1994 році та МКХ-10. Діагноз ЦП ставили на основі скарг хворих, анамнезу захворювання, лабораторних даних, даних УЗД печінки та селезінки, езофагогастродуоденоскопічного дослідження. Діагноз ЦП верифіковано за даними клінічного (скарги, анамнез, фізикальні дані) та лабораторно-інструментального обстеження згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.

Діагностика вірусного ЦП включала визначення маркерів вірусного гепатиту В і С згідно із алгоритмами діагностики. Алкогольне ураження печінки діагностували на основі: даних про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50 г у перерахунку на етанол упродовж 2-5 років, результатів опитувальника Європейської гастроентерологічної асоціації (CAGE), клінічних і біохімічних проявів ураження печінки, виявлення стигм хронічного алкоголізму, наявність у частини хворих характерних лабораторних даних (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня амінотрансфераз) [4; 6].

ПЕ оцінювали за клінічними проявами, тестом зв'язку чисел (тест Рейтана) та астериксисом («хлопаючий тремор») [1; 3]. Для оцінки ступеня дисбіозу кишечника вивчали видовий і кількісний склад мікрофлори вмісту товстої кишки методом посіву десятиразових розведень на стандартний набір селективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів [9].

Відповідно до проведеного лікування, хворі були розподілені на 3 групи. Пацієнти 1-ї групи (24 хворих) отримували базове лікування згідно клінічного протоколу із надання медичної допомоги хворим на ЦП (Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271). Пацієнти 2-ї групи (25 хворих) на фоні базової терапії отримувала препарат лакто- та біфідобактерій. Пацієнти 3-ї групи (26 хворих) на фоні базової терапії отримувала препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти. Використовували вітчизняні препарати: препарат лакто- та біфідобактерій – «Біфілакт екстра» («Аріадна», м. Одеса) та гідрогель метилкремнієвої кислоти – «Ентеросгель» («Креома-Фарм», м. Київ). Контрольну групу сформували 15 практично здорових осіб.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програм «Statistica for Windows v. 7.1». Вірогідність різниці кількісних показників визначалися за допомогою t критерію Стьюдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при $p<0,05$.

Найчастіше в клінічній картині обстежених хворих переважали прояви астеновегетативного синдрому. Наявність астеновегетативного синдрому спостерігалась у 72 (96%) хворих та проявлялась підвищеною втомлюваністю, слабкістю, пітливістю, зниженням працездатності, безсонням, головним болем, нападами тахікардії, депресією. Після проведеного лікування всі пацієнти відчували покращення самопочуття, проте відмічено, що у пацієнтів 3-ї групи спостерігалося більш швидке усунення астеновегетативного синдрому – на 7 днів раніше, ніж у пацієнтів 1-ї групи та на 2 дні раніше, ніж у пацієнтів 2-ї групи.

У 73 (97,3%) хворих на ЦП при обстеженні відмітили дисбіоз кишечника. У 56 (74,7%) хворих переважав дисбіоз кишечника II та III ступеня.

Після проведеного лікування відмічена позитивна динаміка оцінених нами показників мови, сну, координації, критики, настрою та уваги. Вірогідно кращу динаміку показників досягнуто у пацієнтів 3-ї групи, які крім базової терапії отримували препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти (табл. 1).

Нами було проаналізовано динаміку тесту зв'язку чисел під впливом проведеного лікування (табл. 2).

Після проведеного лікування відмітили покращення показників виконання тесту Рейтана у всіх групах. Проте у хворих 1-ї групи спостерігали достовірне зниження часу на виконання тесту зв'язку чисел у 1,12 рази, у хворих 2-ї групи – у 1,25 рази, у хворих 3-ї групи – у 1,58 рази ($p<0,05$).

Нами було проаналізовано динаміку ступеня астериксису під впливом проведеного лікування (табл. 3).

Після проведеного лікування в 1 групі зменшилась кількість хворих з 3 ступенем астериксису на 4,2%, 2 ступенем – на 8,3%. Кількість пацієнтів з 1 ступенем астериксису збільшилася на 12,5%. В 2 групі зменшилась кількість хворих з 3 ступенем астериксису на 12%, 2 ступенем – на 16%. Також в 2 групі на 28% збільшилась кількість пацієнтів, в яких астериксис не спостерігався. Після проведеного лікування в 3 групі зменшилась кількість хворих з 3 ступенем астериксису на 11,6%, 2 ступенем – на 15,4%, 1 – на 26,9%. Проведена в 3 групі терапія сприяла також збільшенню на 53,8% кількість пацієнтів, в яких астериксис не спостерігався.

Отже, враховуючи вище викладене можна стверджувати, що регрес ПЕ більш виражений в пацієнтів 3-ї групи, які отримували комплексне лікування з включенням препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти.

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів печінкової енцефалопатії у процесі лікування

Порушення	Перша група, n=24		Друга група, n = 25		Третя група, n = 26	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Мова	18 (75%)	12 (50%)	20 (80%)	7 (28%)	20 (76,9%)	5 (19,2%)
Сон	24 (100%)	13 (54,2%)	25 (100%)	6 (24%)	26 (100%)	4 (15,4%)
Координація	20 (83,3%)	8 (33,3%)	20 (80%)	5 (20%)	21 (80,8%)	5 (19,2%)
Критичне мислення	21 (87,5%)	15 (62,5%)	20 (80%)	12 (48%)	20 (76,9%)	10(38,5%)
Настрій	24 (100%)	9 (37,5%)	25 (100%)	5 (20%)	26 (100%)	4 (15,4%)
Увага	24 (100%)	10 (41,7%)	25 (100%)	6 (24%)	26 (100%)	4 (15,4%)

Примітки: в дужках вказано відсоток до загальної кількості осіб у групі; n – кількість хворих.

Таблиця 2

Динаміка тесту Рейтана в процесі лікування

Тест Рейтана, с	Контроль, n=15	Перша група, n=24		Друга група, n = 25		Третя група, n = 26	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	28,53±0,34	87,28±4,55*	77,62±6,97*•	82,44±4,75*	65,92±5,29*•	88,43±4,49*	56,04±3,81*•

*Примітки: * – достовірність відмінності показників від контролю, p<0,05; • – достовірність відмінності від показника до лікування, p<0,05; n – кількість хворих.*

Таблиця 3

Динаміка ступеня астериксису в процесі лікування

Ступінь астериксису	Перша група, n=24		Друга група, n = 25		Третя група, n = 26	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
0	3 (12,5%)	3 (12,5%)	3 (12%)	10 (40%)	2 (7,7%)	16 (61,5%)
1	11 (45,8%)	14 (58,3%)	10 (40%)	10 (40%)	14 (53,8%)	7 (26,9%)
2	6 (25%)	4 (16,7%)	7 (28%)	3 (12%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)
3	4 (16,7%)	3 (12,5%)	5 (20%)	2 (8%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)

Примітки: в дужках вказано відсоток до загальної кількості осіб у групі; n – кількість хворих.

Таблиця 4

Динаміка ступенів дисбіозу кишечника у хворих на ЦП під впливом лікування

Ступені дисбіозу	Перша група, n=24		Друга група, n = 25		Третя група, n = 26	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I ступінь	4 (16,7%)	3 (12,5%)	5 (20%)	3 (12%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)
II ступінь	7 (29,2%)	6 (25%)	8 (32%)	4 (16%)	8 (30,8%)	3 (11,5%)
III ступінь	11 (45,8%)	10 (41,7%)	12 (48%)	5 (20%)	11 (42,3%)	3 (11,5%)
IV ступінь	0	0	0	0	1 (3,8%)	0

Примітки: в дужках вказано відсоток від загальної кількості осіб у групі; n – кількість хворих.

Динаміка ступенів дисбіозу кишечника під впливом лікування відображена у табл. 4.

Після проведеної базової терапії в 1 групі зменшилася кількість пацієнтів з проявами дисбіозу на 12,5%. Включення до комплексної терапії препарату лакто- та біфідобактерій в 2 групі сприяло зниженню кількості хворих з дисбіозом кишечника на 52%. Включення до комплексної терапії препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти в 3 групі сприяло зниженню кількості хворих з дисбіозом кишечника на 69,2%. Це свідчить про кращий та триваліший ефект від застосування комплексного лікування з включенням препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти, ніж базової терапії.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Включення до комплексного лікування хворих на ЦП препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти призводило до вірогідно кращої редукції суб'єктивних проявів ЦП, суттєвому внормуванню мікробіоценозу кишечника в обстежених хворих, що проявлялося позитивною динамікою ступенів дисбіозу.

2. Застосування препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти на фоні базової терапії призводило до регресу ПЕ, що проявлялося покращенням мови, сну, координації рухів, уваги, критики, мислення, настрою, а також результати психометричних тестів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я. Современные возможности коррекции печеночной энцефалопатии у пациентов с цирозом печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Т.Е. Козырева // Сучасна гастроентерологія. 2010. № 4 (54). С. 71-76.
2. Богомолов П.О. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков / П. О. Богомолов, А.В. Петраков, О.С. Кузьмина // Трудный пациент. 2006. № 7. Т. 4. С. 37-41.
3. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности / А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроентерол., гепатол. и колопроктологии. 2003. № 5. С. 46-52.
4. Євстігнєєв І.В. Хронічні хвороби печінки: проблеми прогресування цирозу / І.В. Євстігнєєв, В.І. Чорний, В.І. Капшученко // Сучасна гастроентерологія. 2008. № 2(40). С. 103-107.
5. Звягинцева Т.Д. Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Здоров'я України. 2010. № 1. С. 46-47.
6. Лобанець Н.В. Розробка клініко – лабораторного комплексу для підтвердження алкогольної етіології у хворих на цироз печінки / Н.В. Лобанець // Вісник наукових досліджень. 2010. № 2. С. 109-112.
7. Маев И.В. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени/ И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева // Клиническая медицина. 2002. № 5. С.42-45.
8. Нейко Є.М. Сучасні погляди на цироз печінки / Є.М. Нейко, О.А. Шаповал // Галицький лікарський вісник. 2006. Т. 13. № 4. С. 140-142.
9. Патратій М.В. Дисбактеріоз кишечнику: клініка, діагностика, шляхи корекції / М.В. Патратій, В.П. Пішак, В.О. Калугін [та ін.] // Чернівці. 2006. С. 112.
10. Передерій В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерій, В.В. Чернявський, В.П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. 2008. № 3. С. 81-83.
11. Пошегорова Н.В. Портальна енцефалопатія при гепаторенальному синдромі / Н.В. Пошегорова, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько // Експериментальна і клінічна медицина. 2010. № 2. С. 99-102.
12. Самогальська О.Є. Цироз печінки: сучасний стан проблеми / О.Є. Самогальська, Н.В. Карпенко // Сімейна медицина. 2009. № 2. С.6-8.
13. Селиверстов П. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки / П. Селиверстов, В. Радченко, И. Сафроненкова // Врач. 2009. № 10. С.27-31.
14. Сірчак Є.С. Вплив гепадифу на амінокислотний спектр сироватки крові у хворих на цироз печінки / Є.С. Сірчак, Н.В. Пошегорова, В.І. Русин // Експериментальна та клінічна медицина. 2009. № 3. С. 98-102.
15. Харченко Н.В. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк // Сучасна гастроентерологія. 2010. № 6 (56). С. 68-72.
16. Randolph C. Neuropscyhological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines / C. Randolph, R. Hilsabeck, A. Kato // Liver Int. 2009. Vol. 29. P. 629-635.

Єхалов В. В.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів
ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

Самойленко А. В.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри терапевтичної стоматології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

Романюта І. А.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапевтичної стоматології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

ГУМОР ЯК СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО НАВЧАННЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ

Анотація: Сучасна медична освіта вимагає нових підходів до процесу навчання в інтернатурі. Гумор створює спокійні, захоплюючі та безпечні обставини. Розслаблена сміхом група в більшій мірі готова до діалогу, що в підсумку полегшує роботу викладача і дозволяє знайти контакт з аудиторією. Крім психологічної, використання гумору на навчальному занятті виконує й андрагогічну функцію. За спостереженням, проведеного в межах відвідування відкритих та пілотних занять з опитуванням лікарів-інтернів, максимальна доречна кількість гумористичних ситуацій під час двогодинного заняття – 6, а збільшення «дози» вже починає відволікати від навчального матеріалу. Запропоновані нами у гумористичному стилі питання викликали неабиякий інтерес аудиторії, окрім цього надали певну інформацію для консолідації отриманих знань у пам'яті молодих колег (виживання знань).

Аннотация: Современная медицинское образование требует новых подходов к процессу обучения в интернатуре. Юмор создает спокойную, увлекательную и безопасную обстановку. Расслабленная смехом группа в большей степени готова к диалогу, что в итоге облегчает работу преподавателя и позволяет найти контакт с аудиторией. Кроме психологической, использования юмора в учебном занятии выполняет и андрагогическую функцию. При наблюдении, проведенном в рамках посещения открытых и пилотных занятий при опросе врачей-интернов, максимально уместное количество юмористических ситуаций во время двухчасового занятия – 6, а увеличение «дозы» уже начинает отвлекать от учебного материала. Предложенные нами в юмористическом стиле вопросы вызвали большой интерес аудитории, кроме этого предоставили определенную информацию для консолидации полученных знаний в памяти молодых коллег (выживание знаний).

Summary: Modern medical education requires new approaches to the learning process in the internship. Humor creates a calm, exciting and safe environment. The group, relaxed by laughter, is more ready for dialogue, which ultimately facilitates the work of the teacher and allows you to find contact with the audience. In addition to psychological, the use of humor in a training lesson also performs an andragogical function. During the observation conducted as part of attending open and pilot classes when interviewing interns, the maximum appropriate number of humorous situations during a two-hour lesson is 6, and the increase in the "dose" is already starting to distract from the training material. The questions we proposed in a humorous style aroused great interest of the audience, in addition, they provided certain information for consolidating the knowledge gained in the memory of young colleagues (survival of knowledge).

Постановка проблеми. Сучасний «інформаційний бум», прогресивне зростання ритму життя, реструктуризація колективних та міжособистих відносин, переоцінка цінностей – ось досить невелика частка причин, що полягає в основі модифікації суб'єктивного та суспільного мислення [1]. Цілеспрямований процес формування типу розумової діяльності сучасної людини, що включає компоненти кліпового мислення, можливий з опорою на загальні характеристики теоретичного та творчого мислення. Оскільки змінити інтенсивність змін мислення у лікарів-інтернів всіх спеціальностей практично неможливо, сучасна медична освіта вимагає нових підходів до процесу навчання в інтернатурі [2].

Сьогоднішнє покоління майбутніх фахівців очікує, що навчання буде приємним. Роздратований і хронічно незадоволений викладач викликає внутрішній протест і опір тих, хто навчається [3]. Головна причина – спрощення та стандартизація оціночних процедур через систему тестів та комерціалізація освіти. Успішно продаватися може тільки те, що не обтяжливо, а весело (Ільїнска С.Г., 2019). Проведений нами аналіз дозволив зробити висновок, що у відношенні до наданої інформації поняття «цікавий» або «корисний» для лікарів-інтернів практично ідентичні. У розумінні інтерна означення «цікавий матеріал» більше відповідає якостям «приваблюючий», «захоплюючий». Визначення «корисний» являє для молодих колег щось неминуче необхідне, що вимагає витрат сил та часу [4].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Сучасна вища освіта потребує викладачів з високим рівнем розвинених комунікативних та інтелектуальних якостей, наявності творчих здібностей, емпатії, окрім цього педагог повинен мати почуття гумору. Це підтверджують багато вітчизняних та закордонних вчених. Педагоги А.С. Макаренко, Л.Ф. Спірін, К.Д. Ушинський, В.О. Сухомлинський у своїх роботах неодноразово говорили про доцільність та необхідність гумору в навчальному процесі. Жарт, як

педагогічний прийом, може бути схожим на кроки канатохідця. Це може покращити навчання, або принаймні зробити його цікавішим. Існує шкала орієнтації на гумор (ОГ), яка вимірює схильність особистості до передання жартівливих повідомлень. Викладач, що володіє почуттям гумору, асоціюється у студентів з силою і впевненістю в майбутньому [3]. O. Wanzer встановив, що сприйняття студентами викладачів з високим ОГ, як за правило, призводить до більш якісного засвоєння ними елементів навчання [7; 8; 9]. За спостереженням, проведеного в межах відвідування відкритих та пілотних занять з опитуванням лікарів-інтернів, максимальна доречна кількість гумористичних ситуацій під час двогодинного заняття – 6, а збільшення «дози» вже починає відволікати від навчального матеріалу, створює очікування можливості розслабитися [3].

«Гостротами та примхами, як усіма речами, що здатні іржавіти, треба користуватися з обережністю» (Г.К. Ліхтенберг). Жарт – це родзинка у наданій інформації, що підкреслює гостроту та смак, але хліб не можна пекти з одних родзинок. Все надмірне призводить до зворотного ефекту, а інформація легко може втратити свій навчальний сенс. Почуття міри, такт, художній смак – умови ефективного використання гумору в навчанні. Примітивний або грубий жарт, вульгаризм знищать авторитет викладача (Д.І. Писарєв).

Гумор створює спокійні, захоплюючі та безпечні обставини. Розслаблена сміхом група в більшій мірі готова до діалогу, що в підсумку полегшує роботу викладача і дозволяє знайти контакт з аудиторією. Крім психологічної, використання гумору на навчальному занятті виконує й андрагогічну функцію. Так, жартівливі та комічні приклади запам'ятовуються молодими коллегами набагато краще, ніж просто інформація. Більш того, в подальшому вони, переказуючи жарт педагога, повторюють засвоєний матеріал [3]. Американський психолог С. Шмідт ще чверть віку тому довів, що гумор покращує швидкість та тривалість запам'ятовування матеріалу, підвищує здатність ризикувати (виходити з зони комфорту), поліпшує швидкість мислення. Втілення гумору до освітнього процесу сприяє утворенню збільшеної кількості словесних асоціацій, що вимагає креативного мислення (А. Мірошнікова, 2019). Сміх – надзвичайно дохідлива форма емоційної критики, що передбачає свідомо-активне сприймання збоку аудиторії (Н.В. Дудник, 2008).

Формування цілей статті. Пошук нових підходів до процесу навчання лікарів-інтернів, дослідити ефективність запропонованої методики.

Виклад основного матеріалу. Медичні працівники всього світу часто використовують гумор у лекціях та презентаціях. Вони вважають, що жарт зменшує стрес, підвищує мотивацію та розуміння, сприяє соціалізації у професії. Крім того, опитані лікарі не вважають, що це момент відволікаючий або непрофесійний, чи що це тривіалізує навчальний процес [5].

Гумор допомагає молодим колегам долати різні рівні таксономії Блума (знання, розуміння та застосування відповідно). Це – вдячний інструмент допомоги викладачам, який сприяє навчанню інтернів, але тільки якщо використовувати його належним чином, конструктивно та помірковано [6].

У наших роботах ми дещо торкалися теми залучення гумору до навчального процесу [10; 11]. Питання його втілення не тільки з метою дати аудиторії перепочити, але й щоб таким шляхом передавати знання, залишається нерозв'язним. Повертаючись до теми «Токсикологія», ми створили низку більш-менш жартівливих питань і побачили неабиякий інтерес в очах інтернів. Наведемо кілька прикладів:

1. Яку кімнатну рослину звуть «деревом мовчання»? (Дифенбахію – при жуванні листа ідіобласти «вистрілюють» гострі кристали і ферменти, виникає гострий біль, набрякають язик, губи та слизова оболонка порожнини рота, через що «жертва» змушена мовчати). Рослина є у горщику на нашій кафедрі, її можна показати та «порекомендувати» тим студентам, які розмовляють між собою під час заняття.

2. Що спільного між боксером та газом, що пахне тухлими яйцями (Сірководень – «нокаутуючий газ»(*англ.*), 2-3 вдихів достатньо для втрати свідомості).

3. Яке походження словосполучення going cold turkey (*англ.*) – «ходяча морожена індичка»? (При опіатному абстинентному синдромі виникає пілоерекція і шкіра людини отримує характерний вигляд).

4. Про кого англійці кажуть: «Він сліпий, як кріт; гарячий, як вугілля; червоний, як морква; сухий, як кістка; божевільний, як капелюшник»? (Про отруєного атропіноподібними речовинами).

5. Що спільного між ракетами та деякими грибами? (Монометилгідразін – компонент ракетного палива, також міститься у грибі строчку; антидот при отруєннях однаковий: пірідоксину гідрохлорид) [12].

6. Яку рибку з Чорного моря можна з'їсти, але не можна брати до рук? (Дракончик великий, який має отруйний плавець на спині за головою).

7. Який тип інсектицидів викликає стан, відомий як «нежить збирачів апельсинів» (*амер.*)? (Фосфорорганічні сполуки).

8. Чий укус здатний «сексуально збуджувати»? (Укус каракурта спричиняє пріапізм).

9. Яка отруйна речовина безпечна у шлунку, але дуже небезпечна у кишковику? (Амигдалін, міститься у ядрах кісточкових фруктів, у лужному середовищі з нього утворюються ціаніди).

10. Яка речовина була розроблена як отрута (родентицид), а потім стала основою для розповсюдженої групи медичних препаратів? (Зоокумарин, непрямі антикоагулянти).

11. Перед вживанням якого засобу наркоман робить інвентаризацію власного майна? (Тарен, після виходу з наркотичного стану розвивається амнезія та маячна збитку).

12. Після вживання якої речовини через кілька годин наркоман відбирав цукерки у дітей? (Марі-хуана та її кустарні аналоги спричиняють сильну гіпоглікемію та патологічну ненажерливість).

Одразу ж відпала необхідність до чогось примушувати інтернів, бо вони з завзятістю заходилися до розв'язування цих завдань. Викладач у цьому разі може діяти за двома напрямками: а) за економією часу: розповісти молодим колегам те, що не прописано у підручнику; б) рекомендувати самотужки знайти відповіді у мережі «Internet». Ми вважали, що інтерни покинуть цю тему, але помилилися: «Хотіння виявилося сильнішим за примушення».

Висновки з даного дослідження:

Таким чином, запропоновані нами у гумористичному стилі питання викликали неабиякий інтерес аудиторії, окрім цього надали певну інформацію для консолідації отриманих знань у пам'яті молодих колег (виживання знань).

Перспективи подальших досліджень. Ефективність запропонованої методики ми плануємо дослідити на більш великій кількості лікарів-інтернів та слухачів циклів підвищення лікарської кваліфікації.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Evolutionary Aspects of «Click Hole» in Medicine Students and and their Integration in Higher Education / Barannik S.I., Yechalov V.V., Barannik K. S., Lyachenko P.V. Collection of conference II International Scientific-Practical Conference «Modern View of Science and Practice». London, Great Britain, 2019. P. 38-45.
2. Клиповое мышление в анестезиологии: катастрофа или закономерность? / Клигуненко Е.Н., Ехалов В.В., Кущ Е.А., Кравец О.В., Гайдук О.И., Баранник С.И., Хоботова Н.В. Медицина неотложных состояний, 2019. № 3 (98). С. 124-136.
3. Браженская Н.Е. Юмор как инструмент повышения эффективности образовательного процесса // Педагогический журнал. 2016. Том 6. № 5А. С. 5-12.
4. Обновленные принципы обучения врачей-интернов разных специальностей по модулю «Неотложные состояния» / Клигуненко Е.Н., Ехалов В.В., Станин Д.М., Кравец О.В., Кущ Е.А. Медицина неотложных состояний, 2019. № 3 (98). С. 186-191.
5. Bennett H.J. Humor in medicine. Southern Medical Journal, 2003. V. 1. № 12. P. 1257-1261.
6. Poirier T.I., Wilhelm M. Use of Humor to Enhance Learning: Bull's Eye or Off the Mark. American Journal of Pharmaceutical Education, 2014. № 78(2). P. 27.
7. Torok S., McMorris R., Lin W. Is humor an appreciated teaching tool? College Teaching, 2004. V. 52(1). P. 14-20.
8. Lei S., Cohen J., Russler K. et al. Humor on learning in the college classroom: evaluating benefits and drawbacks from instructors' perspectives. Journal of Instructional Psychology, 2010. № 37(4). P. 326-331.
9. Hackathorn J., Garczynski A., Blankmeyer K. et al. All kidding aside: humor increases learning at knowledge and comprehension levels. Journal of the Scholarship of Teaching and Learning, 2011. V. 11, № 4. P. 116-123.
10. Станин Д.М., Ехалов В.В., Сединкин В.А. Использование юмора в процессе подготовки специалиста-медика. Збірник наукових статей. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Харків: «ХОГОКЗ», 2014. С. 308-311.
11. Ехалов В.В., Святенко Т.В., Хоботова Н.В. Педагогические приёмы оптимизации восприятия лекционного материала. Дерматовенерология и эстетическая медицина, 2015. №3 (27). С.28-34.
12. Линг Л.Д., Кларк Р.Ф., Эриксон Т.Б. и др. Секреты токсикологии/ пер. с англ. под ред. Е.А. Лужникова. М., СПб.: «БИНОМ», «Диалект», 2006. 376 с.

Загайкевич І. С.
викладач кафедри медицини катастроф
та військової медицини
Івано-Франківського національного медичного університету

ПРОБЛЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ, ПОРАНЕНИХ ТА ОСІБ У КРИТИЧНИХ СТАНАХ ЯКІСНИМИ ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ ПІД ЧАС ЇХ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ

Анотація: У роботі проаналізовано стан і проблеми забезпечення людей, постраждалих внаслідок військових дій, якісними, безпечними та доступними продуктами для ентерального харчування, що є життєво необхідним для лікування та реабілітації. Висвітлено результати дослідження та клінічної апробації розробок вітчизняних продуктів для ентерального харчування, призначених для хворих, у критичних станах, зокрема поранених та осіб, що перебувають в екстремальних умовах.

Аннотация: В работе проанализировано состояние и проблемы обеспечения людей, пострадавших в результате военных действий, качественными, безопасными и доступными продуктами для энтерального питания, которое является жизненно необходимым для лечения и реабилитации. Представлены результаты исследования и клинической апробации разработок отечественных продуктов для энтерального питания, предназначенных для больных в критических состояниях, в частности раненых и лиц, находящихся в экстремальных условиях.

Summary: The paper analyzes the status and problems of providing people affected by hostilities, high-quality, safe and affordable products for enteral nutrition that is essential for treatment and rehabilitation. The results of research and clinical trials development of domestic products for enteral nutrition intended for patients who are in critical condition, including the wounded and those who are in extreme conditions.

Боєздатність Збройних Сил України та ефективність проведення бойових дій значною мірою залежать від рівня працездатності, фізичної та психоемоційної витривалості, тривалої концентрації уваги бійців, функціональних резервів їх організму, що визначається, серед іншого, якістю харчування. У сучасних умовах виникає гостра потреба в забезпеченні військовослужбовців, які перебувають у зоні бойових дій у військово-польових умовах з відривом від баз постачання, мобільних шпиталях, медичних закладах, безпечними та якісними харчовими продуктами, нутрієнтний склад і споживні властивості яких адаптовані до особливих умов споживання. Це є завданням першочергової важливості, що зумовлено необхідністю збереження життя і здоров'я, якнайшвидшого відновлення боє- та дієздатності військових контингентів в екстремальних умовах та за потреби раннього нутрітивного підтримання організму поранених у польових умовах, на етапах медичної евакуації та в медичних закладах. Оптимальний стан забезпечення потреб у нутрієнтах значною мірою визначає здатність постраждалих краще переносити підвищені навантаження, хвороби й критичні стани, долати їх з меншими втратами для здоров'я та більш повною й швидшою реабілітацією [1]. Визначено, що в умовах надзвичайних ситуацій у людей з підвищеними фізичними навантаженнями (зокрема військових), поранених, постраждалих і хворих через значне зростання метаболічної активності організму спостерігається підвищення білково-енергетичних потреб, що зумовлює білково-енергетичну недостатність. Для мінімізації та усунення даних метаболічних порушень і нормалізації стану в сучасній практиці активно використовують продукти для нутрітивної підтримки організму людини, зокрема ентеральне харчування [2–5].

Значний внесок у розроблення та вдосконалення наукових принципів забезпечення нутрітивних потреб людей із соматичними захворюваннями та травмами, основ створення та вдосконалення продуктів для їх ентерального харчування, підтвердження доцільності використання цих продуктів зробили вітчизняні та закордонні вчені Фісталь Е.Я., Певзнер М.І., Хорошилов І.Є., Лейдерман І.Н., Бєляєв А.В., Почепень О.М., Боткіна А.С., Wilkinson A., Selye H., Wilmore D., Mayers I., Barendgret K., Moore F.D., Ortega C., DeMichele S. та ін.

Для підвищення ефективності лікування понад 50% поранених потребують ентерального харчування, яке знижує ризики післяопераційних та інфекційних ускладнень і тяжкість постагресивної реакції, підвищує процеси реабілітації, зменшує вартість лікувально-діагностичних процедур і витрат на медикаментозні засоби, підвищує показники видужання поранених.

Нині в країні гостро постало питання забезпечення людей, постраждалих внаслідок військових дій, якісними та доступними продуктами для ентерального харчування, що є життєво необхідним для лікування та реабілітації. Використання продуктів для ентерального харчування сприяє зниженню ризиків післяопераційних, інфекційних ускладнень, пришвидшенню процесів реабілітації, вартості лікувально-діагностичних процедур, витрат на медикаментозні засоби, підвищенню показників якості життя хворих і здоров'я нації в цілому. Спеціальні харчові продукти для військовослужбовців та поранених, які використовуються, характеризуються наявністю певних недоліків, а саме: висока собівартість та імпортозалежність складових інгредієнтів, неврахування специфічних умов споживання їжі та національних смакових уподобань цільових груп споживачів, трудомісткість і багатостадійність тех-

нологічного процесу виробництва, використання синтетичних харчових добавок, невисокі поживні властивості. З огляду зростаючих вимог до нутрітивної підтримки тяжкохворих, особливо в період воєнних дій, відсутність системного підходу до виробництва вітчизняних продуктів для ентерального харчування, що враховували б потреби організму хворих на різних етапах лікування та відновлення при забезпеченні адекватності співвідношення «ціна-якість», назріла нагальна необхідність проведення системних заходів щодо розвитку вітчизняної індустрії продуктів для ентерального харчування.

Розуміючи важливість цієї проблеми в Україні фахівці Української військово-медичної академії, НВМКЦ «Головний військово-медичний клінічний госпіталь», Національної академії медичних наук України, Київського національного торговельно-економічного університету проводять системні заходи з розробки, дослідження та клінічної апробації продуктів для ентерального харчування, що призначені для хворих, які перебувають в критичних станах, зокрема поранених і людей в екстремальних умовах. Продукти розробляються з використанням доступних вітчизняних сировинних компонентів та з урахуванням специфіки етапів лікування і відновлення організму. Склад нутрієнтів спеціально адаптований відповідно до потреб пацієнтів при гіперметаболізмі з високим вмістом білків, амінокислот, омега-3 жирних кислот, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин, підвищеним вмістом антиоксидантів. Проведено комплекс досліджень щодо безпечності продуктів для ентерального харчування поранених і хворих та їх поживних властивостей, обґрунтування термінів зберігання та рекомендацій щодо використання.

До переваг пропонованої продукції належить адаптованість її поживних функціональних властивостей і нутрієнтного складу до особливих умов використання цільовою групою споживачів, лікувально-профілактична спрямованість, що забезпечується високим вмістом повноцінного білка зі збалансованим амінокислотним складом, наявністю біологічно активних речовин, імуностимуляторів і речовин, що сприяють посиленню захисних властивостей організму. Невисока собівартість, використання доступної вітчизняної сировинної бази, висока поживна і біологічна цінність є важливою перевагою в їх використанні.

Продукти рекомендовано до вживання хворими при гіперметаболізмі (при системних запальних реакціях, причиною яких стала інфекція, тяжких травмах чи пошкодженнях тканин і органів, гострих крововтратах, сепсисі тощо), у постопераційному стані, з помірним порушенням обміну речовин. Також пероральне вживання продуктів може бути рекомендованим при виснаженні організму людини, фізіологічній, нервовій і розумовій перевтомі, у харчуванні людей, зайнятих важкою фізичною працею, що дозволить підвищити фізичну працездатність і емоційну стійкість. Продукти можуть бути рекомендовані для ентерального та зондового харчування.

Ефективність споживання продуктів для ентерального харчування хворих при гіперметаболізмі та для людей з порушеною толерантністю до глюкози апробовано в клінічних умовах НВМК «Головний військовий клінічний госпіталь». Установлено, що курсове споживання розроблених продуктів позитивно впливає на корекцію порушеного обміну речовин організму людини на різних етапах лікувального та відновлювального періодів. Доведено ефективність застосування нових продуктів у медичній практиці з метою підвищення ефективності відновлювальних процесів. Проведені дослідження засвідчили, що у пацієнтів, які вживали розроблені продукти, відзначалися більш виражені тенденції до покращення фізичного та психоемоційного стану, зокрема на 20-40% рівень білка крові нормалізувався швидше; скорочення терміну перебування в стаціонарі (на 20-25%), лікування та реабілітації.

Розроблені вітчизняні сухі розчинні продукти для ентерального харчування впроваджено в медичну практику Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ), Центрального військово-медичного клінічного центру «Центральний військовий клінічний госпіталь» (м. Вінниця), лікувальних пунктах зони операції об'єднаних сил.

Розроблено та затверджено нормативну документацію, проведено патентний захист розробок [6; 7]. Розроблені продукти на сухій розчинній основі для ентерального харчування впроваджено в промислове виробництво.

Також стадію апробації проходить серія продуктів для спеціальних медичних цілей:

● Продукт, призначений для хворих з харчовою недостатністю, кахексією, при критичних станах, пов'язаних з опіками, сепсисом, множинними травмами, захворюваннях нервової системи, ускладненнях післяопераційного періоду, травмах, фізичних та психоемоційних навантаженнях, екстремальних умовах, гострих екзогенних отруєннях, інфекційних захворюваннях, для використання в інтенсивній терапії, до- та післяопераційні періоди. Рецептура продукту розроблена з урахуванням особливостей клінічного перебігу та стадії хвороби, рівня й характеру метаболічних порушень, функціонального стану шлунково-кишкового тракту, впливу певних нутрієнтів на інтенсивність обмінних процесів. Склад продукту оптимізовано за основними поживними речовинами у відповідних співвідношеннях для корекції синдрому гіперметаболізму-гіперкатаболізму і повного задоволення підвищених потреб хворих у макро- та мікроелементах як на ранньому етапі лікування (критичний стан хворого, до- та післяопераційний періоди), так і на більш віддаленому (як у медичному закладі так і в домашніх умовах).

● Продукт, призначений для хворих з порушеною толерантністю до глюкози – хворих на діабет першого та другого типу, при непереносимості глюкози, як добавка при коригуючій терапії гіперглікемії в перервах між їжею, при захворюваннях

шлунково-кишкового тракту. Рецептуру продукту розроблено з урахуванням особливостей фізіологічних потреб людей, які страждають на цукровий діабет і мають підвищену чутливість до вуглеводної складової раціону. Продукт характеризується високим вмістом білкової складової, глютаміну, омега-3 жирних кислот (альфа-ліноленова, ейкозапентаенова, докозагексаенова жирні кислоти), багатим вітамінно-мінеральним складом, безпечністю всіх інгредієнтів; наявністю вуглеводів, що не викликають різкого підвищення рівня цукру в крові. Компоненти в продукт додано у співвідношеннях, що забезпечують збалансоване надходження всіх поживних речовин в організм хворого при використанні продукту в разі як додаткового, так і єдиного джерела харчування. Склад продукту за якісними і кількісними показниками відповідає рекомендаціям фахівців з лікування осіб, що страждають на цукровий діабет або мають порушену толерантність до глюкози.

● Продукт, призначений для хворих при порушеннях функції нирок (гостра та хронічна ниркова недостатність, діалізна терапія). Композиційний склад продукту враховує особливості клінічного перебігу та стадії хвороби, рівень і характер метаболічних порушень, функціональний стан шлунково-кишкового тракту хворих із захворюваннями нирок. Суміш має високий вміст незамінних амінокислот для пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок і гострою нирковою недостатністю, зокрема тих, що отримують діалізну терапію. Запропоноване в рецептурі співвідношення компонентів є найбільш прийнятним з точки зору забезпечення специфічних потреб хворих з нирковою недостатністю в поживних речовинах. Продукт може використовуватися як ентеральне харчування хворих з нирковою недостатністю, в перед- і післяопераційний період при хірургічних втручаннях на нирках, при ентеральному харчуванні хворих з обмеженнями в дієті за вмістом електролітів. Також продукт можна використовувати в харчуванні людей з підвищеними фізичними та психоемоційними навантаженнями, при виснаженні організму.

● Продукт, призначений для хворих з онкологічними захворюваннями. Склад нутрієнтів спеціально адаптовано відповідно до потреб пацієнтів з онкологічними захворюваннями для забезпечення їх особливих потреб в основних поживних речовинах та енергії. Продукт має високий вміст білків, амінокислот, омега-3 жирних кислот, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин, підвищений вміст антиоксидантів, а також вітамінів, мінеральних елементів для запобігання втрати маси хворих. Компоненти до складу продукту введено у співвідношеннях, які є найбільш прийнятними з точки зору забезпечення специфічних потреб онкологічних хворих, що забезпечує збалансоване надходження всіх поживних речовин і антиоксидантних факторів харчування до організму хворого.

Проведення системних заходів з розробки, дослідження та клінічної апробації продуктів для ентерального харчування, що призначені для хворих у критичних станах, зокрема поранених та осіб, що перебувають в екстремальних умовах, спрямовані на вирішення проблеми забезпечення поранених осіб вітчизняними продуктами для ентерального харчування, скорочення терміну перебування пацієнтів у лікувальних закладах, витрат на їх одужання, швидшого повернення до праці та активного життя; зниження рівня показників ускладнень при лікуванні, інвалідності та смертності, підвищення задоволеності суспільства в цілому системою надання медичної допомоги та зростання обсягів вітчизняного виробництва й валового національного продукту в цілому. Усе вищевикладене свідчить про необхідність розробки та прийняття правил, норм і підходів до створення, оцінки якості, нешкідливості, ідентифікації продуктів для ентерального харчування, законодавчого регулювання їх обігу. Необхідним є забезпечення доступу споживачів – фахівців медичних установ і хворих, до достовірної та доступної інформації про цю категорію продуктів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Хорошилов И. Е. Энтеральное питание: простое о сложном / И. Е. Хорошилов // Практическая диетология. – 2011. – № 3. – С. 36–40.
2. Попова Т. С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т. С. Попова, А. Е. Шестопалов. – М. : М-Вести, 2002. – 319 с.
3. Луфт В. М. Клиническое питание в интенсивной медицине / В. М. Луфт, А. Л. Костюченко. – СПб. : Диля, 2002. – 174 с.
4. Grasdalen P. The factors of enteral nutrition / P. Grasdalen // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 6. – P. 142–157.
5. Heyland D. K. Enteral nutrition in the critically ill patient: a critical review of the evidence / D. K. Heyland, D. J. Cook, G. H. Guyatt // Intensive Care Medicine. – 1993. – № 19. – P. 435–442.
6. Пат. № 83048 UA, A61K 31/00. Суміш для ентерального харчування хворих при гіперметаболізмі «Енергія відновлення» / Н. В. Притульська, М. П. Гуліч, Ю. М. Мотузка, Д. П. Антюшко, Є. І. Маслєнін, заявник і патентовласник Київський національний торговельно-економічний університет. – № u 2013 02495; заяв. 27.02.2013. – Опубл. 27.08.2013. – Бюл. № 16. – 4 с.
7. Пат. 83183 UA, A61K 31/00. Суміш для ентерального харчування «Реабілакт-Д» / Н. В. Притульська, С. А. Асланян, М. П. Гуліч, Ю. М. Мотузка, Д. П. Антюшко, Я. В. Купченко, Є. І. Маслєнін, заявник і патентовласник Київський національний торговельно-економічний університет. – № u 2013 03562; заяв. 22.03.2013. – Опубл. 27. 08. 2013 – Бюл. № 16. – 4 с.

Ільницький Р. І.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
Добрянський Д. В.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
Кузьменко Н. М.
аспірант кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ІМУНОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню імунологічної реактивності у 94 хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень у порівнянні з 64 практично здоровими особами аналогічного віку і статі. У хворих із загостренням ХОЗЛ спостерігаються значні порушення системного імунітету у клітинній та гуморальній ланках. Спільними рисами імунологічних порушень є зниження вмісту у крові IgG та IgA, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів середнього розміру та кількості активованих Т-лімфоцитів. Серед порушень клітинного імунітету визначились такі типи як гіперфункція/гіперреактивність Т-клітинної ланки, тотальний Т-клітинний імунодефіцит, переважно Т-хелперна імунна недостатність, переважно Т-супресорна імунна недостатність, порушення фагоцитарної активності нейтрофілів.

Аннотация: Статья посвящена исследованию иммунологической реактивности у 94 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сравнении со 64 практически здоровыми лицами аналогичного возраста и пола. Определено, что у больных с обострением ХОБЛ наблюдаются значительные нарушения системного иммунитета в клеточном и гуморальном звеньях. Общими чертами иммунологических нарушений были снижение содержания в крови IgG и IgA, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов среднего размера, количества активированных Т-лимфоцитов. Среди нарушений клеточного иммунитета выделялись следующие типы расстройств: гиперфункция/ гиперреактивность Т-клеточного звена, тотальный Т-клеточный иммунодефицит, преимущественно Т-хелперная иммунная недостаточность, преимущественно Т-супрессорная иммунная недостаточность, нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов.

Summary: The article is dedicated to the research of immunological reactivity in 94 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with 64 healthy individuals of the same age and gender. It was determined that in patients with COPD exacerbation are observed of significant disorders of systemic immunity in the cellular and humoral link. Common features of immunological disorders were a decrease in blood levels of IgG and IgA, an increase of the concentration of circulating immune complexes of medium size and the number of activated T-lymphocytes. Among the disorders of cellular immunity, the following types of disorders were distinguished: hyperfunction or hyperreactivity of the T-cell link, total T-cell immune deficiency, predominantly T-helper immune deficiency, predominantly T-suppressor immune deficiency, disturbances in the phagocytic activity of neutrophils.

У теперішній час спостерігається посилення негативного впливу на здоров'я людини двох факторів ризику. Темпи розповсюдження та інтенсивність паління тютюну не зменшуються, незважаючи на різні форми боротьби з цією шкідливою звичкою. Поряд з цим, внаслідок здебільшого неконтрольованого розвитку промисловості та поширення автомобільного транспорту в країнах, що розвиваються, відбувається зростання забруднення атмосферного повітря із збільшенням шкідливого впливу на органи дихання людини. Закономірним наслідком цих двох процесів є невпинне зростання захворюваності і смертності від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) упродовж усього періоду доказового спостереження [1, p. 5-14]. Ситуацію поглиблює збільшення частки осіб похилого та старечого віку у розвинутих країнах світу.

Стан системного та місцевого імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) здебільшого визначає частоту загострень захворювання упродовж поточного року та прогностичну кількість загострень на наступний рік [2, p. 28]. На теперішній час встановлено, що загострення ХОЗЛ супроводжується пригніченням місцевого імунного захисту бронхіального дерева проти респіраторних вірусів і бактерій [3, p. 392].

Дослідженню імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ присвячені окремі роботи, в яких відмічається, що домінуючим чинником загострення захворювання є респіраторна інфекція нижніх дихальних шляхів, яка викликає порушення діяльності мукоциліарного кліренсу, локальне розщеплення імуноглобулінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і альвеолярних макрофагів, збільшення вивільнення гістаміну, серотоніну, прозапальних лейкотрієнів та інтерлейкінів, інших медіаторів запалення [4, с. 23-24].

Серед ендогенних факторів ризику найбільше значення має *спадкова схильність* до ХОЗЛ [5, p. 122]. Відомо, що дефіцит IgA як селективний, так і у поєднанні з дефіцитом IgG, визначає більшу схильність людини до інфікування респіраторними вірусами і ушкодження миготливого епітелію. В лі-

тературі описані випадки поєднання селективного дефіциту IgA з захворюваністю на ХОЗЛ у двох і навіть трьох поколіннях окремих сімей [6, p. 618-620].

Метою дослідження було встановлення типів порушень системного імунітету у хворих із загостренням ХОЗЛ.

Матеріал та методи. Об'єктом дослідження були 94 хворих на ХОЗЛ чоловічої статі, які склали клінічну групу. Усі вони були госпіталізовані до пульмонологічного стаціонару з нетяжким загостренням. Середній вік обстежених склав 54,5±7,5 років. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та спірометричних досліджень згідно до наказу МОЗ №555 від 27.06.2013 р. та GOLD 2020 Report [1; 7]. Контрольну групу склали 64 практично здорові особи чоловічої статі віком від 40 до 60 років.

Цитоімунофлюоресцентний аналіз використали для визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові досліджуваних осіб, а саме – $CD3^+$ лімфоцити (Т-клітини); $CD4^+$ лімфоцити (Т-хелпери); $CD8^+$ лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори); $CD16^+$ лімфоцити (натуральні кілери), $CD22^+$ лімфоцити (В-клітини), $CD25^+$ лімфоцити, $CD95^+$ лімфоцити (активовані, які експресують FAS-R) [8]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали у реакції бластної трансформації лімфоцитів з мітогеном фітогемагглютиніном. Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів та концентрацію середньомолекулярної фракції циркулюючих імунних комплексів [9]. Сироваткові імуноглобуліни типів G, A та M визначили за методом Mansini e.a. [10].

Статистичний аналіз проводили стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Одержані дані оброблялися на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) та Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA). Вірогідними вважали зміни при ступені вірогідності $P<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих із загостренням ХОЗЛ спостерігалися значні порушення імунної функції у клітинній та гуморальній ланках – зниження загальної кількості лімфоцитів та їх основних субпопуляцій ($CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD16^+$-лімфоцитів), зниження рівня IgG (до 7,69±0,29 г/л у порівнянні з 13,8±1,45 г/л у осіб контрольної групи, $p<0,05$) та IgA (до 1,28±0,06 г/л у порівнянні з 2,02±0,24 г/л у осіб контрольної групи, $p<0,05$) поряд із збільшенням кількості В-лімфоцитів ($CD22^+$-лімфоцитів), підвищенням концентрації ЦІК середнього розміру у сироватці крові. Аналогічні результати були отримані нами у попередньому дослідженні [4, с. 24-25] та співпадають з літературними даними [6, p. 618-620].

Детальний аналіз показників клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ засвідчив неоднорідність виявлених порушень.

У 20 хворих клінічної групи (21,3% від усіх пацієнтів) спостерігалася гіперфункція/гіперреактивність клітинної ланки імунної системи із збільшенням кількості лімфоцитів, субпопуляцій $CD3^+$-лімфоцитів (до $(2,33±0,15)×10^9$/л у порівнянні з $(1,59±0,17)×10^9$/л у осіб контрольної групи, $p<0,05$), $CD4^+$-, $CD8^+$-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів. Вказані зміни супроводжувалися посиленням проліферативної активності Т-лімфоцитів.

У 16 пацієнтів (17% від усіх пацієнтів клінічної групи) відмічалась недостатність переважно Т-хелперної ланки клітинного імунітету (зниження кількості $CD4^+$-лімфоцитів до $(0,62±0,06)×10^9$/л у порівнянні з $(0,86±0,04)×10^9$/л у осіб контрольної групи, $p<0,05$). Вказані зміни супроводжувалися низьким імунорегуляторним індексом (співвідношення $CD4^+/CD8^+$).

У 15 пацієнтів (15,9% від усіх пацієнтів клінічної групи) спостерігалася недостатність переважно супресорної функції клітинного імунітету (зменшення кількості $CD8^+$-лімфоцитів до $(0,32±0,03)×10^9$/л у порівнянні з $(0,52±0,03)×10^9$/л у осіб контрольної групи, $p<0,05$). Вказані зміни у даної когорти пацієнтів супроводжувалися високим імунорегуляторним індексом.

У 27 хворих (28,7% від усіх пацієнтів клінічної групи) спостерігалася тотальна недостатність клітинного імунітету (зниження загальної кількості лімфоцитів, субпопуляцій $CD3^+$-лімфоцитів (до $(0,74±0,06))×10^9$/л у порівнянні з $(1,59±0,17)×10^9$/л у осіб контрольної групи, $p<0,05$), $CD4^+$-, $CD8^+$-, $CD16^+$-лімфоцитів. Вказані зміни супроводжувалися зниженням проліферативної активності лімфоцитів.

У 10 хворих (10,6% від усіх пацієнтів клінічної групи) спостерігалося переважне порушення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів.

Отримані результати можна пояснити різною направленістю імунологічних порушень в залежності від тривалості захворювання, ступеня бронхіальної обструкції, властивостей мікробіологічних збудників загострення захворювання.

Висновки:

1. У хворих із загостренням ХОЗЛ спостерігаються значні порушення системного імунітету у клітинній та гуморальній ланках.

2. Спільними рисами імунологічних порушень у більшості хворих є зниження вмісту IgG та IgA, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів середнього розміру, кількості активованих Т-лімфоцитів у крові на тлі різновекторних порушень клітинного імунітету.

3. Серед порушень клітинного імунітету можна виділити гіперфункцію/гіперреактивність Т-клітинної ланки імунної системи, тотальний Т-клітинний імунодефіцит, переважно Т-хелперну імунну недостатність, переважно Т-супресорну імунну недостатність, порушення фагоцитарної активності нейтрофілів.

4. Виявлені імунологічні порушення у хворих із загостренням ХОЗЛ є підставою для проведення диференційованої імунологічної корекції в залежності від стану імунологічної реактивності.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2020 report, 125 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.goldcopd.org.

2. Eklof J, Sorensen R, Ingebrigtsen TS, et al. Pseudomonas aeruginosa and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22053 patients // Clin Microbiol Infect, 2019.

3. Herper-Owen, R. Virus and chlamidia isolation in COPD exacerbation [Text] / R. Herper-Owen // Eur. Resp. J. – Vol. 14, Suppl. 30, Oct. 1999. Abstracts. ERS. Annal. Congress. Madrid, Spain. October, 9-13, 1999. – P. 392.

4. Ільницький Р. І. Імунологічна реактивність та корекція її порушень біологічними препаратами у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень // Лікарська справа. Врачебное дело. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterization of COPD heterogeneity in ECLIPSE cohort // Respir Res 2010; 11:122.

5. Webb, Dr. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease [Text] / Dr. Webb, J. J. Condemt // Ann. Intern. Med. – 1974. – Vol. 80. – P. 618-621.

6. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень»: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.htm.

7. Передерий, В. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунологических нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.

8. Haškova, V. Simple method of circulating immune complex detection in human serum by polyethylene glycol precipitation [Text] / V. Haškova, J. Kastik, L. Riha // Z. Immunol. Forsch. – 1977. – Bd. 154, N. 4. – S. 399-486.

9. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusions [Text] / G. Mancini [at al.] // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235-254.

Левченко В. А.
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини
Івано-Франківського національного медичного університету
Гордійчук Л. І., Максим'як М. В., Солтисік Л. М.
викладачі кафедри медицини катастроф та військової медицини
Івано-Франківського національного медичного університету
Свистун І. І.
старший викладач кафедри
медицини катастроф та військової медицини
Івано-Франківського національного медичного університету

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ І ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ТЛІ ПРОФЕСІЙНИХ ШКІДЛИВОСТЕЙ

Анотація: Активація тромбоцитів і їх агрегація є найважливішою ланкою формування ускладнень гіпертонічної хвороби (ГХ). Метою дослідження було вивчення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів із ГХ на тлі професійних шкідливостей, дисліпідемії та надлишкової маси тіла. Встановлено, що підвищена індукована агрегаційна активність тромбоцитів на тлі артеріальної гіпертензії та професійних шкідливостей і дисліпідемій, створює ризик тромбозу, погіршення мікроциркуляції, що вимагає відповідного медикаментозного втручання.

Аннотация: Активация тромбоцитов и их агрегация является важнейшим звеном формирования осложнений гипертонической болезни (ГБ). Целью исследования было изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ГБ на фоне профессиональных вредностей, дислипидемий и избыточной массы тела. Установлено, что повышенная индуцированная агрегационная активность тромбоцитов на фоне артериальной гипертензии и профессиональных вредностей и дислипидемий создает риск тромбоза, ухудшение микроциркуляции, что требует соответствующего медикаментозного вмешательства.

Summary: The activation of platelets and their aggregation has/plays the most important role in the formation of hypertension complications. The aim of research was the investigation of the ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients at the background of occupational hazards and dyslipidemia and overweight. It has been established that the increase of induced aggregation activity of platelets at the background of occupational hazards and dyslipidemia can cause the risk of thrombosis, decrease the microcirculation that demand relevant medicinal intervention.

Вступ. В даний час гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найбільш поширених і небезпечних захворювань в світі, через ризик виникнення у хворих мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця, серцевої і ниркової недостатності, ретинопатії і передчасної смерті. Незважаючи на існуючі досягнення в лікуванні цього захворювання, ефективність попередження кардіоваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії залишається неповною [1].

Відомо, що рівень артеріального тиску (АТ) є важливим, але не єдиним чинником, який визначає важкість перебігу ГХ, її прогноз і тактику лікування. У більшості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) існують супутні захворювання, метаболічні порушення та інші патофізіологічні відхилення без видимої клінічної симптоматики, але які створюють ризики виникнення небезпечних для життя станів [2].

Тому тактика лікування ГХ спрямована не тільки на досягнення цільового рівня АТ, але й вивчення інших чинників та механізмів, які сприяють формуванню супутніх і небезпечних захворювань і станів – ІХС, цереброваскулярних розладів, порушень функції ендотелію, тромбоутворенню тощо, що вимагає своєчасної діагностики та лікувальної корекції [3; 4].

При обстеженні пацієнта лікарі часто не звертають увагу на характер його праці, проживання в екологічно забрудненій місцевості тощо [5]. Недарма відомий терапевт С.П. Боткін писав, що реакція організму на шкідливо діючий на нього вплив зовнішнього середовища і складає суть хвороби.

Дуалізм ренінангіотензинової системи, дисбаланс її пресорних і депресорних ланок сприяє погіршенню судинно-тромбоцитарного гемостазу, розладам мікроциркуляції, гіпоксії, насамперед в органах-мішенях [6; 7]. Нині добре відома роль тромбоцитів і біологічно активних речовин тромбоцитарного походження в патогенезі АГ [7; 8]. Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз викликають гостре і хронічне ушкодження ендотелію, яке супроводжується збільшенням останнім синтезу фактора Віллебрандта (ФВ), який сприяє адгезії тромбоцитів [9]. Адгезія опосередкована ФВ найбільш інтенсивно відбувається в місцях високих швидкостей зсуву, тобто в артеріях. Встановлено, що в кровотоці постійно знаходиться від 20 до 40% активованих «чергових» тромбоцитів, готових при появі тригерів адгезії негайно розпочати процес згортання і формування тромбів [10].

Відомо, що поєднання ГХ із атеросклерозом, дисліпідемією, впливом промислових ксенобіотиків, курінням істотно збільшує у хворих ризик розвитку фатальних ускладнень пов'язаних із тромбоутворенням [3]. Встановлена дисметаболічна роль професійних ксенобіотиків у розвитку системного склерозування артерій, генералізованого ураження ендотелію та інших внутрішніх шарів стінки артерій, особливо на тлі високого артеріального тиску,

в тому числі у молодих людей [5; 11]. Хронічна «травматизація» інтими судин шкідливими чинниками оголяє білки субендотеліального матриксу, а ушкодження мембран еритроцитів, тромбоцитів сприяє їх активації та адгезії [12].

За даними літератури у хворих із IIa і IIb типом дисліпопротеїнемій, збільшення вмісту холестеролу в мембранах тромбоцитів змінює їх структурно- функціональний стан, підвищує активність перекисного окислення ліпідів, здатність пластин до адгезії та агрегації [13]. Хронічна імпрегнація ендотеліоцитів ліпідами на тлі високого АТ є однією із причин їх дисфункції. При цьому атерогенні ліпопротеїди накопичуючись в артеріальній стінці, викликають збільшення експресії молекул адгезії макрофагів і тромбоцитів [12]. Важливу роль в пошкодженні інтими судин, формуванні порушень мікроциркуляції при відсутності дисліпідемії відіграє тривалий вплив на організм промислових ксенобіотиків [14]. Нині встановлено, що розвиток атеросклерозу і його ускладнень пришвидшує тривалий вплив професійних шкідливостей, навіть у молодому віці [11; 9].

У зв'язку з цим представляє науково-практичний інтерес дослідження хворих із ГХ характеру агрегації тромбоцитів, стану ліпідного метаболізму на тлі впливу професійних шкідливостей.

Мета дослідження – вивчити стан індукованої агрегації тромбоцитів, показників ліпідного профілю у хворих на гіпертонічну хворобу працюючих в умовах пов'язаних із професійними шкідливостями.

Методи дослідження. В дослідження були включені 36 робітників Івано-Франківського арматурного заводу, які працювали в умовах професійних шкідливостей і перебували на диспансерному обліку в амбулаторії заводу протягом 4-7 років відносно гіпертонічної хвороби 1-2 ст. Серед них 5 осіб мали високий нормальний АТ на тлі високого серцево-судинного ризику. Вік хворих становив 44-62 роки, вони склали основну групу, які були поділено на дві підгрупи із 1 та 2 ст. ГХ. Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювали відповідно до вимог Робочої групи Асоціації кардіологів України «Артеріальна гіпертензія» (2018), Наказу МОЗ України, № 384, 2012 р.

Аналіз умов праці серед робітників основної групи показав, що відповідно до своєї професії (термісти, ковалі, зварювальники, наждачники, заточувальники, слюсарі гарячих ліній, гальваники, токарі, фрезерувальники) протягом 8,55±0,95 років вони піддавались впливу акролеїну вуглецю, корунду білого (абразивний матеріал), діоксиду азоту, оксиду заліза, марганцю, кремнію, хрому, фтористим сполукам, сірчаній кислоті, хромовому ангідриду. При цьому, значна частина робітників цієї групи зазнавала впливу надмірної температури, виробничого шуму, вібрації.

В дослідження не включали хворих, які перенесли інсульт, інфаркт міокарду, хворіли на цукровий діабет. Перед проведенням дослідження пацієнти під контролем АТ протягом 5-7 днів не приймали гіпотензивну терапію, за виключенням випадків загострення. Також за 7-10 днів до моменту обстеження скасовували прийом інших лікарських середників.

В дослідження була включена контрольна група з 12 хворих (8 чоловіків і 4 жінок), віком 38-56 років, які лікувались відносно ГХ 1 ст. від 3 до 6 років і не мали професійних шкідливостей.

Кров для вивчення агрегації тромбоцитів брали вранці (від 7 до 9 години). За 12 год до забору крові пацієнти утримувалися від прийому їжі, інтенсивних фізичних навантажень, прийому алкоголю і кави, паління. Аналіз не проводили при наявності активного запального процесу. Кров із вени, змішували з цитратом натрію (9:1) і обережно перемішували. З цитратної крові готували багату тромбоцитами плазму (БТП) шляхом центрифугування. Всі дослідження проводили в силіконовому скляному посуді. При дослідженні не використовували плазму з ознаками гемолізу, ліпемічного стану [15].

Для оцінки індукованої, так і спонтанної агрегації тромбоцитів використовували турбодиметричний метод Борна, оснований на реєстрації змін оптичної щільності плазми збагаченої тромбоцитами [4]. Для цього використовували аналізатор агрегації тромбоцитів 2110 (СОЛАР, Білорусь). Як індуктор агрегації застосовували АДФ (РЕНАМ) в низькій концентрації 1,25 мкм/мл, об'єм плазми на 1 дослідження становив 0,45 мл, для перемішування плазми використовували магнітну мішалку зі швидкістю 1000 об/хв, при температурі 37°С.

У пацієнтів основної та контрольної груп вивчався ліпідний профіль: загальний холестерин, ХС ЛПНЩ, тригліцериди. Застосовували стандартні методики – ферментативний колориметричний метод та набори НПО «Філісіт-Діагностика» (Україна) і Lachema (Чехія).

Також в обох групах хворих визначали індекс маси тіла (ІМТ).

Середні показники обстежених хворих встановлювали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Для оцінки ступеня вірогідності результатів дослідження також застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу із використанням пакета статистичних програм Statistica v. 12 (США).

Результати дослідження. Проведеними дослідженнями встановлено, серед пацієнтів основної групи у 20-х була діагностовано 1 ст. ГХ, у 5 осіб відмічався високий нормальний АТ на тлі високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, вони всі склали 1 підгрупу обстежуваних. В 11 пацієнтів мала місце 2 ст. гіпертонічної хвороби, які були включені до 2 підгрупи. Середні цифри систолічного артеріального тиску (САТ) при відсутності гіпотензивної терапії становили в 1-й групі (144,71±0,94) мм рт.ст., діастолічного (ДАТ) – (78,29±1,04) мм рт. ст., у 2-й групі – (162,5±0,76) і (98,36±0,95) мм рт. ст. відповідно. В контрольній групі хворих САТ становив – 143,08±1,12 мм рт.ст. і ДАТ – 77,75 ±0,86 мм рт.ст.

У 66,67% пацієнтів основної групи, виявлялись ≥ 3 факторів ризику та субклінічні ураження органів мішеней, в контрольній групі – у 33,33%

випадків. Так, в основній групі найчастіше відмічались гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) і передсердя (30,77%), фіброз аорти і кальцинати стулок аортальних клапанів (20,83%), гіпертензивна ретинопатія (16,67%), ураження периферичних артерій (20,83%). При чому у 69,44% хворих відмічались коморбідні стани, серед яких стабільна стенокардія напруження ФК I-II мала місце у 17,86% осіб. У 58,33% випадках виявлялась надмірна маса тіла (НМТ). В контрольній групі у 16,67% хворих відмічалась ГЛШ, у 8,33% – фіброз аорти і ретинопатія; коморбідні стани виявлялись у 41,67% осіб – без ІХС та цереброваскулярних порушень.

Загальне число тромбоцитів в основній групі хворих становило – від 178 до 344 х10^9/л, в контрольній групі – від 162 до 326 х10^9/л.

Показники АДФ-індукованої тромбоцитарної активності у хворих із основної групи мали наступний вигляд. Так серед хворих першої підгрупи однохвильова агрегація із дезагрегацією відмічалися у 20,0% пацієнтів, відсоток світлопропускання становив 18-40 %, що свідчило про нормальні агрегаційні властивості тромбоцитів. У 48,0% осіб відмічалася незворотна однохвильова крива агрегації із наступною стабілізацією, відсоток світлопропускання становив 50-88%. При цьому підйом кривої агрегації після введення АДФ відбувався протягом 22,4±0,16 сек, із наступним злиттям хвилі індукованої агрегації та реакції вивільнення, що свідчило про стан гіперагрегації. Максимальних значень агрегатограма досягала через 70-104 сек. В 11 хворих (32,0%) цієї групи відмічалася крива двохвильової агрегації (первинна і вторинна фази) із світлопропусканням 56-78%. Наявність другої хвилі, при застосуванні АДФ в низькій концентрації, свідчить про гіперагрегаційну активність тромбоцитів у цих хворих [14; 15].

Серед 11 хворих другої підгрупи (2 ст. ГХ) у 54,55% осіб відмічалися злиття фаз – вираженої індукованої агрегації тромбоцитів і фази вивільнення з наступною стабілізацією, із показником світлопропускання 60-86%. Підйом агрегатограми розпочинався протягом перших 19,6±0,11 сек після застосування індуктора. При цьому максимальне підвищення амплітуди кривої виявлялось через 58-92 сек. У 36,36% випадків виявлялася двохфазна агрегація (незворотна), амплітуда світлопропускання якої коливалась від 52 до 78%. В 9,09% пацієнтів із цієї групи, мала місце однохвильова агрегація із дезагрегацією, при цьому амплітуда кривої світлопропускання становила 32-40%.

В контрольній групі хворих у 33,33% осіб показник світлопропускання становив від 15 до 40%, це була однофазна спадаюча крива, у частини хворих мала місце дезагрегація з амплітудою від 10 до 25%. У 41,67% пацієнтів цієї групи відмічалась однофазна неповоротна крива без дезагрегації, а у 25% хворих виникала двохфазна агрегація.

Отримані результати свідчать, що підвищена АДФ-індукована агрегація тромбоцитів виникала найчастіше серед хворих на ГХ, які працювали в умовах професійних шкідливостей. При цьому нормальна агрегаційна відповідь тромбоцитів на АДФ виявлялась у 33,33% хворих контрольної групи, а в основній групі – першій і другій групах, відповідно, у 20% і 9,09% осіб.

Також встановлено, що агрегація тромбоцитів найшвидше виникала в основній групі хворих – в першій підгрупі, через (22,4±0,16) сек і в 2 підгрупі – через (19,6±0,11) сек, проти результату контрольної групи (25,67±0,92) сек ($p<0,05$).

Отримані дані вказують на підвищений ризик тромбоутворення у гіпертоніків із основної групи, які працювали тривалий час в умовах професійних шкідливостей [5, 7, 11].

Одночасне дослідження ліпідного профілю виявили ознаки дисліпідемії: у 56,0% пацієнтів першої підгрупи і у 63,64% – другої; в контрольній групі ознаки дисліпідемії відмічались у 33,33% осіб. Так показники загального холестерину в сироватці крові серед пацієнтів першої і другої підгруп достовірно переважали показники отримані в контрольній групі, відповідно (5,93±0,16) ммоль/л, (6,64±0,24) ммоль/л і (5,42±0,17) ммоль/л. Схожі зміни виявлені з боку показників ХС ЛПНЩ. Так у хворих першої і другої підгруп ці показники досягали погранично-високого рівня, відповідно (3,27±0,07) ммоль/л і (3,49±0,13) ммоль/л, і достовірно переважали результати отримані в контрольній групі (2,93±0,15) ммоль/л (допустимий рівень). При цьому 90-й перцентильний показник серед хворих основної групи, відповідно 1-ої та 2-ї підгруп становили відповідно 3,76 і 4,15, в контрольній групі – 3,45.

Також у 52,0% і 63,64% гіпертоніків 1-ої та 2-ї підгруп, відповідно, виявлявся підвищений рівень тригліцеридів. При цьому отримані показники на 21,81% і 28,72%, достовірно переважали показник (1,88±0,12) ммоль/л отриманий в контрольній групі хворих. Таким чином у більшості хворих основної групи відмічались ознаки помірної дисліпідемії – підвищення рівня загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів.

Аналіз порівняльного взаємозв'язку між змінними – ступенем амплітуди світлопроникнення і рівнем ліпідемії, показав, що у хворих на гіпертонічну хворобу індукована агрегація тромбоцитів виразно корелює із зростом показників холестерину, тригліцеридів, у порівнянні з результатами показників отриманих в контрольній групі.

Отриманні результати підтверджують дані про атерогенні властивості окислених ЛПНЩ, яким притаманні гіперкоагуляція внаслідок стимуляції експресії тканинного фактора; зниження швидкості фібринолізу, через збільшення продукції інгібітора активатора плазміногену I (PAI-I); активацію локального запалення, їх участь в процесі агрегації тромбоцитів [7; 13].

На рис. 1 представлено коефіцієнт кореляції між показниками світлопропускання (Var1) і ХС ЛПНЩ (Var2) r =,58166.

В контрольній групі також відмічалась кореляція між показниками світлопропускання (Var1) і

ХС ЛПНЩ (Var2), але кофіцієнт r = ,30612 (рис. 2) був дещо нижчий ніж в основній групі.

Під час дослідження у частини хворих була виявлена спонтанна агрегація (САТр), це той випадок коли зміна відсотку світлопропускання були в межах 20% до застосування АДФ [8]. Так серед хворих основної групи у 32,0% осіб відмічалась САТр, за даними агрегатограми ступінь їх агрегації склав 12,28±0,65%, а швидкість агрегації – 9,87±0,3%/хв. В контрольній групі ознаки САТр відмічались у 25% випадків, при цьому ступінь агрегації склав 16,67%. Подальше застосування АДФ у цих хворих в обох групах супроводжувалось вищою монофазною незворотною кривою агрегації.

При цьому спонтанна агрегація в основній групі корелювала (r = 0,38160) із підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ ($p<0,05$). Також встановлено, що спонтанна агрегація відмічалась серед пацієнтів із НМТ та ожирінням I ст. у 44,44% випадків, і коли концентрація тромбоцитів була ≥ 300x10^9/л.

Наявність спонтанної агрегації може свідчити про зміну складу плазми (збільшення рівня ряду біологічно активних речовин), який має проагрегантний ефект. Відомо, що тромбоцити можуть спонтанно активізуватись при підвищенні АТ (збільшення сили зсуву), і навіть без контакту з ендотелієм, що пов'язують із підвищенням афінності ФВ до рецепторів тромбоцитів, які зазнали певних структурно-функціональних змін під впливом зовнішніх чинників.

Відомо, що тривала артеріальна гіпертензія активізує процеси розвитку оксидантного стресу, що призводить до виражених порушень ліпідного метаболізму – підвищення атерогенності сироватки крові, структурно-функціональних змін в клітинних мембранах, в т.ч. в ендотеліоцитах, моноцитах,

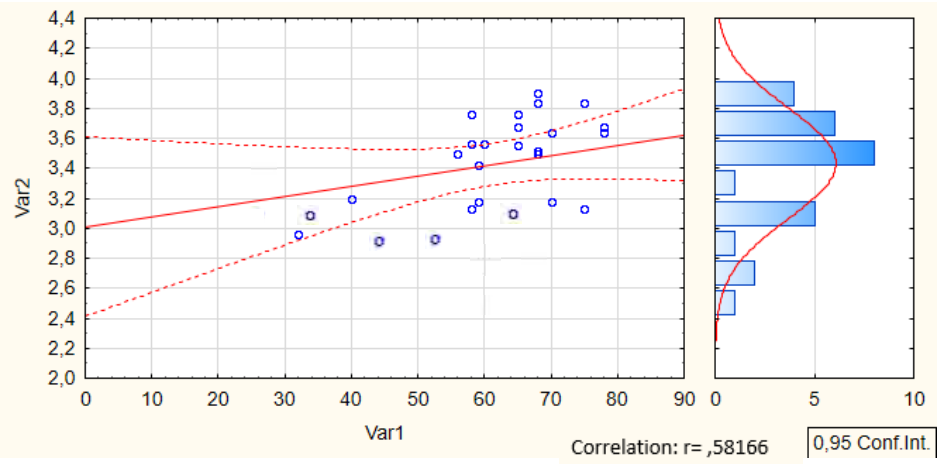

Рис. 1. Діаграма розсіювання демонструє прямий зв'язок між показниками світлопропускання (%) і ХС ЛПНЩ (ммоль/л) у хворих на гіпертонічну хворобу основної групи

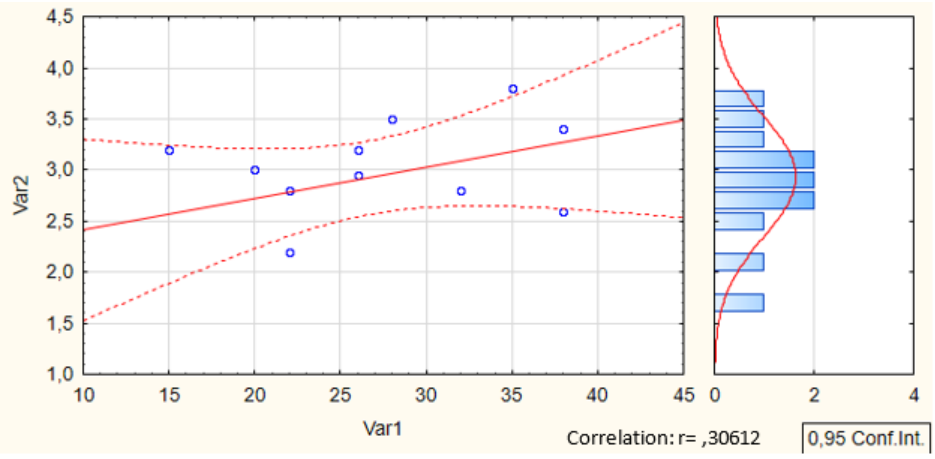

Рис. 2. Діаграма розсіювання в осіб контрольної групи демонструє ступінь зв'язку між показниками світлопропускання (%) і ХСЛПНЩ (ммоль/л)

еритроцитах і тромбоцитах. В умовах ліпідного перевантаження, ці процеси сприяють формуванню ендотеліальної дисфункції, розладам синтезу NO, збільшенню продукції ендотеліну I, вазоконстрикції, тромбоутворенню [1; 12].

В процесі лікування поруч із збиранням анамнезу, необхідно визначити і професійний маршрут пацієнта, враховувати здатність виробничих чинників впливати на регуляторні механізми гемодинаміки, процеси метаболізму, формування ендоваскулярного запалення, артеріолосклерозу, тромбоутворення.

Хронічний вплив ксенобіотиків має різносторонній вплив на організм людини – сприяє виникненню і поглибленню дисліпідемій, порушенням тромбоцитарно-мікроциркуляторного гемостазу, формуванню уражень органів-мішеней [2]. Відомо, що не тільки підвищений, але й високий нормальний рівень ТГ і ЛПНЩ збільшують ризик виникненню ІХС, мозкового інсульту, де без сумнівів важливу роль відіграє активація тромбоцитів, які при цьому секретують сполуки, що посилюють їх агрегацію, тромбоутворення, вазоспазм [4; 16].

Отримані результати свідчать, про те що поєднання артеріальної гіпертензії дисліпідемії, професійних шкідливостей, підвищеної агрегаційної активності тромбоцитів посилюють ризики тромбозу, погіршення мікроциркуляції. При цьому супутня дисліпідемія «підігріває» тромбоцитарну активність, яка стає небезпечним супутником ГХ і предиктором розладів гемодинаміки, що потребує додаткового медикаментозного і немедикаментозного втручання.

Основна мета лікування хворих на ГХ, це максимальне зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смерті від них. Тому при лікуванні пацієнтів, які контактують із професійними шкідливостями доцільним є вивчення можливості призначення стандартних гіпотензивних препаратів у комбінації із ліпідзнижуючими середниками, засобами які мають протизапальну дію на ендоваскулярний континуум та препаратів, що знижують активність тромбоцитів.

Висновки:

1. Гіпертонічна хвороба є багатофакторним захворюванням, де одним із чинників, що сприяє формуванню її серцево-судинних ускладнень, надмірній тромбоцитарній активності на тлі дисліпідемій є вплив професійних шкідливостей.

2. Встановлено, що у більшості хворих на гіпертонічну хворобу 1-2 ступеня, які на виробництві тривалий час контактували із шкідливими чинниками відмічалася підвищена АДФ-індукована агрегація тромбоцитів у порівнянні із результатами отриманими у пацієнтів без негативного впливу професійних чинників.

3. Надмірна АДФ-індукована агрегація тромбоцитів у хворих із гіпертонічною хворобою достовірно корелювала з підвищеним рівнем холестерину ЛПНЩ.

4. Потребує вивчення здатність стандартних гіпотензивних середників попереджувати тромбогенну загрозу гіпертонічної хвороби.

Перспективи подальших досліджень. Представляє науковий інтерес дослідження стану агрегаційних властивостей тромбоцитів у гіпертоніків на тлі гіпотензивної та гіполіпідимічної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Poulter N. R. Hypertension / N. R. Poulter, D. Prabhakaran, M. Caulfield // Lancet. – 2015. – №22; V. 386(9995). – P. 801-812.
2. Аминеева Н. В. Нарушение гемокоагуляции и реологии крови у больных с артериальной гипертензией / Н. В. Аминеева //Нижегородский медицинский журнал. – 1998. – № 3. – С. 21-26.
3. Баженова Н. М. Агрегационная способность тромбоцитов у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне ожирения / Н. М. Баженова // Гастроентерология. – 2018. – № 52(4). – С. 216-221.
4. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Born // Nature. – 1962. – № 194. – P. 927-929.
5. Бабанов С. А. Поражения сердечно-сосудистой системы в практике врача-профпатолога. / С. А. Бабанов, Р. А. Бараева, Д. С. Будаш // Медицинский альманах. 2016. - № 4 (44). – С. 106-111.
6. Сироткина О. В. Молекулярные механизмы активации тромбоцитов у больных с цереброваскулярной патологией / О. В. Сироткина, А. Б. Ласковец,
В. В. Голдобин, А. А. Топанова // Биомедицинская химия. – 2015. – № 5. –
С. 606-612.
7. Medvedev I. N. Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with arterial hypertension and dyslipidemia / I. N. Medvedev, I. A. Skoryatina // Russian Journal of Cardiology. – 2015. – V. 20(4). – P. 18-22.
8. Chernyshenko V. O. Тромбоцитов агрегация. Полимеризация. / V.O. Chernyshenko, D. S. Korolova, T. V. Nikolaienko, V. E. Dosenko // Biotechnologia Acta. – К.:, 2016. – Т. 9, № 3. – С. 37-43.
9. Мазуров А.В. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом / А. В. Мазуров,
И. Т. Зюряев, С. Г. Хаспекова и соавт. // Терапевтический архив. – 2014. – № 9. – С.83-89.
10. Мартыненко А. М. Изменения АДФ-агрегации тромбоцитов и фатальные осложнения у больных гипертонической болезнью / А. М. Мартыненко, А. В. Давыдова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6.
11. Зербіно Д. Д. Екологічна концепція розвитку гострої коронарної патології в молодих осіб: епідеміологічні аргументи /Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук // Ліки України. – 2010. – № 10 (1). – С.49-56.
12. Костюк И. Ф. Метаболические аспекты атеросклероза / И. Ф. Костюк, О. Д. Кучеренко, А. А. Калмыков // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2009. – № 2, Т.2. – С.73-82.
13. Билах Х. М. Мембранные нарушения как основа дислипидемии и артериальной гипертонии / Х. М. Билах, Н. Р. Хасанов, В. Н. Ослопов, Д. Н. Чугунова // Практическая медицина. – 2013. – № 3(21). – С.34-36.
14. Балякина Е. В. Функциональные характеристики тромбоцитов у больных гипертонической болезнью и немой ишемией миокарда / Е. В. Балякина, Ш. Э. Атаханов, Э. Г. Попов и др. // Терапевтический архив. – 1994. – № 11. – С. 72-75.
15. Васильев С. А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функции тромбоцитов / С. А. Васильев, А. Л. Берковский, А. Л. Мелкумян, А. В. и соавт. – М.: ФГБУ Гематологический научный центр, МЗ РФ, Москва, 2013. – 76 с.
16. Lackland D. T. Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core / D. T. Lackland, M. A. Weber // Can. J. Cardiol. – 2015. – May; 31(5). – P. 569-571.

Леонов А. В.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри ендоскопії і хірургії
Харківської медичної академії післядипломної освіти,
головний лікар
Лікувально-діагностичного центру «Олімпійский»

БАКТЕРІАЛЬНА ТРАНСЛОКАЦІЯ ІЗ ТОНКОЇ КИШКИ

Анотація: У 30 хворих після інтестинальної операції у динаміці вивчений кількісний і якісний склад мікрофлори тонкої кишки, встановлений вплив мікрофлори кишечнику на розвиток бактеріальної транслокації і зв'язаних з нею системних гнійно-запальних ускладнень. Застосування розробленої інтестинальної лікувально-профілактичної програми дозволило істотно знизити бактеріальну транслокацію і кількість гнійно-запальних ускладнень у хворих.

Аннотация: У 30 больных после интестинальной операции в динамике изучен количественный и качественный состав микрофлоры тонкой кишки, установлено влияние микрофлоры кишечника на развитие бактериальной транслокации и связанных с ней системных гнойно-воспалительных осложнений. Применение разработанной интестинальной лечебно-профилактической программы позволило существенно снизить бактериальную транслокацию и количество гнойно-воспалительных осложнений у больных.

Summary: In 30 patients after intestinal surgery, the dynamics of the quantitative and qualitative composition of the microflora of the small intestine was studied. The application of the developed intestinal treatment-and-prophylactic program allowed to significantly reduce bacterial translocation and the number of purulent-inflammatory complications in patients.

Вступ. Пригноблення моторно-евакуаторної функції кишечнику, аж до розвитку важких парезів і паралічів, є невід'ємним і важливим компонентом будь-якого виду хірургічного втручання на кишковій трубці [4]. На тлі стійкого парезу кишечнику і факторів хірургічної агресії, має місце порушення мікроекології шлунково-кишкового тракту з інтенсивним розмноженням умовно-патогенної мікрофлори, активацією гнильних і бродильних процесів, що приводить до надлишкового утворення високотоксичних речовин [1].

Ушкодження кишкової стінки внаслідок її перерозтягнення, порушення в ній мікроциркуляції, безпосереднього впливу самих токсинів приводить до порушення бар'єрної функції кишки і проникненню токсинів, а потім і самих мікроорганізмів у кровообіг і в черевну порожнину з розвитком портальної і системної бактеріємії, вираженого ендотоксикозу і поліорганної недостатності.

У ряді експериментальних і клінічних досліджень [3] на підставі вивчення мікрофлори кишечнику і шляхів її проникнення у внутрішні середовища організму, запропоновані методи корекції ентеральної недостатності при перитоніті. Однак у цих дослідженнях не вирішені багато питань. Не цілком вивчені у хворих прооперованих на кишківнику кількісний та якісний склад мікрофлори кишечнику, динаміку їх спектру в залежності від термінів захворювання і методів корекції. Не встановлено які мікроорганізми частіше викликають портальну і системну бактеріємію, не чітко відбиті зв'язки бактеріальної транслокації з гнійно-запальними ускладненнями. Не розроблені оптимальні схеми корекції бактеріальної транслокації і ендотоксикозу у залежності від чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Детальному вивченню цих питань і присвячене наше дослідження.

Метою дослідження: з'явилося вивчення змін кількісного і якісного складу мікрофлори тонкої кишки у хворих оперованих на кишкінику, зв'язку цих змін з едотоксикозом, бактеріальною транслокацією і гнійно-запальними ускладненнями, розробка інтестинальної лікувально-профілактичної програми.

Матеріали і методи дослідження. Нами проведені дослідження в двох групах хворих прооперованних на кішківнику з накладанням кишкових анастомозів. У першу (I), контрольну групу, увійшли 12 хворих у віці від 21 до 67 років (7 чоловіків і 5 жінок). Другу (II), основну групу, склали 18 хворих (11 чоловіків і 7 жінок) у віці від 23 до 76 років. По статі, віку, основному діагнозу, важкості стану істотних розходжень у досліджуваних групах не було. Характер оперативного втручання й обсяг перед- і післяоперційної терапії були ідентичні в обох групах. Усім хворим вироблялася назогастральна тотальна інтубація тонкої кишки трьохпросвітним зондом, що мав загальний дренажний канал і два окремих канали, які відкривались на різних рівнях тонкої кишки: у порожній кишці – на 30-40 см. нижче зв'язування Трейца; у клубовій кишці – на 20-30 см. вище баугінієвої заслінки. У I групі хворих інтубація тонкої кишки обмежувалася лше функцією декомпресії. В II групі поряд з інтубацією тонкої кишки, у післяопераційному періоді проводили кишковий лаваж і селективну деконтамінацію кишечнику.

Порівняння результатів лікування і ступеню важкості ендотоксикозу проводили по клінічним даним, лабораторним показникам і результатам інструментальних досліджень. Програма досліджень включала вивчення в динаміці кількісного і якісного складу мікрофлори тонкої кишки, наявності мікроорганізмів у лімфатичних вузлах брижі, портальній і центральній венозній крові за допомогою загальноприйнятих мікробіологічних методів під час операції, а також на 3-ю і 6-ту добу післяопераційного періоду. Кількісний зміст мікроорганізмів виражали в lg КОЕ/мл. Забір матеріалу робили під час операції шляхом пункції проксимального

відділу порожньої і дистального відділу клубової кишки, в яких відсмоктували в асептичних умовах по 2 мл хімуса. Під час операції брали для дослідження брижові лімфовузли і катетерізували для забору крові воротяну і підключичну вени. У післяопераційному періоді вивчали склад мікрофлори в інтубованих відділах тонкої кишки і досліджуваній венозній крові. Як показники нормального мікробного спектра кишкової трубки взяті результати фундаментальних досліджень.

Хворим II групи в післяопераційному періоді проводилася інтестинальна лікувально-профілактична програма, яка складалася із селективної деконтамінації кишечнику гентаміцином (80 мг), поліміксином В (50 мг) і амфотеріцином В (25 мг). Комплекс препаратів уводили безпосередньо в просвіт тонкої кишки через відповідні канали зонда в 400 мл. фізіологічного розчину 4 рази на добу. Лікувально-профілактичний вплив починали відразу після операції, тривалість його варіювала від 4 до 7 доби. Сеанси деконтамінації чергували з лаважем кишечнику (4 рази в добу) фізіологічним розчином в обсязі до 2 л. на процедуру і проводили евакуацію вмісту кишечнику електровідсмоктувачем. При виявленні резистентності до зазначених антибактеріальних препаратів, робили їхню заміну на препарати групи фторхинолонів (ципрофлоксацин чи пефлоксацин).

Результати досліджень і їх обговорення. Дослідження видового і кількісного складу інтестинальнї мікрофлори під час операції показало (табл. 1), що у всіх хворих розвивається синдром надлишкової бактеріальної колонізації.

У жодного хворого вміст тонкої кишки не був стерильним. У кожній пробі, отриманої із порожньої кишки, культивували в середньому 3-4, а із клубової 4-6 бактеріальних видів. Найбільше аероби були представлені кишковою паличкою, ентеробактером, клебсиєлою, протеєм, ентерококами, а анаероби – пептококом, бактероїдами. Часто були присутні гриби роду Candida. Концентрація бактерій у всіх відділах тонкої кишки значно перевищувала фізіологічні границі.

Встановлене достовірне збільшення як аеробів, так і анаеробів із утратою нормального градієнта від порожньої до клубової кишки. Середнє число аеробів у порожній кишці склало 5,5 lg КОЕ/мл, у клубовій – 9,2 lg КОЕ/мл. Кількість анаеробів в обох відділах тонкої кишки було приблизно однаковим і складало 5-6 lg КОЕ/мл. У табл. 1 представлений зв'язок мікробного спектра тонкої кишки і ступеня важкості ендотоксикозу.

З представлених даних (табл. 1) видно, що відбуваються грубі порушення в екосистемі тонкої кишки в основному за рахунок наростання грамнегативної аеробної мікрофлори. Прослідкується прямий кореляційний зв'язок бактеріальної контамінації тонкої кишки і ступіня важкості ендотоксикозу. Так, клінічні прояви ендотоксикозу 1 ст. відповідали збільшенню кількості мікроорганізмів у кишці на 2-3 порядки. При більш високих рівнях контамінації важкість стану хворих, як правило, відповідала ендотоксикозу 2 і 3 ст.; 2 ст. характеризувалася збільшенням кількості аеробів на 4-6 порядків, а анаеробів – на 3 порядки; на 3 ст. зареєстроване збільшення аеробів на 5-7 порядків, а анаеробів на 4-5 порядків.

Вплив на кількість мікроорганізмів робили і терміни захворювання та час проведення операції. Так, при тонкокишковій непрохідності чсило бактерій у тонкій кишці з терміном захворювання до 12 годин була не більше 5 lg КОЕ/мл, від 12 до 24 годин – 6 lg КОЕ/мл, більше 24 годин – 9-10 LG КОЕ/мл. На динаміку якісного і кількісного складу мікрофлори тонкої кишки в двох досліджуваних групах хворих впливали застосовані методи лікування (табл. 2).

Склад і кількісні рівні мікрофлори під час операції у хворих I і II груп не мали істотних розходжень, тому для оцінки і подальшого порівняння результати досліджень були об'єднані. У хворих I групи на 3-ю добу післяопераційного періоду якісний і кількісний склад мікрофлори незначно відрізнявся від стану на момент операції. Зміст окремих мікроорганізмів навіть збільшувався. Це свідчить про те, що і після хірургічного втручан-

Таблиця 1

Зв'язок мікрофлори тонкої кишки і ступеня ендотоксикозу (lg КОЕ/мл, M±m)

Мікрофлора	Ступінь ендотоксикозу у I і II групах під час операції		
	1 ступінь (n=10)	2 ступінь (n=12)	3 ступінь (n=8)
E. coli	5,2±0,3	8,1±0,5	9,2±0,6
Klebsiella pneum.	-	7,0±0,4	7,2±0,5
Proteus vulgaris	-	4,3±0,5	5,4±0,5
Enterobacter sp.	4,1±0,8	5,2±0,2	6,7±0,6
Enterococcus sp.	5,4±0,2	6,4±0,4	6,5±0,5
Staphilococcus aureus	-	4,4±0,3	5,1±0,4
Pseudomonas aeruginosa	-	2,4±0,4	3,4±0,3
Bacteroides fragilis	5,6±0,4	6,7±0,6	7,8±0,7
Peptococcus niger	6,1±0,3	7,4±0,6	7,8±0,6
Bifidobacterium sp.	5,3±0,4	6,2±0,40	3,8±0,7
Candida albicans	-	3,5±0,4	4,2±0,4

ня, незважаючи на його патогенетичну обгрунтованість, у тонкій кишці продовжуються дисбіотичні процеси. Надалі, надлишкова бактеріальна контамінація мала тенденцію до зменшення, але зберігалася і на 6-ту добу.

В II групі рівень контамінації істотно знижувався вже на 3-тю добу, а до 6-ї доби у більшості хворих росту ентеральної мікрофлори не визначалося. Частота транслокації кишкової мікрофлори у внутрішні середовища організму відображена в таблиці № 3.

Приведені дані показують, що серед мікроорганізмів, що висіваються з лімфовузлів, портального і загального кровообігу, найчастіше зустрічалися: кишкова паличка, ентеробактер, клебсиєла, бактероїди. Кількість мікроорганізмів, що висіваються з лімфовузлів, не перевищувала 3 lg КОЕ/мл, а з крові – 2 lg КОЕ/мл. Чим частіше у хворих визначалася транслокація ентеральної флори, тим важче був їхній стан. Так, при ендотоксикозі I ст. транслокація визначалася у 3 (33%) з 10 хворих, лише в мезентеріальні лімфовузли і тільки на момент операції. При ендотоксикозі II ст. транслокація в лімфовузли визначалася у 8 (66,6%) з 12 хворих, з портальної крові мікроорганізми висівалися в 5 (41,6%), а з кавальної – у 2 (16,6%) хворих. Ріст мікрофлори з лімфовузлів у 100% (8 з 8 хворих), збільшення портальної бактеріємії до 87,5% (у 7 хворих) і системної – до 37,5% (у 3 хворих) відповідали ендотоксикозу III ст.

На момент операції в I I II групах хворих домінувала транслокація бактерій у мезентеріальні лімфовузли, складаючи 58,3% і 66,6% відповідно. Розвиток портальної бактеріємії відзначений у 41,6% хворих I і 38,9% II групи, загальної – у 16,6% в обох групах. З таблиці 3 видно, що най-

Таблиця 2

Динаміка якісного та кількісного складу мікрофлори тонкої кишки в залежності від методів лікування (в lg КОЕ/мл, M±m)

Мікрофлора	Групи хворих				
	I та II групи хворих під час операції, n=30	2 група після операції, n=12		1група після операції, n=18	
		На 3-ю добу	На 6-у добу	На 3-ю добу	На 6-у добу
E. coli	7,5±0,4	7,3±0,7	3,4±0,4	3,1±0,2	-
Klebsiella pneum.	4,7±0,3	4,1±0,6	2,2±0,3	2,5±0,3	-
Proteus vulgaris	3,2±0,4	4,2±0,4	-	2,1±0,4	-
Enterobacter sp.	5,4±0,3	5,3±0,3	3,1±0,2	-	-
Enterococcus sp.	6,1±0,4	5,7±0,5	4,1±0,4	3,5±0,2	2,0±0,2
Staphilococcus aureus	3,2±0,2	4,8±0,3	2,2±0,6	-	-
Pseudomonas aeruginosa	2,0±0,3	3,0±0,2	2,0±0,3	-	-
Bacteroides fragilis	6,7±0,5	5,1±0,5	4,2±0,2	4,5±0,3	-
Peptococcus niger	7,1±0,6	2,8±0,6	-	-	-
Bifidobacteri-um sp.	5,14±0,5	-	-	-	-
Candida albicans	2,6±0,4	5,6±0,4	3,2±0,5	-	-

Таблиця 3

Частота транслокації кишкової мікрофлори у внутрішні середовища організму

Терміни забору мікроорганізмів	Матерали	I група (12 хворих)				II група (18 хворих)			
		1 ст. 4 хворих	2 ст. 5 хворих	3 ст. 3 хворих	всього	1 ст. 4 хворих	2 ст. 5 хворих	3 ст. 3 хворих	всього
Під час операції	Лімфовузли	1	3	3	7 58,3%	2	5	5	12 66,6%
	Портальна кров	-	2	3	5 41,6%	-	3	4	7 38,9%
	Кавальна кров	-	1	1	2 16,6%	-	1	2	3 16,6%
На 3-тю добу після операції	Портальна кров	-	1	2	3 25%	-	-	1	1 5,5%
	Кавальна кров	-	-	1	1 8,3%	-	-	-	0
На 6-ту добу після операції	Портальна кров	1	1	1	2 16,6%	-	-	-	0
	Кавальна кров	-	-	-	0	-	-	-	0

більш часто транслокація відзначається в перші три доби післяопераційного періоду. На 3-тю і 6-ту добу післяопераційного періоду відзначені розходження в частоті бактеріальної транслокації в I і II групах хворих. У I групі портальна бактеріємія на 3-тю добу була виявлена в 25% (3 хворих) і зберігалася на 6-ту добу в 16,6% (2 хворих). У 1 (8,3%) хворого II групи на 3-тю добу була зареєстрована портальна бактеріємія. Лише в 1 (5,5%) хворого II групи на 3-тю добу була зареєстрована портальна бактеріємія; системна бактеріємія в цієї групи хворих не виявлена.

Менша частота бактеріальної транслокації в II групі відповідала і меншому числу післяопераційних ускладнень. Так, у II групі частота гнійно-запальних ускладнень (нагноєння ран, інфільтрати, пневмонії, плеврити й ін.) склала 16,6% (3 випадки) і була в 2 рази менше в порівнянні із 33,3% (4 випадки) у хворих I групи ($p<0,05$). У 94,4% хворих II групи (17 чоловік) на 3-4 добу відновлювалася моторно-евакуаторна функція кишечнику (у I групі – у 58,3% - 7 хворих), що дозволило на добу скоротити перебування зонда в кишечнику.

Висновки:

1. У хворих відзначена істотна зміна кількісного і якісного складу мікрофлори, що виявляється в надлишковій бактеріальній контамінації тонкої кишки і посиленому росту умовнопатогенних грамнегативних аеробних мікроорганізмів.

2. Має місце бактеріальна транслокація у внутрішні середовища організму, від виразності якої залежить важкість ендотоксикозу, що розвивається і кількість гнійно-запальних ускладнень.

3. Розроблена інтестинальна лікувально-профілактична програма дозволяє активно впливати на основні механізми бактеріальної транслокації і вірогідно (у 2 рази) знизити кількість післяопераційних гнійно-запальних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Саенко В.Ф., Кобза І.І., Куцик Ю.Б. та ін. Синдром ентеральної недостатності при гострій непрохідності кишечника і шляхи його корекції // Клініч. Хірургія – 2001. – № 7. – С. 5-9.

2. Чернов В.Н., Белик Б.М., Поляк А.И. и др. Портальная и системная бактериемия как проявление функциональной несостоятельности энтерального барьера при острой непроходимости кишечника // Вестн. Хир. – 1998. – № 4. – С. 46-49.

3. Deitch E.A. Simple intestinal obstruction cause bacterial translocation in man.// Arch. Surg. – 1998. – Vol. 124. N 6. – P. 699-701.

4. Finegold S.M., Sutter V.I., Mathisen G.E. Human Intestinal Mocroflora in Health and Disease. – N.Y. Academic Press, 1983.

Позняк Ю. В.
лікар-УЗД
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
Руденко Н. М.
доктор медичних наук, професор
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
Національної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Лебідь І. Г.
доктор медичних наук, завідуючий відділення
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»
Байрамов Е. М.
кандидат медичних наук, кардіохірург
ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

КОМПЛЕКСНА ЕХОКАРДІОГРАФІЯ ТА ЇЇ МІСЦЕ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ЄДИНИМ ШЛУНОЧКОМ СЕРЦЯ

Анотація: У статті описується роль комплексної ехокардіографії вроджених вад серця, які не підлягають радикальній хірургічній корекції. У даній когорті пацієнтів була обрана тактика ведення за одношлуночковою гемодинамікою. Паліативне хірургічне лікування хворих з приводу єдиного шлуночка серця (ЄШС) полягало в проведенні накладання тотального кавапульмонального сполучення. Впровадження у клінічну практику ультразвукової діагностики серця, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, зондування порожнин серця з ангіографією сприяють своєчасному встановленні діагнозу, визначенні тактики ведення, динамічному спостереженні між етапами хірургічного лікування. Першим діагностичним скринінгом вродженої вади серця є комплексна ехокардіографія. Динамічна ехокардіографія у пацієнтів з ЄШС дозволяє адекватно контролювати перебіг на до- та післяопераційному періоді кожного хірургічного етапу гемодинамічної корекції.

Аннотация: В статье описывается роль комплексной эхокардиографии врожденных пороков сердца, которые не подлежат радикальной хирургической коррекции. В данной группе пациентов была выбрана тактика ведения по одножелудочковой гемодинамикой. Паллиативное хирургическое лечение больных по поводу единственного желудочка сердца (ЕЖС) состоит в проведении наложения тотального кавапульмонального соединения. Внедрение в клиническую практику ультразвуковой диагностики сердца, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, зондирование полостей сердца с ангиографией способствуют своевременному диагноза, определении тактики ведения, динамическом наблюдении между этапами хирургического лечения. Первым диагностичнім скринингом врожденного порока сердца является комплексная эхокардиография. Динамическая эхокардиография у пациентов с ЕЖС позволяет адекватно контролировать ход на до- и послеоперационном периоде каждого хирургического этапа гемодинамической коррекции.

Summary: The article describes the role of complex echocardiography of patients with congenital heart diseases in which radical surgery is not possible. In this cohort of patients the single ventricular hemodynamics strategy was chosen. Total cavapumonary connection procedure was selected as palliative surgical treatment of patients with single ventricle (SV) heart. The implementation of echocardiography, computer and magnetic resonance imaging, cardiac catheterization with angiography into clinical practice helps to detect the diagnosis in time, define the tactics of management, also helps in dynamic observation between stages of surgical treatment. Complex echocardiography is the first screening for diagnosis of congenital heart diseases. Dynamic echocardiography is control of the course of pre- and postoperative periods of each surgical stage of hemodynamic correction in patients with SV.

Мета – оцінити роль комплексної ехокардіографії у лікуванні хворих з єдиним шлуночком серця на етапі накладання тотального кавопульмонального сполучення.

Вступ. Структура захворюваності та поширеності патології серцево-судинних захворювань (ССС) у різні вікові періоди різна. Так, у дорослій популяції переважаючою патологією, без сумніву, є ішемічна хвороба серця та церебро-васкулярні захворювання. Серед захворювань ССС у дитячій віковій групі вроджені вади серця (ВВС) та магістральних судин посідають першорядне місце і є найбільш актуальною проблемою сучасної дитячої кардіології та кардіохірургії. Завдяки прогресу та доступності у діагностичних методів у педіатричній кардіології та розвитку у дитячій кардіохірургії встановлення та лікування ВВС досягло високого рівня [1].

Єдиний шлуночок серця (ЄШС) – складна вроджена вада серця (ВПС), що характеризується порушенням передсердно-шлуночкової сполучення, коли порожнини передсердь через лівий та/або правий атріовентрикулярні клапани (АВК) з'єднуються лише з одним, добре розвиненим домінуючим шлуночком. При цьому кровообіг в малому і великому колах здійснюється паралельно, а не послідовно, як в нормі [2].

Комплексна ехокардіографія (ЕхоКГ) – є основним і першочерговим ультразвуковим діагностич-

ним методом, який надає інформацію про анатомію і фізіологію, який чітко допомогає визначити тактику ведення ВВС. Існують рекомендації і практичний досвід, що доводить – оцінка за допомогою ЕхоКГ відноситься до методу вибору, особливо у дітей з вродженою патологією серця [3].

Метод постійно вдосконалюється, розширюються діагностичні можливості завдяки впровадженню тривимірної ЕхоКГ, допплерівської тканинної візуалізації та контрастної ехокардіографії та впровадження в буденну практику черезстравохідної ЕхоКГ (Transesophageal echocardiography – TEE). TEE дає високу якість візуалізації і має значні переваги, проте потреба в ній виникає при особливостях внутрішньосерцевої анатомії ЄШС.

Використання TEE є обов'язковим методом, який дозволяє оцінити особливості анатомії та безпосередній результат хірургічної корекції в умовах операційної при накладанні ЕК та додатковими хірургічними процедурами. У випадках труднощів у встановленні внутрішньосерцевої анатомії та особливостей гемодинаміки використовують комп'ютерну та магнітно-резонансної томографії, зондування порожнин серця з ангіографією, для більш детального відображення анатомії артеріальних і венозних судин, АВК, субстрату субаортального стенозу, об'ємних та функціональних показників шлуночків, параметрів системно-легеневого кровотоку [4].

Матеріал та методи. За період з січня 2005 по грудень 2016 р. в ДУ «Науково-практичному медичному центрі дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» 137 хворим з одношлуночковою гемодинамікою віком від 3 до 28 (9,97±4,37 р.) років була виконано накладання тотального кавопульмонального сполучення (ТКПС) в модифікації екстракардіального кондуїту (ЕК). Госпітальна летальність склала 2,3% (n=3). Під динамічним спостереженням у віддаленому періоді перебувають 125 хворих (93,3%) із терміном спостереження від 6 місяців до 11 років, у середньому 48,7±18,3 міс. (4,1±1,5 року).

Трансторакальне ЕхоКГ обстеження дітей проводили на УЗ апаратах Philips iE 33 із застосуванням у новонароджених та грудних дітей датчиків S12-4, з частотою 4-12 МГц (Philips Ultrasound inc.), у дітей молодшого віку – кардіологічних датчиків – S8-3, з частотою 3-8 МГц (Philips Ultrasound inc.) та у дітей старшого віку й дорослих – датчика X5-1 з частотою – від 1 до 5 МГц (Philips Ultrasound inc.).

Ступінь регургітації АВК оцінювався як мінімальний, невеликий, помірний та виражений.

Розміри АВК після оцінювалися відповідно до параметру z-score, який розраховували за допомогою регресійних формул, запропонованих Pettersen et al. [4], та на основі розрахунку площі поверхні тіла на момент огляду пацієнта відповідно до формули DuBois [5].

При трансторакальном ЕхоКГ існує варіант внутрішньосерцевої обструкція на виході до аорти, фіксували по збільшенню швидкості максимального потоку крові (>1,5 м/с) через аорту під час систоли та розраховували рівень градієнту за модифікованою формулою Бернуллі: $\Delta p=4v2$, де v – максимальна швидкість потоку [7].

З метою оцінки результатів корекції недостатності АВК одночасно з накладанням ТКПС, були проаналізовані 125 послідовних хворих, у яких на до- та післяопераційному етапі діагностована від мінімальної до вираженого ступеня недостатність на АВК. Пацієнти з недостатністю АВК були розділені на три групи в залежності від ступеня недостатності та необхідності втручання на клапані: I група – 89 (71,2%) пацієнти з мінімальною чи невеликою недостатністю, гемодинамічно незначимою, котрим не проводили втручання на АВК; II група – 11 (8,8%) пацієнтів з недостатністю на АВК помірного ступеня, котрим не проводилося втручання на АВК; III група 3 – 25 (19,8%) пацієнтів з помірною та вираженою недостатністю на АВК клапані, яким під час проведення операції ТКПС виконувалося втручання на системному АВК. Трансторакальна ЕхоКГ оцінка ступеня недостатності системного АВК проводилась до втручання, відразу після операції та через кожні 6-12 міс.

Усім пацієнтам з досліджуваної групи було проведено інтраопераційне TEE.

Задовільні ранні та середньострокові результати досягнуті у 95% пацієнтів.

Два пацієнти з вираженою недостатністю на системному АВК були прооперовані повторно через 16 і 19 місяців відповідно. Причинами повторних втручань стали неспроможність попередньої пластики системного АВК в одному випадку та невірна доопераційна тактика у пацієнта з помірною недостатністю та розширенням кільця АВК – в іншому.

Обструкція на виході із системного шлуночка до аорти у пацієнтів з ЄШС створює несприятливі гемодинамічні умови, які зумовлюють негативний вплив на майбутнє пацієнтів з ЄШС, тим самим погіршуючи прогноз операції накладання ТКПС.

У 12 (9,6 %) хворих у віддаленому післяопераційному періоді відмічалось прогресування субаортальної обструкції (СО). У всіх випадках був присутній анатомічний субстрат до виникнення обструкції: вихід в аорту із системного шлуночка здійснювався через рестриктивний дефект міжшлуночкової перегородки або наростання підаортального конусу. Градієнт тиску між системним шлуночком та висхідної аортою у вказаних пацієнтів коливався від з 19±5,7 мм рт. ст. на доопераційному етапі і знизився до 7±4,3 мм рт. ст за даними ЕхоКГ. Два пацієнти в досліджуваних групах у ранньому післяопераційному періоді потребували імплантації постійного електрокардіостимулятора.

Були використані два основні варіанти хірургічного лікування з усунення СО: перший полягав у резекції міокарда міжшлуночкової перегородки, другий – у процедурі Damus-Kaye-Stansel (DKS). Проведено оцінку безпосередніх та середньотривалих результатів у трьох групах пацієнтів: I група– 113 (90,4%) пацієнти, яким була виконана

процедура накладання ЕК без усунення СО; II група – 7 (5,6%) пацієнтів, яким одночасно з ТКПС була виконана модифікована операція DKS (double-barrel); група 3 – 5 (4,1%) пацієнти, яким проводилася резекція рестриктивного дефекту міжшлуночкової перегородки (ДМШП) з накладанням ЕК.

З метою оцінки ранніх і середньотривалих результатів була вивчена ЕхоКГ динаміка ступеня обструкції вивідного тракту системного шлуночка і недостатності неоаортального клапана відразу після хірургічної корекції, кожні 6-9 міс. та в момент останнього відвідування.

У безпосередньому післяопераційному періоді недостатність на неоаортальному клапані була відсутня і залишалася незміненою при огляді на момент виписки. Градієнт тиску між системним шлуночком та висхідної аортою у вказаних пацієнтів коливався в межах 9,1±4,3 мм рт. ст за даними ЕхоКГ. Всі подальші ангіографічні дослідження виконані в середньому через рік після операції, показали, що градієнт між системним шлуночком та аортою відсутній.

Результати та обговорення. Вивчення впливу додаткових анатомічних внутрішньосерцевих особливостей під час виконання ТКПС дала можливість виявити переваги та недоліки різних хірургічних методик корекції АВК та усунення СО. Операція накладання ТКПС впроваджена для паліативного хірургічного лікування хворих з приводу складних ВВС за наявності ЄШС.

Виражену недостатність одного з системних АВК у пацієнтів різного віку за наявності ЄШС протягом тривалого часу вважали одним з протипоказань до етапного паліативного хірургічного лікування [8]. Удосконалення хірургічної техніки і впровадження нових методик пластики АВК дозволило розширити показання і виконувати ТКПС у пацієнтів з мінімальним ризиком і хорошими результатами в ранньому післяопераційному періоді [9]. Недостатність АВК у пацієнтів з ЄШС є одним з чинників летальності у віддаленому періоді, що погіршує результати гемодинамічної корекції в цілому. Механізми виникнення некомпетентності АВК у даної когорти пацієнтів складні і багатофакторні: хронічне об'ємне перевантаження ЄШС, структурні аномалії хордального апарату, дисплазія стулок АВК, пошкодження міокарда внаслідок субендокардіальної ішемії, що спричиняє дисфункцію папілярних м'язів, поряд з регіонарним порушенням скоротливої здатності стінки міокарду шлуночка. Існують декілька тактик до вирішення цього питання: більш агресивна тактика щодо корекції недостатності АВК, навіть за її невеликого ступеня [10], або корекція лише за наявності залишкової регургітації після "об'ємного розвантаження", як наприклад, після накладання анастомозу Гленна, з огляду на те, що дилатація шлуночка і кільця АВК зменшується після перетворення в послідовну циркуляцію [11].

Факторами ризику помірної та вираженої регургітації АВК у віддаленому післяопераційному періоді були синдром гетеротаксії, системний морфологічно правий шлуночок та морфологічно спільний АВК. Проте, наявність таких структурних змін, як пролапс або дисплазія стулок негативно впливала на результати корекції.

Результати співпадають з даними сучасноїлітератури і провідних клінік світу [12]. Потенційні недоліки DKS включають ймовірність зміни геометрії клапанів з подальшою регургітацією і підвищенням об'ємного перевантаження ЄШС. Важливо відмітити ризик здавлювання лівої гілки ЛА або лівого головного бронха, особливо у пацієнтів з орієнтацією магістральних судин не «бік в бік». Наш досвід продемонстрував відсутність вказаних ускладнень за весь період дослідження при використанні ЕхоКГ контроля.

Розширення ДМШП може призвести до високої частоти повної АВ-блокади, що вимагає імплантації постійного ЕКС [13]. Хірургічний доступ до розширення ДМШП залежить від анатомії і розташування дефекту, що вимагає використання інтраопераційного ТЕЕ. Крім того, місце резекції залежить від морфології домінуючого шлуночка і вимагає чіткого знання розташування та напрямків провідних шляхів при різній морфології, що потребує залучення інших методів візуалізації.

Висновки. Комплексна ЕхоКГ-є першим та основним метод діагностики ВВС.

Трансторакальна ЕхоКГ дозволяє визначити оптимальну хірургічну стратегію у даній групі хворих, простежити за результатом хірургічної корекції у різні строки динамічного спостереження. Після заключного етапу гемодинамічної корекції динамічна ультразвукова діагностика допомогає оптимізувати медикаментозну терапію серцевої недостатності. Дана когорта пацієнтів потребує пожиттєвого ехокардіографічного супровіду.

У пацієнтів з ЄШС використання ТЕЕ інтраопераційно є однією з умов контроля ефективності проведення кардіохірургічних операцій, направлених на корекцію анатомічного субстрату гемодинамічно важливого чинника у пацієнттів з ЄШС на всіх етапах лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волосовець О.П. Стан надання медичної допомоги дітям із кардіоревматологічною патологією // Здоровье ребенка. – 2015. – № 5. – С. 125-135.
2. Bergersen L. Report from The International Society for Nomenclature of Paediatric and Congenital Heart Disease: cardiovascular catheterisation for congenital and paediatric cardiac disease (Part 1 – Procedural nomenclature). / Bergersen L., Everett A.D [et.al.] // Cardiol Young. – 2011. – Vol. 21 (3). – P. 252-259.
3. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) / Baumgartner H., Bonhoeffer Ph. et al.// European Heart Journal. –2010. – Vol. 31. – P. 2915–2957.
4. Transesophageal Echocardiography in Congenital Heart Disease A Vegas, WC Miller-Hance – Anesthesia for Congenital Heart, 2015, P. 27–39.
5. Марцинкевич, Г.И. Эхокардиография у детей, антропометрические и возрастные нормы, сравнительные возможности трехмерной эхокардиографии / Г.И. Марцинкевич, А.А. Соколов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 4-1. – С. 67–72.
6. Valente A. M., Cook. S., Festa. P. et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of Fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society for Pediatric Radiology // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2014. – Т. 27. – № 2. –С. 111-141.
7. Рыбакова М., Митьков В., Балдин Д. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой. М.: Издательский дом Видар; 2016. С. 600.
8. Choussat A, Fontan F, Besse O. Selection criteria for Fontan's procedure. In: RH Anderson, EA Shinebourne, editors. Pediatric cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978:559–66.
9. Kerendi F, Kramer ZB, Mahle WT, et al. Perioperative risks and out4 comes of atrioventricular valve surgery in conjunction with Fontan procedure. Ann Thorac Surg. 2009;87:1484–9.
10. Kwak JG, Park CS, Lee CH, Lee C, Kim SJ, Song JY, et al. Early surgical correction of atrioventricular valvular regurgitation in sin4 gle–ventricle patients. Ann Thorac Surg. 2010;90:1320–3.
11. Kanter KR, Forbess JM, Fyfe DA, et al. De Vega tricuspid annulo4 plasty for systemic tricuspid regurgitation in children with univen4 tricular physiology. J Heart Valve Dis. 2004;13:86–90.
12. Nabil Albahlooli, Nabil Albahlooli, Sami Alahdal, Yahya Alfaraidi, Howaida Alqethamy. Damus–Kaye– Stansel operation versus bulboventricular foramen enlargement for the management of univentricular heart with systemic outflow obstruction: 17 years' experience, a retrospective study. DOI: dx.doi. org/10.1016/j.jsha.2015.05.192. 12.
13. Pelin AyyIldIz, Taner Kasar, O# yku# İsal Tosun, Yakup Ergu#l, Ender O# demis), Alper Gu#zeltas), İhsan BakIr. The evaluation of cases with double-inlet left ventricle-ventriculoarterial discordance // Turk Gogus Kalp Dama. – 2016. – Vol. 24 (2). – P. 213–219.

Приймак С. Г.
кандидат медичних наук, асистент,
асистент кафедри акушерства і гінекології
Буковинського державного медичного університету
Приймак К. В.
студентка V курсу медичного факультету № 1
Буковинського державного медичного університету

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ПЛОДА В І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ

Анотація: Стаття присвячена діагностиці вроджених вад розвитку плода. Діагноз належить встановлювати лише в сукупності таких показників: група акушерського ризику, показники біохімічного скринінгу та ультразвукове дослідження. Рання пренатальна діагностика дає змогу зменшити кількість новонароджених з вадами розвитку, ранню дитячу смертність.

Аннотация: Статья посвящена диагностике врожденных пороков развития плода. Диагноз следует устанавливать только в совокупности следующих показателей: группа акушерского риска, показатели биохимического скрининга и УЗИ. Ранняя пренатальная диагностика позволяет уменьшить количество новорожденных с пороками развития, раннюю детскую смертность.

Summary: The article is devoted to the diagnosis of congenital malformations of the fetus. The diagnosis should be made only in the aggregate of the following indicators: obstetric risk group, biochemical screening and ultrasound. Early prenatal diagnosis can reduce the number of infants with developmental disabilities, early infant mortality.

Перші повідомлення про пренатальної діагностики вад розвитку за допомогою ехографії були опубліковані в 1961 році I. Donald і T.G. Brown (1961) і B. Sunden (1964). B. Sunden описав три випадки акранія, діагностовані при ехографії. Згодом, в 1972 році, S.Campbell et al. вперше повідомили про спостереження, коли пренатальна ультразвукова діагностика аномалії у плода дозволила змінити тактику ведення вагітної.

Кардинальний принцип діагностики вроджених аномалій за допомогою ехографії заснований на виявленні ознак відхилень від нормальної будови. Аномалії розвитку, як правило, виявляються при ультразвуковому дослідженні на підставі наступних ознак: 1) неможливість візуалізувати нормальну анатомічну структуру; 2) відхилення від нормального вигляду наступних характеристик анатомічної структури: її контурів, форми, локалізації, ехоструктури або розмірів; 3) наявність аномальної структури; 4) виявлення патологічних даних біометрії плода; 5) порушення рухової активності плода.

Неможливість виявлення нормальної структури, наприклад, шлунка або зводу черепа плода буде свідчити про атрезії стравоходу або аненцефалії / акранія відповідно. Локальний дефект склепіння черепа вказує на наявність цефалоцеле. Зсув шлунка в грудну клітину дозволяє діагностувати діафрагмальну грижу. Підозра на цей стан при виявленні зміщення серця в грудній клітці виникає навіть перш візуалізації шлунка або кишечника в незвичайному місці. Атрезія дванадцятипалої кишки діагностується при виявленні симптому «подвійного міхура» (double-bubble), який представляє собою шлунок аномальної форми.

Новоутворення у плода зазвичай діагностуються, коли починає візуалізуватися якась додаткова структура, що змінює його нормальну анатомію. Виявлення патологічних даних біометрії плода використовуються для виявлення вад, для яких характерно виникнення диспропорцій тіла, наприклад при скелетних дисплазіях або мікроцефалії. Відсутність рухів вказує на підвищений ризик наявності у плода множинного атрогріпоза або нейром'язових захворювань.

Уміння розпізнавати вроджені аномалії за допомогою ехографії залежить від знання лікарем ембріології і анатомії плода, роздільної можливості ультразвукового устаткування і особливостей патогенезу захворювання. Підвищення роздільної здатності ехографії, поява трансвагінальним датчиків, технології колірної доплерографії та методики отримання тривимірного зображення сприяють постійному поліпшенню антенатальної діагностики аномалій розвитку.

Відмінності в конституції вагітної жінки, в положенні плода, в рівні практичного досвіду фахівців ультразвукової діагностики, які здійснюють спостереження за вагітними в різних акушерських центрах, можуть бути причиною того, що не в кожному випадку виявляються легкі аномалії. Тим не менш, в літературі є повідомлення про пренатальної діагностики таких незначних вад, як поперечна («мавпяча») складка долоні, вирости шкіри і складки епікант. Зазвичай легкі аномалії виявляються лише при огляді новонародженого.

Як очікується, їх виявлення у внутрішньоутробному періоді може полегшитися завдяки таким технічним досягненням, як тривимірна ехографія. Крім того, розпізнавання вроджених вад у першому триместрі, очевидно, стане більш точним в результаті впровадження скринінгових програм виявлення потовщення комірцевого простору, при якому підвищується ймовірність наявності у плода хромосомних порушень. Проте слід пам'ятати про потенційні обмеження пренатальної діагностики в першому триместрі. Це пов'язано з тим, що в цей період деякі пороки неможливо діагностувати,

Таблиця 1

Результати скринінга, засновані на вимірюванні ТКП плода

Результат	ХП є	ХП нема	Всього
Позитивний (ТКП > 2,5 мм)	18	4	22
Негативний (ТКП < 2,5 мм)	7	13	20
Всього	25	17	42

Таблиця 2

Результати скринінга на основі візуалізації НК плода

Результат	ХП є	ХП немає	Всього
Позитивний (носові кістки) -	18	8	26
Негативний (носові кістки) +	7	9	16
Всього	25	17	42

оскільки ще не відбулися певні етапи ембріогенезу. Наприклад, до 12 тижнів вагітності фізіологічна кишкова грижа з виходом в грижової мішок петель тонкого кишечника може ускладнювати пренатальну діагностику невеликих за розміром омфалоцеле.

Інший приклад обмеження можливостей ранньої пренатальної діагностики стосується полікістозу нирок інфантильного типу. Даний порок виявляється на підставі ознак ниркової недостатності плода: маловоддя, неможливість візуалізувати сечовий міхур, виявлення збільшених, гіперехогенних нирок. Однак практичні спостереження показують, що на ранніх стадіях розвитку плода розміри і функція нирок можуть бути нормальними, навіть при наявності цього захворювання. Тому до 24 тижнів вагітності встановлення діагнозу полікістозу нирок інфантильного типу не завжди можливо.

На сьогоднішній день в Україні проводять дослідження з метою пренатальної діагностики порушень розвитку плода в 1 триместрі вагітності (1). Оскільки проведення інвазивних втручань супроводжується значним рівнем ускладнень, ці операції здійснюються тільки при наявності показів (2). Велика кількість випадків хромосомної патології плода зустрічається в молодих жінок, для ефективного дослідження яких запропонований ультразвуковий скринінг плода в 11-14 тижнів вагітності (3,4).

Мета роботи – аналіз ефективності неінвазивних методів пренатальної діагностики (ПД).

Матеріал і методи. Обстежено 42 вагітних групи ризику по виникненню ВВР у плода, який для пренатальної діагностики застосовувався ультразвуковий (УЗ) скринінг в 11-14 тижнів вагітності. Середній вік обстежених жінок становив 24,6±0,9, з них домогосподарки – 54,5%, працюючі – 45,5%.

Обговорення результатів дослідження. У результаті проведення УЗ скринінгу в 42 вагітних ВВР діагностовані у 18 із 22, із них у 4 – сумісні з життям.

ВВР, що супроводжується хромосомними аберраціями (гідроцефалія, множинні вади розвитку (МВВР)), виявлені в 4 плодів, спадкові синдроми (Арнольда-Кіарі, Денді-Уокера) у 2 плодів. В інших 4 жінок вагітність була перервана в терміні гестації – 18-21 тиждень. У контролі (20 жінок) також відмічається ВВР (вади серця, УНС, ССС, МВВР) у 7 випадках.

При проведенні скринінга, заснованого на збільшені ТКП більше 2,5 мм, виявлено в 18 плодів (81%) з хромосомною патологією і СЗ ($p<0,01$), при частоті хибно-позитивних результатів 3,9%.

У порівнянні з контролем, у 69% плодів із хромосомною патологією носові кістки не візуалізуються ($p< 0,01$).

Була проведена повторна ретроспективна оцінка УЗ – зображення. В багатьох випадках відсутність візуалізації НК була розцінена як виражена гіпоплазія носових кісток за рахунок нечітких контурів і зниженої ехогенності.

Висновки:

1. Комплексне застосування сучасних методів ПД є високоефективним і інформативним у діагностиці ВВР і СВ.

2. Висока ефективність комбінованого УЗ скринінга, заснованого на вимірюванні товщини КП, візуалізації НК, дозволяє широко використовувати його в службі пренатальної діагностики.

3. Діагноз природжених вад розвитку плода належить встановлювати лише з урахуванням сукупності таких показників: група акушерського ризику + показники біохімічного скринінгу + ультразвукове дослідження.

4. Рання пренатальна діагностика дає змогу зменшити кількість новонароджених з вадами розвитку, ранню дитячу смертність та інвалідизацію.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Галаган В.А. Структура вродженных пороков развития среди новорожденных г. Киева / В.А. Галаган // Профилактика, диагностика и коррекция врожденных пороков развития у новорожденных: матер. научн.-практ. конф. (17-18 апреля 2001 г.). – К., 2001. – С. 88-89.
2. Профілактики і діагностика вроджених вад розвитку плода / О.В. Григорьєва, Рибалка А.М., Заболотнов В.О. [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4. – С. 27-29.
3. Кощеева Т.К. Опыт использования автоматизированной системы расчета ранней патологий плода / Т.К. Кощеева, Д.П. Полыщев, В.В. Шаповалов // Terra medical. – 2002. – № 1 – С. 25-27.
4. Алтынин Н.Д. Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной и наследственной патологии / Н.Д. Алтынин, Е.В. Юдишев, М.В. Медведев // Пренатальная диагностика. – 2003. – Т. 2, № 3 – С. 174-179.
5. Інтеграційні ініціативи в акушерстві та гінекології: Зб. IV наук.&практ. конф. – Львів, 2006.
6. Стрижаков А.Н. Избранные лекции по акушерству и гинекологии. – Ростов. – 2000. – С. 520.
7. Bunduki V., Ruano R., Miguelez J., et al. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21 // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 21. – P. 156–160.
8. Carmona R.H. The global challenges of birth defects and disabilities. Lancet – 2005. – Vol. 366. – P. 1144–1146.
9. Jaguier M., Klein A., Boltshauser E. Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly, BJOG. – 2006. – Vol. 113.
10. Nicolaides K.H., Sebire N.I., Snijders I.M. The 11–14 week skan: The diagnosis of fetal abnormalities. – NY: The Parphenon Public. Gr – 1999. – Vol. 50, N 7.
11. Shakin A. Antenatal screening and its possible meaning for unborn baby's perspective. // BMC MED. Ethics. – 2001. –Vol. 2, N 3.
12. Verlinsky Y., Kuliev A. Preimplantation Diagnosis of Genetic Diseases. Wiley&Liss, 1993. – 155 p.

Приймак С. Г.
кандидат медичних наук, асистент,
асистент кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету
Приймак К. В.
студенка V курсу медичного факультету № 1
Буковинського державного медичного університету

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ПЛОДА В АНАМНЕЗІ

Анотація: Доведено ефективність застосування препаратів фолієвої кислоти з метою зниження частоти виникнення вроджених вад розвитку плоду, зокрема, вад розвитку нервової системи, сечостатевого тракту, серця та щелепно-лицевої ділянки.

Аннотация: Доказана эффективность применения препаратов фолиевой кислоты с целью снижения частоты возникновения врожденных пороков развития плода, в частности, пороков развития нервной системы, мочеполового тракта, сердца и челюстно-лицевой области.

Summary: The article substantiates the effectiveness of application of preparations of folic acid to decrease rate of development of inherent malformations of fetus especially malformations of nervous system, urogenital tract, heart and maxillofacial area.

Введення. Вроджені вади розвитку займають одне з перших місць в структурі дитячої захворюваності, інвалідності, перинатальної та ранньої дитячої смертності. Загальновизнано, що фолієва кислота (ФК) відноситься до «критичних» нутрієнтів в період вагітності (наступної лактації). Потреба у фолатах вагітної жінки значно зростає (на 50%), що пов'язано з ростом матки, формуванням плаценти, збільшенням обсягу еритроцитів і дозріванням ембріона. Застосування препаратів фолієвої кислоти має доказову базу щодо зниження частоти виникнення вроджених вад розвитку плода, зокрема, вад розвитку нервової системи (аненцефалії, мозкової грижі, Spina bifida та ін), сечостатевого тракту, вроджених вад серця та щелепно-лицевої ділянки («вовчої пащі») та ін.

Мета – проаналізувати ефективність різних препаратів фолієвої кислоти при вагітності у жінок, що мають вроджені вади розвитку або хромосомні аномалії плода в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено аналіз перебігу та результатів вагітностей у 80 повторновагітних жінок, які мають в анамнезі вроджені вади або хромосомні аномалії плода. Пацієнтки були розділені на дві групи. До першої групи увійшли 40 жінок, що приймали на прегравідарному етапі і протягом даної вагітності фолати в дозі 200 мкг фолієвої кислоти і 200 мкг метафоліна у складі вітамінно-мінерального комплексу, що містить також інші вітаміни і мікроелементи. З другого триместру гестації – додатково докозагексаєнову кислоту в дозі 200 мг. Другу групу склали 40 жінок, на прегравідарному етапі, які протягом даної вагітності приймали фолати в дозі 400 мкг фолієвої кислоти в складі препарату, що містить йод, або в складі вітамінно-мінеральних комплексів для вагітних.

Результати та їх обговорення. При аналізі перебігу вагітності відзначені ускладнення гестації в обох групах. У першій групі загроза переривання вагітності реєструвалася достовірно рідше, ніж у жінок другої групи (5,0 і 22,5% відповідно, $p < 0,05$). Частота інфекційно-запальних процесів різної локалізації відзначалася, у 45,0% і 42,5% обстежених в 1-й і у 2-й групах. У жінок, що приймали метафолін в поєднанні з фолієвою кислотою (по 200 мкг), анемічний синдром реєструвався в 6 разів рідше, ніж у групі жінок, що приймали тільки фолієву кислоту в дозі 400 мкг (5,0 і 30,0% відповідно), $p < 0,05$. Велика різниця в частоті анемії в досліджуваних групах ймовірно свідчить про важливість у генезі анемії вагітних не так дефіциту заліза, скільки дефіциту фолатів. Цей факт вимагає подальшого вивчення. Для оцінки стану плаценти ми використовували дані, отримані при доплерометричному дослідженні в третьому триместрі вагітності (32-34 тижні). У першій групі порушення плацентарного кровотоку зустрічалися у двох жінок (5,0%), у другій групі – у 9 (22,5%), $p < 0,05$.

Пізні гестози, переважали у 2-й групі пацієнток, однак, різниця не була статистично значущою (10,0 і 15,0%). При цьому в групі пацієнток, що приймали метафолін, пізні гестози зустрічалися у формі водянки (2 жін.) та артеріальної гіпертензії, викликаної вагітністю (2 жін.); в групі жінок, приймали фолати у вигляді фолієвої кислоти – у формі водянки (3 жін.), артеріальної гіпертензії, викликаної вагітністю (2 жін.) і нефропатії I ступеня (1 жін.). При аналізі частоти ранніх токсикозів, достовірних відмінностей в обох групах не отримано – по 7,5% у кожній групі.

У жінок, що приймали 200 мкг фолієвої кислоти і 200 мкг метафоліна в поєднанні з ДГК, пологи в терміні до 37 тижнів відбулися у 2,5% жінок в першій групі і у 12,5% у другій групі ($p < 0,05$). Різниця в масі у новонароджених у двох групах статистично недостовірна, проте довжина тіла у дітей першої групи значимо перевищує даний показник у другій групі. У першій групі оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині після народження була достовірно вище, ніж у другій групі ($p < 0,05$), а на 5 хвилині після народження різниця не була статистично значуща. Частота вроджених вад роз-

Таблиця 1

Наслідки вагітностей та пологів в залежності від застосування різноманітних препаратів фолієвої кислоти

Показник	Перша група n=40	Друга група N=40	p
Термін вагітності на момент пологів менше 37 тижнів	2,5 % (одна людина)	12,5% (п'ять людей)	<0,5
Вроджені вади розвитку	2,5 % (одна людина)	12,5% (п'ять людей)	<0,05
Середня маса новонароджених, г	3330, 58+/-566,08	3223,75+/-585,29	>0,5
Середня довжина тіла, см	53,12+/-1,44	49,97+/-3,92	<0,05
Середня оцінка по шкалі Апгар на 1 хв; бали	8,5+/-1,13	7,83+/-08	<0,05
Середня оцінка по шкалі апгар на 5 хв; бали	9,0+/-1,82	8,75+/-1,06	>0,05

витку у першій групі склала 2,5% (один випадок), що достовірно рідше, ніж у другій – 12,5% (5 випадків). У групі жінок, приймали фолати у вигляді метафоліна і фолієвої кислоти, народилася дитина з полідактилією. У групі, де пацієнтки приймали фолати у вигляді фолієвої кислоти, діти народилися з такими вродженими аномаліями, як незарощення твердого піднебіння, вроджені вади серця (дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки і відкрита артеріальна протока), синдром Дауна. Дивлячись на проведення пренатальної діагностики, вроджені вади були діагностовані тільки в трьох випадках, при цьому було рекомендовано виношування вагітності.

Крім того, достовірна різниця в частоті ускладнень між групами відзначена за частотою первинної слабкості пологової діяльності (17,5% у першій групі, 2,5% – у другій) і виконаних за показаннями з боку матері або плода епізіотомії (35,0 і 12,5% відповідно). Інші ускладнення зустрічалися однаково часто в обох групах. У літературі немає згадок з приводу впливу ПНЖК на скоротливу активність матки під час родового акту. Проте в даний час доведений той факт, що ПНЖК покращують стан судинної стінки, складають основу клітинних мембран, забезпечуючи їх гнучкість, і суттєво впливають на всі процеси, що протікають в клітинах: покращують засвоєння кальцію і магнію клітинами, забезпечуючи транспорт цих мінералів через клітинні стінки. Отже, ненасичені жирні кислоти сприяють поліпшенню мікроциркуляції в плаценті, зниження згортаючого потенціалу крові. Оскільки дані процеси відіграють важливу роль у механізмі скоротливої активності матки під час пологів, можна припустити здатність ПНЖК профілактувати аномалії пологової діяльності, що і відображають результати проведенного дослідження.

Важливо констатувати те, що в жодному разі прийому препаратів фолієвої кислоти не було відзначено небажаних явищ.

Висновок. Незаперечним є той факт, що всім жінкам, на етапі планування вагітності і протягом її, необхідний прийом препаратів фолієвої кислоти, тим більше – пацієнткам, які мають вроджені вади розвитку плода в анамнезі. Має значення не тільки факт прийому фолатів, але й форма цього вітаміну. Прийом активної форми фолієвої кислоти (метафоліна) у поєднанні з вітамінами Е, С, В1, В2, В6, В12, нікотинамідом, біотином, пантотенатом і йодом, а також з поліненасиченими жирними кислотами (докозагексаєнової) дозволяє не тільки більш ефективно проводити профілактику вроджених вад розвитку плоду, а й істотно покращує перебіг вагітності, знижуючи частоту анемії, плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності.

Застосування вітамінно-мінерального комплексу, що має в своєму складі метафолін і докозагексаєнову кислоту, оптимізує результати пологів: покращує ростові показники новонароджених; середню величину оцінки за шкалою Апгар на першій хвилині; знижує частоту недоношеності.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бескоровайная Т.С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека: Дис. ... канд. мед.наук. – Москва, 2005. – 89 с.
2. Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., Гольдфарб И.Г. Хромосомный полиморфизм и метаболические нарушения – причинно-следственные связи // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2004. – № 17. – С. 3-43.
3. Гречанина О.Я., Гречанина Ю.Б., Маталон Р. Порушення обміну метионіну та репродуктивні втрати (І частина) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – Т.71, № 4. – С. 69-74.
4. Зелинская Н.Б., Масенко М.Е., Йододефицитные заболевания в Украине: современное состояние проблемы и возможные пути ее решения // Здоров'я України. – 2007. – № 22/1. – С. 37-38.
5. Каминский А.В. Йододефицитные заболевания в Украине: профилактика и лечение // Здоров'я України. – 2010. – № 4(15). – С. 36-37.
6. Озолиня Л.А., Ефимов В.С., Абдулраб А.С., Смирнова Е.Н., Чеховская Д.А., Кашежева А.З. Гипергомоцистеинемия и акушерская патология // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. Т. 3. № 4. С. 26–29.
7. Островская А.В., Шефер К., Штаккельберг Л. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы и перспективы// Педиатрическая фармакология, – 2007 г. – Т.4. № 5. С. 32-36.
8. Прилепская В.Н.,Ледина А.В. Поливитаминные препараты и нутриенты: роль в восполнении дефицита фолиевой кислоты и йода у беременных.// Гинекология – 2010 г. – № 3.

9. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. // Вестник новых медицинских технологий – 2007. – Т. X, № 1.
10. Bautista L.E., Arenas I.A., Penuela A., Martinez L.X. (2002) “Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies”. ClinEpidemiol 55: 882-887.
11. Dolk H, Loane MA, Abramsky L, de Walle H, Garne E), “Response to Birth Prevalence of Congenital Heart Disease”, (2010) Epidemiology, Vol. 21, № 2, P. 275-277.
12. Eurocat Special Report “A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies», 2009 г.”.

Сикал І. М.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри акушерства та гінекології № 2
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Кандиба Л. І.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри акушерства та гінекології № 2
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Снопкова Л. В.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри акушерства та гінекології № 2
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Черепова В. І.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри акушерства та гінекології № 2
Харківської медичної академії післядипломної освіти

ДОЦІЛЬНІСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ

Анотація: Стаття присвячена сонографічному дослідженню матки та молочних залоз у породіль з неускладненим і ускладненим перебігом післяпологового періоду, розроджених через природні пологові шляхи і операцією кесаревого розтину в динаміці післяпологового періоду. Ультразвукове дослідження матки дозволяє оцінювати не тільки її розміри, структуру, стан порожнини, але і динаміку інволюції матки, а також виявити фактори можливих ускладнень до появи їх клінічних проявів. У статті представлена також динаміка змін молочних залоз у післяпологовому періоді в нормі та при виникненні ускладнень.

Аннотация: Статья посвящена сонографическому исследованию матки и молочных желез у родивших женщин с неосложненным и осложненным течением послеродового периода, родивших через естественные родовые пути или путем операции кесарева сечения в динамике послеродового периода. Ультразвуковое исследование матки позволяет оценивать не только ее размеры, структуру, состояние полости , а и динамику инволюции матки, а также выявить возможные факторы их клинических проявлений. В статьое представлена также динамика изменений молочных желез в послеродовом периоде в норме и при возникновении осложнений.

Summary: The article is devoted to a sonographic study of the uterus and mammary glands in women with a not complicated and complicated course of the postpartum period, born through natural maternity tracts and cesarean section surgery in the dynamics of the postpartum period. Ultrasound examination of the uterus allows you to evaluate not only its size, structure, condition of the cavity, but also the dynamics of involution of the uterus, as well as to identify the factors of possible complications before their clinical manifestations. The article also presents the dynamics of changes in the mammary glands in the postpartum period in the norm and in the event of complications.

При вагітності обов'язкове ультразвукове дослідження (УЗД) проводять в 12–14 тижнів, 18–20 тижнів та при необхідності у 30–32 тижня. Необхідність оглядів в ці терміни не викликає сумнівів. Усі вагітні ознайомлені з цими вимогами. А чи доцільно проводити УЗД в післяпологовому періоді? Адже цей метод не оговорений нормативними документами?

Післяпологовий період – це відповідальний проміжок у житті жінки, протягом якого у породіллі відбувається зворотній розвиток (інволюція) всіх органів та систем, які змінювались протягом вагітності та пологів. Цей період займає час відразу після відділення плаценти та триває 6 тижнів. Після відділення плаценти та народження посліду, матка різко зменшується в розмірах. Дно матки в цій термін знаходиться на рівні пупка, відклоняючись праворуч. На наступний день після пологів дно матки декілька опускається та знаходиться нижче пупка, а на 4-ту добу вже визначається між лоном та пупком. На 8–9-ту добу дно матки визначається на рівні лона або декілька вище. Свої особливості має і форма матки: на 3-тю добу після пологів вона має форму кулі, на 5-ту – овальна та до 7-ої доби набуває грушоподібну форму, як і до вагітності.

Змінюється і характер виділень зі статевих шляхів (лохії). Виділення на 1–2–3-тю добу після пологів мають вигляд яскраво – червоної крові, на 4–7-му добу – більш бліді, сукровичні, набувають жовтуватий відтінок, стають слизовими. На 5–6-ий тиждень післяпологового періоду виділення припиняються повністю та мають вигляд як і до вагітності.

УЗД після пологів допомагає лікарю об'єктивно оцінити стан органів репродуктивної системи в кожний період після пологів та при виникненні ускладнень для своєчасної діагностики їх і спостерігати за ефективністю терапії, яка проводиться.

Пологи через природні пологові шляхи. Протягом раннього післяпологового періоду (2 години після пологів) УЗД проводити не доцільно. Пологові шляхи дозволяють лікарю в цей термін діагностувати гіпотонічний стан матки, розриви матки без додаткових методів дослідження. Відволікання на УЗД дозволить затягнути час для надання допомоги згідно акушерської ситуації, яка виникла.

При фізіологічному перебігу післяпологового періоду УЗД матки проводиться на 3 – тю добу перед випискою з пологового відділення з метою обстеження матки та молочних залоз для контролю та виявлення патологічних морфологічних змін, які ще не мали проявів, а у подальшому реалізуються в субінволюцію матки, ендометрит, а в молочній залозі – в лактостаз та мастит. При цьому використовується трансабдомінальний метод (дослідження через передню черевну стінку). Такий підхід до дослідження пояснюється тим, що розміри матки ще досить великі, а наявність достатньо рясних лохій бентежить жінок перед трансвагінальним дослідженням. При дослідженні досить важливо оцінити порожнину матки. В нормі вона щілиноподібна або незначно розширена за рахунок невеликої кількості рідких лохій. При тиску на датчик ці виділення легко зміщуються на відміну від згортків і залишків плацентарної тканини. Окремо потрібно відмітити оболонки, які затримались у вигляді декілька шарів, повторюють контур порожнини матки. Згортки крові, плацентарна тканина та оболонки посліду можуть порушувати скорочувальну діяльність матки та призводить до ускладнень перебігу післяпологового періоду.

Субінволюція матки займає значну частину в структурі післяпологових ускладнень (11–15%) породіль. Це перевищення розмірів матки, з урахуванням доби післяпологового періоду, у порівнянні з нормальними розмірами матки. На сьогоднішній день, відсутня стандартизація «субінволюції матки». В нормі такий стан може спостерігатися після пологів: великим плодом, багатоводді, багатоплідній вагітності, у жінок, які багато народжували. В інших випадках така невідповідність розмірів матки є патологією та називається субінволюцією матки. УЗД дозволяє виявити причину субінволюції та визначити подальшу тактику акушера-гінеколога. Якщо при УЗД в порожнині матки визначається велика кількість згортків крові, розташованих на всій довжині порожнини матки, або залишки плацентарної тканини (додаткові долі плаценти), або оболонки посліду – то виникає необхідність в проведенні операції: вакуум – аспірації або вишкрібання матки. Якщо своєчасно не провести видалення згортків крові, плацентарної тканини та оболонок, розвивається тяжке ускладнення післяпологового періоду – пізня післяпологова кровотеча, ендометрит (запалення внутрішньої оболонки матки). Ультразвукові ознаки ендометриту є зниження тонусу матки, розширення порожнини, скупчення в ній газу, залишків плацентарної тканини або оболонок. При вивченні показників кривих кровоточу відмічається підвищення систоло-діастолічного і індексу резистентності. Діастолічна швидкість наближається до 0.

Особливе значення УЗД має при пологах, проведених шляхом операції кесаревого розтину, у жінок з лейоміомою матки та при кровотечах під час пологів. Після кесарева розтину матка повертається до своїх розмірів повільніше, ніж після пологів через природні пологові шляхи. Причиною цього є порушення структури м'язових волокон стінки матки через проведений розріз під час операції. Розмір та форму як до вагітності вона приймає тільки к 10-му дню післяпологового періоду. Після кесарева розтину у породіллі значно підвищується ризик різних ускладнень – ендометрит, кровотеча. Тому ультразвуковому дослідженню відводиться важлива роль у спостереженні за жінкою з рубцем на матці. При УЗД оцінюються такі ж параметри , як і після пологів через природні пологові шляхи. Але, окрім цього, проводиться ще обов'язковий огляд післяопераційного рубця на матці. Набряк в ділянці шва може свідчити про можливість розвитку ендометриту.

Заживлення шва після операції кесарева розвитку не завжди проходить гладко. У деяких випадках УЗД дозволяє діагностувати гематоми (скупчення крові) в ділянці рубця, спостерігати за їх розмірами та розташуванням, за результатами цього дослідження корегувати лікування. При цифровому доплеровському кортируванні (ЦДК) матки після кесарева розтину відмічається зниження пульсаційного індексу в судинах передньої стінки матки та більш виражене повнокрівв'я в задній. Контрольне ультразвукове дослідження при виявленні будь-якої патології проводиться неодноразово, оцінюється стан породіллі в динаміці. Після отримання позитивних результатів жінку виписують додому під нагляд лікаря жіночої консультації.

Обов'язково при УЗД після пологів (через природні пологові шляхи або шляхом кесарева розтину) є оцінка стану вен матки та підлеглої клітковини. При цьому нормальними розмірами вен є 8 мм. Розширення вен більше 8 мм розцінюється як схильність до тромбофлебіту вен тазу при відсутності клінічних проявів. При наявності ознак тромбофлебіту – УЗД підтверджує діагноз.

Всім породіллям, які входять до групи високого ризику по розвитку післяпологових ускладнень та всім жінкам, у яких відмічались різні ускладнення одразу після пологів, рекомендовано УЗД матки через 5–8 днів після виписки із пологового будинку. Проведене у ці терміни УЗД допоможе запобігти пізні післяпологові ускладнення. В групу ризику входять жінки з багатоводдям, багатоплідям, з затяжними пологами, великою крововтратою в пологах, тривалим безводним проміжком, ручним виділенням посліду.

Не дивлячись на те, що при УЗД в пологовому будинку усе було гаразд та при виписці породіллю нічого не турбувало, треба пам'ятати, що ускладнення можуть виникати в пізні терміни післяпологового періоду. Тому породіллі рекомендується звертатися до гінеколога приблизно через місяць після пологів та визначається необхідність проведення УЗД. Якщо не буде виявлено ніяких ускладнень, то наступний візит до лікаря та профілактичне УЗД треба планувати через 6 місяців.

Стан лейоміоми в післяпологовому періоді. Про необхідність оцінки стану лейоматозного вузла лікарю говорить сама породілля, яка, як прави-

ло, знає про наявність у неї лейоміоми. При цьому жінка вказує на особливість плину вагітності, динаміку росту вузла. За рідким винятком збільшення вузла при вагітності не було и вагітність протікала гладко. Найчастіше в післяпологовому періоді спостерігається зворотна динаміка розвитку вузла, іноді може відмічатися незначні топографічні зміни в розташуванні вузла. Однак, можливе і таке ускладнення як некроз лейоматозного вузла. Некроз лейоматозного вузла – це ускладнення лейоміоми матки, який пов'язаний з порушенням васкуляризації та живлення вузла, яке призводить до незворотних змін в тканини вузла. Некроз лейоматозного вузла супроводжується розвитком картини гострого живота, з болями, нудотою, блювотою, гіперемією, напруженням передньої черевної стінки, дизурією та затримкою газів. В діагностиці ускладнень допомагає УЗД. Характерними ультразвуковими ознаками є: збільшення розмірів вузла, зміна структури вузла: поява в ньому неоднорідних включень, випоту в порожнину вузла неправильної форми з неоднорідним вмістом. Спроба давлення на вузол призводить до зміни його форми. При ЦДК васкуляризація неоднорідна, мозаїчний кровотік чергується з ділянками відсутності кровотоку. В черевній порожнині відмічається випіт різного об’єму. Лікування проводиться в об’ємі антибактеріальної, протизапальної терапії. Утеротонічні препарати протипоказані. При неефективності консервативної терапії показано хірургічне лікування в об’ємі консервативної міомектомії, надпіхвової ампутації матки, гістеректомії в залежності від стану породіллі.

Стан молочних залоз. Молочні залози при вагітності забезпечують функцію лактації під впливом екстрогенів, прогестерону, пролактину, хоріонічного гонадотропіну, що проявляється гіперплазією залозистих часточок, розвитком протоків та кінцевих альвеол. Кровоток в молочних залозах збільшується. Протягом 2–3 діб після пологів починається лактогенез – секреція грудного молока. Виділення грудного молока по протокам проходить за рахунок окситоцину, який виділяється задньою часткою гіпофізу, а також в результаті рефлекторного впливу смоктання. Чим краще спорожнюються молочні залози, тим інтенсивніше лактогенез. Припинення лактації призводить до зворотного розвитку молочної залози, але повного відновлення її форми і тонусу не відбувається.

Можливими ускладненнями при грудному вигодовуванні являються: лактостаз – закупорка молочного протоку, тобто застій молока в одній або декількох ділянках молочної залози. Залоза складається з часточок (за різними даними від 12 до 20) та кожна з часточок має свій проток до соска. При лактостазі якась із часточок стає щільною та болісною, іноді гіперемічна та набрякла.

При УЗД лактостазу на тлі примірно однакових протоків візуалізується в одній з ділянок розширення протоків до 10-12 мм з вираженою гіперплазією протокового епітелію. Стінка протоків збережена, але місцями ущільнена.

Для лікування лактостазу рекомендується максимально повне спорожнення молочної залози, а саме – нормалізація ритму кормління та регулярного зціджування залишків молока. Зціджування треба проводити до кормління або через деякий час після кормління. Зціджування одразу після кормління не рекомендується, тому що організм матері може сприймати це як сигнал до того, що дитина недоїла та почне виробляти ще більшу кількість молока, що лише посилює процес. В якості допомоги при лактостазі можна рекомендувати холодні компреси, а також обмежувати кількість рідини в раціоні жінки, яка годує груддю.

Мастит – запальний процес в тканинах молочної залози. Виникає в результаті інфікування молочної залози, частіше на тлі лактостазу, наявності тріщин сосків. Молочні залози при маститі набухають та збільшуються в розмірах, болісні, іноді є почервоніння, підвищення температури тіла.

При УЗД відмічається розширення протоків до 15–20 мм, вони стають звітими, у вигляді «лакун» з неоднорідним вмістом. Інфільтрація тканин проявляється ділянками зниженої ехогенності. При прогресуванні процесу формується ділянка зниженої ехогенності неправильної форми без чітких контурів, різко болісна при пальпації. Рідкісні випадки солітарного абсцесу визначаються як утворення круглої форми з рідинним неоднорідним вмістом, з чіткою товстою капсулою та периферійною ділянкою зниженої ехогенності. В деяких випадках поряд з абсцесом формуються декілька дрібних утворень. Лікування, як правило, хірургічне з повним розкриттям вогнища та дренування. Лактація на період лікування припиняється. Проводиться антибактеріальна, дезінтоксикаційна, знеболювальна та загальнозміцнююча терапія.

Висновки. Підбиваючи підсумки слід зробити висновки: УЗД – високоінформативний неінвазивний метод, який дозволяє уточнювати характер зворотнього розвитку матки, наявність в порожнині патологічних включень, визначити точні розміри матки (довжину, ширину, товщину), виявити вогнище запалення. Показаннями для термінового звернення до лікаря та проведення УЗД малого тазу є підсилення кров'яних виділень зі статевих шляхів, що може свідчити про затримку в порожнині матки частин плаценти – плацентарні поліпи (розростання на стінці матки з тканин плаценти). Звичайно на УЗД поліпи добре візуалізуються. В даному випадку необхідно проводити вишкрібання порожнини матки.

Також породіллю повинно насторожити підвищення температури тіла, зміна характеру виділень – поява лохій з неприємним запахом, гнійного характеру. Подібні симптоми можуть свідчити про розвиток післяпологового періоду. Пильну увагу заслуговує також болісні відчуття внизу живота, в ділянці шва на передній черевній стінці після кесарева розтину та поява виділень з нього. Такі прояви можуть спостерігатися при виникненні сероми, гематоми, як підапоневротичної, так і надапо-

невротичної. Усе вищеперераховане викликає розходження шва та потребує додаткової санації і хірургічної обробки. В цих випадках УЗД проводиться лінійним датчиком та дуже допомагає в оцінці одужанні породіллі.

Ультразвуковий метод ґрунтовно увійшов в практику не тільки генетиків, а й акушер – гінекологів, які закінчують складний процес вагітності та відповідають за те, щоб у здорових дітей були здорові мами після пологів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Туманова Л.Є. Стан молочних залоз під час вагітності та лактаційна функція у жінок з великим інтергенетичним інтервалом / Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць, Н.П. Бадзюк, Н.К. Деменіна, Т.І. Гридина // Перинатологія і педіатрія. Україна. – 2018. – № 2 (74). – С. 26-30.

2. Гаджиева Ф.Р. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита / Ф.Р. Гаджиева // Биомедицина. – 2017. – № 3. – С. 80-86.

3. Каримова Г.Н. Современные подходы к эхографическому мониторингу инволюции матки в послеродовом периоде: влияние на тактику ведения / Г.Н. Каримова, О.В. Еремина, О.Ю. Огай, Ю.В. Бойкова Ю.В., А.И. Гус, Р.Г. Шмаков // Акушерство и гинекология.. – 2016. – № 3. – С. 43-48. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.3.43-48

4. Aslı Ucyig˘it. The postpartum ultrasound scan / Aslı Ucyig˘it and Jemma Johns // Ultrasound. – 2016. – Vol. 24(3). – P. 163–169. DOI: 10.1177/1742271X16653779.

5. Bratchikova O.A. Ultrasound diagnostics of postpartum endometritis (review) / O.A. Bratchikova, M.L. Chekhonatskaya, N.E. Yannaeva // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2014. – № 10(1). – P. 65–69.

6. De Winter J. The value of postpartum ultrasound for the diagnosis of retained products of conception: A systematic review / J. De Winter, H. De Raedemaecker, J. Muys, Y. Jacquemyn // Facts Views Vis Obgyn. – 2017. – Dec; 9(4): p. 207–216.

Наукове періодичне видання

Південноукраїнський медичний науковий журнал

25 (25) січень 2020

Підписано до друку 27.01.2020 р. Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 7,44.
Тираж 300 прим. Зам. 2701-20.

Видавник – ГО «Південна фундація медицини»
65001, м. Одеса, а/с 307
www.medfoundation.od.ua
E-mail: info@medfoundation.od.ua
Телефон: +38 066 555 39 74